

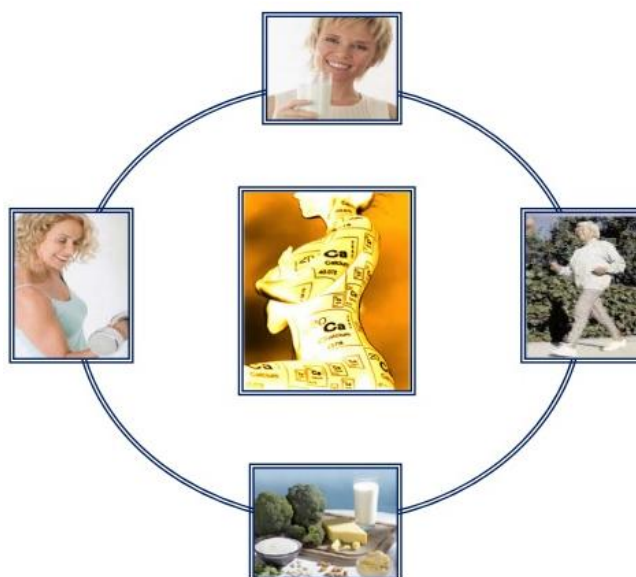


ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ:

Αλλαγές σε καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου μετά από διατροφική παρέμβαση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες



ΑΝΤΩΝΙΟΥ ΙΩΑΝΝΗΣ (Α.Μ. 20802)

Επιβλέπων καθηγητής:

Νομικός Τζώρτζης, Επίκουρος Καθηγητής Βιοχημείας

Τριμελής επιτροπή:

Νομικός Τζώρτζης, Επίκουρος Καθηγητής Βιοχημείας

Μανιός Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Διατροφικής Αγωγής και Αξιολόγησης

Τέντα Ρωξάνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Ανθρώπου

Αθήνα 2013

«Αλλαγές σε καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου μετά από διατροφική παρέμβαση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες»

Αρχικά θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Τζώρτζη Νομικό, για την συνεχή βοήθεια, καθοδήγησή και τις εύστοχες παρατηρήσεις του για την υλοποίηση της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον κ. Ιωάννη Μανιό που μου έδωσε την ευκαιρία να εμπλακώ στην συγκεκριμένη εργασία.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω βαθύτατα τον Σπύρο Κανελλάκη για την πολύτιμη βοήθεια του στην στατιστική ανάλυση αλλά και στην εκπαίδευση που μας παρείχε κατά την διάρκεια των μετρήσεων του follow up.

1.Εισαγωγή	9
1.1 Γαλακτοκομικά προϊόντα	9
1.2 Περιεκτικότητα σε ασβέστιο	9
1.3 Στοιχεία κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων	10
1.4 Η θέση των γαλακτοκομικών προϊόντων στη Δυτική και Μεσογειακή δίαιτα	12
1.5 Σύσταση γάλακτος.....	14
1.5.1 Λιπαρά οξέα.....	14
1.5.2 Πρωτεΐνες.....	15
1.5.3 Βιταμίνες και αντιοξειδωτικά	15
1.5.4 Βιοδραστικά συστατικά γάλακτος	16
2. Καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου	17
2.1 Παχυσαρκία	18
2.2 Υπέρταση.....	19
2.3 Δυσλιπιδαιμία	20
2.4 Ινσουλινοαντίσταση	20
2.5 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.....	21
2.6 Ομοκυστεΐνη.....	21
2.7 Φλεγμονή.....	23
3. Γαλακτοκομικά και καρδιαγγειακός κίνδυνος	24
3.1 Κατανάλωση τυριού και βουτύρου και καρδιαγγειακός κίνδυνος	25

3.2 Άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα και καρδιαγγειακός κίνδυνος	26
3.3 Γαλακτοκομικά και αρτηριακή πίεση	27
3.4 Γαλακτοκομικά προϊόντα και φλεγμονή	29
3.5 Γαλακτοκομικά προϊόντα και διαβήτη τύπου 2	29
3.6 Γαλακτοκομικά προϊόντα και παχυσαρκία/μεταβολικό σύνδρομο	29
3.7 Κατανάλωση γαλακτοκομικών και μεταβολικό σύνδρομο	30
3.8 Γάλα και καρδιαγγειακές επιπτώσεις	32
4. Βιοδραστικά συστατικά γάλακτος και η σχέση τους με τους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου.....	34
4.1 Πρωτεΐνη ορού γάλακτος (whey protein).....	35
4.2 Λίπος γάλακτος.....	36
4.3 Μέταλλα: ασβέστιο, κάλιο και μαγνήσιο	38
4.4 Ασβέστιο.....	38
4.5 Κάλιο	39
4.6 Μαγνήσιο.....	40
4.7 Καζεΐνες.....	40
4.8 Πεπτίδια κατά της παχυσαρκίας	40
4.9 Πεπτίδια με αντιοξειδωτική δράση	40
4.10 Πεπτίδια που προστατεύουν την ενδοθηλιακή λειτουργία.....	40
4.11 Αντιθρομβωτικά πεπτίδια.....	41
4.12 Αντι-υπερτασικά πεπτίδια	42
5. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες-Καρδιαγγειακός Κίνδυνος και επίδραση της διατροφής σε αυτόν.....	43

6. Βιταμίνη D, Βιταμίνη K και η σχέση τους με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο...	45
6.1 Βιταμίνη D και ΚΑΔ κίνδυνος	45
6.2 Σχέση βιταμίνης D με τον διαβήτη τύπου 2 και την έκκριση ινσουλίνης.....	46
6.3 Βιταμίνη D και παχυσαρκία	47
6.4 Βιταμίνη D και φλεγμονή.....	47
6.5 Βιταμίνη D και υπέρταση	47
6.6 Βιταμίνη D και καρδιαγγειακή νόσος	48
7. Βιταμίνη K και καρδιαγγειακός κίνδυνος	50
7.1 Βιταμίνη K1 και κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου	51
7.2 Βιταμίνη K1 και κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου	51
7.3 Βιταμίνη K1 και διαβήτης	51
7.4 Βιταμίνη K1 και διαβήτη τύπου 2.....	51
7.5 Βιταμίνη K2 και καρδιαγγειακός κίνδυνος	51
7.6 Σκοπός	52
8. Μεθοδολογία	53
8.1 Πληθυσμός μελέτης.....	53
8.2 Τυχαιοποίηση	54
8.3 Παρέμβαση	54
8.3.1 Ομάδες παρέμβασης	54
8.3.2 Διαδικασία παρέμβασης.....	54
8.4 Αξιολόγηση της παρέμβασης	56
8.4.1 Αξιολόγηση διαδικασίας.....	56

8.4.2 Αξιολόγηση Επιρροής.....	56
8.4.3 Αξιολόγηση αποτελέσματος	57
9. Αποτελέσματα	60
9.1 Βασικά χαρακτηριστικά πληθυσμού της μελέτης	60
9.2 Επίδραση της παρέμβασης σε καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου	61
9.2.1 Επίδραση παρέμβασης στα διατροφικά χαρακτηριστικά	61
9.2.2 Επίδραση παρέμβασης στα ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά	68
9.2.3 Επίδραση παρέμβασης στην φυσική δραστηριότητα	74
9.2.4 Επίδραση παρέμβασης στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης	75
9.2.5 Επίδραση παρέμβασης στο λιπιδαιμικό προφίλ	78
9.2.6 Επίδραση παρέμβασης στα αιματολογικά χαρακτηριστικά	82
10. Συζήτηση.....	90
11. Συμπεράσματα-Επίλογος.....	98
12. Βιβλιογραφία.....	100

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή-Σκοπός: Αυξανόμενο είναι το ενδιαφέρον του ερευνητικού πεδίου τα τελευταία χρόνια για την μελέτη της επίδρασης των βιταμινών D και K στο καρδιαγγειακό προφίλ των γυναικών που έχουν μπει στην εμμηνόπαυση. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της επίδρασης μιας συνδυασμένης παρέμβασης σε θέματα διατροφής και τρόπου ζωής με την παράλληλη χρήση εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών προϊόντων, που να παρέχουν Βιταμίνη D, ασβέστιο και Βιταμίνη K, σε καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ειδικότεροι στόχοι της μελέτης ήταν η συγκριτική αξιολόγηση της χορήγησης βιταμίνης K1 έναντι βιταμίνης K2 αλλά και βιταμίνης K γενικότερα έναντι της βιταμίνης D μόνο σε δείκτες καρδιομεταβολικού κινδύνου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Μεθοδολογία: Στην μελέτη συμμετείχαν μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 55-70 ετών, οι οποίες τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες παρέμβασης [CAD (n=26) 800mg ασβεστίου + 10μg βιταμίνης D, CADK1 (n=26) 800mg ασβεστίου + 10μg βιταμίνης D + 100μg φυλλοκινόνης και CADK2 (n=24) 800mg ασβεστίου + 10μg βιταμίνης D + 100μg μενανικόνης] και σε μια ομάδα ελέγχου CO (n=39). Οι τρεις ομάδες παρέμβασης συμμετείχαν σε πρόγραμμα διατροφικής συμβουλευτικής ενώ λάμβαναν καθημερινά 2 μερίδες εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών προϊόντων, για 12 μήνες. Αξιολογήθηκαν οι μεταβολές στα διατροφικά, στα ανθρωπομετρικά, στα κλινικά και στα αιματολογικά χαρακτηριστικά, στην φυσική δραστηριότητα, στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης και στο λιπιδαιμικό προφίλ. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε η «Ανάλυση Διακύμανσης» (ANOVA), και η «Ανάλυση Διακύμανσης Πολλαπλών Μετρήσεων» (RMANOVA)

Αποτελέσματα: Σημαντικές αυξήσεις σημειώθηκαν στην πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D, αλλά και στην φυσική δραστηριότητα στις τρεις ομάδες παρέμβασης. Στις ομάδες CADK1 και CADK2 αυξήθηκε σημαντικά η πρόσληψη βιταμίνης K. Όσον αφορά τα ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά σημαντικές αυξήσεις παρατηρήθηκαν στην περιφέρεια μέσης και στην άλιπη μάζα σώματος και στις 4 ομάδες και σημαντική μείωση στο ποσοστό λιπώδους μάζας στις ομάδες CAD και CADK1. Όσον αφορά τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ινσουλίνης στην ομάδα CADK2 και σημαντικές αυξήσεις της γλυκόζης στις ομάδες CAD και CADK2. Όσον αφορά τα αιματολογικά χαρακτηριστικά στην ομάδα CADK1 παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στα επίπεδα των λεμφοκυττάρων, του αιματοκρίτη, της αιμογλοβίνης και των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, στην ομάδα CADK2 σημειώθηκε σημαντική αύξηση του αιματοκρίτη και στην ομάδα CAD σημαντική αύξηση των αιμοπεταλίων. Τέλος στο λιπιδαιμικό προφίλ δεν υπήρξε καμία σημαντική αλλαγή, όπως και στο σωματικό βάρος, στον

Δείκτη Μάζας Σώματος, στο λίπος κορμού, στον δείκτη HOMA-IR και σε κάποια αιματολογικά χαρακτηριστικά.

Συμπεράσματα: Η κατανάλωση εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών προϊόντων φάνηκε να επηρεάζει τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης με ιδιαίτερη προσοχή στην βιταμίνη Κ αλλά και να επηρεάζει ορισμένα ανθρωπομετρικά, κλινικά αλλά και αιματολογικά χαρακτηριστικά. Τέλος μέσα από τη διατροφική συμβουλευτική οι γυναίκες κατάφεραν να αυξήσουν την πρόσληψη των μικροθρεπτικών συστατικών αγγίζοντας την Ημερήσια Συνιστώμενη Πρόσληψη, να αυξήσουν την φυσική τους δραστηριότητα αλλά και ευαισθητοποιήθηκαν γύρω από θέματα υγείας και γενικότερα.

1.Εισαγωγή

1.1 Γαλακτοκομικά προϊόντα

Τα γαλακτοκομικά προϊόντα αποτελούν παραδοσιακά είδη διατροφής σε πολλά μέρη του κόσμου αλλά και σε συγκεκριμένες περιοχές όπως η βόρεια Ευρώπη, όπου το κλίμα είναι κατάλληλο για την παραγωγή γάλακτος [1]. Στις μέρες μας είναι διαθέσιμη μια τεράστια ποικιλία γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων που μπορούν να ικανοποιήσουν τις απαιτήσεις του καταναλωτή σε γεύση, τις απαιτήσεις του ως προς την διατροφή του αλλά και την υγεία του. Για παράδειγμα διατίθενται γαλακτοκομικά προϊόντα με διαφορετική περιεκτικότητα σε λιπαρά, χαμηλής ή μειωμένης περιεκτικότητας σε λακτόζη, εμπλουτισμένα με θρεπτικές ουσίες όπως η βιταμίνη Α, η D και το ασβέστιο, καθώς και προϊόντα με μεγαλύτερη χρονική διάρκεια διατήρησης της ποιότητάς τους. Τα προϊόντα αυτά περιέχουν διαφόρων ειδών γάλατα (μη αρωματισμένα, αρωματισμένα, εβαπορέ, συμπυκνωμένο, συμπυκνωμένο ζαχαρούχο, άπαχο γάλα κ.α.), γαλακτοκομικά προϊόντα όπως γιαούρτι, κεφίρ, βουτυρόγαλα, κρέμες γάλακτος, βούτυρο, παγωτό και τυριά καθώς και άλλα προϊόντα [2].

1.2 Περιεκτικότητα σε ασβέστιο

Η συγκέντρωση ασβεστίου στα γαλακτοκομικά προϊόντα διαφέρει σημαντικά από προϊόν σε προϊόν. Το γιαούρτι αλλά και όλα τα άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα που παράγονται με ζύμωση του γάλακτος από οξυγαλακτικούς μικροοργανισμούς, αποτελούν εξαιρετική πηγή ασβεστίου γιατί περιέχουν το στοιχείο αυτό σε σημαντική αναλογία, αλλά και επειδή εμφανίζουν υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα ασβεστίου από αυτήν του γάλακτος. Επιπλέον, το τυρί αποτελεί για τον άνθρωπο, μια από τις σημαντικότερες πηγές ασβεστίου αφού ποσότητα 100gr μαλακού τυριού καλύπτει το 30-60% των ημερήσιων αναγκών σε ασβέστιο ενός ενήλικου ατόμου, ενώ

ίση ποσότητα σκληρού τυριού τις καλύπτει πλήρως. Ένα ποτήρι γάλα (250ml) περιέχει περίπου 300mg ασβεστίου, ποσότητα ικανή να καλύψει περίπου το 37% των ημερήσιων αναγκών ενός ενήλικου. Στη διατροφή του ανθρώπου ωστόσο χρησιμοποιούνται και άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα όπως το παγωτό, το οποίο περιέχει σημαντική ποσότητα ασβεστίου (100-140mg/100g), που ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του παγωτού. Το βούτυρο είναι το γαλακτοκομικό προϊόν με την μικρότερη περιεκτικότητα σε ασβέστιο (16mg/100g), και δεν θεωρείται σημαντική πηγή αυτού. Η περιεκτικότητα σε ασβέστιο της κρέμας γάλακτος είναι αντιστρόφως ανάλογη της περιεκτικότητάς της σε λίπος. Κρέμα γάλακτος με λιποπεριεκτικότητα 10% και 40% περιέχει περίπου 102 και 64mg ασβεστίου/100g αντιστοίχως. Το βουτυρόγαλα είναι υποπροϊόν που λαμβάνεται κατά την παρασκευή του βουτύρου, και χρησιμοποιείται κυρίως για την παραγωγή οξυγάλακτος. Η περιεκτικότητά του σε ασβέστιο είναι ανάλογη αυτής του γάλακτος (110mg/100g) [3].

1.3 Στοιχεία κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων

Τα Γαλακτοκομικά Προϊόντα παραδοσιακά αποτελούν βασικό είδος διατροφής για τους Έλληνες καταναλωτές. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι η Ελλάδα κατέχει την πρώτη θέση στον κόσμο όσον αφορά την κατά κεφαλήν κατανάλωση τυριού, όπως φαίνεται στον πίνακα 1.1

Πίνακας 1.1 Παγκόσμια Κατά Κεφαλή Κατανάλωση Τυριού (kg/ άτομο) [4], [5]

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Ελλάδα	24,6	25,6	26,4	27,3	28,3		
Γαλλία	24,1	24,5	24,6	24	23,1		
Ιταλία	22,3	22,5	23	22,9	23,1		
Γερμανία	19,7	20	20,2	20,2	20,3		
Η.Π.Α.	14,9	15	15	15,2	14,19	14,28	14,62
Καναδάς	11,6	11,1	11,8	11,8	11,1	11,13	11,06
Πορτογαλία	10	10	10,1	1,2	1,1		
Ισπανία	9,3	9,4	9,1	9,5	9,3		
Ρωσία	2,9	3,7	4,3	4,9	3,9		
Βενεζουέλα	4,5	4,4	4,4	4,4	2,88	2,98	3,03
Βουλγαρία	5,9	3,7	4,1	3,2	3.52	4.77	5.15
Ρουμανία	1,8	1,7	1,5	1,7	1.12	2.6	2.73
Βολιβία	0,8	0,9	0,8	0,8			
Τουρκία	2	1,8	1,6	1,7			
Βραζιλία	0,3	0,3	0,3	0,3	2.54	2.54	2.61
Κίνα	0,2	0,2	0,2	0,2	0.2	0.21	0.21
Αυστραλία	10.57	11.11	11.64	11.66	11.37	10.53	9.5

Η Ελλάδα, η Γαλλία, η Ιταλία και η Γερμανία είναι οι χώρες με τη μεγαλύτερη κατά κεφαλήν κατανάλωση τυριού, ενώ όσον αφορά στις χώρες εκτός Ευρωπαϊκής Ένωσης τη μεγαλύτερη κατά κεφαλήν κατανάλωση τυριού έχουν οι Η.Π.Α.

Όσον αφορά την κατά κεφαλήν παγκόσμια κατανάλωση γάλακτος (πίνακας 1.2), την πρώτη θέση έχει η Βουλγαρία, ενώ ακολουθούν η Αυστραλία, οι Η.Π.Α., η Ρωσία και ο Καναδάς. Η κατά κεφαλήν κατανάλωση γάλακτος στην Ευρωπαϊκή Ένωση είναι 74.55 kg, σημειώνοντας μείωση σε σχέση με το 2001 όταν και παρατηρήθηκε η υψηλότερη κατά κεφαλήν κατανάλωση των τελευταίων οκτώ ετών. Γενικά παρατηρούμε μία μείωση της κατά κεφαλήν κατανάλωσης γάλακτος στις περισσότερες χώρες τα τελευταία χρόνια.

Πίνακας 1.2 Παγκόσμια Κατανάλωση Γάλακτος (Kg/ άτομο) [4]

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Αυστραλία	103.95	104.94	102.06	100.37	100.99	101.41	103.02	103.23	100.3
Βραζιλία	75.03	73.44	72.29	69.7	68.34	68.07	69.22	70.79	70.76
Βουλγαρία	126.75	135.36	135.3	116.31	128.6	130.57	128.02	126.97	127.94
Καναδάς	92.07	91.64	93.13	92.08	90.4	87.25	87.21	86.3	85.29
Κίνα	2.37	2.48	3.19	3.89	5.13	6.23	6.44	6.1	6.31
Ευρωπαϊκή		79.82	80.1	80.27	75.9	76.12	75.11	74.62	74.55
Ινδία	33.66	33.45	32.94	32.63	32.34	32.51	33.26	33.98	35.62
Ρωσία	99.89	98.4	96.49	96.86	98.85	92.51	89.89	90	87.28
ΗΠΑ	96.7	96.59	95.24	94.2	93.86	93.59	93.13	92.53	92.1
Βενεζουέλα	8.17	8.16	8.5	8.36	8.23	8.11	8.47	8.48	8.43

Στους πίνακες 1.3 και 1.4 παρουσιάζονται οι εκτιμήσεις του Ερευνητικού Ινστιτούτου για τα Τρόφιμα και την Αγροτική Πολιτική των Η.Π.Α. σχετικά με τις μελλοντικές κατά κεφαλήν καταναλώσεις των γαλακτοκομικών προϊόντων. Όπως συμπεραίνουμε από τους πίνακες αυτούς, η παγκόσμια κατά κεφαλήν κατανάλωση γάλακτος παραμένει σχετικά σταθερή με μια μικρή αυξητική τάση. Σαφή ανοδική τάση όμως παρουσιάζει η κατά κεφαλήν κατανάλωση τυριών.

Πίνακας 1.3 Εκτιμήσεις για την Εξέλιξη της Παγκόσμιας Κατά Κεφαλήν Κατανάλωσης Τυριού [4]

	(κιλά/ άτομο)									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Αργεντινή	10.91	11.2	11.51	11.82	12.11	12.39	12.67	12.95	13.23	13.53
Αυστραλία	9.41	9.58	9.78	10.02	10.26	10.49	10.72	10.93	11.13	11.33
Βραζιλία	2.64	2.65	2.68	2.69	2.71	2.73	2.75	2.77	2.78	2.8
Καναδάς	10.98	11.03	11.08	11.13	11.17	11.22	11.27	11.31	11.35	11.39
Κίνα	0.22	0.22	0.23	0.23	0.24	0.24	0.25	0.26	0.26	0.26

Ε.Ε.	13.73	13.97	14.21	14.39	14.57	14.75	14.97	15.17	15.38	15.58
Ιαπωνία	1.86	1.88	1.91	1.94	1.97	2	2.03	2.06	2.08	2.11
Ρωσία	4.48	4.62	4.74	4.86	5.01	5.15	5.25	5.35	5.45	5.57
Ελβετία	19.53	19.62	19.7	19.68	19.67	19.67	19.67	19.7	19.72	19.74
Η.Π.Α.	14.76	14.95	15.12	15.31	15.48	15.63	15.77	15.92	16.08	16.2
Βενεζουέλα	3.07	3.08	3.12	3.15	3.15	3.15	3.15	3.2	3.24	3.3

Πίνακας 1.4 Εκτιμήσεις για την Εξέλιξη της Παγκόσμιας κατά Κεφαλήν Κατανάλωσης Γάλακτος [4]

	(κιλά/ άτομο)									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Αργεντινή	48.79	50.05	51.7	53.35	54.97	56.64	58.33	60.06	61.85	63.68
Αυστραλία	99.1	98.96	99.21	99.15	99.11	99.06	99.01	98.92	98.83	98.73
Βραζιλία	71.02	71.84	73.09	74.51	75.6	76.73	77.82	78.83	79.81	80.78
Καναδάς	83.16	82.59	82.04	81.5	80.98	80.48	79.96	79.45	78.95	78.45
Κίνα	6.79	7.31	7.86	8.41	8.98	9.57	10.19	10.85	11.37	11.9
Ε.Ε.	75.49	75.72	75.91	75.82	75.78	75.69	75.74	75.74	75.73	75.68
Ινδία	37.78	38.99	40.16	41.37	41.8	42.24	42.68	43.11	43.54	43.95
Ιαπωνία	36.71	36.92	37.1	37.27	37.44	37.6	37.75	37.89	38.02	38.15
Ρωσία	87.58	88.23	88.46	88.79	89.31	89.8	89.95	90.03	90.13	90.24
Ελβετία	100.24	99.69	99.08	98.29	97.54	96.82	96.15	95.52	94.9	94.24
Η.Π.Α.	90.95	90.44	90.32	90.34	90.19	89.76	89.28	88.84	88.48	88.04
Βενεζουέλα	8.57	8.57	8.62	8.68	8.69	8.67	8.67	8.69	8.72	8.46

1.4 Η θέση των γαλακτοκομικών προϊόντων στη Δυτική και Μεσογειακή δίαιτα

Στη μεσογειακή διατροφή συνήθως περιλαμβάνονται μικρές ποσότητες γαλακτοκομικών προϊόντων τα οποία προέρχονται από διάφορα ζώα όπως αίγες, πρόβατα, βουβάλια, αγελάδες και καμήλες. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα σαν ομάδα καταναλώνονται σε μικρές έως μέτριες ποσότητες. Λόγω της έλλειψης ψύξεως αλλά και επειδή το κλίμα ήταν συχνά ζεστό, το γάλα στις χώρες της Μεσογείου συχνά διατηρούνταν και καταναλωνόταν στην μορφή γιαουρτιού και τυριού από τα παλιά χρόνια. Τα δύο προαναφερθέντα αυτά τρόφιμα αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο ποσοστό της πρόσληψης γαλακτοκομικών προϊόντων στις Μεσογειακές χώρες σε σχέση με τις Ηνωμένες Πολιτείες και την Βόρεια Ευρώπη [6]. Σε αντίθεση με τα τυριά και τα γιαούρτια τα οποία έχουν συνδεθεί με το πιο παραδοσιακό μοντέλο μεσογειακής διατροφής, το γάλα, το βούτυρο και οι κρέμες δεν συνηθίζεται να καταναλώνονται ευρέως στη Μεσογειακή διατροφή. Οι τρέχουσες διατροφικές συστάσεις συνιστούν ημερήσια κατανάλωση δύο με τρεις

μερίδες γαλακτοκομικών προϊόντων κυρίως επειδή είναι οι κύριες πηγές ασβεστίου και υψηλής βιολογικής αξίας πρωτεΐνης [7].

Όσον αφορά τις Δυτικές χώρες, τα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι οι καλύτερες πηγές ασβεστίου. Για παράδειγμα, περίπου τα τρία τέταρτα του ασβεστίου στον εφοδιασμό τροφίμων των ΗΠΑ προέρχεται από τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Ωστόσο, ο πληθυσμός στις Ασιατικές χώρες δεν μπορεί να καταναλώνει τέτοιο όγκο γαλακτοκομικών προϊόντων όπως στις δυτικές χώρες, όχι μόνο λόγω έλλειψης πρόσβασης σε γαλακτοκομικά προϊόντα, αλλά και λόγω του υψηλού ποσοστού δυσανεξίας στη λακτόζη, το οποίο φτάνει από 80% έως 95% [8].

Στον πίνακα 1.5 αναγράφονται οι διατητικές προσλήψεις αναφοράς του 2011 ανά ηλικιακή ομάδα για το ασβέστιο και την Βιταμίνη D.

Πίνακας 1.5: Διατητικές προσλήψεις αναφοράς για ασβέστιο και βιταμίνη D [9]

Life Stage Group	Calcium			Vitamin D		
	Estimated Average Requirement (mg/day)	Recommended Dietary Allowance (mg/day)	Upper Level Intake (mg/day)	Estimated Average Requirement (IU/day)	Recommended Dietary Allowance (IU/day)	Upper Level Intake (IU/day)
Infants 0 to 6 months	*	*	1,000	**	**	1,000
Infants 6 to 12 months	*	*	1,500	**	**	1,500
1-3 years old	500	700	2,500	400	600	2,500
4-8 years old	800	1,000	2,500	400	600	3,000
9-13 years old	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
14-18 years old	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
19-30 years old	800	1,000	2,500	400	600	4,000
31-50 years old	800	1,000	2,500	400	600	4,000
51-70 years old	800	1,000	2,000	400	600	4,000
51-70 year old, females	1,000	1,200	2,000	400	600	4,000
71 + years old	1,000	1,200	2,000	400	800	4,000
14-18 years old, Pregnant/Lactating	1,100	1,300	3,000	400	600	4,000
19-50 years old, Pregnant/Lactating	800	1,000	2,500	400	600	4,000
*For infants, Adequate Intake in 200 mg/day for 0 to 6 months of age and 260mg/day for 6 to 12 months of age						
**For infants, Adequate Intake is 400 IU/day for 0 to 6 months of age and 400 IU/day for 6 to 12 months of age						

1.5 Σύσταση γάλακτος

Το αγελαδινό γάλα περιέχει τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά για την ανάπτυξη και την εξέλιξη του μοσχαριού καθώς αποτελεί πηγή λιπιδίων, πρωτεϊνών, αμινοξέων, βιταμινών και μετάλλων [10]. Η μέση σύσταση του αγελαδινού γάλακτος είναι: νερό 87%, λιπαρά 3,5%, πρωτεΐνες 3,4% (καζεΐνες 2,8%, πρωτεΐνες ορού 0,6%), λακτόζη 4,9% και τέφρα 0,8% [11]. Περιέχει ανοσοσφαιρίνες, ορμόνες, αυξητικούς παράγοντες, κυτταροκίνες, νουκλεοτίδια, πεπτίδια, πολυαμίνες, ένζυμα και άλλα βιοδραστικά πεπτίδια. Τα λιπίδια στο γάλα είναι γαλακτοματοποιημένα σε μορφή σφαιριδίων επικαλυμμένα με μεμβράνες. Οι πρωτεΐνες του γάλακτος βρίσκονται σε κolloειδή μορφή ως μικκύλια. Τα μικκύλια καζεΐνης δημιουργούν κolloειδή συμπλέγματα πρωτεϊνών και αλάτων, κυρίως ασβεστίου. Η λακτόζη και τα περισσότερα μέταλλα είναι σε μορφή διαλύματος. Η σύνθεση του γάλακτος ποικίλει ανάλογα με το στάδιο της γαλουχίας, την ηλικία, τη φυλή, τη διατροφή, το ενεργειακό ισοζύγιο και την κατάσταση υγείας του μαστού. Το πρωτόγαλα διαφέρει σημαντικά από το γάλα. Η πιο σημαντική διαφορά είναι η συγκέντρωση της πρωτεΐνης η οποία μπορεί να είναι στα διπλάσια επίπεδα στο πρωτόγαλα, από ότι αργότερα στην γαλουχία. Συγκεκριμένες πρωτεΐνες του γάλακτος εμπλέκονται στην πρώιμη ανάπτυξη της ανοσολογικής απάντησης, ενώ άλλες λαμβάνουν μέρος στην μη ανοσολογική άμυνα (π.χ. λακτοφερίνη). Το γάλα περιέχει πολλά διαφορετικά είδη λιπαρών οξέων. Όλα τα προαναφερθέντα συστατικά υποστηρίζουν την υψηλή διατροφική αξία του γάλακτος [10].

1.5.1 Λιπαρά οξέα

Κατά μέσο όρο, το γάλα περιέχει περίπου 33g λίπους/l. Τα τριγλυκερίδια, τα οποία αντιπροσωπεύουν περίπου το 95% του κλάσματος των λιπιδίων, αποτελούνται από λιπαρά οξέα διαφορετικού μήκους και κορεσμού. Άλλα λιπίδια του γάλακτος είναι οι διαγλυκερόλες (περίπου 2% του κλάσματος των λιπιδίων), η χοληστερόλη (λιγότερο από 0,5%), τα φωσφολιποειδή (περίπου 1%) και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 0,5% των ολικών λιπιδίων του γάλακτος. Περισσότερο από το ήμισυ των λιπαρών οξέων του γάλακτος είναι κορεσμένα αντιπροσωπεύοντας περίπου 19g/l στο πλήρες γάλα. Το ελαϊκό οξύ (18:1 c9) είναι το μονοακόρεστο λιπαρό οξύ με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στο γάλα (περίπου 8g/l πλήρους γάλακτος). Το λίπος του γάλακτος έχει περίπου 25% ελαϊκού οξέος και έχει μια πολύ υψηλή αναλογία ελαϊκού οξέος/πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Η συγκέντρωση των PUFA

στο γάλα είναι περίπου 2g/l, και τα κύρια πολυακόρεστα λιπαρά οξέα στο γάλα είναι το λινολεϊκό (18:2 ω-6) και το α-λινολενικό (18:3 ω-3) οξύ. Επιπλέον, περιέχει υψηλό ποσοστό βραχέας και μεσαίας αλύσου λιπαρά οξέα. Το αγελαδινό γάλα, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και το βόειο κρέας είναι οι κύριες διατροφικές πηγές του cis 9, trans 11 ισομερών του συζευγμένου λινολεϊκού οξέος (9c, 11t-CLA). Τέλος τα φωσφολιπίδια και τα γλυκοσφιγγολιπίδια αποτελούν περίπου το 1% των ολικών λιπιδίων του γάλακτος [10].

1.5.2 Πρωτεΐνες

Οι πρωτεΐνες του γάλακτος διαχωρίζονται είτε σε καζεΐνες, είτε σε πρωτεΐνες ορού γάλακτος [11]. Το αγελαδινό γάλα περιέχει περίπου 32g πρωτεΐνης/l. Η πρωτεΐνη του γάλακτος είναι υψηλής βιολογικής αξίας, και ως εκ τούτου το γάλα αποτελεί μια καλή πηγή απαραίτητων αμινοξέων. Επιπλέον, το γάλα περιέχει ένα ευρύ φάσμα πρωτεϊνών με βιολογικές δραστηριότητες όπως αυτές με αντιμικροβιακή δράση, εκείνες που βοηθούν στην απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, καθώς επίσης και αυτές που ενεργούν ως αυξητικοί παράγοντες, ορμόνες, ένζυμα, αντισώματα και διεγερτικά του ανοσοποιητικού. Το άζωτο του γάλακτος κατανέμεται μεταξύ των καζεϊνών, των πρωτεϊνών ορού γάλακτος και του μη πρωτεϊνικού αζώτου. Η περιεκτικότητα του γάλακτος σε καζεΐνη αντιπροσωπεύει περίπου το 80% των πρωτεϊνών του γάλακτος. Οι πρωτεΐνες ορού γάλακτος είναι σφαιρικές πρωτεΐνες, που είναι πιο υδατοδιαλυτές από τις καζεΐνες, και τα αρχικά τους κλάσματα είναι η β-λακτογλοβίνη, η α-λακταλβουμίνη, η αλβουμίνη ορού βοοειδών και οι ανοσοσφαιρίνες [10]. Το γάλα είναι ιδιαίτερα πλούσιο σε απαραίτητα αμινοξέα και σε διακλαδισμένης αλύσου αμινοξέα. Η συγκέντρωση της ταυρίνης είναι υψηλή στο μητρικό γάλα και στο πρωτόγαλα από αγελάδες, αλλά σε κανονικό αγελαδινό γάλα δεν είναι υψηλή (περίπου 1mg/l) σε αντίθεση με το κατσικίσιο γάλα που είναι πλούσιο σε ταυρίνη. Τέλος, το φρέσκο γάλα μπορεί να είναι καλή πηγή γλουταθειόνης, γλυκίνης και γλουταμινικού οξέος [10].

1.5.3 Βιταμίνες και αντιοξειδωτικά

Το γάλα περιέχει πολλές βιταμίνες και αντιοξειδωτικά. Τα σημαντικότερα αντιοξειδωτικά στο γάλα είναι το σελήνιο και οι βιταμίνες E και A. Το γάλα επίσης περιέχει ασβέστιο (περίπου 1g/l), ιώδιο, μαγνήσιο (περίπου 100mg/l), ψευδάργυρο, φυλλικό οξύ (50μg/l), ριβοφλαβίνη (1,83mg/l) και βιταμίνη B12 (4,4μg/l). Ωστόσο, η περιεκτικότητα του γάλακτος σε αρκετές βιταμίνες και μέταλλα μπορεί να επηρεαστεί από τη διατροφή της αγελάδας. Το ιώδιο και το σελήνιο είναι δύο παραδείγματα ιχνοστοιχείων τα οποία μπορεί να προστεθούν στις ζωοτροφές και έτσι το γάλα να αποτελέσει πολύ καλή πηγή αυτών των στοιχείων. Τέλος δείγματα από

φυσιολογικούς μαστικούς αδένες έχουν δείξει ότι το γάλα περιέχει αρκετά στελέχη βακτηρίων [10].

Πίνακας 1.6 Θρεπτική σύνθεση ανά 100g παστεριωμένου γάλακτος στην Αγγλία [1]

	<i>Whole milk</i>	<i>Skimmed milk</i>	<i>Semiskimmed milk</i>	<i>Channel Islands milk</i>
Energy (kcal)	66	33	46	78
Energy (kJ)	275	140	195	327
Protein (g)	3.2	3.3	3.3	3.6
Carbohydrate (g)	4.6	4.8	4.8	4.6
Sugars (g)	4.6	4.8	4.8	4.6
Fat (g)	3.9	0.1	1.6	5.1
Saturates (g)	2.4	0.06	1.0	3.3
Monounsaturates (g)	1.1	Trace	0.5	1.3
Polyunsaturates (g)	0.1	Trace	Trace	0.1
Sodium (mg)	55	55	55	54
Dietary fiber (g)	Nil	Nil	Nil	Nil
Vitamin A (μg)	56	1	23	58
Thiamin (mg)	0.04	0.04	0.04	0.04
Riboflavin (mg)	0.17	0.18	0.18	0.19
Niacin (mg)	0.83	0.87	0.87	0.92
Vitamin B ₆ (mg)	0.06	0.06	0.06	0.06
Folic acid (μg)	6	6	6	6
Vitamin B ₁₂ (μg)	0.4	0.4	0.4	0.4
Pantothenic acid (mg)	0.35	0.32	0.32	0.36
Biotin (μg)	1.9	2.0	2.0	1.9
Vitamin C (mg)	1	1	1	1
Vitamin D (μg)	0.03	Trace	0.01	0.03
Vitamin E (mg)	0.09	Trace	0.03	0.11
Calcium (mg)	115	120	118	130
Chloride (mg)	100	100	100	100
Copper (mg)	Trace	Trace	Trace	Trace
Iodine (μg)	15	(15)	(15)	N
Iron (mg)	0.05	0.05	0.05	0.05
Magnesium (mg)	11	12	11	12
Phosphorus (mg)	92	95	95	100
Potassium (mg)	140	150	150	140
Selenium (μg)	1	(1)	(1)	(1)
Zinc (mg)	0.4	0.4	0.4	0.4

N, no reliable information available; values in parentheses, estimated value.

Adapted from Holland *et al.* (1989) *Milk Products and Eggs*. Fourth supplement of McCance and Widdows's *The Composition of Foods*, 4th edn. London: Royal Society of Chemistry/MAFF.

1.5.4 Βιοδραστικά συστατικά γάλακτος

Το γάλα αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως πηγή βιοενεργών συστατικών [12]. Εκτός από τα μάκρο και τα μικρο θρεπτικά συστατικά, το γάλα περιέχει πολλές βιολογικά ενεργές ουσίες όπως οι ανοσοσφαιρίνες, τα ένζυμα, τα αντιμικροβιακά πεπτίδια, οι ολιγοσακχαρίτες, οι ορμόνες, οι κυτταροκίνες και οι αυξητικοί παράγοντες που άρχισαν να μελετούνται στα τέλη του 1980. Η κύρια δομή των πρωτεϊνών του γάλακτος περιέχει κρυπτογραφημένα πεπτίδια με πολλαπλές βιολογικές δραστηριότητες. Αυτά τα πεπτίδια επηρεάζουν άμεσα πολλές βιολογικές

διεργασίες στις οποίες εμπλέκονται γαστρεντερικές, ανοσολογικές, νευρολογικές, ορμονικές και διατροφικές απαντήσεις. Τα βιοενεργά συστατικά του γάλακτος ασκούν πολλές ευνοϊκές επιδράσεις για την ανθρώπινη υγεία και συμβάλλουν στην πρόληψη πολλών ασθενειών, όπως η υπέρταση, οι στεφανιαίες αγγειακές παθήσεις, η παχυσαρκία, η οστεοπόρωση, ο καρκίνος (ειδικά του παχέος εντέρου), και ο διαβήτης τύπου 1 και 2 καθώς και ορισμένες μεταδοτικές ασθένειες [13].

Πίνακας 1.7 Βιοδραστικά συστατικά στο ανθρώπινο γάλα [13]

Components of the immune system	Hormones and growth factors	Lipids and fatty acids	Saccharides
Immunoglobulins (sIgA, IgG, IgM)	pituitary hormones	LCPUFA	oligosaccharides
Lactoferrin	steroid hormones	AA	mucins
Lactoperoxidase	adipokines (leptin)	DHA	lactose
Lysozyme	neuropeptides	EPA	
Lactoadherin	thyroid hormones	CLA	
Cytokines	EGF	cholesterol	
Nucleotides	IGF	MFGM	
Macrophages	NGF		
Neutrophils	TGF		
T-lymphocytes			
Toll-like receptors			

^aArranged according to Donovan (2006); AA – arachidonic acid, CLA – conjugated linoleic acid, DHA – docosahexaenoic acid, EGF – epidermal growth factor, IGF – insulin-like growth factor, LCPUFA – long-chain oligounsaturated fatty acids, MFGM – milk fat globule membrane, NGF – nerve growth factor, TGF – transforming growth factor, EPA – eicosapentaenoic acid.

2. Καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου

Ο όρος “καρδιομεταβολικός κίνδυνος” περιγράφει τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής και/ή μεταβολικής νοσηρότητας που προκύπτει από ένα σύμπλεγμα παραγόντων κινδύνου. Το 2001, η ομάδα ειδικών για την ανίχνευση, αξιολόγηση και θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης του αίματος σε ενήλικες [ATP III του Εθνικού Προγράμματος Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη (NCEP)], προσδιόρισε ένα σύμπλεγμα τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου που προδιαθέτουν τα άτομα σε καρδιαγγειακές και μεταβολικές ασθένειες. Η λίστα του ATP III περιλαμβάνει την αυξημένη αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την κοιλιακή παχυσαρκία και τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Περιλαμβάνει επίσης την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει υψηλά τριγλυκερίδια, ή/και χαμηλή HDL χοληστερόλη. Μαζί, αυτοί οι παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακές και μεταβολικές παθήσεις όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και διαβήτη [14].

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι η κύρια αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και σε πολλά άλλα μέρη του κόσμου. Οι δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την έλλειψη σωματικής άσκησης, την υπέρταση, τα αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης και ένα σύμπλεγμα αλληλένδετων μεταβολικών παραγόντων κινδύνου. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, οι προσπάθειες για την πρόληψη ή τη θεραπεία των καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου έχουν ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των ποσοστών θνησιμότητας από την καρδιαγγειακή νόσο. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς δεν έχουν επιτύχει ικανοποιητικό έλεγχο των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, ακόμη και όταν αυτοί οι παράγοντες έχουν προσδιοριστεί. Επιπλέον, η αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, απειλεί να υπονομεύσει τις βελτιώσεις που έχουν επιτευχθεί για την καρδιαγγειακή νόσο. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου τα δύο τρίτα των ενηλίκων είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και ακόμη και το μέτρια αυξημένο σωματικό βάρος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας. Οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής που προωθούν την απώλεια βάρους, μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και των σχετικών ασθενειών, αλλά είναι δύσκολο να διατηρηθούν από τους ασθενείς για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας έχει επίσης συμβάλλει στην αύξηση άλλων σημαντικών παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 [15].

2.1 Παχυσαρκία

Ο αυξανόμενος επιπολασμός της παχυσαρκίας είναι ένα εθνικό και παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας που απειλεί να μειώσει το προσδόκιμο ζωής σε όλο τον κόσμο. Το υπερβολικό βάρος, ιδιαίτερα η κοιλιακή παχυσαρκία, προκαλεί ή επιδεινώνει άλλους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, όπως την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την ινσουλινοαντίσταση και τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου, με τη σειρά τους, αυξάνουν την πιθανότητα της νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο και συμβάλλουν στην αύξηση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης. Η υπερβολική παχυσαρκία είναι πιθανό να μειώσει το προσδόκιμο ζωής από 5 έως 20 χρόνια [15]. Μια έρευνα των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας (NIH) σε περισσότερους από 500.000 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 50-71 ετών, διαπίστωσε ότι το υπέρβαρο ή παχύσαρκο συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 10 ετών, ακόμη και μεταξύ υγιών ατόμων που δεν είχαν καπνίσει ποτέ [16]. Ο κίνδυνος θανάτου ήταν αυξημένος κατά ένα συντελεστή από 2 έως 3 για εκείνους που ήταν παχύσαρκοι, και κατά περίπου 20% έως 40% μεταξύ εκείνων που ήταν υπέρβαροι. Το

υπέρβαρο και η παχυσαρκία αύξησαν τον κίνδυνο θνησιμότητας για τους άνδρες και τις γυναίκες όλων των φυλετικών και εθνικών ομάδων [16]. Η κοιλιακή παχυσαρκία, όπως μετράται από την περίμετρο της μέσης, επίσης συσχετίστηκε ισχυρά με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, ανεξάρτητα από την ηλικία και τον ΔΜΣ, και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της αυξημένης θνησιμότητας στους άνδρες και στις γυναίκες. Οι στόχοι διαχείρισης της παχυσαρκίας πρέπει να περιλαμβάνουν τη βελτίωση της υγείας και τη μείωση του καρδιομεταβολικού κινδύνου, καθώς και την απώλεια βάρους. Η απώλεια 5% έως 10% του σωματικού βάρους μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και άλλων προβλημάτων υγείας, και είναι πιο επωφελής εάν διατηρηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα [15]. Μια άλλη έρευνα του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας το 2007 (Look AHEAD trial) [17], εξέτασε τις επιπτώσεις της εντατικής παρέμβασης στον τρόπο ζωής που περιλάμβανε τη διατροφή, την σωματική άσκηση και την τροποποίηση συμπεριφοράς σε περισσότερο από 2500 υπέρβαρο ή παχύσαρκα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, και συνέκρινε τα αποτελέσματα με μια παρόμοια ομάδα ατόμων που λάμβαναν μόνο εκπαίδευση και υποστήριξη για τον διαβήτη. Τα αποτελέσματα ενός χρόνου έδειξαν ότι η κλινικά σημαντική απώλεια βάρους, στην ομάδα εντατικής παρέμβασης (8,6% μέση μείωση του σωματικού βάρους), σχετίστηκε με τη βελτίωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου [17].

2.2 Υπέρταση

Η υπέρταση είναι η πιο συχνή ιατρική διάγνωση στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ο αυξανόμενος επιπολασμός της υπέρτασης είναι αποτέλεσμα της αύξησης του αριθμού των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων σε όλο τον κόσμο, καθώς οι περισσότερες αναπτυσσόμενες χώρες υιοθετούν τον δυτικό τρόπο ζωής, τη μειωμένη σωματική δραστηριότητα και την αύξηση κατανάλωσης τροφίμων υψηλών λιπαρών και υψηλής θερμιδικής αξίας. Η αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης είναι ιδιαίτερα ανησυχητική, διότι ακόμα και η ελαφρώς αυξημένη αρτηριακή πίεση συνδέεται με την αύξηση της πιθανότητας εμφράγματος του μυοκαρδίου, καρδιακής ανεπάρκειας, εγκεφαλικού επεισοδίου και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Για τα άτομα μεταξύ 40 και 70 ετών, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου διπλασιάζεται για κάθε 20mm Hg αύξηση στην συστολική αρτηριακή πίεση ή για κάθε 10mm Hg αύξηση στην διαστολική αρτηριακή πίεση. Η υπέρταση είναι επίσης στενά συνδεδεμένη με τον κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, αλλά και με τις μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών επεισοδίων, στεφανιαίας νόσου, περιφερικής αγγειακής νόσου, αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας. Η υπέρταση είναι παρούσα σε περίπου 60% των ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 που

συχνά συνυπάρχει με άλλους παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου, όπως η ινσουλινοαντίσταση, η κοιλιακή παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, η υπερτροφία αριστερής κοιλίας και η χρόνια υποκλινική φλεγμονή. Έχει υπολογιστεί ότι η υπέρταση μπορεί να ευθύνεται για το 75% του προστιθέμενου καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με διαβήτη. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με υπέρταση, μειώνει τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο και τη συχνότητα εμφάνισης ΣΔ τύπου 2. Σε υπερτασικούς ασθενείς με διαβήτη, ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης σε επίπεδα $<130/80\text{mm Hg}$ σε συνδυασμό με επίπεδα $\text{LDL}<100\text{mg/dL}$, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου [15]. Τέλος, έχει υπολογιστεί ότι η μείωση 5mmHg της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς, μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου κατά 16% [18].

2.3 Δυσλιπιδαιμία

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυξάνεται γραμμικά με τα επίπεδα LDL-C και ελαττώνεται με τη μείωση της LDL-C [15]. Μία μετα-ανάλυση, 4 τυχαιοποιημένων μελετών [19], συνέκρινε την επιθετική μείωση των λιπιδίων (μείωση $\geq 50\%$) σε σχέση με μια τυπική μείωση λιπιδίων (μείωση της τάξης περίπου 25% με 30%) και διαπίστωσε σημαντική περαιτέρω μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Οι κατευθυντήριες γραμμές που αναπτύχθηκαν από το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη (National Cholesterol Education Program, NCEP) και της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας, προσδιορίζουν την επιθετική μείωση των αυξημένων επιπέδων της LDL-C , ως την πρώτη προτεραιότητα για την διαχείριση των λιπιδίων σε ασθενείς που έχουν καρδιαγγειακή νόσο ή σε εκείνους που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου [15]. Τέλος, η αύξηση των επιπέδων της HDL-C παραμένει ένας στόχος της τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [15].

2.4 Ινσουλινοαντίσταση

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένας σημαντικός παράγοντας του καρδιομεταβολικού κινδύνου. Η αντίσταση στην ινσουλίνη δεν είναι μόνο η αδυναμία της ινσουλίνης να οδηγεί τη γλυκόζη στα κύτταρα, αλλά πρόκειται για ένα πιο θεμελιώδες πρόβλημα που εξακολουθεί να είναι ελάχιστα κατανοητό [14]. Περίπου το 50% των παχύσαρκων ατόμων εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και αυτό ορίζεται ως ελαττωματική διάθεση της γλυκόζης μέσω της ινσουλίνης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται ότι είναι μια σημαντική αιτία του διαβήτη, της καρδιαγγειακής νόσου και άλλων εκδηλώσεων του μεταβολικού συνδρόμου. Κλινικά, η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να προσδιοριστεί με τη γλυκόζη νηστείας του πλάσματος (FPG), ή με την από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG), ορίζεται ως η γλυκόζη νηστείας πλάσματος από 100 έως 125mg/dL (5,6 έως 6,9

mmol/L). Η διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (IGT), ορίζεται ως μια 2-ωρη τιμή της γλυκόζης πλάσματος από 140 έως 199 mg/dL (7,8 έως 11,0 mmol/L). Τόσο η IFG όσο και η IGT, αναφέρονται ως προ-διαβήτης και συνδέονται με μια σημαντική αύξηση της πιθανότητας εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου και διαβήτη μελλοντικά [15].

2.5 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Περισσότερα από 170 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως έχουν ΣΔ τύπου 2, και ο επιπολασμός του αναμένεται να διπλασιαστεί στα επόμενα 25 χρόνια. Αν και η θεραπεία του διαβήτη εστιάζεται γενικά στον κίνδυνο μικροαγγειακών επιπλοκών, η μακροαγγειακή νόσος είναι επίσης μια σημαντική επιπλοκή του ΣΔ τύπου 2 [15]. Δύο πρόσφατες αναλύσεις των δεδομένων από τη μελέτη Framingham Heart Study έδειξαν ότι ο ΣΔ τύπου 2 μειώνει το προσδόκιμο ζωής, και ότι ο διαβήτης ευθύνεται για έναν αυξανόμενο αριθμό κρουσμάτων καρδιαγγειακής νόσου στις Ηνωμένες Πολιτείες [20] [21]. Επιπλέον, στην μελέτη από τον Franco και συν. εξετάστηκε η επίπτωση του ΣΔ τύπου 2 στο προσδόκιμο ζωής σε άτομα άνω των 50 ετών. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο διαβήτης σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, θνησιμότητα που σχετίζεται με την καρδιαγγειακή νόσο, καθώς και με θνησιμότητα από τον διαβήτη ανεξάρτητα της καρδιαγγειακής νόσου [20]. Τέλος, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 έχουν δύο έως τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου από τους μη διαβητικούς [22].

2.6 Ομοκυστεΐνη

Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης μπορεί να ευθύνονται για τα αρτηριακά ισχαιμικά επεισόδια, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή περιφερική αγγειακή νόσο. Σύμφωνα με το American Heart Association (AHA), οι συνήθεις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης είναι μεταξύ 5 και 15 $\mu\text{mol/L}$, τα ενδιάμεσα επίπεδα ομοκυστεΐνης στον ορό κυμαίνονται μεταξύ 31 και 100 $\mu\text{mol/L}$, και οι σοβαρά αυξημένες συγκεντρώσεις είναι $>100 \mu\text{mol/L}$. Όμως μια περιοχή από ελαφρά θετικές τιμές περιλαμβάνεται μεταξύ 15 και 31 $\mu\text{mol/L}$. Στην πραγματικότητα, τα επίπεδα ομοκυστεΐνης που κυκλοφορούν στο ορό και κυμαίνονται σε επίπεδα $>15 \mu\text{mol/L}$ αλλά $<30 \mu\text{mol/L}$, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης αθηροθρομβωτικών εγκεφαλο-αγγειακών, στεφανιαίων και περιφερικών αγγειακών παθήσεων [23].

Το 1976 προτάθηκε, πρώτα από τον Wilcken, η σύνδεση μεταξύ των επιπέδων της ομοκυστεΐνης και της χρόνιας καρδιακής νόσου [24], και το 1991 ο Clarke και συν. απέδειξαν σε μια μελέτη ασθενών μαρτύρων ότι η σχέση ομοκυστεΐνης και στεφανιαίας νόσου ήταν ανεξάρτητη από τους

κλασικούς παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η χοληστερίνη και η αρτηριακή πίεση [25]. Τα αποτελέσματα αυτά στη συνέχεια αναπαράχθηκαν από αρκετές μελέτες ασθενών μαρτύρων, και η πρώτη μετα-ανάλυση αυτών των μελετών από τον Boushey και συν. έδειξε ότι το υψηλότερο επίπεδο ομοκυστεΐνης κατά 5 μmol/L συσχετίστηκε με υψηλότερη πιθανότητα εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου κατά 60% (Σχετικός λόγος (OR)=1,6) [26]. Επιπλέον, ο Wald και συν. αξιολόγησαν 20 προοπτικές μελέτες και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μείωση των συγκεντρώσεων της ομοκυστεΐνης κατά 3 μmol/L, μείωσε τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας κατά 16% και του εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 24%. Επίσης, διαπίστωσαν ότι για κάθε 5 μmol/L αύξηση της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης στον ορό, αυξήθηκε ο κίνδυνος ισχαιμικής καρδιοπάθειας κατά 20% έως 30% [27]. Μια δεύτερη μετα-ανάλυση, 18 αναδρομικών και 12 προοπτικών μελετών, διαπίστωσε ότι μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης συσχετίστηκε με 11% χαμηλότερο κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας και 19% χαμηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου [28].

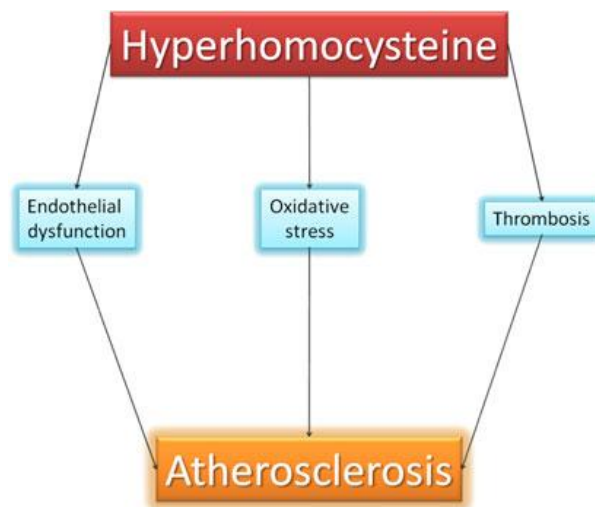
Πίνακας 2.1: Σύνοψη των κύριων ευρημάτων των μελετών παρατήρησης για την ομοκυστεΐνη και τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου(CHD) [29]

Year of Publication	Author	No. of CHD cases	Main findings for CHD risk
1976	Wilcken	25	Identified association of tHcy with CHD
1991	Clarke	60	tHcy association with CHD identified as being independent of other risk factors
1995	Boushey	2,458	5 μmol/L lower tHcy→60% lower CHD risk in retrospective studies
1998	Danesh and Lewington	3,740	5 μmol/L lower tHcy→30% lower CHD risk in prospective studies
2002	Homocysteine Studies Collaboration	5,073	25% lower usual tHcy→10% lower CHD risk in prospective studies

tHcy total homocysteine

Όσον αφορά τις αγγειακές βλάβες, η ομοκυστεΐνη μπορεί να προκαλέσει πολλές επιπτώσεις μειώνοντας την βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου και διεγείροντας την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Η υπερ-ομοκυστεϊναιμία προκαλεί μείωση της ακτίνας των αγγείων με την πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος [23]. Επιπρόσθετα, ο Hassan και συν. έδειξαν ότι η υπερομοκυστεϊναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εγκεφαλική νόσο των μικρών αγγείων, ενεργώντας στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία οδηγεί σε αθηροσκλήρωση (καθώς και το οξειδωτικό στρες και η θρόμβωση) [30], όπως απεικονίζεται στην εικόνα 2.1 παρακάτω.

Εικόνα 2.1: Κλασικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην αθηροσκλήρωση από μια κατάσταση υπερομοκυστεϊναιμίας [23]



Τέλος, πειραματικές και κλινικές μελέτες κατά την τελευταία δεκαετία έχουν αποδείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο και θρομβοεμβολή. Η υπερομοκυστεϊναιμία συνδέεται επίσης με την αθηροσκλήρωση μέσα από την άμεση επίδραση της ομοκυστεΐνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, με την αλληλεπίδραση της ομοκυστεΐνης και των παραγόντων πήξης, ή/και με την προώθηση της οξείδωσης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) μέσω της ομοκυστεΐνης [31].

2.7 Φλεγμονή

Η φλεγμονή είναι στενά συνδεδεμένη με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, και στην πραγματικότητα όταν προστίθεται σε άλλους παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου μπορεί να λειτουργήσει συνεργιστικά [14]. Η φλεγμονή εμφανίζεται στο αγγειακό σύστημα ως απάντηση στον τραυματισμό και στην υπεροξείδωση των λιπιδίων. Οι διάφοροι παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, ο διαβήτης και το κάπνισμα, ενισχύονται από τις βλαβερές συνέπειες της οξειδωμένης LDL χοληστερόλης, εγκαινιάζοντας μια χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση, το αποτέλεσμα της οποίας είναι η δημιουργία μια πλάκας ευάλωτης σε ρήξη και θρόμβωση. Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει μια ισχυρή σχέση μεταξύ των δεικτών της φλεγμονής και του κινδύνου για μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια. Η φλεγμονή παίζει ρόλο σε όλα τα στάδια της αθηροθρόμβωσης, που είναι η βασική αιτία περίπου του 80% των

αιφνιδίων θανάτων εξαιτίας καρδιακού επεισοδίου. Η CRP είναι μια αντίδραση οξείας φάσης που έχει αποδειχθεί με προοπτικές μελέτες κοορτής σε όλο τον κόσμο ότι είναι ένας αξιόπιστος δείκτης μέτρησης της φλεγμονής, και αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη για την εκδήλωση εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου. Παρόλο που τα επίπεδα της CRP μπορεί να αυξηθούν έως και 1000 φορές στην αντιμετώπιση μεγάλων λοιμώξεων ή τραυμάτων, μπορούν να παραμείνουν σταθερά για μεγάλο χρονικό διάστημα όταν μετριοούνται σε ασυμπτωματικούς ενήλικες, στους οποίους η CRP στα υψηλά φυσιολογικά της όρια έχει βρεθεί ότι είναι ένας ισχυρός, ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάντα [32]. Για παράδειγμα, στη μελέτη Honolulu Heart, οι πιθανότητες εμφράγματος του μυοκαρδίου αυξήθηκαν όχι μόνο τα πρώτα χρόνια της παρακολούθησης, αλλά και τα επόμενα 20 χρόνια μετά την περίοδο παρακολούθησης [33]. Έτσι η φλεγμονή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αθηροσκληρωτική διαδικασία και η αξιολόγηση της CRP παρέχει μια μέθοδο για την εξακρίβωση αυτού του κινδύνου αρκετά νωρίς στη διάρκεια της ζωής [33].

Τα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) συμβάλλει στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι διαθέσιμα από έξι μεγάλες προοπτικές μελέτες. Αυτές είναι η Physician's Health Study (PHS), η Women's Health Study (WHS), η Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), η Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) στις Ηνωμένες Πολιτείες, και δύο μελέτες στην Ευρώπη (η MONICA/KORA Augsburg Study και η AGES-Reykjavik Study) [34].

Σαν σύνοψη, η φλεγμονή διαδραματίζει ένα κρίσιμο ρόλο στην καρδιαγγειακή νόσο και τα αυξημένα επίπεδα της CRP σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, ακόμη και εν απουσία της υπερλιπιδαιμίας [32].

3. Γαλακτοκομικά και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Παρά τις προόδους στον τομέα της πρόληψης και θεραπείας, η καρδιαγγειακή νόσος εξακολουθεί να αποτελεί τη μεγαλύτερη αιτία θανάτου στην Ευρώπη. Η καρδιαγγειακή νόσος ήταν η αιτία για το 52% των συνολικών θανάτων στην Ευρώπη το 2005. Ήδη, το κόστος της καρδιαγγειακής νόσου στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) ανέρχεται στα 200 δις. ευρώ ετησίως και κυρίως το κόστος, ανά άτομο, στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι ήδη υψηλότερο από το μέσο όρο της ΕΕ. Η αυξανόμενη επιβάρυνση της παχυσαρκίας και η αύξηση του ορίου ηλικίας των πληθυσμών θα αυξήσουν τον κίνδυνο και το κόστος της καρδιαγγειακής νόσου. Συμπεραίνουμε

ότι η διατροφή, ένας σημαντικός μεσολαβητής της καρδιαγγειακής νόσου, θα πρέπει να διαδραματίζει ολοένα και σημαντικότερο ρόλο [35].

Σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, η κατανάλωση γαλακτοκομικών υψηλών σε λιπαρά έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, σε αντίθεση με την πρόσληψη γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά [36]. Οι δίαιτες που περιέχουν γαλακτοκομικά λίπη θεωρείται ότι συμβάλλουν στην καρδιαγγειακή νόσο/στεφανιαία νόσο κατά κύριο λόγο με την αύξηση της πρόσληψης των κορεσμένων λιπαρών και ως εκ τούτου, πολλοί οργανισμοί συνιστούν την αποφυγή τροφίμων πλουσίων σε λιπαρά ως μέρος μιας υγιεινής διατροφής. Το σκεπτικό για τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης γαλακτοκομικού λίπους και καρδιαγγειακής νόσου είναι ότι τα κορεσμένα λίπη αυξάνουν τα επίπεδα της χοληστερόλης του πλάσματος, η οποία με την σειρά της συνδέεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [37]. Οι τρέχουσες συστάσεις από τις υγειονομικές αρχές και τις κυβερνήσεις για κατανάλωση γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά, αντί για πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα, υποστηρίχθηκαν από τα στοιχεία που δημοσιεύτηκαν το 1999 από τη Nurses Health Study, καθώς αυτή ήταν η μοναδική μελέτη που εξέτασε γαλακτοκομικά προϊόντα με υψηλά λιπαρά σε αντίθεση με χαμηλά λιπαρά [38]. Σε αυτή τη μεγάλη μελέτη ο δείκτης κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων με υψηλά λιπαρά σε αντίθεση με τα χαμηλά, συσχετίστηκε θετικά με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, αν και ξεχωριστές αναλύσεις κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων με υψηλά ή χαμηλά λιπαρά δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με τη στεφανιαία νόσο [38].

3.1 Κατανάλωση τυριού και βουτύρου και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Έχουν διεξαχθεί και έρευνες όπου η κατανάλωση τυριού και βουτύρου εξετάστηκαν ως προάγγελοι της αγγειακής νόσου. Πρόσφατη μεταανάλυση τριών μελετών κοορτής έδειξε ότι η συνολική σχέση μεταξύ της κατανάλωσης βουτύρου και αγγειακών επεισοδίων δεν ήταν στατιστικά σημαντική [39]. Σε μια άλλη μελέτη κοορτής, 832 άνδρες παρακολούθηθηκαν για 21 χρόνια. Υπήρχαν 267 περιστατικά στεφανιαίας νόσου και οι μελετητές επεσήμαναν ότι η πρόσληψη βουτύρου δεν προέβλεψε τα περιστατικά στεφανιαίας νόσου [40]. Έχουν αναφερθεί πολλές μελέτες ασθενών-μαρτύρων για το βούτυρο και την αγγειακή νόσο. Σε μια μελέτη, συγκρίθηκαν οι δίαιτες από 106 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου με τις δίαιτες από 105 ασθενείς της ομάδας ελέγχου, και βρέθηκε σχετικός λόγος ίσος με 2,8 για έμφραγμα ο οποίος αναφερόταν στο βούτυρο και στην μαργαρίνη [41]. Σε μια άλλη μελέτη σε γυναίκες, φάνηκε ότι ο κίνδυνος οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου συνδέθηκε άμεσα με την συχνότητα κατανάλωσης βουτύρου με σχετικό λόγο ίσο με 2,3, προσαρμοσμένο μόνο για την ηλικία [42]. Σε μια μελέτη ασθενών με διαβήτη, 144 ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο συγκρίθηκαν

με 288 ασθενείς της ομάδας ελέγχου και η κατανάλωση βουτύρου σχετίστηκε σημαντικά με την περιφερική αρτηριακή νόσο (OR =2,6) [43].

Τα αποδεικτικά στοιχεία για το τυρί και την αγγειακή νόσο είναι επίσης περιορισμένα. Σε μια αναφορά που βασίστηκε στις 85.764 γυναίκες της Nurses Health Study στις ΗΠΑ, αναφέρθηκε ότι η αντίστροφη σχέση που παρατηρήθηκε για το εγκεφαλικό επεισόδιο με το ασβέστιο των γαλακτοκομικών δεν περιορίστηκε μόνο στο γάλα, αλλά παρατηρήθηκε και για το ασβέστιο που βρίσκεται στο σκληρό τυρί [44]. Τέλος, σε μια ευρεία ανασκόπηση των μελετών της κατανάλωσης τυριού, ο Tholstrup αναφέρθηκε στην ουδέτερη επίδραση των τυριών στη στεφανιαία νόσο [45].

Μια σειρά από μελέτες βασιζόμενες σε αναδρομικές συγκρίσεις ελέγχου εξέτασαν την κατανάλωση τυριού και της αγγειακής νόσου. Η σύγκριση διαιτών από 106 ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και από 105 άτομα της ομάδας ελέγχου έδωσε σχετικό λόγο για το τυρί και το γιαούρτι ίσο με 0,42 [41]. Μια άλλη ελεγχόμενη μελέτη 111 ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου και 107 ασθενών της ομάδας ελέγχου, έδειξε σχετικό λόγο ίσο με 0,34 στο υψηλότερο τεταρτημόριο για την κατανάλωση τυριού [46]. Σε άλλες μελέτες ασθενών-μαρτύρων ο σχετικός λόγος για την κατανάλωση τυριού ήταν 0,77 [47] και 1,0 [42]. Τέλος, ο Ciccagone και συν. ανέφεραν έναν σχετικό λόγο ίσο με 0,61 για την κατανάλωση τυριού σε 144 διαβητικούς ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο, σε σύγκριση με 288 διαβητικούς ασθενείς της ομάδας ελέγχου [43].

3.2 Άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Στοιχεία σχετικά με άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι λιγοστά. Στην αναφορά της Nurses Health Study στις ΗΠΑ, ο Iso και συν. σχολίασαν ότι η αντίστροφη σχέση που βρέθηκε για το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και το ασβέστιο των γαλακτοκομικών προϊόντων δεν περιοριζόταν μόνο στο γάλα, αλλά αποδείχθηκε και για το ασβέστιο που περιέχεται στο γιαούρτι και το παγωτό [44]. Επιπλέον, ο Tavani και συν. ανέφεραν ότι ο σχετικός λόγος για το γιαούρτι σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων βασιζόμενη σε 507 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ήταν 0,55 (0,32-0,95) [47]. Ο Biong και συν. βασιζόμενοι σε μια μελέτη 111 ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου και 107 ασθενών της ομάδας ελέγχου εκτίμησαν ότι ο σχετικός λόγος για το παγωτό ήταν 0,99 (p=0,21, μη στατιστικά σημαντικό) [46]. Τέλος, σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων με 432 διαβητικούς ασθενείς, η κατανάλωση κρέμας δεν φάνηκε να έχει προστατευτικό ρόλο για την περιφερική αγγειακή νόσο [OR=2,79 (0,93-8,35)] [43].

3.3 Γαλακτοκομικά και αρτηριακή πίεση

Η σχέση μεταξύ της αυξημένης αρτηριακής πίεσης και του κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου είναι αδιαμφισβήτητη. Αρκετές μεγάλες κλινικές δοκιμές έχουν αποδείξει ότι μειώνοντας την αρτηριακή πίεση με τη χρήση διαφόρων φαρμακολογικών παραγόντων, μειώνεται σημαντικά η εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στους περισσότερους ασθενείς. Υπάρχουν επίσης στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η διατροφή μπορεί να είναι σημαντικός παράγοντας για την πρόληψη της υψηλής αρτηριακής πίεσης [36]. Πριν χρόνια στην πρώτη έρευνα του National Health and Nutrition Examination (NHANES I) με 10.000 συμμετέχοντες, φάνηκε ότι η χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων συνδέθηκε με υψηλή συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης [48]. Επιπλέον, σε μια προοπτική μελέτη 28.886 γυναικών στις Η.Π.Α. ηλικίας ≥ 45 χρονών που παρακολούθηθηκαν πάνω από 10 χρόνια, φάνηκε ότι η υψηλή πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων με χαμηλά λιπαρά, σχετίστηκε με σημαντική μείωση, της τάξης του 11%, του κινδύνου εμφάνισης υπέρτασης και σαν συμπέρασμα προτάθηκε ότι τα υψηλά σε λιπαρά και τα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα επηρεάζουν διαφορετικά την αρτηριακή πίεση και, ως εκ τούτου, τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου [49]. Επιπλέον, στη μελέτη DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension), η διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά και χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα (συνδυαστική δίαιτα), μείωσε τη συστολική αρτηριακή πίεση κατά 5mmHg περισσότερο και τη διαστολική πίεση κατά 3,0mmHg περισσότερο από τη δίαιτα ελέγχου [50]. Επιπλέον, η μελέτη DASH έδειξε ότι η διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα (συνδυαστική δίαιτα) , μείωσε την αρτηριακή πίεση τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε υπερτασικά άτομα, περισσότερο από ότι μια διατροφή που περιείχε φρούτα και λαχανικά ή από την δίαιτα της ομάδας ελέγχου [50]. Περίπου το 50% της τιμής σε αυτές τις μειώσεις θα μπορούσε να αποδοθεί στα γαλακτοκομικά προϊόντα. Έχει υπολογισθεί ότι σε ολόκληρο τον πληθυσμό μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης με το μέγεθος που παρατηρήθηκε στη δίαιτα DASH μπορεί να οδηγήσει στον περιορισμό της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου κατά περίπου 15% και του εγκεφαλικού επεισοδίου κατά περίπου 27% [50].

Πιο πρόσφατα στοιχεία έδειξαν ότι γενικά η αυξημένη κατανάλωση γάλακτος/ γαλακτοκομικών προϊόντων οδηγεί στην μείωση της αρτηριακής πίεσης ειδικότερα σε υπερτασικά άτομα. Τα αποτελέσματα από τις συγχρονικές μελέτες έδειξαν ότι σε όλες τις περιπτώσεις, εκτός από μία, η αυξημένη κατανάλωση τουλάχιστον ενός γαλακτοκομικού προϊόντος σχετίστηκε με τη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης αν και η επίδραση στην διαστολική πίεση παρατηρήθηκε

μόνο σε οκτώ μελέτες. Μια μελέτη συνέκρινε τα αποτελέσματα του γάλακτος, του γιαουρτιού και του τυριού και έδειξε ότι ενώ το γάλα και το γιαούρτι σχετίζονταν σημαντικά ($P < 0.05$) με μειωμένη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, το τυρί συνδεόταν με σημαντική ($P < 0.05$) αύξηση και στις δύο πιέσεις. Από τις οκτώ προοπτικές μελέτες, δύο δεν έδειξαν καμία επίδραση των πλήρη ή ημιαποβουτυρωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων στην αρτηριακή πίεση αν και σε μία από τις μελέτες δεν υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία για την κατανάλωση γαλακτοκομικών. Τέσσερις από τις προοπτικές μελέτες ανέλυσαν την επίδραση των χαμηλών σε αντίθεση με τα υψηλής περιεκτικότητας λιπαρών γαλακτοκομικά προϊόντα και σε κάθε περίπτωση, η αυξημένη κατανάλωση γάλακτος ή χαμηλών σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα μείωσαν την αρτηριακή πίεση ή τον κίνδυνο υπέρτασης, ενώ τα γαλακτοκομικά υψηλά σε λιπαρά δεν έδειξαν τέτοια επίδραση [35].

Πίνακας 3.1 Περίληψη των αποτελεσμάτων από πέντε προοπτικές μελέτες για τα οφέλη του γάλακτος και των μειωμένων σε λιπαρά προϊόντων [35]

Study	Dairy food	Outcome measure	Results	P for trend
Alonso <i>et al.</i>	Low fat	Hypertension risk	HR* = 0.46 (0.26, 0.84)	0.02
	Full fat		HR = 1.37 (0.77, 2.42)	0.44
	All dairy		HR = 0.75 (0.45, 1.27)	0.12
Steffen <i>et al.</i>	All dairy	Incidence of raised blood pressure	HR = 0.85 (0.67, 1.08)	0.06
	Milk		HR = 0.85 (0.70, 1.08)	0.03
Toledo <i>et al.</i>	Low fat	SBP/DBP	Inverse association with SBP not DPB	0.01 (SBP)
	Full fat		No association with SBP or DPB	0.09 (DBP)
Wang <i>et al.</i>	Low fat	Hypertension risk	RR† = 0.89 (0.82, 0.96)	0.001
	High fat		RR = 0.97 (0.90, 1.04)	0.17
Engberink <i>et al.</i>	Low fat	Hypertension risk‡	HR = 0.69 (0.56, 0.86)	0.003
	High fat		HR = 1.02 (0.80, 1.29)	0.77
	Milk/milk products		HR = 0.79 (0.63, 0.99)	0.009
	Cheese/products		HR = 0.95 (0.75, 1.21)	0.60

HR, hazard ratio; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; RR, relative risk.
 *HR (95% CI), highest intake v. lowest.
 †RR (95% CI), highest intake v. lowest.
 ‡Data after 2 years.

Τέλος, έχουν αξιολογηθεί οι μηχανισμοί σύμφωνα με τους οποίους το γάλα/γαλακτοκομικά προϊόντα μπορούν να επηρεάσουν την αρτηριακή πίεση. Σε γενικές γραμμές φαίνεται να υπάρχουν τουλάχιστον δύο μηχανισμοί που εμπλέκονται. Η αυξημένη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψη Ca και βιταμίνης K, τα οποία και τα δύο έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την αγγειοσύσπαση και βελτιώνουν την αρτηριακή δυσκαμψία [35].

3.4 Γαλακτοκομικά προϊόντα και φλεγμονή

Η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες αναγνωρίζονται ολοένα και περισσότερο ως βασικοί αιτιολογικοί παράγοντες στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακής νόσου [37]. Σύμφωνα με μια έρευνα των Zemel MB και Sun X τα αποτελέσματα, μετά από 24 εβδομάδες διατροφής υψηλής σε γαλακτοκομικά προϊόντα, ισοθερμιδικής αλλά και υποθερμιδικής διατροφής, σε υπέρβαρους άνδρες και γυναίκες, οδήγησαν σε κλινικά σημαντική μείωση στο πλάσμα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (11 και 29% αντίστοιχα ανάλογα με τον τύπο δίαιτας) και σε αύξηση στις συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης του πλάσματος (8 και 18% αντίστοιχα) [51]. Αυτά τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι διατροφικά συστατικά όπως το ασβέστιο, οι πρωτεΐνες, τα πεπτίδια που ελευθερώνουν, και τα φωσφολιπίδια που συνδέονται με το λίπος του γάλακτος, ίσως μπορούν να καταστείλουν το οξειδωτικό και φλεγμονώδες στρες στον λιπώδη ιστό. Τόνισαν επίσης ότι τα γαλακτοκομικά προϊόντα μπορούν να τροποποιήσουν την κυκλοφορία της C αντιδρώσας πρωτεΐνης και τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης, ανεξάρτητα από τις αλλαγές στο σωματικό βάρος. Τέλος, ο βαθμός στον οποίο οι μηχανισμοί αυτοί είναι δυνατό να συμβάλλουν στις προφανείς καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες των γαλακτοκομικών προϊόντων για την ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου, πρέπει να μελετηθεί πιο διεξοδικά [37].

3.5 Γαλακτοκομικά προϊόντα και διαβήτης τύπου 2

Οι μελέτες παρατήρησης δείχνουν μια σχετικά σταθερή συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D, ή των χαμηλών επιπέδων ασβεστίου, ή της χαμηλής πρόσληψης γαλακτοκομικών και του διαβήτη τύπου 2. Μια πρόσφατη ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών έδειξε ότι ο επιπολασμός του διαβήτη τύπου 2, ήταν 64% χαμηλότερος μεταξύ των μη μαύρων για την υψηλότερη, έναντι της χαμηλότερης πρόσληψης βιταμίνης D. Αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης D και ασβεστίου για τον διαβήτη τύπου 2 έχει επίσης παρατηρηθεί. Πιο συγκεκριμένα, η υψηλότερη σε σχέση με την χαμηλότερη πρόσληψη βιταμίνης D και ασβεστίου έχει συνδεθεί με μια μείωση κατά 18% στο διαβήτη τύπου 2, ενώ η υψηλότερη σε σχέση με την χαμηλότερη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 κατά 14%. Ωστόσο, είναι γενικά αποδεκτό ότι απαιτούνται περισσότερα δεδομένα, ιδιαίτερα από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, για την ποσοτικοποίηση της αποτελεσματικότητας των γαλακτοκομικών προϊόντων στη διαμόρφωση του κινδύνου για διαβήτη τύπου 2 [37].

3.6 Γαλακτοκομικά προϊόντα και παχυσαρκία/μεταβολικό σύνδρομο

Το ασβέστιο των γαλακτοκομικών θεωρείται ότι προάγει την απώλεια βάρους και διευκολύνει την διαχείριση του βάρους [52]. Ο Zemel και συν. έδειξαν ότι το ασβέστιο, καθώς και τα

συμπληρώματα γαλακτοκομικών προϊόντων, μπορούν να επιταχύνουν την απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια διαιτητικού περιορισμού σε παχύσαρκα άτομα που χαρακτηρίζονται από χαμηλή έως πολύ χαμηλή κατανάλωση ασβεστίου [53]. Δεδομένα από τη μελέτη NHANES (1999-2004) βασισμένα σε δείγμα 4519 ατόμων για το μεταβολικό σύνδρομο και 14618 για την παχυσαρκία, έχουν δείξει σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης πλήρους γάλακτος, γιαουρτιού, ασβεστίου, μαγνησίου και των μεταβολικών διαταραχών [54]. Συγκεκριμένα, ο σχετικός λόγος για μια ακόμα μερίδα γιαουρτιού και 100mg μαγνησίου καθημερινά ήταν 0,40 για το μεταβολικό σύνδρομο και 0,83 για την παχυσαρκία. Το αντίθετο βρέθηκε για την πρόσληψη τυριού, γάλακτος χαμηλό σε λιπαρά και φωσφόρου [54]. Επιπλέον, μια μελέτη με δείγμα 827 ενήλικων (18-74 χρονών) από την Τεχεράνη έδειξε ότι τα άτομα στο υψηλότερο τεταρτημόριο της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων είχαν σημαντικά χαμηλότερες πιθανότητες να έχουν αυξημένη περιφέρεια μέσης (OR 0.63), υπέρτασης (OR 0.71), και μεταβολικού συνδρόμου (OR 0.69) [55]. Η σχέση μεταξύ ασβεστίου, γαλακτοκομικών προϊόντων και του μεταβολικού συνδρόμου έχει επίσης παρατηρηθεί σε μία μελέτη με 10.000 γυναίκες που συμμετείχαν στην Women's Health Study [56]. Στην μελέτη CARDIA που συμμετείχαν 3.157 ενήλικες ηλικίας 18-30 ετών, η ημερήσια κατανάλωση 5 μερίδων γαλακτοκομικών προϊόντων (5 μερίδες/ημέρα) σε αντίθεση με 1,5μερίδες/ημέρα συσχετίστηκε με 70% μείωση του κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο σε μια περίοδο 10 ετών [57]. Τέλος, σε έναν ηλικιωμένο πληθυσμό στην Ολλανδία, η αύξηση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων δεν έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο σωματικό βάρος ή με ένα πιο ευνοϊκό προφίλ των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο, εκτός από μια μικρή συσχέτιση με μείωση της αρτηριακής πίεσης [58].

3.7 Κατανάλωση γαλακτοκομικών και μεταβολικό σύνδρομο

Αποτελέσματα από συγχρονικές μελέτες

Από τις 10 συγχρονικές μελέτες, οι πέντε βρήκαν αντίστροφη σχέση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και της πρόσληψης γάλακτος, γάλακτος και τυριού, του γάλακτος, του τυριού και του γιαουρτιού, και συνολικά του γάλακτος, των γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά, των γαλακτοκομικών υψηλών σε λιπαρά, και των συνολικών γαλακτοκομικών. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι Αμερικανοί ενήλικες με μεταβολικό σύνδρομο κατανάλωναν σημαντικά μικρότερη ποσότητα γαλακτοκομικών χαμηλά σε λιπαρά, αλλά περισσότερα γαλακτοκομικά υψηλά σε λιπαρά από εκείνους χωρίς μεταβολικό σύνδρομο. Μία μείωση του κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο παρατηρήθηκε σε Βρετανίδες γυναίκες που έπιναν γάλα σε σχέση με αυτές που δεν έπιναν. Η συσχέτιση αυτή παρέμεινε σημαντική όταν άτομα που έπιναν πλήρες

γάλα αποκλείστηκαν από τις αναλύσεις. Δύο μελέτες δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης γαλακτοκομικών προϊόντων και του μεταβολικού συνδρόμου. Συνολικά τα γαλακτοκομικά αύξησαν τον κίνδυνο για μεταβολικό σύνδρομο μόνο στους άντρες, αλλά όταν μεμονωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα αναλύθηκαν, το μεταβολικό σύνδρομο ήταν αντίστροφα συσχετισμένο με την πρόσληψη γιαουρτιού και θετικά συσχετισμένο με την πρόσληψη τυριού [59].

Αποτελέσματα από προοπτικές μελέτες

Χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου με υψηλότερη πρόσληψη γάλακτος, τυριού, γιαουρτιού και παγωτού βρέθηκε στη μελέτη Atherosclerosis Risk in Communities [60] το οποίο υποστηρίζεται και από την μελέτη Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ο Pereira και συν. ανέφεραν ότι η πρόσληψη γαλακτοκομικών (γάλα, τυρί, ξινή και κανονική κρέμα γάλακτος, βούτυρο, γιαούρτι και επιδόρπια) συσχετίστηκε αντίστροφα με το μεταβολικό σύνδρομο σε νεαρούς ενήλικες που ήταν υπέρβαροι κατά την έναρξη, αλλά δεν υπήρχε καμία σχέση σε ενήλικες οι οποίοι δεν ήταν υπέρβαροι. Επιπρόσθετα, οι πιθανότητες εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου σε υπέρβαρα άτομα μειώθηκαν σημαντικά με την αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης οποιουδήποτε γαλακτοκομικού προϊόντος [57]. Τέλος, η Hoorn Study δεν βρήκε καμία συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων (γάλα, τυρί, γιαούρτι, επιδόρπια γάλακτος) και του κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και ξεχωριστές αναλύσεις για γαλακτοκομικά χαμηλής και υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δεν έδειξαν καμία σχέση με τη σύσταση σώματος ή τον μεταβολισμό [58].

Στον πίνακα 3.2 απεικονίζονται οι περιγραφές των 10 συγχρονικών μελετών και των 3 προοπτικών μελετών για το μεταβολικό σύνδρομο και την κατανάλωση γαλακτοκομικών που αναφέρθηκαν προηγουμένως.

Πίνακας 3.2: Περιγραφή μελετών που αναφέρουν συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων και του μεταβολικού συνδρόμου [59]

Study	Cohort FUD (prospective)	Age (year)*	Sex	n	Exclusion criteria	Quality score, /16†
Cross-sectional						
Azadbakht <i>et al.</i>	TLGS, Tehran	18–74	M/F	827	CVD, diabetes, stroke, energy intakes deemed too low or high	14
Ruidavets <i>et al.</i>	MONICA, France	45–64	M	912	Analyses repeated excluding subjects with high levels of physical activity, hypertension, dyslipidemia, current smokers, energy intake deemed too low	13
Snijder <i>et al.</i>	Hoom Study, Netherlands	50–75	M/F	1896	Analyses repeated excluding subjects with known diabetes, CVD, taking lipid-lowering or antihypertensive medications	13
Beydoun <i>et al.</i>	NHANES, USA	>18	M/F	4519	Nil	13
Yoo <i>et al.</i>	Bogalusa Heart Study, USA	19–38	M/F	1181	Energy intakes deemed too low or high	12.5
Shin <i>et al.</i>	Recruited from a Cancer screening centre, Korea	>30	M	5337	Cancer, type 2 diabetes, myocardial infarction, heart attack, cerebral infarction	12.5
Liu <i>et al.</i>	WHS, female health professionals, USA	>45	F	10 066	CVD, cancer, diabetes, never used postmenopausal hormones	11
Mennen <i>et al.</i>	DESIR, recruited from 10 Health Centres, France	30–64	M/F	4976	Diabetes; analyses repeated excluding subjects with known CVD, hypertension, hyperlipidaemia	9.5
Lawlor <i>et al.</i>	British Women's Heart and Health Study, UK	60–79	F	4024	Type 1 diabetes	9.5
Elwood <i>et al.</i>	Caerphilly Cohort, UK FUD: 20 years	45–59	M	2375	Analyses repeated excluding full fat milk drinkers Diabetes at baseline	7.5
Prospective						
Pereira <i>et al.</i>	CARDIA, USA FUD: 10 years	18–30	M/F	3157	Energy intakes deemed too low or high, pregnant at baseline or within 180 days of year 10 follow-up, medications that affect blood lipids, MetS at baseline	13.5
Lutsey <i>et al.</i>	ARIC, USA FUD: 9 years	45–64	M/F	9514	MetS or CVD at baseline, energy intakes deemed too low or high	13
Snijder <i>et al.</i>	Hoom Study, Netherlands FUD: 6.4 years	50–75	M/F	1124	MetS at baseline	10.5

*Age is at baseline for prospective studies.

†Quality score was calculated on 16 criteria based on the reporting of the study design and method, study attrition, measurement of dairy intake, measurement of MetS, and statistical analysis.

ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities; CARDIA, Coronary Artery Risk Development in Young Adults; CVD, cardiovascular disease; DESIR, Data from a Epidemiological Study on Insulin Resistance Syndrome; F, female; FUD, follow-up duration; M, male; MetS, metabolic syndrome; MONICA, Monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey; TLGS, Tehran Lipid and Glucose Study; WHS, Women's Health Study.

3.8 Γάλα και καρδιαγγειακές επιπτώσεις

Η μετα-ανάλυση όλων των διαθέσιμων στοιχείων σχετικά με την κατανάλωση γάλακτος και ισχαιμικής καρδιοπάθειας δείχνει ότι υπάρχει μία μικρή αλλά αξιόλογη μείωση του σχετικού κινδύνου (RR) της ισχαιμικής καρδιοπάθειας (RR 0.92; 95% CI 0.80, 0.99) σε άτομα που πίνουν περισσότερο γάλα. Τα στοιχεία για την κατανάλωση γάλακτος και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου είναι επίσης αξιοσημείωτα και προτείνουν μία μείωση τόσο στο ισχαιμικό (RR 0.79; 95% CI 0.68, 0.91) όσο και στο αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (RR 0.75; 95% CI 0.60, 0.94) σε άτομα με την μεγαλύτερη κατανάλωση γάλακτος [35]. Ο Elwood και συν. εξέτασαν επίσης, την επίδραση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων στον σχετικό κίνδυνο για την αγγειακή νόσο. Στις περισσότερες μελέτες το είδος του γάλακτος (πλήρες,

ημιαποβουτυρωμένο κλπ.) δεν προσδιοριζόταν, και καθώς πολλές μελέτες διήρκησαν μεγάλα χρονικά διαστήματα, ίσως να υπήρχε μετατόπιση από το πλήρες στο ημιαποβουτυρωμένο γάλα με το πέρασμα του χρόνου. Μερικές μελέτες προσδιόρισαν το είδος γάλακτος, αλλά τα στοιχεία δεν ήταν αρκετά ισχυρά ώστε να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα σχετικά με τα συγκριτικά πλεονεκτήματα πλήρους, σε αντίθεση με το ημιαποβουτυρωμένο γάλα ή τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Επίσης, οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν τεταρτημόρια ή πεμπτημόρια της κατανομής των προσλήψεων, ενώ άλλες προσδιόρισαν την πρόσληψη σε ποτήρια και άλλες απλά αποδέχθηκαν τον αριθμό των μερίδων κατανάλωσης γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων. Έτσι, διάφορες μελέτες όρισαν σαν “υψηλή πρόσληψη” την κατανάλωση 568ml ή περισσότερο την ημέρα, άλλες δύο ή περισσότερα ποτήρια την ημέρα, ενώ σε μια μελέτη που βασίστηκε στη ζύγιση των προσλαμβανόμενων μερίδων, η μέση ημερήσια κατανάλωση γάλακτος σε άτομα που παρουσίασαν μείωση στην αγγειακή νόσο και τον διαβήτη ήταν περισσότερο από 190ml [39].

Ο πίνακας 3.3 συνοψίζει τα συνολικά αποτελέσματα της μελέτης του Elwood και συν. και περιλαμβάνει δεδομένα σχετικά με το διαβήτη τύπου 2. Αν και οι αναλύσεις περιλαμβάνουν μελέτες που αφορούν μια σειρά γαλακτοκομικών προϊόντων, η συντριπτική πλειοψηφία αφορά το γάλα και είναι δυνατόν τα αποτελέσματα να ερμηνευθούν ως αποτέλεσμα της κατανάλωσης γάλακτος [35].

Πίνακας 3.3: Περίληψη της μετα-ανάλυσης των προοπτικών μελετών από την κατανάλωση γάλακτος/γαλακτοκομικών προϊόντων και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και διαβήτη τύπου 2 [35].

Outcome	Number of studies	Number of subject-years (millions)	Number of events	Heterogeneity between studies	Adjusted RR (95% CI)
IHD	17	4.3	16212	NS	0.92 (0.80, 0.99)
Thrombo-embolic stroke	11	8.4	9725	Significant	0.79 (0.68, 0.91)
Haemorrhagic stroke	5	0.36	5946	Significant	0.75 (0.60, 0.94)
Sub-arachnoid stroke	3	0.96	484	Significant	0.65 (0.32, 1.31)
Type 2 diabetes	5	1.7	2270	NS	0.85 (0.75, 0.96)

RR, relative risk; NS, not significant.

Άλλες αναφερόμενες μετα-αναλύσεις περιλαμβάνουν εκείνες του Gibson και συν., οι οποίοι μετά από ανάλυση 12 μελετών κοορτής κατέληξαν ότι δεν υπήρχαν αξιόπιστα ευρήματα για να

υποστηρίζουν την άποψη ότι η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου [61]. Ο Mente και συν. ανέφεραν ότι το γάλα δεν έχει σημαντική συσχέτιση με τη στεφανιαία νόσο (RR 0.91; 95% CI 0.73, 1.00) [62], και ο Soedamah-Muntu και συν. οι οποίοι ανέλυσαν 17 προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι η κατανάλωση γάλακτος δεν συνδέεται με τη συνολική θνησιμότητα και μπορεί να σχετίζεται αντίστροφα με το συνολικό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου [63].

Η ανάλυση των δεδομένων από προοπτικές μελέτες, παρέχει ισχυρές ενδείξεις ότι οι καταναλωτές μεγάλων ποσοτήτων γάλακτος ή γαλακτοκομικών προϊόντων είναι σίγουρο ότι δεν διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου από τα άτομα που καταναλώνουν χαμηλή ποσότητα γαλακτοκομικών και πράγματι μπορεί να υπάρξει μια μικρή, αλλά ωφέλιμη, μείωση του κινδύνου αγγειακής νόσου από την αυξημένη κατανάλωση [35]. Ουσιαστικά όμως, όλες οι προοπτικές μελέτες που αναφέρθηκαν αφορούν ενήλικες και δεν υπάρχουν πολλές πληροφορίες σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις από την κατανάλωση γάλακτος/γαλακτοκομικών προϊόντων από τα παιδιά. Μια μελέτη που ξεκίνησε το 1937, και δημοσιεύτηκε πρόσφατα, το 2009, παρουσίασε τα αποτελέσματα της 61 ετών παρακολούθησης 4999 παιδιών στην Αγγλία και στην Σκωτία. Οι αιτίες θανάτου, που καταγράφηκαν από το 1948, έδειξαν ότι μια διατροφή πλούσια σε γαλακτοκομικά προϊόντα στην παιδική ηλικία δεν οδήγησε σε μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο. Στην πραγματικότητα, η θνησιμότητα ήταν σημαντικά μικρότερη σε παιδιά με υψηλή κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων. Η πρόσληψη ασβεστίου κατά την παιδική ηλικία ήταν αντιστρόφως ανάλογη προς τη θνησιμότητα από εγκεφαλικό επεισόδιο, αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική η συσχέτιση με τον θάνατο από ισχαιμική καρδιοπάθεια [35].

4. Βιοδραστικά συστατικά γάλακτος και η σχέση τους με τους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου.

Τα βιοδραστικά πεπτίδια του γάλακτος μπορεί να είναι ενσωματωμένα ,τόσο στην καζεΐνη (α-, β-, και γ-καζεΐνη), όσο και στις πρωτεΐνες ορού γάλακτος (β-λακτοφλοβουλίνη, α-λακταλβουμίνη, λακτοφερρίνη, ανοσοσφαιρίνες κ.α.) και μπορούν να απελευθερωθούν από την ενζυματική υδρόλυση (κατά τη διάρκεια της πέψης στο γαστρεντερικό σύστημα ή κατά την επεξεργασία των τροφίμων), ή από τις ζυμώσεις. Αρκετά βιοενεργά πεπτίδια έχουν εντοπιστεί σε ένα ευρύ φάσμα πρωτεϊνικών τροφίμων όπως το αυγό, το ψάρι, το κρέας, τα δημητριακά και

η σόγια. Στο γάλα όμως και στα γαλακτοκομικά προϊόντα περιέχονται οι καλύτερες πρόδρομες ουσίες βιοδραστικών πεπτιδίων και έχουν μελετηθεί σε μεγαλύτερο βαθμό [18].

4.1 Πρωτεΐνη ορού γάλακτος (whey protein)

Η συνολική πρωτεΐνη του γάλακτος αποτελείται κυρίως από καζεΐνη και πρωτεΐνη ορού γάλακτος, οι οποίες αποτελούν περίπου το 80% και 20% του συνολικού κλάσματος πρωτεΐνης αντίστοιχα. Η πρωτεΐνη γάλακτος, ιδιαίτερα η πρωτεΐνη ορού γάλακτος, έχει συσχετιστεί με τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει θετικά τη σύσταση του σώματος, όταν συνοδεύεται από συστηματική άσκηση αντιστάσεων, ή ως μέρος ενός προγράμματος διαχείρισης βάρους μέσω της επίδρασής της στο αίσθημα κορεσμού και τη διατήρηση της άλιπης μάζας σώματος με την απώλεια βάρους [64]. Οι πρωτεΐνες ορού γάλακτος περιέχουν ACE ανασταλτικά πεπτίδια (ανασταλτικά πεπτίδια του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης) . Η αναστολή του ACE (μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης) από πρωτεΐνες ορού γάλακτος μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ενδογενούς παραγωγής λίπους , το οποίο έχει συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (TG), ολικής χοληστερόλης (TC) και LDL χοληστερόλης, αλλά δεν επηρεάζει την HDL χοληστερόλη [64].

Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τις επιπτώσεις των πρωτεϊνών του ορού γάλακτος σε σύγκριση με την καζεΐνη και τη γλυκόζη, οι πρωτεΐνες του ορού γάλακτος αποδείχθηκε ότι μειώνουν τα τριγλυκερίδια νηστείας κατά 13% από την έναρξη και κατά 22% συγκριτικά με την ομάδα της γλυκόζης εντός 6 εβδομάδων από την συμπλήρωση της μελέτης, με αυτή τη διαφορά να παραμένει για 12 εβδομάδες [65]. Σε μερικές, αλλά όχι σε όλες τις κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους, έχει αποδειχθεί ότι η κατανάλωση ορού γάλακτος μειώνει την πίεση του αίματος [64]. Ο Kawase και συν. έδειξαν, ότι η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης επιτεύχθηκε μετά από χορήγηση εμπλουτισμένου γάλακτος με πρωτεΐνες ορού γάλακτος το οποίο καταναλωνόταν δύο φορές την ημέρα από μια ομάδα υγιών ανδρών για ένα διάστημα 8 εβδομάδων [66]. Σε αντίθεση, η κατανάλωση ενός γάλακτος με προσθήκη πεπτιδίων ορού γάλακτος που καταναλωνόταν μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες, δεν μείωσε την αρτηριακή πίεση σε μια ομάδα από ήπια υπερτασικούς άνδρες και γυναίκες [67]. Ο Fluegel και συν. κατέγραψαν μια μείωση στη συστολική και διαστολική πίεση, καθώς και στη μέση αρτηριακή πίεση, σε μία ομάδα νέων προ-υπερτασικών και υπερτασικών πρώτου σταδίου ανδρών και γυναικών, μετά από χορήγηση πρωτεΐνης ορού γάλακτος για 6 εβδομάδες [68]. Μια άλλη έρευνα διαπίστωσε ότι χορήγηση 54g/d ορού γάλακτος και καζεΐνης για 12 εβδομάδες, μείωσε τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με την αρχική τιμή, με μόνο

τη διαστολική πίεση να διαφέρει σημαντικά από την ομάδα ελέγχου [69]. Επειδή δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ του ορού γάλακτος και της καζεΐνης, είναι πιθανόν ότι μια υψηλότερη πρωτεϊνική δίαιτα οδήγησε σε αυτή την ευεργετική επίδραση. Πράγματι, μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της αρτηριακής πίεσης και της εκτιμώμενης πρόσληψης πρωτεΐνης έχει αποδειχθεί σε μελέτες πληθυσμού [70] [71] [72]. Σε κλινικές μελέτες, η πρόσληψη αυξημένων πρωτεϊνών και μειωμένων υδατανθράκων έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά την αρτηριακή πίεση [73] [74] [75] [76]. Είναι επίσης πιθανό ότι υπάρχει ένα μοναδικό πλεονέκτημα στις πρωτεΐνες του γάλακτος, επειδή η καζεΐνη έχει αποδειχθεί ότι είναι πηγή των ανασταλτικών πεπτιδίων του ACE, γνωστά ως καζοκινίνες (casokinins) [77].

Ο ορός του γάλακτος είναι μια ταχέως αφομοιωμένη πρωτεΐνη που προάγει την υψηλότερη συγκέντρωση των αμινοξέων στο πλάσμα μετά από ένα γεύμα, αρκετή από την οποία μπορεί να διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης [64]. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει την ικανότητα του ορού γάλακτος στην ενίσχυση της μεταγευματικής γλυκαιμικής απόκρισης [78] [79] [80] [81] [82] [83], η οποία πρόσφατα απέκτησε μεγαλύτερη σημασία από κλινικής άποψης για τη διαχείριση του διαβήτη λόγω της υψηλής συσχέτισής της με την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη [84]. Ο Frid και συν. εξέτασαν την επίδραση της πρωτεΐνης ορού γάλακτος (που είχε προστεθεί στο πρωινό και στα μεσημεριανά γεύματα), σε σύγκριση με αντίστοιχα γεύματα χωρίς προσθήκη πρωτεΐνης ορού γάλακτος σε μια ομάδα ασθενών με διαβήτη τύπου 2 [79]. Βρέθηκε ότι η κατανάλωση του ορού γάλακτος με τα γεύματα οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερα μεταγευματικά επίπεδα ινσουλίνης, σε σύγκριση με την κατανάλωση γευμάτων χωρίς την προσθήκη ορού γάλακτος. Επιπλέον, η γλυκόζη στο αίμα ήταν σημαντικά μειωμένη και οι αποκρίσεις του γλυκοζοεξαρτώμενου ινσουλινοτροπικού πεπτιδίου ήταν σημαντικά υψηλότερες με τον ορό γάλακτος [79]. Μια μελέτη από τον Pal και συν. έδειξε όφελος με την μακροπρόθεσμη κατανάλωση της πρωτεΐνης ορού γάλακτος [65]. Σε αυτή την έρευνα, χορηγήθηκε πρωτεΐνη ορού γάλακτος δύο φορές ημερησίως για 12 εβδομάδες και οδήγησε σε σημαντική μείωση της ινσουλίνης νηστείας σε μια ομάδα υπέρβαρων και παχύσαρκων ενηλίκων [65].

4.2 Λίπος γάλακτος

Το πλήρες αγελαδινό γάλα περιέχει περίπου 34g λίπους ανά λίτρο, το οποίο περισσότερο από το μισό αποτελείται από κορεσμένα λιπαρά οξέα. Η μεγαλύτερη ποσότητα των κορεσμένων λιπαρών οξέων στο λίπος του γάλακτος είναι το παλμιτικό (16:0), το στεατικό (18:0) και το μυριστικό (14:0) οξύ, τα οποία αποτελούν περίπου το 44%, 18% και 15% των συνολικών κορεσμένων λιπαρών οξέων του γάλακτος αντίστοιχα [64]. Έχει αποδειχθεί ότι το λίπος του

γάλακτος αυξάνει την HDL χοληστερόλη στον ορό, που βοηθά να διατηρηθεί η αναλογία HDL/TC η οποία είναι αντιστρόφως ανάλογη με την καρδιαγγειακή νόσο. Η αναλογία αυτή έχει θεωρηθεί ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης της καρδιαγγειακής νόσου ακόμα και από τα επίπεδα λιποπρωτεϊνών και ολικής χοληστερόλης ξεχωριστά [64].

Περίπου το 25% του λίπους του γάλακτος αποτελείται από ελαϊκό οξύ (MUFA cis 9-18:1), που είναι το δεύτερο πιο άφθονο λιπαρό οξύ στο λίπος του γάλακτος. Η κατανάλωση των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFA) έχει αποδειχθεί ότι έχει προστατευτική επίδραση στους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το καρδιομεταβολικό σύνδρομο. Επιπλέον, τα MUFA επιδρούν ευεργετικά στην αναλογία HDL/TC σε σύγκριση με τα κορεσμένα λιπαρά οξέα και τους υδατάνθρακες. Δίαιτες πλούσιες σε MUFA έχουν παρόμοιες επιπτώσεις στα λιπίδια ορού και στο λιποπρωτεϊνικό προφίλ σε σχέση με τις δίαιτες πλούσιες σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), αλλά τα MUFA έχουν την τάση να μειώνουν λιγότερο τα τριγλυκερίδια και να αυξάνουν περισσότερο την HDL. Επιπρόσθετα, πρόσφατες αναφορές από επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πρόσληψη MUFA κυρίως από ελαϊκό οξύ, σχετίστηκε με ουδέτερες ή ευεργετικές επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση [64]. Σε μια έρευνα το 2011 φάνηκε ότι η πρόσληψη ελαϊκού οξέος μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στην κεντρική παχυσαρκία [85]. Στην ίδια έρευνα εξετάστηκε και μία άλλη ευεργετική ιδιότητα των MUFA η οποία είναι η ικανότητα τους να ρυθμίζουν την γλυκαιμική απόκριση και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Αναφέρθηκε ότι τα MUFA, κυρίως το ελαϊκό οξύ, είχαν ουδέτερη ή ευεργετική επίδραση στην γλυκαιμική απόκριση ή στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, όταν χορηγήθηκαν σε ποσοστό περίπου 20% της συνολικής πρόσληψης λίπους [85]. Παράλληλα, μια πρόσφατη μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι η παρουσία ενός άλλου MUFA στο λίπος του γάλακτος, το τρανς-παλμιτελαϊκό οξύ, σχετίστηκε με βελτίωση της μεταβολικής υγείας [86]. Σε μια προοπτική μελέτη 3700 ασθενών, το τρανς-παλμιτελαϊκό οξύ συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα HDL, με χαμηλότερα επίπεδα τριακυλογλυκερολών, με χαμηλότερα επίπεδα αναλογίας TC/HDL, με χαμηλότερη αντίσταση στην ινσουλίνη και με μικρότερη περίμετρο μέσης και ΔΜΣ [86]. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η υψηλότερη πρόσληψη τρανς-παλμιτελαϊκού οξέος σχετίστηκε με 62% μικρότερη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη σε αντίθεση με την χαμηλότερη πρόσληψη [86].

Ένα άλλο συστατικό που περιέχει το λίπος του γάλακτος είναι το συζευγμένο λινολεϊκό οξύ (CLA). Περισσότερα από 20 διαφορετικά ισομερή του CLA είναι παρόντα σε λιπαρές ουσίες, με το ρουμερικό οξύ (cis-9, trans-11 18:2) να είναι το πιο διαδεδομένο [64]. Πολλές μελέτες σε ζώϊκά μοντέλα έχουν δείξει ευεργετικά αποτελέσματα του ρουμερικού οξέος στα λιπίδια του

πλάσματος και των λιποπρωτεϊνών, όπως αυξημένα επίπεδα HDL και μειωμένα επίπεδα LDL, TC και TG [64]. Ο πιθανός μηχανισμός με τον οποίο το ρουμερικό οξύ ρυθμίζει τα λιπίδια του πλάσματος έχει υποθεθεί ότι γίνεται μέσω της αναστολής των ηπατικών μεταγραφικών παραγόντων που ενεργοποιούν τα γονίδια που εμπλέκονται στην λιπογένεση. Ωστόσο, οι επιδράσεις του ρουμερικού οξέος στο λιπιδαιμικό προφίλ ανθρώπων δεν είναι επιβεβαιωμένες όπως στους ζώικους οργανισμούς [64].

4.3 Μέταλλα: ασβέστιο, κάλιο και μαγνήσιο

Τα γαλακτοκομικά συνεισφέρουν το 50% του ασβεστίου και περισσότερο από 10% του μαγνησίου και του καλίου στην Αμερικάνικη διατροφή, με το γάλα να είναι η κύρια πηγή ασβεστίου, καλίου και μαγνησίου στη διατροφή των Αμερικανών ηλικίας 2 ετών και άνω. Τα τρία αυτά μέταλλα εμπλέκονται στην ρύθμιση διαφόρων συμπτωμάτων του καρδιομεταβολικού συνδρόμου [64].

4.4 Ασβέστιο

Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν δείξει επανειλημμένα θετικά [87] [88] [89] [90] ή ουδέτερα [91] [92] [93] αποτελέσματα από τα συμπληρώματα ασβεστίου στα λιπίδια του πλάσματος. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη των Lorenzen και Astrup, φάνηκε ότι οι υψηλές ποσότητες ασβεστίου στη διατροφή μείωσαν την ολική χοληστερόλη (TC) και την LDL [94]. Επιπλέον, οι υψηλές σε ασβέστιο δίαιτες μείωσαν την αναλογία TC/HDL και αύξησαν την αναλογία HDL/LDL, συγκριτικά με την διατροφή χαμηλή σε ασβέστιο [94]. Παρομοίως, σε άλλη ελεγχόμενη μελέτη, οι συμμετέχοντες που κατανάλωναν 2200mg ασβεστίου την ημέρα από εμπλουτισμένα τρόφιμα για 10 ημέρες, παρουσίασαν μείωση της TC και της LDL και δεν υπήρχε καμία επίδραση στην HDL σε σύγκριση με τη συνήθη διατροφή τους [88]. Ο Shahkhalili και συν. έδειξαν ότι κατανάλωση σοκολάτας εμπλουτισμένη με 900mg ασβεστίου για 2 εβδομάδες οδήγησε σε αυξημένη έκκριση του παλμιτικού και του στεαρικού οξέος, και μείωση της LDL κατά 15%, ενώ στην HDL δεν παρουσιάστηκε καμία αλλαγή [90]. Σε αντίθεση με τα παραπάνω αποτελέσματα, ο Karanja και συν. έδειξαν ότι η αύξηση της κατανάλωσης ασβεστίου (1500mg/d) μέσω της διατροφής ή με συμπληρώματα σε άνδρες και γυναίκες δεν είχε καμία επίδραση στα λιπίδια ορού σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [92]. Όμως αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στο ότι πριν την έναρξη της παρέμβασης ο πληθυσμός της μελέτης είχε επαρκή κατανάλωση ασβεστίου (800mg/d) [92].

Αρκετές είναι και οι έρευνες που υποστηρίζουν πιθανές θετικές επιπτώσεις του ασβεστίου στο σωματικό βάρος και το σωματικό λίπος [95] [96]. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει

επανελημμένως ότι η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου οδήγησε σε αυξημένη έκκριση λίπους στα περιττώματα των ζώων [95] αλλά και σε αυξημένη έκκριση χολικών οξέων [97]. Στους ανθρώπους, τα αποτελέσματα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου οδηγεί σε αυξημένη απέκκριση λίπους μέσω των κοπράνων και ενεργειακή κατανάλωση [95]. Μελέτες παρατήρησης δείχνουν επίσης ότι η πρόσληψη ασβεστίου μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό του λίπους στα λιποκύτταρα. Συγκεκριμένα, η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου καταστέλλει την παραγωγή της 1,25-διυδροξυχοληκαλσιφερόλης, η οποία οδηγεί σε μείωση των ενδοκυττάρων επιπέδων ασβεστίου στα λιποκύτταρα, μειώνοντας έτσι τη σύνθεση λιπαρών οξέων και αυξάνοντας την λιπολυτική δραστηριότητα [98]. Επιπλέον, πολυάριθμες μελέτες παρατήρησης έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ των γαλακτοκομικών προϊόντων και/ή της πρόσληψης ασβεστίου και του σωματικού βάρους, με την πλειοψηφία αυτών να αναφέρει αντίστροφη σχέση [95] [96]. Σε μια μετα-ανάλυση κλινικών μελετών που είχε σκοπό να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων ασβεστίου στην μείωση του σωματικού βάρους σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, διαπιστώθηκε ότι τα συμπληρώματα ασβεστίου, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οδήγησαν σε σημαντικές μειώσεις του βάρους σε υπέρβαρους ενήλικες [99]. Ομοίως, ο Dougkas και συν. αξιολόγησε τα αποδεικτικά στοιχεία από μελέτες παρατήρησης και μελέτες παρέμβασης που έχουν εξετάσει την σχέση μεταξύ των γαλακτοκομικών προϊόντων της πρόσληψης ασβεστίου και της παχυσαρκίας. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η αύξηση της πρόσληψης ασβεστίου από 400 σε 1200mg ανά ημέρα συσχετίστηκε με μείωση του ΔΜΣ της τάξης του 1,1Kg/m² [100].

4.5 Κάλιο

Το διαιτητικό κάλιο μειώνει επίσης την αρτηριακή πίεση με μια σειρά μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής των φλεγμονωδών εκδηλώσεων σε αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, της μείωσης της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, καθώς και της μειωμένης νεφρικής αγγειακής αντίστασης [101]. Μια μετα-ανάλυση περισσότερων από 30 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών διαπίστωσε ότι 75mmol καλίου ανά ημέρα, κατά μέσο όρο, μείωσε σημαντικά την αρτηριακή πίεση σε υπέρτασικούς ασθενείς [102]. Οι μειώσεις στην αρτηριακή πίεση αποδίδονται στην αύξηση των επιπέδων καλίου στον ορό και στην μειωμένη αναλογία νάτριο ούρων/κάλιο [103].

4.6 Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο έχει επίσης εμπλακεί στον έλεγχο της πίεσης του αίματος [104], πιθανόν μέσω της διαφοροποίησης των ενδοκυτταρικών συγκεντρώσεων ασβεστίου [105]. Το ενδοκυτταρικό μαγνήσιο, μέσω ορισμένων μηχανισμών, προωθεί την αγγειακή χαλάρωση, αν και τα αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί δεν δίνουν ξεκάθαρη σχέση [106].

4.7 Καζεΐνες

Οι καζεΐνες είναι ένας τύπος πρωτεϊνών με σπειροειδή μορφή με πολλές λειτουργίες ευεργετικές στη διατροφή του ανθρώπου. Οι καζεΐνες του γάλακτος, μέσω των πεπτιδίων που περιέχουν, έχουν αρκετές βιολογικές δράσεις όπως αντι-υπερτασικές, αντιοξειδωτικές, αντιαθηρογονικές, αντιθρομβωτικές αλλά και δράσεις κατά της παχυσαρκίας που θα αναφερθούν παρακάτω [107].

4.8 Πεπτίδια κατά της παχυσαρκίας

Το GMP (γλυκομακροπεπτίδιο), είναι ένα μαρκοπεπτίδιο καζεΐνης το οποίο βρίσκεται στον ορό γάλακτος [107]. Προέρχεται από τη δράση της χυμοσίνης στην κ-καζεΐνη, στο προκαταρκτικό στάδιο παρασκευής του τυριού [18]. Αρκετές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα και ανθρώπους [108] [109] έχουν αναφέρει ότι το GMP διεγείρει την απελευθέρωση της χολοκυστοκινίνης (CCK), η οποία μπορεί να προωθήσει τον κορεσμό σε αρουραίους [110]. Ωστόσο, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από μελέτες σε ανθρώπους δεν είναι πειστικά [111]. Ο Keogh και Clifton σε μια έρευνα βρήκαν ότι χορήγηση γεύματος υψηλού σε GMP σε 127 υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα που μελετήθηκαν για ένα χρόνο, οδήγησε σε οφέλη ως προς την απώλεια βάρους και των δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου [112]. Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μελέτη του Keogh και συν. όπου διερεύνησε τα αποτελέσματα τριών κλασμάτων του GMP σε σχέση με τα επίπεδα κορεσμού, τα επίπεδα CCK και τα επίπεδα ενεργειακής πρόσληψης, δεν βρέθηκε καμία αλλαγή [113].

4.9 Πεπτίδια με αντιοξειδωτική δράση

Η σχέση μεταξύ του οξειδωτικού στρες και της αθηροσκλήρωσης είναι ευρέως γνωστή. Τα πεπτίδια που προέρχονται από τις πρωτεΐνες του γάλακτος είναι πηγές φυσικών αντιοξειδωτικών, αναστέλλοντας την υπεροξείδωση των λιπιδίων. Τέτοια πεπτίδια προέρχονται συγκεκριμένα από την κ-καζεΐνη, την β-καζεΐνη, την καζεΐνη και την β-λακτογλοβουλίνη [18].

4.10 Πεπτίδια που προστατεύουν την ενδοθηλιακή λειτουργία

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί κεντρικό στοιχείο στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης. Μερικές μελέτες σε ζώα καθώς και σε ανθρώπους δείχνουν ότι τα βιοενεργά πεπτίδια Val-Pro-Pro και Ile-Pro-Pro (τα οποία προέρχονται από την β-καζεΐνη που είναι

περισσότερο γνωστή για τις αντι-υπερτασικές τις ιδιότητες), μπορούν να μειώσουν την αρτηριακή δυσκαμψία και να βελτιώσουν την ενδοθηλιακή δραστηριότητα [114] [115] [116] [117] [118]. Ο Hirota και συν. πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή κλινική μελέτη σε 25 άνδρες με ήπια υπέρταση. Μετά από μία εβδομάδα κατανάλωσης υδρολυμένης καζεΐνης που περιείχε τα πεπτίδια Val-Pro-Pro και Ile-Pro-Pro, παρατηρήθηκε βελτιωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία. Επιπλέον, δεν υπήρξε καμία αλλαγή της αρτηριακής πίεσης υποδηλώνοντας ότι η βελτίωση της λειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου από τα πεπτίδια Val-Pro-Pro και Ile-Pro Pro είναι ανεξάρτητη από αιμοδυναμικές μεταβολές [115].

4.11 Αντιθρομβωτικά πεπτίδια

Έχουν βρεθεί αρκετά πεπτίδια που προέρχονται από την κ-καζεΐνη και την λακτοφερίνη, τα οποία είναι αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και εμφανίζουν αντιθρομβωτική δράση [18]. Υπάρχει αφθονία μελετών για τα πεπτίδια που προέρχονται από το γάλα και εμφανίζουν αντιθρομβωτικές ιδιότητες, και κάποια από αυτά σήμερα χρησιμοποιούνται για την πρόληψη ή τη θεραπεία της θρόμβωσης, όπως το πεπτίδιο GMP [119]. Τα κύρια αντιθρομβωτικά πεπτίδια [που ονομάζονται καζοπλατελίνες (cazoplatelins)], προέρχονται από την υδρόλυση της κ-καζεΐνης [119]. Σε διάφορα ζωικά μοντέλα έχει βρεθεί ότι η f(39-42) της ανθρώπινης λακτοφερίνης ασκεί σημαντική αντιθρομβωτική δράση [120]. Η υδρόλυση της καζεΐνης των προβάτων παράγει επίσης αντιθρομβωτικά πεπτίδια. Επίσης, πεπτίδια με αντιθρομβωτική δράση, όπως το πεπτίδιο στην κ-καζεΐνη f(113-116), έχουν βρεθεί σε ζυμωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα όπως το γιαούρτι [18]. Τέλος, έχει προταθεί ότι οι f(152-160) και f(155-160), οι οποίες προέρχονται από την κ-καζεΐνη όπου έχουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEi), μπορεί να έχουν μια αντιθρομβωτική δράση [18].

Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά των αντιθρομβωτικών πεπτιδίων του γάλακτος [18]

Peptidic sequence	Protein precursor	Reference
Leu-Ser-Phe-Met-Ala-Ile-Pro-Pro-Lys	κ-casein f (103–111)	Fiat et al. (1993)
Met-Ala-Ile-Pro-Pro-Lys-Lys-Asn-Gln-Asp-Asp-Lys	κ-casein f (106–116)	Fiat and Jolles (1989) Jolles et al. (1986)
Met-Ala-Ile-Pro-Pro-Lys	κ-casein f (106–112)	Fiat and Jolles (1989)
Asn-Gln-Asp-Lys	κ-casein f (113–116)	Fiat and Jolles (1989)
Lys-Asp-Gln-Asp-Lys	κ-casein f (112–116)	Fosset and Tome (2000)
Thr-Ala-Gln-Val-Thr-Ser-Thr-Glu-Val	κ-casein f (163–171)	
Gln-Val-Thr-Ser-Thr-Gly-Val	κ-casein f (165–171)	
ND	κ-casein f (113–116)	Dionysius et al. (2000)
Pro-Pro-Leu	κ-casein f (109–111)	Hernández-Ledesma et al. (2005)
ND	κ-casein f (152–160)	Gobbetti et al. (2004)
ND	κ-casein f (155–160)	
Leu-Arg-Asp-Ser	lactoferrin f (39–42)	Rutherford and Gill (2000)
Lys-Arg-AsPro-Ser	lactoferrin	Caen et al. (1992) Mazoyer et al. (1992)

Abbreviation: ND, not described.

4.12 Αντι-υπερτασικά πεπτίδια

Η πίεση του αίματος ελέγχεται από διάφορα βιοχημικά μονοπάτια που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης είναι το πιο σημαντικό και το ACE είναι το κεντρικό στοιχείο αυτού του συστήματος. Η αναστολή αυτού του ενζύμου προκαλεί αγγειοδιαστολή και κατά συνέπεια μείωση της αρτηριακής πίεσης. Οι πρωτεΐνες του γάλακτος είναι από τις πιο γνωστές ανασταλτικές ουσίες, και ένας μεγάλος αριθμός ανασταλτικών πεπτιδίων του ACE έχουν βρεθεί στο γάλα προβάτου και στο αγελαδινό γάλα, καθώς και στα ζυμωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα και στα βρεφικά γάλατα [18]. Τα λακτοτριπεπτίδια Val-Pro-Pro και Ile-Pro-Pro, τα οποία προέρχονται από την β-καζεΐνη, είναι τα πιο ισχυρά αντι-υπερτασικά πεπτίδια που έχουν περιγραφεί έως σήμερα [18]. Παράλληλα, άλλα αντι-υπερτασικά πεπτίδια είναι τα πεπτίδια f(147-148) από την β-λακτογλοβουλίνη και τα f(288-289) και f(319-320) από την λακτοφερρίνη, τα οποία μπορούν να απομονωθούν από το τυρί Cheddar και την φέτα [18]. Από το 1996 ένας μεγάλος αριθμός από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σε προ-υπερτασικούς και σε υπερτασικούς ασθενείς έχουν δημοσιευθεί. Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι το γάλα με τα πεπτίδια Val-Pro-Pro και Ile-Pro-Pro, οδήγησε σε μείωση της αρτηριακής πίεσης [18]. Όλα τα αποτελέσματα που δημοσιεύτηκαν μεταξύ του 1996 και του 2005, έχουν συγκεντρωθεί σε δύο μετα-αναλύσεις, οι οποίες ανέφεραν παρόμοια αποτελέσματα [18]. Στην μετα-ανάλυση του Prip, υπολογίστηκε ότι η μείωση στη συστολική αρτηριακή πίεση ήταν έως 5,1mmHg και η μείωση στην διαστολική ήταν έως 2,4 mmHg [121], ενώ η μετα-ανάλυση του Xu και συν. ανέφερε αντίστοιχες μειώσεις έως 4,8mmHg και 2,2 mmHg [122]. Οι συγγραφείς ωστόσο, συμφώνησαν ότι τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς σε μερικές έρευνες η επίδραση του εικονικού φαρμάκου δεν ελήφθη υπόψη και σε κάποιες άλλες τα αρχικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης ήταν υψηλότερα στην ομάδα παρέμβασης από ότι στην ομάδα ελέγχου.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, η επίδραση των λακτοτριπεπτιδίων στην αρτηριακή πίεση έχει εξεταστεί σε διάφορες πιο πρόσφατες μελέτες [123] [124] [125]. Οι μελέτες αυτές διήρκεσαν από 4 έως 8 εβδομάδες, και οι δόσεις των Val-Pro-Pro και Ile-Pro-Pro κυμαίνονταν από 2 έως 10 mg ανά ημέρα. Σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της ομάδας που κατανάλωνε τα πεπτίδια και της ομάδας με το εικονικό φάρμακο.

5. Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες-Καρδιαγγειακός Κίνδυνος και επίδραση της διατροφής σε αυτόν

Η εμμηνόπαυση είναι μια ιδιαίτερα σημαντική στιγμή στη ζωή της γυναίκας. Είναι μια κατάσταση προσαρμογής και μετάβασης σε μια νέα βιολογική κατάσταση, η οποία σηματοδοτείται από την απώλεια της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Είναι μια πτυχή της ανθρώπινης γήρανσης, αλλά και ένας χρήσιμος δείκτης πρόβλεψης του κινδύνου νόσων που σχετίζονται με το πέρας της ηλικίας αλλά και προβλημάτων υγείας. Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης λαμβάνουν χώρα πολλές βιολογικές και ψυχοκοινωνικές αλλαγές. Η εμμηνόπαυση μπορεί να συνδέεται με αγγειοκινητικά συμπτώματα, απώλεια οστού, ουρογεννητική ατροφία, λοιμώξεις του ουροποιητικού και ακράτεια, αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, σωματικά συμπτώματα, σεξουαλική δυσλειτουργία και μειωμένη λίμπιντο [126].

Η καρδιοπροστατευτική δράση των ενδογενών οιστρογόνων φαίνεται να εμποδίζει την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [127]. Πολλές μελέτες έχουν υποδείξει ότι μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών τα επίπεδα της SHBG (sex hormone-binding globulin) σχετίζονται θετικά με ένα πιο ευνοϊκό προφίλ λιπιδίων (χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, LDL χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και υψηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης). Πιο πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει ότι η SHBG μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ενός φλεγμονώδους παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ του προφίλ των λιπιδίων και της οιστραδιόλης και οιστρονής, δεν είναι αρκετά ξεκάθαρη. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η ενδογενής οιστραδιόλη έχει αρνητική συσχέτιση με την ολική χοληστερόλη, αλλά άλλες μελέτες δεν εμφανίζουν θετική συσχέτιση αυτής με τα επίπεδα CRP [128].

Κατά γενική ομολογία, τα οιστρογόνα προσφέρουν προστασία ενάντια στην καρδιαγγειακή νόσο, καθώς είναι ένας ισχυρός διεγέρτης της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO), του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα και της δραστηριότητας του υποδοχέα της LDL [129]. Η εμφάνιση των χαρακτηριστικών του μεταβολικού συνδρόμου στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, οφείλεται κατά κύριο λόγο στην έλλειψη οιστρογόνων και σαν αποτέλεσμα μετά την εμμηνόπαυση και την απώλεια των ορμονικών επιδράσεων, οι διαφορές στην καρδιαγγειακή νόσο ανάμεσα στα δύο φύλα αρχίζουν να εξαλείφονται, με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου να είναι υψηλότερος στις γυναίκες που αναπτύσσουν το μεταβολικό σύνδρομο [127]. Τέλος, η ανεπάρκεια οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση σχετίζεται με δυσλιπιδαιμία

(υπερτριγλυκεριδαιμία, μειωμένη HDL και αυξημένη LDL), αντίσταση στην ινσουλίνη, υπέρταση, αυξημένη εναπόθεση λίπους στη μέση, μείωση στην ισχνή μάζα σώματος και προ-φλεγμονώδη κατάσταση [127].

Στον πίνακα 5.1 παρατίθενται παρεμβάσεις με γαλακτοκομικά/γάλα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες καθώς και τα αποτελέσματα αυτών.

Πίνακας 5.1 Παρεμβάσεις με γαλακτοκομικά/γάλα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

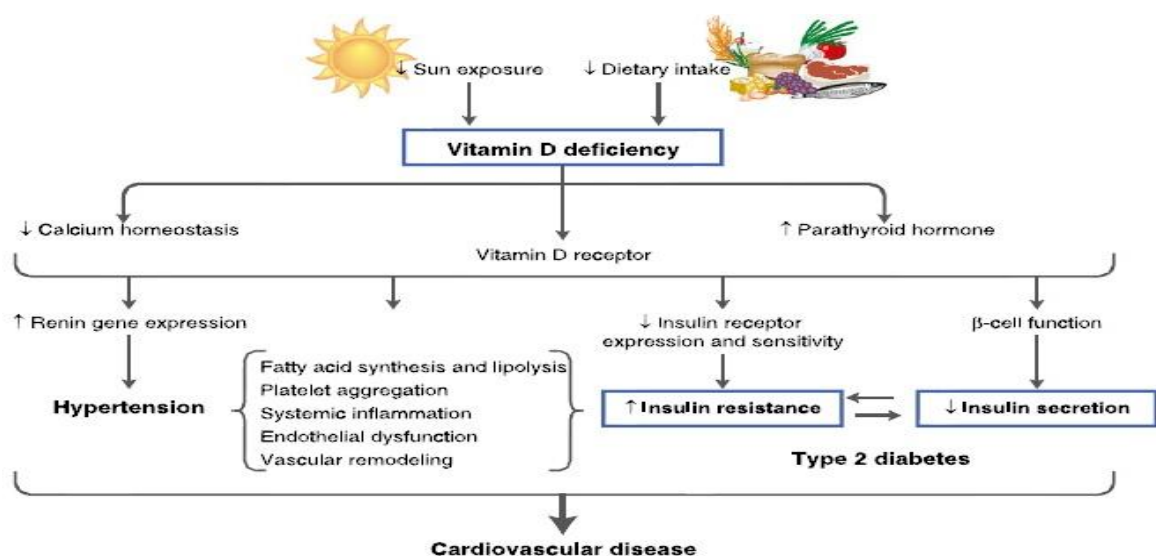
Πληθυσμός	Παρέμβαση	Διάρκεια	Αποτελέσματα	Πηγή
82,076 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	Κατάλληλα σχεδιασμένο FFQ	Παρακολούθηση για 8 χρόνια	- Κατανάλωση 2,8 μερίδες/ημέρα γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά=> μειωμένος κίνδυνος ΣΔ2 (RR=0,5-0,6 για το ανώτερο πεμπτημόριο) - Ισχυρότερη αντίστροφη σχέση σε γυναίκες με υψηλότερο BMI - Υψηλή κατανάλωση γιαουρτιού=> σημαντική μείωση στο κίνδυνο για διαβήτη. - Καμία σχέση μεταξύ κατανάλωσης γαλακτοκομικών υψηλών σε λιπαρά και διαβήτη.	[130]
82 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	Δεκαπενθήμερη εκπαίδευση σε θέματα διατροφής και παροχή εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών σε λιπαρά.	5 μήνες	- IG χαμηλότερη αύξηση BMI, ΣΠ και ↑ μείωση στην TC και την LDL σε σχέση με CG. - IG ↑ μείωση στο ποσοστό πρόσληψης ενέργειας προερχόμενο από το συνολικό λίπος και ↑ στην πρόσληψη Ca, P, Mg και K σε σχέση με CG.	[131]
20 υπέρβαρες και παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές (BMI 25-40 Kg/m ²)	Κατανάλωση πρωινού σε συνδυασμό με ένα από τα τρία συμπληρώματα: 45g PRO ορού γάλακτος, 45g καζεϊνικού νατρίου ή 45g γλυκόζης ελέγχου	3 εβδομάδες, 3 μέρες παρέμβασης	Λήψη 45g πρωτεΐνης ορού γάλακτος δεν μείωσε την ΑΠ, την σκληρότητα των αρτηριών ή τους δείκτες φλεγμονής για μέχρι 6 ώρες μετά το φαγητό σε σύγκριση με τις ομάδες των 45g καζεΐνης και των 45g γλυκόζης(ομάδα ελέγχου).	[129]

6. Βιταμίνη D, Βιταμίνη K και η σχέση τους με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο

6.1 Βιταμίνη D και ΚΑΔ κίνδυνος

Η ανεπάρκεια βιταμίνης D έχει καταστεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο εξαιτίας της αύξησης του επιπολασμού και των δυνητικών κινδύνων για την υγεία. Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις από πειραματικές μελέτες που δείχνουν ότι η βιταμίνη D μπορεί να επηρεάσει τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο μέσα από πολλά μονοπάτια, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής της απελευθέρωσης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, τη ρύθμιση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και έχοντας ευνοϊκές επιδράσεις στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης, την πίεση του αίματος, την έκκριση και δράση της ινσουλίνης και την θρόμβωση. Δεδομένα παρατήρησης σε ανθρώπους, κυρίως από συγχρονικές μελέτες, έχουν δείξει ότι η χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης D ή τα επίπεδα βιταμίνης D, σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με διάφορους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Προοπτικές μελέτες έχουν δείξει τη σχέση μεταξύ χαμηλής 25(OH)D και αυξημένου κινδύνου καρδιομεταβολικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, του διαβήτη τύπου 2 και της καρδιαγγειακής νόσου. Στοιχεία από μικρές τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις μεγάλων κλινικών μελετών για την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, ωστόσο, παραμένουν ασαφή [132].

Σχέδιο 6.1: Η πιθανή σχέση μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D και της καρδιομεταβολικής νόσου [132].



6.2 Σχέση βιταμίνης D με τον διαβήτη τύπου 2 και την έκκριση ινσουλίνης

Ένα μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας έχει προτείνει ότι τα βέλτιστα επίπεδα βιταμίνης D είναι απαραίτητα τόσο για την δράση αλλά και την έκκριση της ινσουλίνης, δύο κύριες συνιστώσες στην παθογένεια του διαβήτη τύπου 2 [132]. Η βιταμίνη D μπορεί να επηρεάσει άμεσα τη λειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων, αλλά και να επηρεάσει έμμεσα την έκκριση ινσουλίνης από το ασβέστιο μέσω της ρύθμισης της μεταφοράς του ασβεστίου από τα β-κύτταρα [132]. Μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει επίσης, ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συνδέονται με μειωμένη λειτουργία των β-κυττάρων, αντίσταση στην ινσουλίνη και μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη [133] [134] [135] [136]. Πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες φαίνεται να υποστηρίζουν την επίδραση των συμπληρωμάτων βιταμίνης D στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Σε μια μελέτη με 314 ενήλικες ηλικίας 65 ετών και άνω, φάνηκε ότι η λήψη ενός συνδυασμού βιταμίνης D (700 IU/ημέρα) και συμπληρώματος ασβεστίου (500mg/ημέρα) για τρία χρόνια, εμπόδισε τις αυξήσεις στην γλυκόζη νηστείας στο πλάσμα και της αντίστασης στην ινσουλίνη μεταξύ των συμμετεχόντων με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, αλλά όχι μεταξύ των γυναικών που είχαν φυσιολογική γλυκόζη νηστείας [137]. Πρόσφατες προοπτικές μελέτες δείχνουν μια σχέση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων 25(OH)D και μεγαλύτερης συχνότητας εμφάνισης διαβήτη τύπου 2. Μια πρόσφατη ανάλυση δύο μελετών ασθενών-μαρτύρων με 412 άτομα με περιστατικό διαβήτη τύπου 2 και 986 άτομα στην ομάδα ελέγχου, με 22 χρόνια παρακολούθηση, βρήκε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων 25(OH)D στον ορό και του κινδύνου για διαβήτη τύπου 2 στους άνδρες, αλλά όχι στις γυναίκες [132]. Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη η χορήγηση 1,5 μg 1,25 (OH)₂D₃ για 7 ημέρες σε 18 υγιείς λευκούς άνδρες, δεν άλλαξε τον μέσο όρο των επιπέδων γλυκόζης, ινσουλίνης ή την ινσουλिनοευαισθησία [138]. Πιο πρόσφατα, σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο, χορηγήθηκε καθημερινά, σε 92 ενήλικες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη, συμπλήρωμα βιταμίνης D₃ (2.000 IU) με ή χωρίς ασβέστιο (800mg) για 16 εβδομάδες και βελτιώθηκε η λειτουργία των β-κυττάρων αλλά και υπήρχε οριακό ευεργετικό αποτέλεσμα στην αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) [139]. Επιπλέον, η κλινική μελέτη WHI, αξιολόγησε την συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D, για την πρωτογενή πρόληψη του διαβήτη, σε 33,951 μη διαβητικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [140]. Η πρόσληψη 400 IU βιταμίνης D ανά ημέρα, αύξησε τα μέσα επίπεδα της 25(OH)D στον ορό από 42,3 σε μόνο 54,1 nmol/L, τα οποία είναι χαμηλότερα από το βέλτιστο όριο των 90 nmol/L ή περισσότερο για την σκελετική υγεία [140]. Ωστόσο, για να προκύψουν πιο ξεκάθαρα και ισχυρά αποτελέσματα μεταξύ της βιταμίνης D, της ινσουλίνης και του διαβήτη τύπου 2, πρέπει να υπάρξουν πιο μακροχρόνιες και καλύτερα

σχεδιασμένες, ελεγχόμενες δοκιμές αλλά και μελλοντικές κλινικές μελέτες με υψηλότερες δόσεις βιταμίνης D μέσω συμπληρωμάτων [132].

6.3 Βιταμίνη D και παχυσαρκία

Η σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και της παχυσαρκίας είναι πολύπλοκη. Μερικές, αλλά όχι όλες οι μελέτες παρατήρησης, έχουν δείξει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της 25(OH)D στον ορό και την παχυσαρκία. Έχει βρεθεί ότι η βιταμίνη D επηρεάζει τα επίπεδα της παραθορμόνης. Η παραθορμόνη διεγείρει την εισροή ασβεστίου στα λιποκύτταρα και έτσι ενισχύεται η λιπογένεση, και αναστέλλεται η λιπόλυση με αποτέλεσμα την συσσώρευση λίπους [132].

6.4 Βιταμίνη D και φλεγμονή

Η βιταμίνη D έχει αντιφλεγμονώδεις και ανοσορρυθμιστικές επιδράσεις. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η 1,25(OH)₂D αναστέλλει τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως την ιντερλευκίνη (IL)-6 και τον παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNFα), μειώνει την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ρυθμίζει την παραγωγή της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10 και ρυθμίζει την έκφραση της μεταλοπρωτεϊνάσης 9. Επίσης, προλαμβάνει την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών από τα μονοκύτταρα, και μειώνει τις αντιγονο-παραρσιαστικές και διεγερτικές ικανότητες των T-κυττάρων, που μπορούν να μειώσουν τον βαθμό της φλεγμονώδους αντίδρασης [132].

6.5 Βιταμίνη D και υπέρταση

Η βιταμίνη D έχει αντι-υπερτασική δράση κυρίως μέσω της επίδρασης στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης [132]. Μερικές συγχρονικές αναλύσεις στον πληθυσμό των Η.Π.Α. από την μελέτη NHANES, έχουν αναφέρει ότι τα κυκλοφορούντα επίπεδα της 25(OH)D και της παραθορμόνης συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την αρτηριακή πίεση και με την παρουσία υπέρτασης ή προϋπέρτασης, αν και αναμένεται να εξακριβωθούν σε προοπτικές μελέτες [141]. Οι περισσότερες συγχρονικές μελέτες που απέτυχαν να δείξουν μια σημαντική σχέση μεταξύ της 25(OH)D και των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης είχαν μικρό μέγεθος δείγματος και ως εκ τούτου περιορισμένη στατιστική ισχύ [132]. Δύο μεγάλες συγχρονικές μελέτες, η Amsterdam Longitudinal Aging study και η Rancho-Bernanrdo study, δεν βρήκαν καμία σχέση μεταξύ βιταμίνης D και αρτηριακής πίεσης [142] [143]. Διάφορες προοπτικές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ των επιπέδων της 25(OH)D και της υπέρτασης, αλλά απέφεραν ανάμεικτα αποτελέσματα [144] [145] [146]. Σε μια προοπτική μελέτη όπου συμμετείχαν 613 άνδρες και 1.198 γυναίκες που δεν είχαν υπέρταση κατά την έναρξη, βρέθηκε ότι αυτοί που είχαν επίπεδα 25(OH)D λιγότερο από 15 ng/mL, σε σχέση με αυτούς που είχαν 30 ng/mL ή περισσότερο,

είχαν σχετικό κίνδυνο για περιστατικό υπέρτασης ίσο με 2,67 μετά από την προσαρμογή για πολλούς δημογραφικούς παράγοντες αλλά και παράγοντες του τρόπου ζωής [145]. Μια πληθυσμιακή μελέτη σε γυναίκες 22 έως 44 ετών διαπίστωσε ότι τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D σχετίστηκαν με περιστατικό συστολικής υπέρτασης [144]. Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες που έχουν δείξει αντίθετα αποτελέσματα. Τρεις πρόσφατες μακροχρόνιες μελέτες έδειξαν ότι τα επίπεδα της 25(OH)D στο ορό, δεν συσχετίστηκαν με την αλλαγή της αρτηριακής πίεσης με την πάροδο του χρόνου [146] [147] [148]. Τα μηδενικά αποτελέσματα σε αυτές τις μελέτες μπορεί να οφείλονται στην χρήση αντι-υπερτασικών φαρμάκων, στις αλλαγές της 25(OH)D με το πέρασμα του χρόνου και σε άλλους λόγους. Επιπλέον, τα αποτελέσματα από παρεμβατικές μελέτες όπου ανέλυσαν την επίδραση των συμπληρωμάτων της βιταμίνης D για την αρτηριακή πίεση, είναι μικτά [132]. Στην WHI δεν βρέθηκε καμία επίδραση της καθημερινής πρόσληψης 1.000mg ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D3 στην υπέρταση και σε περιστατικά υπέρτασης, μετά από παρακολούθηση για 7 χρόνια [149]. Αυτά τα αποτελέσματα ωστόσο, μπορεί να οφείλονται στην χαμηλή δοσολογία βιταμίνης όπου δεν ήταν ικανή για να αυξήσει τα επίπεδα της 25(OH)D. Συμπερασματικά, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αξιολογήσουν πιο ξεκάθαρα την βέλτιστη δοσολογία βιταμίνης D για την πρόληψη της υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό [132].

6.6 Βιταμίνη D και καρδιαγγειακή νόσος

Η επίδραση της βιταμίνης D στους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου θα μπορούσε να οδηγήσει σε αλλαγή του κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου. Αρκετά επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν έναν καρδιο- και αγγειοπραστατευτικό ρόλο της βιταμίνης D [132]. Πρώτα από όλα, οικολογικές μελέτες έχουν δείξει υψηλότερη θνησιμότητα εξαιτίας της καρδιαγγειακής νόσου κατά τη διάρκεια του χειμώνα και σε περιοχές με μικρότερο μέσο όρο έκθεσης στον ήλιο [150]. Δεύτερον, τα αποτελέσματα μελετών όπως συγχρονικών, ασθενών μαρτύρων και κοορτής σε υγιείς και ασθενείς πληθυσμούς, δείχνουν ευνοϊκή σχέση με την βιταμίνη D - όπως μετράται από τα επίπεδα της 25(OH)D στην κυκλοφορία, την έκθεση στον ήλιο, την διαιτητική πρόσληψη ή την πρόσληψη μέσω συμπληρωμάτων – και τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, κυρίως την υπέρταση, τη μειωμένη ανοχή στην γλυκόζη, τη μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη ή τον διαβήτη τύπου 2 και τη φλεγμονή [132]. Τα χαμηλά επίπεδα της κυκλοφορούσας 25(OH)D έχουν βρεθεί σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, με εγκεφαλικό επεισόδιο καθώς και σε άλλες μορφές της αγγειακής νόσου. Τρίτον, προοπτικές μελέτες υγιών πληθυσμών δείχνουν ότι η χαμηλή οστική πυκνότητα, που συχνά είναι αποτέλεσμα της ανεπάρκειας της βιταμίνης D, υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου [132]. Προοπτικά επιδημιολογικά

δεδομένα που αφορούν την σύνδεση της βιταμίνης D με κλινικά καρδιαγγειακά επεισόδια, είναι περιορισμένα. Πρόσφατες αναλύσεις, από τη μελέτη Framingham Offspring, δείχνουν μια σημαντική σχέση ανάμεσα στα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D στον ορό και στον υψηλό κίνδυνο για περιστατικό καρδιαγγειακής νόσου [151]. Στην Health Professionals Follow-up Study, υπήρχε επίσης μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων 25(OH)D στον ορό και υψηλού κινδύνου για περιστατικό στεφανιαίας νόσου [152]. Συνολικά, μερικές, αλλά όχι όλες, οι προοπτικές μελέτες διαπίστωσαν ότι τα χαμηλότερα επίπεδα της 25(OH)D στον ορό συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων, του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου, και του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου [132]. Τα στοιχεία που συνδέονται άμεσα με την κατάσταση της βιταμίνης D και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, είναι ελάχιστα [153]. Χρησιμοποιώντας στοιχεία από την Health Professionals Follow-up Study, ο Giovannucci και συν. απέδειξαν ότι άνδρες (n=18.225) με επίπεδα 25(OH)D της τάξης των 37,5nmol/l, είχαν αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σύγκριση με αυτούς που είχαν παραπάνω από 75nmol/l [152]. Έγινε έλεγχος για την ηλικία, το κάπνισμα, τον ΔΜΣ, το οικογενειακό ιστορικό, την κατανάλωση αλκοόλ, τη σωματική δραστηριότητα, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη και υπέρτασης, την εθνικότητα, την πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων, της LDL και HDL χοληστερόλης και των τριακυλογλυκερολών. Οι δυνητικές επιδράσεις της βιταμίνης D στην καρδιαγγειακή νόσο, υποστηρίζονται επίσης από στοιχεία που δείχνουν την σύνδεση μεταξύ της χρήσης συμπληρωμάτων βιταμίνης D και της καρδιαγγειακής νόσου. Μια συστηματική ανασκόπηση μελετών εξέτασε τη σχέση μεταξύ της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης D και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Πέντε προοπτικές μελέτες με ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και μια μελέτη σε γενικό πληθυσμό, έδειξαν σταθερή μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο μεταξύ των ενηλίκων που έλαβαν συμπληρώματα βιταμίνης D. Δευτερογενείς αναλύσεις, σε 8 τυχαιοποιημένες μελέτες, έδειξαν μια μικρή αλλά μη στατιστικά σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τα συμπληρώματα βιταμίνης D σε μέτριες έως υψηλές δόσεις (περίπου 1000 IU/d), αλλά όχι με συμπληρώματα ασβεστίου ή με συνδυασμό βιταμίνης D και συμπληρώματος ασβεστίου σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Ο μικρός αριθμός των μελετών, η έλλειψη ειδικά σχεδιασμένων δοκιμών για την εκτίμηση των επιπτώσεων από την καρδιαγγειακή νόσο, και η μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών αποκλείουν τα οριστικά συμπεράσματα [132]. Όσον αφορά τις μελέτες παρέμβασης, δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση της χοληκαλσιφερόλης (μόνη ή σε συνδυασμό με Ca) σε καρδιαγγειακά επεισόδια [154] [155]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, ο Trivedi και συν. έδειξαν ότι δεν υπήρχε καμία επίδραση της χορήγησης

100.000 IU χοληκαλσιφερόλης κάθε 4 μήνες για 5 χρόνια (περίπου 20μg/d), για τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο σε 2686 ενήλικους άνδρες [154]. Στην μελέτη WHI CaD, η χορήγηση ασβεστίου (1.000mg/ ημέρα) μαζί με την χορήγηση χαμηλής βιταμίνης D3 (400 IU/ ημέρα) για 7 χρόνια, δεν μείωσαν την συχνότητα στεφανιαίας νόσου ή εγκεφαλικού επεισοδίου σε 36.282 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. [132]. Μια άλλη μελέτη, εξέτασε την επίδραση της χορήγησης εργοκαλσιφερόλης (25mg/d) συν ασβεστίου (1000mg/d) για ένα χρόνο σε ηλικιωμένες γυναίκες (ηλικίας 70-90 ετών). Αν και η παρέμβαση μείωσε τον κίνδυνο των πτώσεων, δεν υπήρχε επίδραση στον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας ή εγκεφαλικού επεισοδίου [153]. Συνολικά, τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η προστατευτική επίδραση της βιταμίνης D στην καρδιαγγειακή νόσο είναι δυνατή, αλλά χρειάζονται μεγάλες μελέτες για να αξιολογηθεί ο ειδικός της ρόλος στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες είναι σαφώς σημαντικές για να ξεκαθαρίσουν την σχέση μεταξύ βιταμίνης D και καρδιαγγειακής νόσου [132].

7. Βιταμίνη K και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Η βιταμίνη K είναι ένα ιχνοστοιχείο το οποίο εμπλέκεται και αυτό στην καρδιαγγειακή υγεία. Πρόκειται για μια λιποδιαλυτή βιταμίνη που εμφανίζεται σε δύο βιολογικά ενεργές μορφές: την φυλλοκινόνη (βιταμίνη K1) και την μενακινόνη (βιταμίνη K2). Η φυλλοκινόνη ανευρίσκεται κυρίως στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά όπως το σπανάκι, το μπρόκολο, το λάχανο και τα λαχανάκια Βρυξελλών, ενώ η μενακινόνη βρίσκεται κυρίως στο κρέας, τα αυγά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Η βιταμίνη K έχει βρεθεί ότι συνδέεται με την εναπόθεση ασβεστίου και τις καρδιαγγειακές παθήσεις μέσω μια πρωτεΐνης στο αγγειακό τοίχωμα που ονομάζεται MGP πρωτεΐνη (matrix Gla-protein). Η ανεπάρκεια της βιταμίνης K μπορεί να ευθύνεται για αυξημένη ποσότητα των μη λειτουργικών μορφών της MGP και επομένως να οδηγήσει σε αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου και καρδιαγγειακές παθήσεις [156]. Η ευεργετική επίδραση της βιταμίνης K στην αθηροσκλήρωση έχει βρεθεί σε ορισμένες μελέτες και ο μηχανισμός ο οποίος ευθύνεται για αυτή της την δράση είναι η αναστολή της οδού NFκB μέσω της πρωτεΐνης MGP που αναφέρθηκε προηγουμένως. Συγκεκριμένα, σε δύο μελέτες όπου εξετάστηκε η θρεπτική κατάσταση γυναικών με αορτική αθηροσκλήρωση και στην μια υπήρξε χορήγηση μενακινόνης (K2) και στην άλλη βιταμίνη K, αποκάλυψαν μία σχέση μεταξύ της χαμηλότερης πρόσληψης βιταμίνης K και της παρουσίας αθηρωματικών πλακών [157].

7.1 Βιταμίνη K1 και κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου

Όσων αφορά την πρόσληψη βιταμίνης K1 και του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, τέσσερις μελέτες κοορτής που δημοσιεύθηκαν το 2004,2005,2007 και 2009 δεν έδειξαν στατιστική σημαντική σχέση [156].

7.2 Βιταμίνη K1 και κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου

Μη στατιστικά σημαντική σχέση έδειξαν επίσης και μελέτες όπου εξέτασαν την πρόσληψη βιταμίνης K1 και του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο [156].

7.3 Βιταμίνη K1 και διαβήτης

Ο επιπολασμός του διαβήτη μετρήθηκε σε μια 3-ετή δοκιμή με χορήγηση βιταμίνης K1 και δεν βρέθηκε καμία σημαντική αλλαγή [156].

7.4 Βιταμίνη K1 και διαβήτη τύπου 2

Υπάρχουν στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους που δείχνουν ότι η βιταμίνη K μπορεί να σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Στην μελέτη Framingham Offspring η μεγαλύτερη πρόσληψη βιταμίνης K, μέσω διατροφής και συμπληρωμάτων, συσχετίστηκε με μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη και καλύτερη γλυκαιμική κατάσταση σε άνδρες και γυναίκες. Επιπλέον, σε μια άλλη μελέτη όπου δόθηκε ημερήσιο συμπλήρωμα φυλλοκινόνης (500μg) για μια περίοδο τριών ετών, παρατηρήθηκε προστατευτική επίδραση όσων αφορά την εξέλιξη της αντίστασης στην ινσουλίνη σε ηλικιωμένους άνδρες, αλλά όχι σε γυναίκες [156].

7.5 Βιταμίνη K2 και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Ωστόσο, για την βιταμίνη K2 έχουν βρεθεί στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Δύο μελέτες κοορτής εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης K2 και της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου. Και οι δύο μελέτες βρήκαν μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση, δείχνοντας ότι η αύξηση της πρόσληψης της βιταμίνης K2 σχετίστηκε με μείωση της συχνότητας στεφανιαίας νόσου [156]. Πιο συγκεκριμένα ο Geleijnse και συν. βρήκαν ότι η πρόσληψη 32,7μg βιταμίνης K2 ανά ημέρα ή περισσότερο μείωσε κατά 41% τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου [158]. Επιπλέον, ο Gast και συν. βρήκαν ότι για κάθε 10μg αύξηση της πρόσληψης βιταμίνης K2 υπήρχε μείωση 9% στον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (μέση πρόσληψη βιταμίνης K2 29,1μg ανά ημέρα) [159]. Τέλος, εξετάστηκαν οι σχέσεις μεταξύ διάφορων υποτύπων της βιταμίνης K2 και του κινδύνου της στεφανιαίας νόσου και βρέθηκε ότι προστατευτικές επιδράσεις προσέφεραν οι υποτύποι MK-7, MK-8 και MK-9 [159].

7.6 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της επίδρασης μιας συνδυασμένης παρέμβασης σε θέματα διατροφής και τρόπου ζωής, με την παράλληλη χρήση εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών προϊόντων που να παρέχουν Βιταμίνη D, ασβέστιο και Βιταμίνη K, σε καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, σε μετεμμηνοπαυσικές γυναίκες. Ειδικότεροι στόχοι της μελέτης ήταν η συγκριτική αξιολόγηση της χορήγησης βιταμίνης K1 έναντι της βιταμίνης K2, αλλά και βιταμίνης γενικότερα έναντι της βιταμίνης D, μόνο σε δείκτες καρδιομεταβολικού κινδύνου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

8. Μεθοδολογία

8.1 Πληθυσμός μελέτης

Στην μελέτη συμμετείχαν γυναίκες

- Ηλικίας 55-70 ετών
- Τουλάχιστον 5 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση
- Με οστική πυκνότητα πάνω από -2,5 T-score
- Με απουσία νόσου που να επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό (παθήσεις ήπατος, νεφρών, σακχαρώδης διαβήτης, σοβαρή καρδιακή νόσο, υπερ-υπό θυρεοειδισμό, αυτοάνοσα νοσήματα, κλπ).
- Που δεν κάνανε χρήση φαρμακευτικής αγωγής σχετικά με την οστεοπόρωση, ή άλλης που να επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό (π.χ. κορτικοστεροειδών, βαρφαρίνες).
- Που δεν παίρνανε συμπληρώματα διατροφής ασβεστίου, βιταμίνης D, ή βιταμίνης K.
- Που κάπνιζαν λιγότερο από 5 τσιγάρα την ημέρα.
- Και είχαν επίπεδα ορού κρεατινίνης, ασβεστίου, φωσφόρου, ηπατικών ενζύμων, αλβουμίνης και ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων εντός φυσιολογικών ορίων.
- Που επιθυμούσαν να συμμετέχουν στην μελέτη και υπέγραψαν το έντυπο συγκατάθεσης.

Πιο αναλυτικά, ο πληθυσμός της μελέτης προέκυψε από 2 φάσεις αξιολόγησης των εθελοντριών που δήλωσαν ενδιαφέρον. Κατά τη διάρκεια της πρώτης φάσης μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ηλικίας 55-70 ετών, κλήθηκαν να συμμετάσχουν στην αρχική φάση της μελέτης μέσω της διανομής ενημερωτικών φυλλαδίων και τοποθέτησης αφισών σε δημοτικά κτίρια (π.χ. δημαρχείο, δημοτικά ιατρεία, ΚΑΠΗ κλπ) των δήμων εντός της ευρύτερης περιοχής των Αθηνών και συγκεκριμένα των δήμων της Καλλιθέας, Νέας Σμύρνης, Ταύρου και Δήμου Αθηναίων. Μέσω αυτής της αρχικής φάσης και με τη συνεργασία των δημοτικών αρχών στους αντίστοιχους δήμους, υπολογίζεται ότι εξετάστηκαν περίπου 600 γυναίκες. Οι εξετάσεις της αρχικής αυτής φάσης περιελάμβαναν ένα σύντομο ερωτηματολόγιο, το οποίο στοχεύει στη συλλογή πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, τα δημογραφικά στοιχεία, το μορφωτικό επίπεδο, τις διαιτητικές συνήθειες, τη φυσική δραστηριότητα, την έκθεση στον ήλιο και το κάπνισμα των γυναικών αυτών. Επιπλέον, έγινε εκτίμηση της οστικής κατάστασης όλων των εθελοντριών γυναικών, μέσω της μεθόδου της οστικής υπερηχομετρίας με μετρήσεις στη πτέρνα και των δύο ποδιών, με τη χρήση του οστικού υπερηχομετρητή τύπου SAHARA (Hologic Inc.: Waltham MA, 1997). Από την διεξαγωγή της αρχικής αυτής φάσης, οι γυναίκες που βρέθηκαν

να έχουν οστική πυκνότητα μικρότερη κατά 2,5 τυπικές αποκλίσεις από τη μέση οστική μάζα πληθυσμού νεαρών ενηλίκων ($T\text{-score} < 2,5$), να κάνουν χρήση φαρμακευτικών ουσιών (π.χ. θειαζιδικά διουρητικά, γλυκοκορτικοστεροειδή κτλ) και συμπληρωμάτων διατροφής (π.χ. ασβεστίου, μαγνησίου, φωσφόρου και Βιταμίνης D) που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό, να έχουν διαγνωστεί με οποιοδήποτε είδος χρόνιας ασθένειας που σχετίζεται με οστικό καταβολισμό (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, νεφρολιθίαση, καρδιακή νόσος, καρκίνος, υπέρ ή υποθυρεοειδισμός, υπερπαραθυρεοειδισμός, νεφρική ή ηπατική νόσος, νόσος του Paget, ερυθριματώδης λύκος, οστεοαρθρίτιδα ή άλλο αυτοάνοσο νόσημα), να καπνίζουν πάνω από 5 τσιγάρα ημερησίως, να έχει διακοπεί η έμμηνος ρύση τους για λιγότερο από 5 χρόνια και να μην είναι διαθέσιμες να συμμετέχουν στην μελέτη, αποκλείστηκαν από τη δεύτερη φάση της μελέτης.

Όλες οι εθελόντριες που συμμετείχαν στην μελέτη υπέγραψαν γραπτό έντυπο συγκατάθεσης συμμετοχής στην μελέτη που τους εξηγούσε την διαδικασία. Το παρών πρωτόκολλο είχε πάρει έγκριση από την επιτροπή βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Όλοι οι εθελοντές ήταν ασφαλισμένοι για οτιδήποτε θα συνέβαινε κατά την διάρκεια της παρέμβασης.

8.2 Τυχαιοποίηση

Οι εθελόντριες τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες των 35 ατόμων η κάθε μία.

8.3 Παρέμβαση

8.3.1 Ομάδες παρέμβασης

Από τις τέσσερις ομάδες των 35 ατόμων, μία αποτελεί την ομάδα ελέγχου και οι άλλες τρεις τις ομάδες παρέμβασης. Οι τρεις ομάδες παρέμβασης συμμετείχαν στο πρόγραμμα διατροφικής συμβουλευτικής που πραγματοποιήθηκε στο χώρο του πανεπιστημίου, ενώ λάμβαναν καθημερινά 2 μερίδες εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών προϊόντων, 250ml γάλα και 200γρ γιαούρτι.

8.3.2 Διαδικασία παρέμβασης

Οι ενημερωτικές-συμβουλευτικές συνεδρίες που παρακολούθησαν οι τρεις ομάδες παρέμβασης πραγματοποιήθηκαν στις εγκαταστάσεις του πανεπιστημίου. Όλες οι εθελόντριες έρχονταν στο πανεπιστήμιο μια φορά κάθε 15 ημέρες για να παρακολουθήσουν τις συνεδρίες αυτές και να παραλάβουν το γάλα και το γιαούρτι στο τέλος αυτών. Το γενικότερο πλαίσιο στηρίχθηκε στο Υπόδειγμα Πεποίθησης για την Υγεία και στην Κοινωνική Γνωσιακή Θεωρία.

Οι συνεδρίες πραγματοποιήθηκαν σε μικρές ομάδες των 6-10 εθελοντριών και περιλάμβαναν προβολή παρουσιάσεων με ενημερωτικό υλικό σχετικά με διάφορα ζητήματα διατροφής και υγείας. Η σύνθεση αυτών των ομάδων ήταν τυχαία από εθελόντριες και των τριών ομάδων παρέμβασης. Ο σκοπός ήταν να ευαισθητοποιηθούν οι εθελόντριες σχετικά με θέματα υγείας, πρωτίστως γύρω από την οστεοπόρωση, αλλά και να παροτρυνθούν να αλλάξουν συμπεριφορές προς έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής, όπως αύξηση της φυσικής τους δραστηριότητας. Πιο συγκεκριμένα, η πρώτη συνεδρία ήταν ενημερωτική γύρω από την παρέμβαση και τους στόχους της, καθώς και ο τρόπος που θα ενσωμάτωναν τα γαλακτοκομικά προϊόντα στην διατροφή τους χωρίς να επηρεάσουν το ενεργειακό τους ισοζύγιο. Η δύο επόμενες συνεδρίες αφορούσαν την παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης και τους παράγοντες κινδύνου. Ακολούθησαν δύο ενημερωτικές συνεδρίες σχετικά με την μεσογειακή διατροφή και άλλες δύο για την αξία της φυσικής δραστηριότητας. Στην συνέχεια καλύφθηκαν διάφορα θέματα διατροφής και υγείας όπως, διατροφή και νεοπλασίες και διατροφή και καρδιαγγειακά νοσήματα. Επίσης πραγματοποιήθηκαν επαναληπτικές συνεδρίες σε θέματα διατροφής και οστεοπόρωσης. Για την διατήρηση του ενδιαφέροντος των εθελοντριών, στην πορεία του προγράμματος παροτρυνόταν η ενεργός συμμετοχή τους και συζήτηση θεμάτων διατροφής και υγείας που τους αφορούν και απασχολούν. Σε κάθε συνεδρία διανεμόταν ενημερωτικό υλικό σχετικά με το θέμα της συνεδρίας. Καθ' όλη την διάρκεια του προγράμματος παροτρύνονταν να αυξάνουν την φυσική τους δραστηριότητα, να καταγράφουν τις διατροφικές τους συνήθειες και να αυτό-αξιολογούνται καταγράφοντας, σε έντυπα που τους χορηγήθηκαν, τις ομάδες τροφίμων και την φυσική τους δραστηριότητα. Επιπρόσθετα, έβαζαν στόχους για βελτίωση αυτών των συνηθειών μαζί με τον εκπαιδευτή τους.

Οι τρεις αυτές ομάδες λάμβαναν καθημερινά 2 μερίδες εμπλουτισμένων γαλακτοκομικών προϊόντων, 250ml γάλα και 200gr γιαούρτι. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα της κάθε ομάδας είχαν διαφορετική σύσταση όπως περιγράφεται ακολούθως:

- Ομάδα 1. Οι δύο μερίδες γαλακτοκομικών περιείχαν 800mg Ασβεστίου και 10μg Βιταμίνης D.
- Ομάδα 2. Οι δύο μερίδες γαλακτοκομικών περιείχαν 800mg Ασβεστίου, 10μg Βιταμίνης D και 100μg Βιταμίνης K1,
- Ομάδα 3. Οι δύο μερίδες γαλακτοκομικών περιείχαν 800mg Ασβεστίου, 10μg Βιταμίνης D και 100μg Βιταμίνης K2.
- Ομάδα 4. Αποτελούσε ομάδα ελέγχου και δεν λάμβανε κανένα προϊόν. Οι εθελόντριες της Ομάδας Ελέγχου δεν παρακολούθησαν τις ενημερωτικές-συμβουλευτικές συνεδρίες.

Ωστόσο, όλες οι εθελόντριες παρέλαβαν γραπτά τα αποτελέσματα των ιατρικών εξετάσεων τους, σε μικρό χρονικό διάστημα από την πραγματοποίησή τους, από ιατρό μαζί με σύντομο ενημερωτικό υλικό για την διατροφή τους και σύντομες εξατομικευμένες συμβουλές.

Η μελέτη ήταν διπλά τυφλή για τις ομάδες παρέμβασης. Οι εθελοντές δεν γνώριζαν την ομάδα τους και ούτε ο ερευνητής που τους διένειμε τα προϊόντα. Ο διαχωρισμός των προϊόντων γινόταν με κωδικό που αναγραφόταν στην συσκευασία με άγνωστη αντιστοιχία στον ερευνητή. Η χορήγηση των προϊόντων γινόταν δωρεάν.

8.4 Αξιολόγηση της παρέμβασης

8.4.1 Αξιολόγηση διαδικασίας

Η αξιολόγηση της διαδικασίας έγινε με την αξιολόγηση της συμμόρφωσης και του ενδιαφέροντος των εθελοντών με τους εξής τρόπους:

- Την καταγραφή της συμμετοχής στις συνεδρίες.
- Την καταγραφή προσωπικών στόχων, τόσο διατροφικών όσο και φυσικής δραστηριότητας, σε εβδομαδιαίο ημερολόγιο που δινόταν στις εθελόντριες σε μορφή εντύπων.
- Την καταγραφή της καταναλισκόμενης ποσότητας προϊόντων σε παρόμοια έντυπα.
- Και την αξιολόγηση του ερευνητή για την τήρηση του προγράμματος με καταγραφή σε ημερολόγιο της πορείας και του χρονοδιαγράμματος της μελέτης.

8.4.2 Αξιολόγηση Επιρροής

Η αξιολόγηση της επιρροής της παρέμβασης έγινε σε δύο επίπεδα διαιτητικής πρόσληψης και φυσικής δραστηριότητας.

Διαιτητική πρόσληψη: Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της ανάκλησης 24ώρου για να συλλεχθούν πληροφορίες διαιτητικής πρόσληψης για τρεις συνολικά ημέρες, δύο καθημερινές και μία Σαββατοκύριακου, κατά προτίμηση Κυριακή από κατάλληλα εκπαιδευμένους διαιτολόγους για να ελαχιστοποιηθεί το σφάλμα που οφείλεται στη παρουσία του συνεντευκτή. Κατά της διάρκεια της συνέντευξης, ζητήθηκε από τις εθελόντριες της μελέτης να ανακαλέσουν τον τύπο και την ποσότητα των τροφίμων και ροφημάτων που κατανάλωσαν τη προηγούμενη ημέρα με

χρονολογική διαδοχή, δηλαδή από τη στιγμή που ξύπνησαν το πρωί έως την ίδια χρονική στιγμή την επόμενη ημέρα. Για να βελτιωθεί η ακρίβεια κατά τη περιγραφή των καταναλισκόμενων τροφίμων, αλλά και κατά την εκτίμηση της προσλαμβανόμενης ποσότητας χρησιμοποιήθηκαν προπλάσματα τροφίμων (Dairy Food Council, ΗΠΑ), καθώς και μεζούρες οικιακής χρήσης (κούπες, κουταλάκια του γλυκού και κουτάλια της σούπας κτλ). Η ανάλυση των στοιχείων που συλλέχθηκαν από τις ανακλήσεις 24ώρου έγινε με τη χρήση του λογισμικού διατροφικής ανάλυσης Nutritionist V (First Databank, San Bruno, CA), το οποίο έχει εμπλουτιστεί εκτενώς για να συμπεριλάβει Πίνακες Σύστασης σε μακρο και μικροθρεπτικά συστατικά για ελληνικά τρόφιμα και συνταγές [160, 161], αλλά και χημικές αναλύσεις επεξεργασμένων τροφίμων του εμπορίου, τα οποία καταναλώνονται ευρέως στην Ελλάδα.

Φυσική δραστηριότητα: Η φυσική δραστηριότητα αξιολογήθηκε με την καταγραφή βημάτων για επτά συνεχόμενες ημέρες κατά την αρχή της παρέμβασης και στους 12 μήνες με χρήση πεδόμετρων. Χρησιμοποιήθηκε το Yamax, Digi-Walker, SW 200 καθώς έχει φανεί να αποδίδει καλύτερα σε επιστημονικές μελέτες από άλλα αντίστοιχα [162]. Οι συμμετέχοντες αγκίστρωναν το πεδόμετρο στη μέση τους σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (Yamax Corporation, Tokyo, Japan). Το φορούσαν όλη μέρα κάνοντας τις συνηθισμένες τους δραστηριότητες και το αφαιρούσαν το βράδυ πριν ξαπλώσουν. Η χρήση των πεδομέτρων έγινε όπως έχει περιγραφεί και δειχτεί ότι είναι αξιόπιστη για ηλικιωμένους από τους Strycker και συν. [163]. Οι εθελόντριες των τριών ομάδων παρέμβασης, κράτησαν τα πεδόμετρα τους για τους 12 μήνες της παρέμβασης και συμβουλευτήκαν να τα φορούν και να καταγράφουν τα βήματά σε έντυπα που τους παρέχονταν με στόχο την παρότρυνσή τους να αυξήσουν την φυσική τους δραστηριότητα και να καθορίζουν στόχους προς αυτή την κατεύθυνση.

8.4.3 Αξιολόγηση αποτελέσματος

Ανθρωπομετρήσεις: Το σωματικό βάρος των γυναικών μετρήθηκε με μία ψηφιακή ζυγαριά (Seca Alpha, model 770; Seca, Hamburg, Germany) με ακρίβεια ± 100 gr. Τις χρονικές στιγμές των δυο αρχικών φάσεων, στους 6 μήνες της παρέμβασης και στους 12 μήνες. Οι εθελόντριες ζυγίστηκαν χωρίς να φορούν υποδήματα και με την ελαχίστη δυνατή ένδυση. Το ύψος τους μετρήθηκε σε όρθια στάση, χωρίς να φορούν υποδήματα και κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια να κρέμονται ελεύθερα από τους ώμους, με την χρήση ενός αναστημόμετρου του εμπορίου (Leicester Height Measure; Invicta Plastics Ltd, Oadby, Leics, UK) και με ακρίβεια $\pm 0,5$ cm. Από τις παραπάνω ανθρωπομετρήσεις υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας

Σώματος (ΔΜΣ) των εξεταζομένων διαιρώντας το βάρος (kg) με το τετράγωνο του ύψους τους (m^2).

Βιοχημικές αναλύσεις: Μετά από μία 12ωρη ολονύχτια νηστεία και νωρίς το πρωί (8:00-09:00 π.μ), λήφθηκαν δείγματα φλεβικού αίματος από τις γυναίκες, για να γίνουν οι απαιτούμενες βιοχημικές αναλύσεις. Εκπαιδευμένο προσωπικό, (νοσηλεύτης) παρουσία γιατρού, πραγματοποίησε φλεβοκεντήσεις για τη συλλογή συνολικά 35 ml αίματος. Το αίμα για την παραλαβή ορού, τοποθετήθηκε σε σωληνάρια χωρίς αντιπηκτικό και διατηρήθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου δύο ώρες, έως ότου πήξει. Για το διαχωρισμό του ορού από τα έμμορφα στοιχεία του αίματος, ακολουθήθηκε φυγοκέντρηση των δειγμάτων στις 3.000 στροφές/ λεπτό για 15 λεπτά της ώρας. Ένα μέρος ορού (~2 ml) χρησιμοποιήθηκε απευθείας για βιοχημικές αναλύσεις, ενώ ο εναπομένον ορός διαμοιράστηκε σε πλαστικά σωληνάρια (Eppendorf), σε ποσότητα ~0.5 ml στο καθένα και αποθηκεύτηκε στη βαθιά κατάψυξη σε θερμοκρασία -80°C . Το αίμα για την παραλαβή πλάσματος, αποθηκεύτηκε σε σωληνάρια με αντιπηκτικό ηπαρίνη και σε σωληνάρια με αντιπηκτικό κιτρικό οξύ, κατόπιν φυγοκεντρήθηκε στις 3.000 στροφές/ λεπτό για 15 λεπτά της ώρας. Το πλάσμα που εξάχθηκε, διαμοιράστηκε σε πλαστικά σωληνάρια (Eppendorf), σε ποσότητα ~0.5 ml στο καθένα και αποθηκεύτηκε στη βαθιά κατάψυξη και σε θερμοκρασία -80°C . Επιπρόσθετα, δεύτερα πρωινά ούρα συλλέχθηκαν από τις εθελόντριες, μικρή ποσότητα ούρων αναλύθηκε αμέσως για Φωσφόρο ούρων, Ασβέστιο ούρων και Κρεατινίνη ούρων. Η παρασκευή και αποθήκευση των δειγμάτων ορού έγινε σε χώρους του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου. Τα δείγματα ορού και πλάσματος και των δύο φάσεων, αναλύθηκαν στο τέλος της μελέτης με το ίδιο αντιδραστήριο για τα δείγματα κάθε εθελοντή έτσι ώστε να αποφευχθεί το σφάλμα διαφορετικών αντιδραστηρίων (inter assay error). Κατά τις βιοχημικές αναλύσεις προσδιορίστηκαν άμεσα στον ορό γενικοί μη οστικοί βιοχημικοί δείκτες και πιο συγκεκριμένα αλβουμίνη, ασβέστιο, φωσφόρος, κρεατινίνη, γ γλουταμινική τρανφεράση, αμινοτρασφεράση της αλανίνης, ασπαρτική αμινοτρασφεράση, ολική χοληστερόλη, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες και γλυκόζη ορού (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany, Mega automated analyser, Merck, Darmstadt, Germany or Vitros, Johnson & Johnson Diagnostic, Rochester, NY, USA). Επιπρόσθετα, προσδιορίστηκαν Τριγλυκερίδια (ενζυματικά) και Βιταμίνη Κ ορού.

Στατιστική Ανάλυση : Το μέγεθος δείγματος που θεωρείται απαραίτητο για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων, εκτιμάται ως 25 άτομα ανά ομάδα και είναι βασισμένο σε μια προηγούμενη μελέτη [164] που έδειξε ότι 22 έως 27 άτομα ανά ομάδα, σε μια μελέτη χορήγησης Ασβεστίου,

Βιταμίνης D και Βιταμίνης K1, είναι αρκετά για να εντοπίσουν μεταβολές σε βιοχημικούς δείκτες, όπως επίπεδα βιταμίνης D και υποκαρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης στον ορό. Αριθμός εκκίνησης με 35 εθελοντές ανά ομάδα θεωρείται ικανός ώστε η μελέτη να τελειώσει με 25 εθελοντές ανά ομάδα, υπολογίζοντας τους εθελοντές που θα αποχωρήσουν και τους εθελοντές που θα αποκλειστούν λόγω κακής συμμόρφωσης. Προηγούμενη μελέτη σε παρόμοιο πληθυσμό [165], έδειξε ένα ποσοστό 10% απώλεια για διάφορους λόγους ενώ έδειξε πολύ καλή συμμόρφωση. Στην παρούσα μελέτη, εθελοντές με συμμόρφωση μικρότερη του 75% σε οποιοδήποτε από τα μικροθρεπτικά της παρέμβασης, αποκλείστηκαν.

Το Kolmogorov–Smirnov τεστ χρησιμοποιήθηκε για να ελέγξει την κανονικότητα των κατανομών όλων των μεταβλητών που θα προκύψουν. Οι διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ομάδων εκτιμήθηκαν με ανάλυση διακυμάνσεων (ANOVA). Για την εκτίμηση της στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ της διαφοράς των αρχικών και τελικών μετρήσεων, χρησιμοποιήθηκε One-way ANOVA ή ανάλυση συνδιακυμάνσεων (ANCOVA), αν χρειάζεται διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες (αποτέλεσμα θεραπείας) και για την ποσοστιαία μεταβολή. Ο έλεγχος Bonferroni Post Hoc χρησιμοποιήθηκε για τον εντοπισμό διαφορών μεταξύ των ομάδων. Για τον έλεγχο μεταβολής εντός των ομάδων (αποτέλεσμα χρόνου) και για τον έλεγχο αποτελέσματος χρόνου-ομάδας, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ανάλυσης διακυμάνσεων επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (RMANOVA). Η πιθανότητα λάθους τύπου I, εξαιτίας των πολλαπλών ελέγχων post hoc, διορθώθηκε χρησιμοποιώντας τον κανόνα του Bonferroni. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πακέτο στατιστικής επεξεργασίας SPSS 13 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας έχει οριστεί σε $P \leq 0.05$.

9. Αποτελέσματα

9.1 Βασικά χαρακτηριστικά πληθυσμού της μελέτης

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

	CO		CAD		CADK1		CADK2		P-value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Age (χρόνια)	61	6,12	63	7,86	60	5,60	62	7,22	0,577
BMI (Kg/m ²)	29,55	3,895	29,48	4,254	29,62	5,114	28,96	3,959	0,960
% Fat mass	43,07	5,988	43,18	6,711	43,00	5,413	43,13	5,478	1,000
Glucose (mg/dL)	91,76	7,634	90,21	9,408	97,48	16,582	90,10	10,750	0,138
Insulin (μIU/mL)	9,88	5,134	9,79	8,169	9,90	4,847	9,85	4,580	1,000
TG (mg/dl)	116,2	31,10	102,6	42,51	106,8	40,30	106,5	34,75	0,656
Total Chol. (mg/dl)	217,8	35,50	218,9	40,21	233,8	27,66	220,8	29,57	0,378
LDL (mg/dl)	134,9	28,94	132,5	36,20	148,1	27,23	135,4	27,96	0,342
HDL (mg/dl)	59,9	16,04	65,8	14,11	64,3	11,93	64,2	15,01	0,548
HOMA	2,30	1,361	2,23	2,019	2,45	1,426	2,21	1,090	0,954
Energy (Kcal/ημέρα)	1543	216	1594	259	1581	239	1549	252	0,878
% CHO	44,4	5,88	44,0	5,73	42,3	7,20	44,9	5,17	0,547
% PRO	15,8	3,65	15,0	2,92	16,0	3,72	15,8	2,76	0,772
% FAT	42,1	7,94	43,6	7,68	43,0	5,67	41,2	5,75	,710

Ο πληθυσμός μας ήταν μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μέση ηλικία στο γκρουπ ελέγχου (CO) τα 61 έτη, στο γκρουπ χορήγησης βιταμίνης D (CAD) τα 63 έτη, στο γκρουπ χορήγησης βιταμίνης D και βιταμίνης K1 (CADK1) τα 60 έτη και στο γκρουπ χορήγησης βιταμίνης D και βιταμίνης K2 (CADK2) τα 62 έτη. Όσον αφορά τις τιμές του BMI από τον παραπάνω πίνακα ο πληθυσμός μας ήταν υπέρβαρος και οριακά παχύσαρκος, με αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους, με φυσιολογικούς δείκτες γλυκαιμίας, φυσιολογικές τιμές τριγλυκεριδίων, ελαφρά αυξημένη ολική χοληστερόλη και οριακά αυξημένη LDL. Η προσλαμβανόμενη ενέργεια των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών κυμαινόταν γύρω στις 1500 θερμίδες ανά ημέρα. Όσον αφορά την διατροφική πρόσληψη των γυναικών με βάση τα μακροθρεπτικά συστατικά, παρατηρείται αυξημένη πρόσληψη λιπαρών, το οποίο θεωρείται τυπικό για μεσογειακούς πληθυσμούς, φυσιολογική πρόσληψη πρωτεϊνών και φυσιολογική προς ελάχιστα μειωμένη πρόσληψη υδατανθράκων. Σαν σύνοψη, ο πληθυσμός μας χαρακτηρίζεται από σχετικά φυσιολογικούς δείκτες λιπαιμίας και γλυκαιμίας. Τέλος, δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στα ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά.

9.2 Επίδραση της παρέμβασης σε καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου

Στην συνέχεια θα παρατεθούν τα αποτελέσματα της επίδρασης της παρέμβασης με μορφή πίνακα και ραβδογράμματος, στα διατροφικά χαρακτηριστικά, στα ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά, στην φυσική δραστηριότητα, στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης, στο λιπιδαιμικό προφίλ και στα αιματολογικά χαρακτηριστικά. Οι στατιστικές σημαντικότητες τονίζονται σε κάθε πίνακα ξεχωριστά.

9.2.1 Επίδραση παρέμβασης στα διατροφικά χαρακτηριστικά

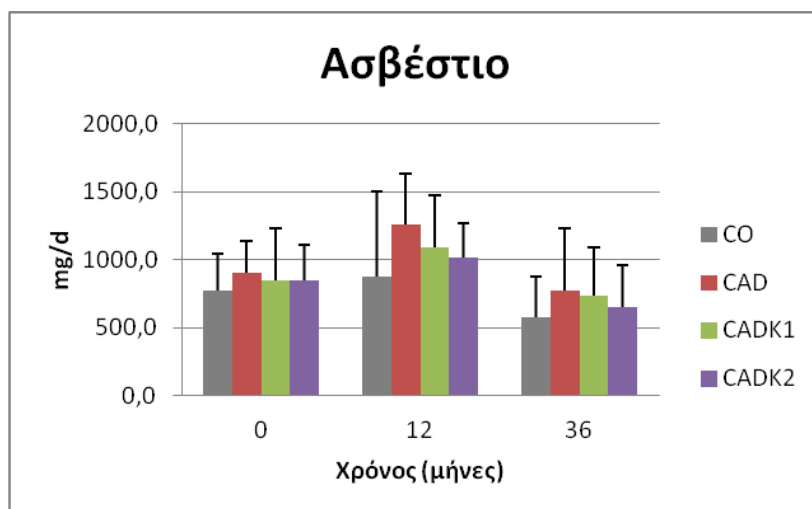
Στην ενότητα 2.1 θα παρατεθούν πίνακες και ραβδογράμματα με την επίδραση της παρέμβασης στο ασβέστιο, στη Βιταμίνη D, στη Βιταμίνη K, στην προσλαμβανόμενη ενέργεια, στις πρωτεΐνες, τους υδατάνθρακες και τα λιπαρά της διατροφής.

Πίνακας 9.2.1 Επίδραση της παρέμβασης στην πρόσληψη ασβεστίου

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p –value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Ασβέστιο (mg/ημέρα)							0,267
CO	773	267,1	876	622,9	578	300,8	
CAD	899	237,2	1261 ⁺ *	375,0	775	454,9	
CADK1	851	383,0	1089 ⁺ *	380,1	734	354,6	
CADK2	850	258,4	1011 ⁺ *	255,2	649	306,0	
p-value	0,625		0,047		0,438		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

⁺Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



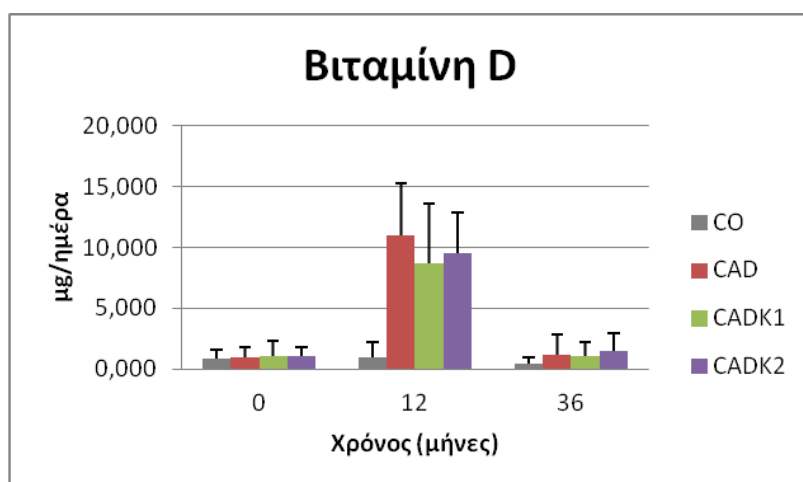
Όπως βλέπουμε στον πίνακα 9.2.1 στις ομάδες CAD, CADK1 και CADK2 υπάρχει σημαντική αύξηση στην πρόσληψη ασβεστίου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά και σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης. Σύμφωνα με τα RDAs για το ασβέστιο στις γυναίκες στην ηλικία 51-70 χρονών, η σύσταση είναι 1200mg/ημέρα, το οποίο σημαίνει ότι στους 12 μήνες οι ομάδες CADK1 και CADK2 δεν καλύπτουν τις προτεινόμενες συστάσεις, όπως κάνει η ομάδα CAD. Κατά την έναρξη της μελέτης, αλλά και στους 36 μήνες, δεν καλύπτεται η καθημερινή σύσταση περί πρόσληψης ασβεστίου.

Πίνακας 9.2.2 Επίδραση της παρέμβασης στην πρόσληψη βιταμίνης D

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p – value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Βιταμίνη D							0,001
(μg/ημέρα)							
CO	0,86	0,761	0,96	1,218	0,46	0,460	
CAD	0,99	0,775	10,96 ⁺	4,284	1,21	1,665	
CADK1	1,09	1,212	8,70 ⁺	4,855	1,10	1,148	
CADK2	1,08	0,754	9,53 ⁺	3,308	1,46	1,434	
p-value	0,606		0,001		0,419		

* Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

⁺ Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



Στον πίνακα 9.2.2 στις ομάδες CAD, CADK1 και CADK2 παρατηρείται σημαντική αύξηση της πρόσληψης βιταμίνης D σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά και με την έναρξη της παρέμβασης. Σύμφωνα με τα RDAs για την Βιταμίνη D στις γυναίκες στην ηλικία 51-70 χρονών, η σύσταση είναι 15μg/ημέρα, το οποίο σημαίνει ότι στους 12 μήνες (όπου τους χορηγούνταν 10μg/ημέρα Βιταμίνης D) και οι τρεις ομάδες παρέμβασης δεν καλύπτουν τις προτεινόμενες συστάσεις. Επίσης, κατά την έναρξη της μελέτης, αλλά και στους 36 μήνες,

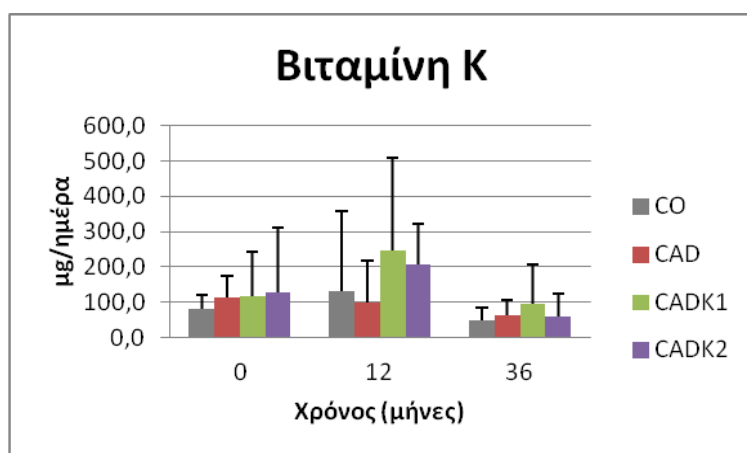
σύμφωνα με τους μέσους όρους δεν καλύπτεται η καθημερινή σύσταση περί πρόσληψης Βιταμίνης D

Πίνακας 9.2.3 Επίδραση της παρέμβασης στην πρόσληψη βιταμίνης K

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Βιταμίνη K							0,465
(μg/ημέρα)							
CO	81,67	39,696	130,01 ⁺	227,79	47,19	38,425	
CAD	113,04	60,629	98,44	119,132	62,09	44,316	
CADK1	115,35	127,391	244,90 ⁺ *	265,468	96,43	109,438	
CADK2	128,12	182,306	206,20 ⁺ *	114,617	60,84	64,610	
p-value	0,259		0,001		0,088		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

⁺Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



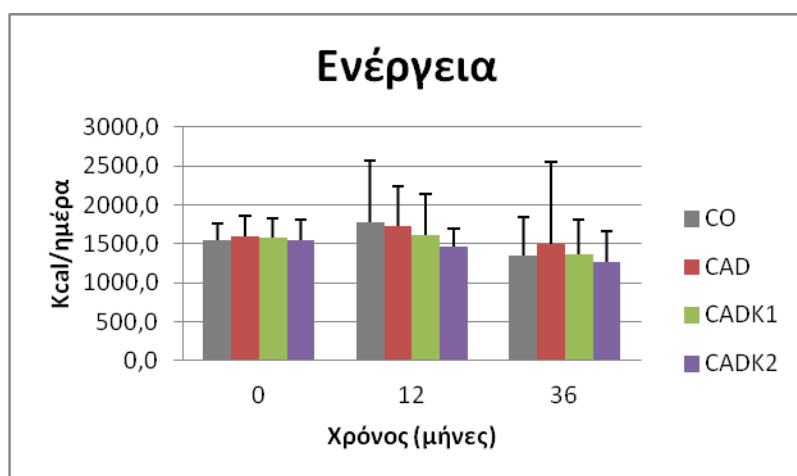
Στον πίνακα 9.2.3 παρατηρείται σημαντική αύξηση της πρόσληψης βιταμίνης K στις ομάδες CADK1 και CADK2 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και κατά την έναρξη. Επίσης, παρατηρείται σημαντική αύξηση της Βιταμίνης K στην ομάδα ελέγχου (CO) σε σχέση με την έναρξη. Σύμφωνα με τα AIs για την Βιταμίνη K στις γυναίκες στην ηλικία 51-70 χρονών, η σύσταση είναι 90μg/ημέρα, το οποίο σημαίνει ότι στους 12 μήνες (όπου τους χορηγούνταν 100μg/ημέρα Βιταμίνης K) και οι τρεις ομάδες παρέμβασης αλλά και το γκρουπ ελέγχου καλύπτουν τις προτεινόμενες συστάσεις. Επίσης, κατά την έναρξη της μελέτης η σύσταση περί πρόσληψης βιταμίνης K καλύπτεται στις ομάδες CAD, CADK1 και CADK2. Στους 36 μήνες, σύμφωνα με τους μέσους όρους, δεν καλύπτεται η καθημερινή σύσταση περί πρόσληψης Βιταμίνης K.

Πίνακας 9.2.4 Επίδραση της παρέμβασης στην προσλαμβανόμενη ενέργεια

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Ενέργεια (kcal/ημέρα)							0,267
CO	1543,1	216,0	1772,8	792,9	1354,7	489,1	
CAD	1594,5	259,3	1722,8	514,0	1500,5	1042,3	
CADK1	1581,1	238,8	1615,4	527,2	1364,2	446,9	
CADK2	1548,9	252,2	1460,4	229,4	1272,6	390,4	
p-value	0,878		0,297		0,743		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



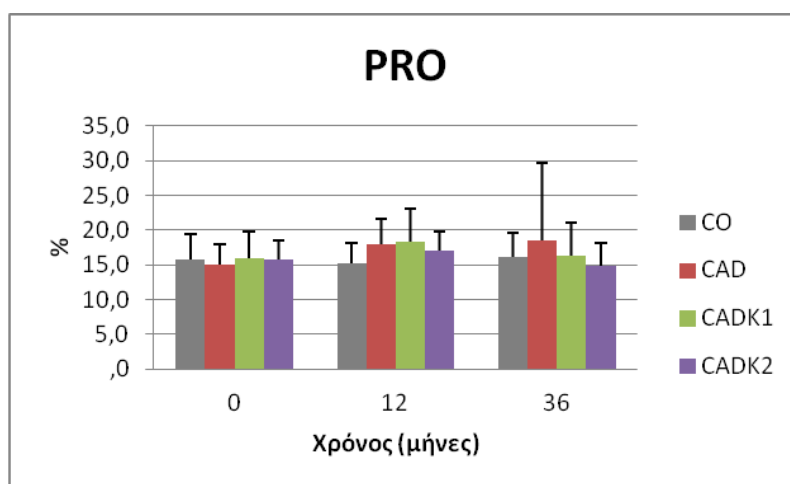
Στον πίνακα 9.2.4 δεν υπάρχει διαφορά στην ενεργειακή πρόσληψη μεταξύ των ομάδων CAD, CADK1, CADK2 με την ομάδα ελέγχου, αλλά ούτε με την έναρξη της παρέμβασης.

Πίνακας 9.2.5 Επίδραση της παρέμβασης στην διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
PRO (%)							0,040
CO	15,8	3,65	15,2	2,91	16,1	3,50	
CAD	15,0	2,92	17,9 ⁺	3,60	18,5	11,17	
CADK1	16,0	3,72	18,4 ⁺⁺	4,70	16,4	4,74	
CADK2	15,8	2,76	17,0	2,82	14,8	3,22	
p-value	0,772		0,018		0,363		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

⁺Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



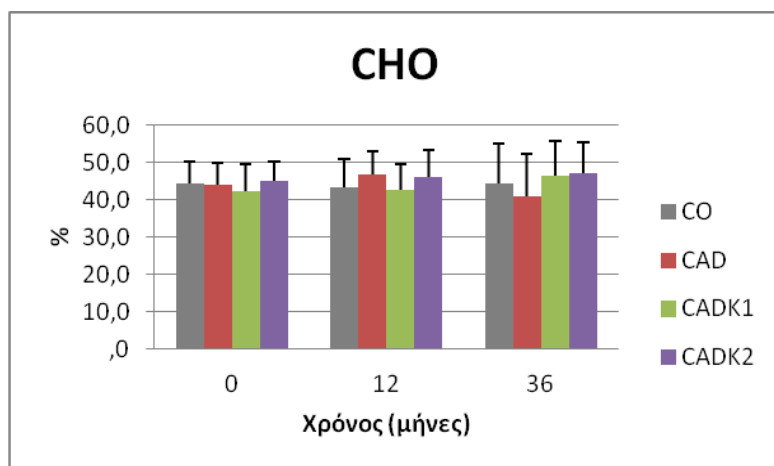
Στον πίνακα 9.2.5. στην ομάδα CADK1 παρατηρείται σημαντική αύξηση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, και στις ομάδες CAD και CADK1 παρατηρείται σημαντική αύξηση στην πρόσληψη πρωτεϊνών σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης.

Πίνακας 9.2.6 Επίδραση της παρέμβασης στην πρόσληψη υδατανθράκων

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
CHO (%)							0,057
CO	44,4	5,88	43,2	7,63	44,4	10,63	
CAD	44,0	5,73	46,9	5,98	40,9	11,30	
CADK1	42,3	7,20	42,7	6,71	46,5	9,30	
CADK2	44,9	5,17	45,9	7,22	47,1	8,12	
p-value	0,547		0,162		0,229		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

+Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



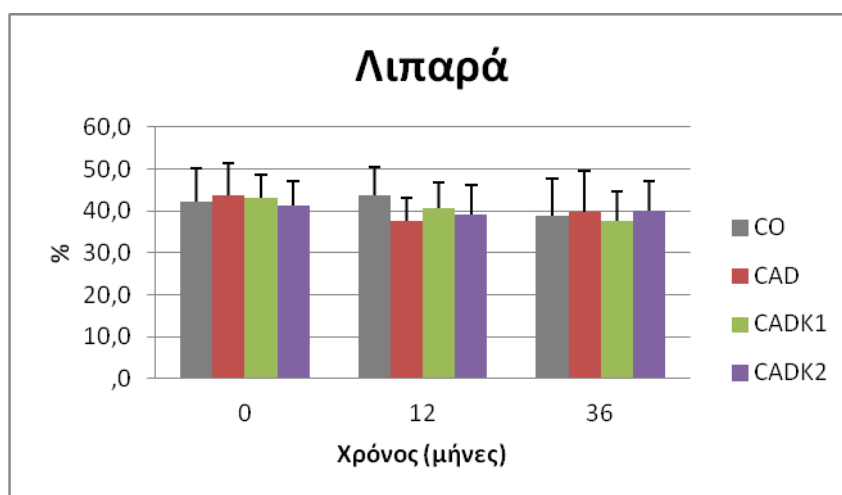
Στον πίνακα 9.2.6 δεν παρατηρείται καμία διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου καθώς και μεταξύ των τεσσάρων ομάδων με τις τιμές κατά την έναρξη ως προς την πρόσληψη υδατανθράκων.

Πίνακας 9.2.7 Επίδραση της παρέμβασης στην πρόσληψη λιπαρών

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Λιπαρά (%)							0,054
CO	42,1	7,94	43,6	6,77	38,8	8,80	
CAD	43,6	7,68	37,7 ⁺	5,48	39,6	9,88	
CADK1	43,0	5,67	40,6	6,03	37,6	7,06	
CADK2	41,2	5,75	39,0	7,18	40,2	6,80	
p-value	0,710		0,020		0,786		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

⁺Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



Στον πίνακα 9.2.7 παρατηρείται μείωση του προσλαμβανόμενου λίπους στους 12 μήνες στην ομάδα CAD, που είναι σημαντική σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στην ίδια χρονική περίοδο ,αλλά και με την τιμή κατά την έναρξη της μελέτης.

9.2.2 Επίδραση παρέμβασης στα ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά

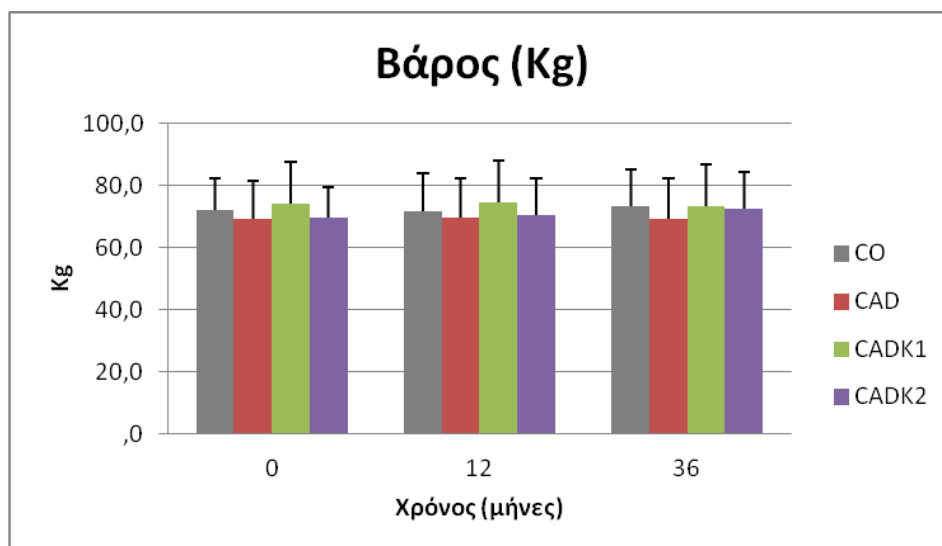
Στην ενότητα 3.1 θα παρατεθούν πίνακες και ραβδογράμματα με την επίδραση της παρέμβασης στο βάρος, στον Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI), στην περιφέρεια μέσης, στο ποσοστό λιπώδους μάζας, στο λίπος κορμού και στην άλιπη μάζα σώματος.

Πίνακας 9.2.8 Επίδραση της παρέμβασης στο βάρος

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Βάρος (Kg)							0,089
CO	72,0	10,48	71,7	12,31	73,2	11,96	
CAD	69,1	12,28	69,6	12,61	69,4	13,03	
CADK1	74,1	13,41	74,5	13,47	73,3	13,53	
CADK2	69,7	9,88	70,6	11,64	72,4	12,06	
p-value	0,491		0,630		0,756		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

+Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



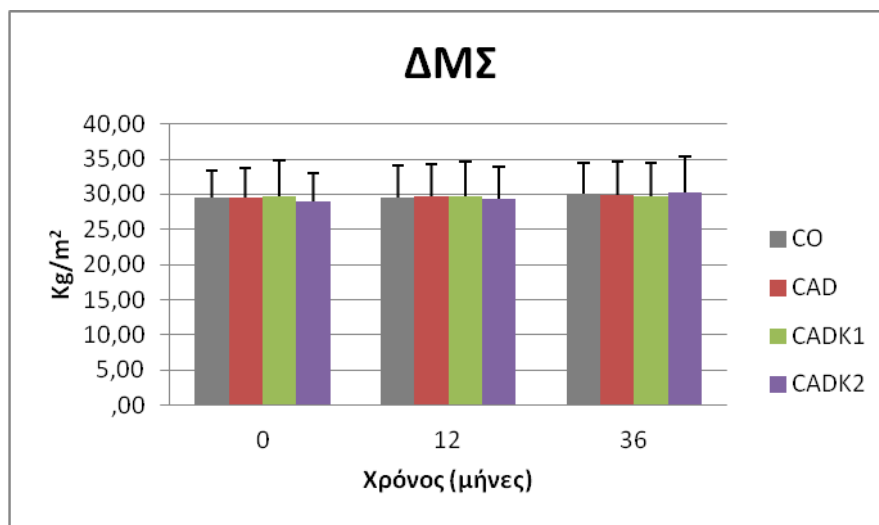
Στον πίνακα 9.2.8 δεν παρατηρείται καμία σημαντική αλλαγή στο βάρος.

Πίνακας 9.2.9 Επίδραση της παρέμβασης στον Δείκτη Μάζας Σώματος

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
ΔΜΣ (Kg/m²)							0,197
CO	29,55	3,895	29,49	4,524	30,13	4,377	
CAD	29,48	4,254	29,75	4,508	29,87	4,697	
CADK1	29,62	5,114	29,63	4,933	29,61	4,917	
CADK2	28,96	3,959	29,37	4,479	30,30	4,999	
p-value	0,960		0,995		0,968		

* Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

† Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



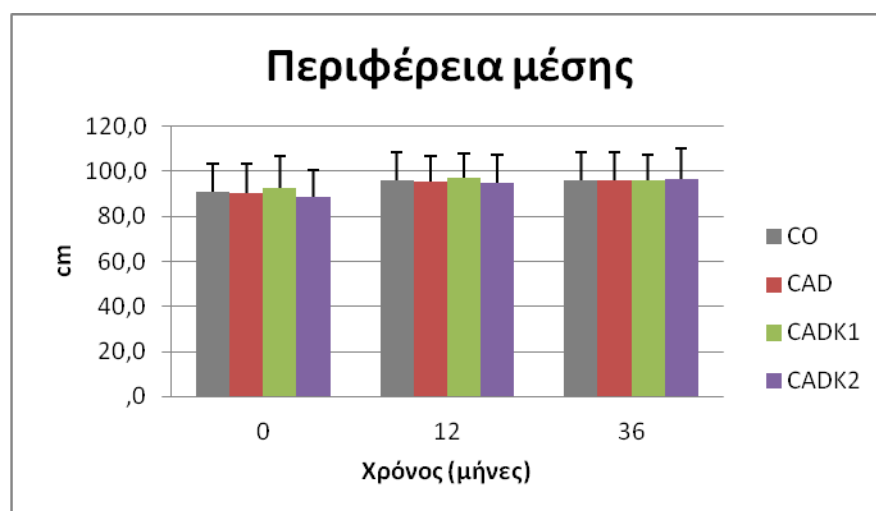
Στον πίνακα 9.2.9 δεν παρατηρείται καμία σημαντική διαφορά ως προς τον Δείκτη Μάζας Σώματος μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου αλλά και μεταξύ των ομάδων και των τιμών στην έναρξη.

Πίνακας 9.2.10 Επίδραση της παρέμβασης στην περιφέρεια μέσης

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Περιφέρεια μέσης(cm)							0,398
CO	91,1	12,20	95,9 ⁺	12,50	96,2	12,39	
CAD	90,6	12,95	95,6 ⁺	11,35	95,9	12,71	
CADK1	92,5	14,51	96,9 ⁺	11,07	95,8	11,33	
CADK2	88,4	12,24	95,1 ⁺	12,54	96,3	13,93	
p-value	0,808		0,968		0,999		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

⁺Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



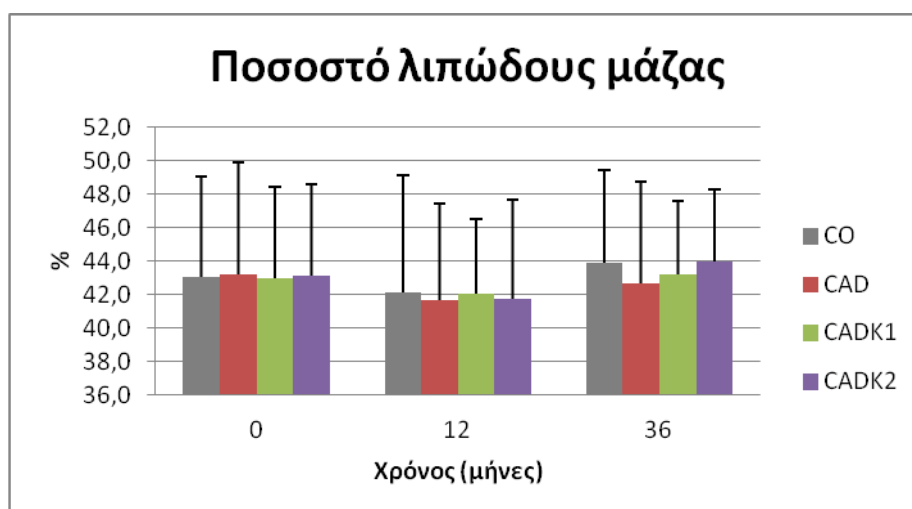
Στον πίνακα 9.2.10 παρατηρείται σημαντική αύξηση στην περιφέρεια μέσης και στα τέσσερα γκρουπ σε σχέση με την έναρξη.

Πίνακας 9.2.11 Επίδραση της παρέμβασης στο ποσοστό λιπώδους μάζας

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Ποσοστό λιπώδους μάζας(%)							0,533
CO	43,1	5,98	42,2	6,95	43,9	5,52	
CAD	43,2	6,71	41,7 ⁺	5,74	42,7	6,08	
CADK1	43,0	5,41	42,1 ⁺	4,42	43,2	4,35	
CADK2	43,1	5,48	41,8	5,92	44,0	4,34	
p-value	1,000		0,994		0,850		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

⁺Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



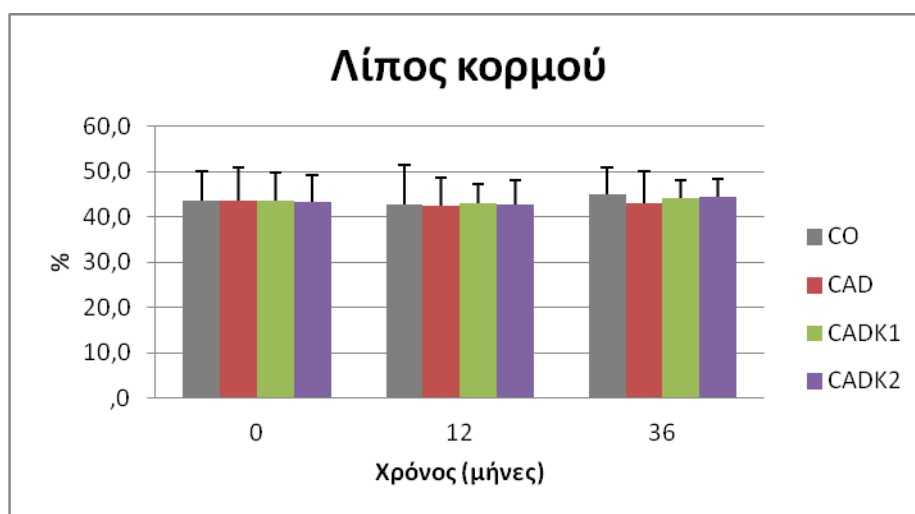
Στον πίνακα 9.2.11 παρατηρείται σημαντική μείωση στο ποσοστό λιπώδους μάζας στις ομάδες CAD και CADK1 σε σχέση με την έναρξη.

Πίνακας 9.2.12 Επίδραση της παρέμβασης στο λίπος κορμού

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Λίπος κορμού(%)							0,621
CO	43,5	6,57	42,8	8,53	44,8	6,00	
CAD	43,7	7,19	42,5	6,12	43,1	7,00	
CADK1	43,6	6,32	43,0	4,16	44,2	3,84	
CADK2	43,2	6,08	42,7	5,44	44,3	4,10	
p-value	0,997		0,994		0,803		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

†Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



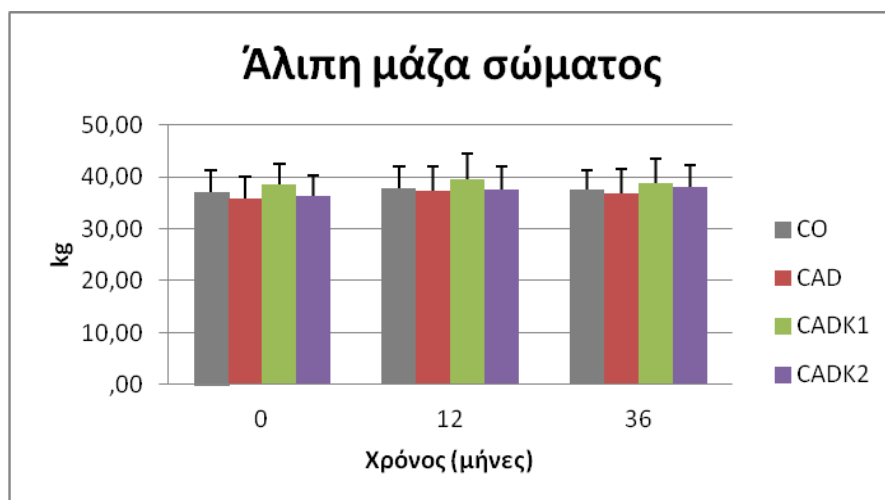
Στον πίνακα 9.2.12 δεν παρατηρείται καμία σημαντική αλλαγή ως προς το λίπος κορμού μεταξύ των ομάδων παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου, αλλά και μεταξύ των ομάδων και των τιμών κατά την έναρξη.

Πίνακας 9.2.13 Επίδραση της παρέμβασης στην άλιπη μάζα σώματος

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Άλιπη μάζα σώματος (kg)							0,055
CO	37,18	4,016	37,81 ⁺	4,287	37,54	3,651	
CAD	35,85	4,266	37,40 ⁺	4,574	36,81	4,622	
CADK1	38,58	3,952	39,62 ⁺	4,883	38,73	4,649	
CADK2	36,39	3,906	37,54 ⁺	4,344	38,00	4,206	
p-value	0,169		0,368		0,579		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

⁺Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



Στον πίνακα 9.2.13 στους 12 μήνες παρατηρείται σημαντική αύξηση της άλιπης μάζας σώματος και στις τέσσερις ομάδες σε σχέση με τις τιμές κατά την έναρξη της μελέτης.

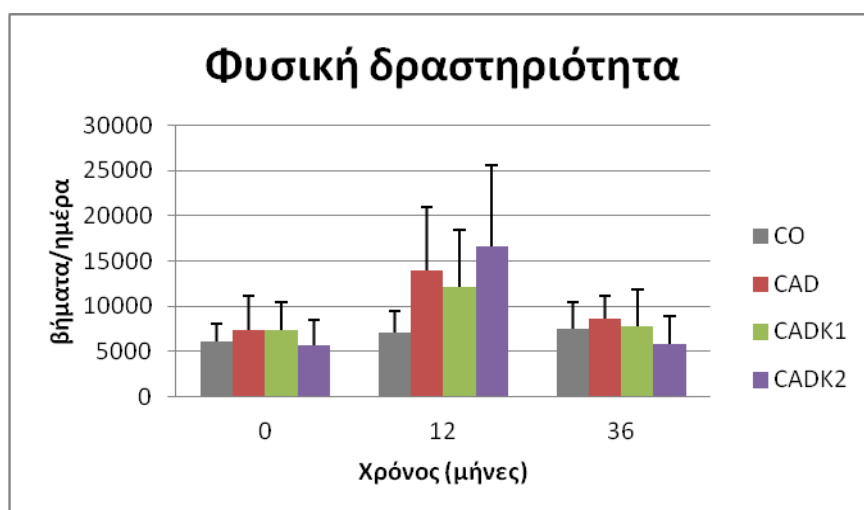
9.2.3 Επίδραση παρέμβασης στην φυσική δραστηριότητα

Πίνακας 9.2.14 Επίδραση της παρέμβασης στην φυσική δραστηριότητα

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Φυσική δραστηριότητα(βημ./ημέρα)							0,001
CO	6059	2081,500	7122	2356,908	7525	2876,674	
CAD	7397	3776,744	13973 ⁺ *	7050,558	8645	2585,999	
CADK1	7356	3162,620	12087 ⁺ *	6428,428	7864	3976,877	
CADK2	5639	2843,684	16577 ⁺ *	8974,687	5905	3003,492	
p-value	0,147		0,001		0,097		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

⁺Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



Στον πίνακα 9.2.14 παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στην φυσική δραστηριότητα στις τρεις ομάδες παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και με την έναρξη. Πιο συγκεκριμένα υπάρχει σημαντική αύξηση στους 12 μήνες στις τρεις ομάδες παρέμβασης, με την μεγαλύτερη αύξηση να παρατηρείται στην ομάδα CADK2.

9.2.4 Επίδραση παρέμβασης στους δείκτες ινσουλινοαντίστασης

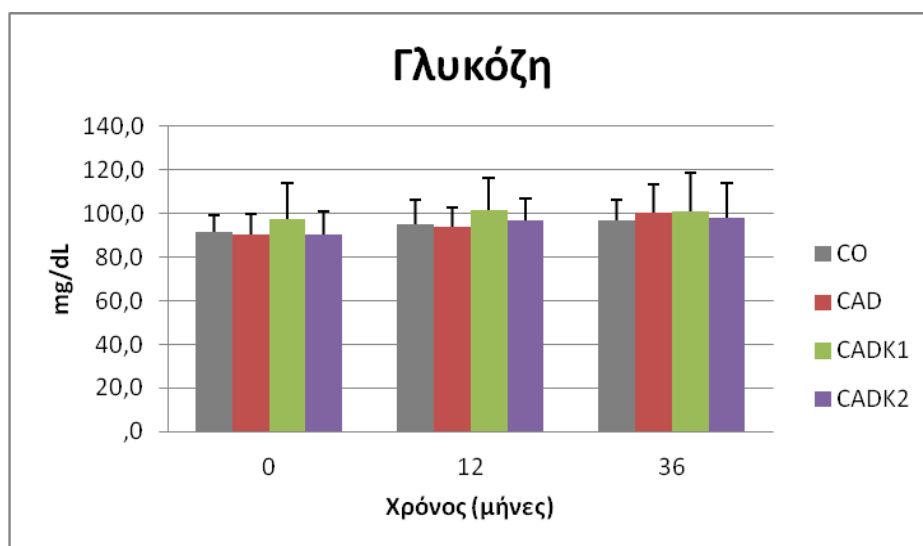
Πιο συγκεκριμένα στην ενότητα 5.1 θα παρατεθούν πίνακες και ραβδογράμματα με την επίδραση της παρέμβασης στη γλυκόζη πλάσματος, στην ινσουλίνη και στον δείκτη HOMA-IR.

Πίνακας 9.2.15 Επίδραση της παρέμβασης στην γλυκόζη πλάσματος

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Γλυκόζη (mg/dL)							0,111
CO	91,8	7,634	95,1	11,114	96,8	9,086	
CAD	90,2	9,408	93,9 ⁺	8,856	100,5	12,799	
CADK1	97,5	16,582	101,3	14,994	100,9	17,819	
CADK2	90,1	10,750	97,1 ⁺	9,501	102,3	23,258	
p-value	0,138		0,175		0,708		

* Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

⁺ Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



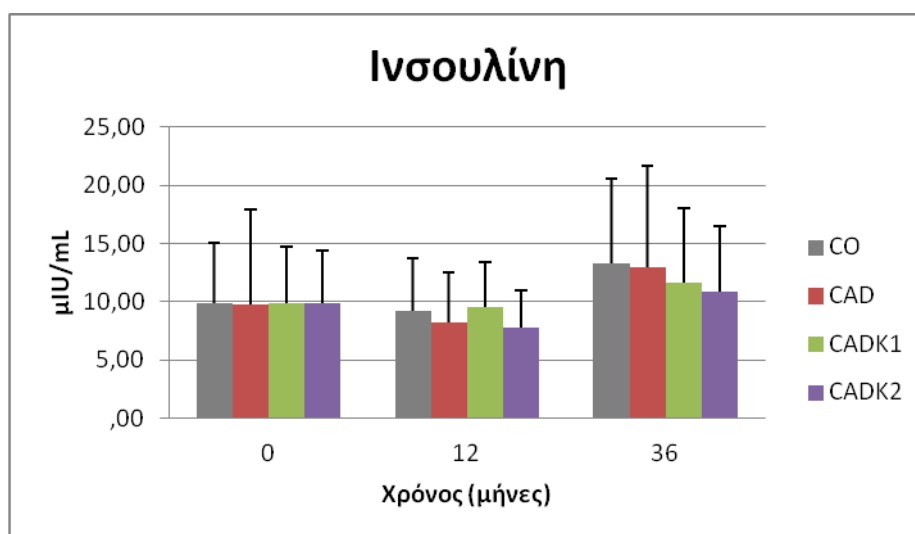
Στον πίνακα 9.2.15 παρατηρείται μια αύξηση της γλυκόζης και στις 4 ομάδες σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης η οποία φαίνεται να διατηρείται και στους 36 μήνες. Ωστόσο, μόνο οι αυξήσεις στις ομάδες CAD και CADK2 είναι στατιστικά σημαντικές.

Πίνακας 9.2.16 Επίδραση της παρέμβασης στην ινσουλίνη

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Ινσουλίνη							0,104
(μIU/mL)							
CO	9,88	5,134	9,16	4,552	12,96	7,289	
CAD	9,79	8,169	8,21	4,315	13,00	8,647	
CADK1	9,90	4,847	9,52	3,868	11,67	6,335	
CADK2	9,85	4,580	7,75 ⁺	3,177	18,90	36,453	
p-value	1,000		0,466		0,732		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

⁺Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



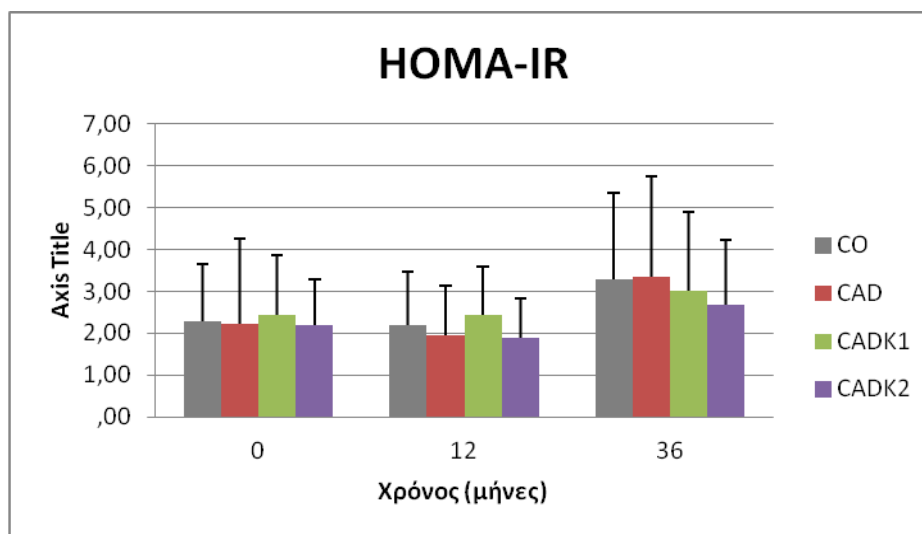
Στον πίνακα 9.2.16 παρατηρείται σημαντική μείωση της ινσουλίνης στους 12 μήνες σε σχέση με την έναρξη στην ομάδα CADK2.

Πίνακας 9.2.17 Επίδραση της παρέμβασης στον δείκτη HOMA-IR

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
HOMA-IR							0,193
CO	2,30	1,361	2,21	1,271	3,19	2,067	
CAD	2,23	2,019	1,96	1,187	3,34	2,421	
CADK1	2,45	1,426	2,43	1,161	3,01	1,870	
CADK2	2,21	1,090	1,89	,924	6,32	16,376	
p-value	0,954		0,422		0,516		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

†Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



Στον πίνακα 9.2.17 δεν παρατηρείται καμία σημαντική αλλαγή στον δείκτη HOMA-IR.

9.2.5 Επίδραση παρέμβασης στο λιπιδαιμικό προφίλ

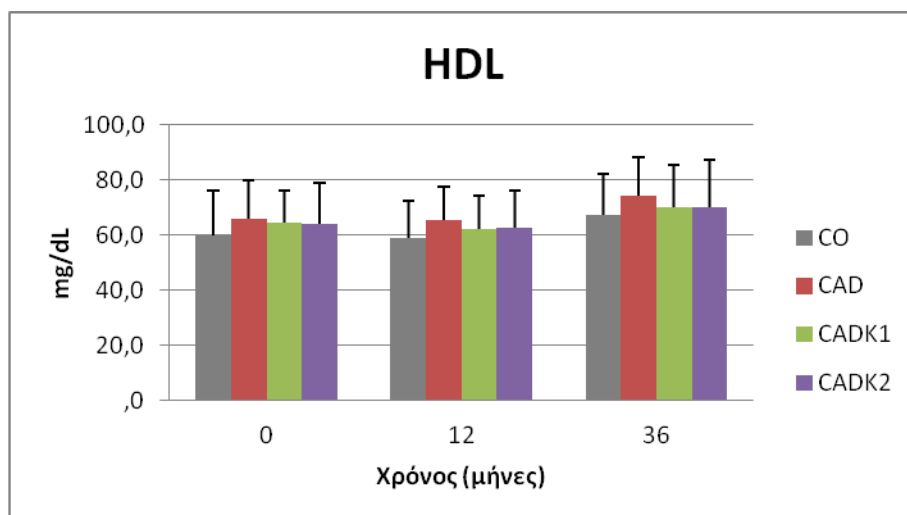
Πιο συγκεκριμένα στην ενότητα 6.1 θα παρατεθούν πίνακες και ραβδογράμματα με την επίδραση της παρέμβασης στην ολική χοληστερόλη, στην LDL, στην HDL και στα τριγλυκερίδια.

Πίνακας 9.2.18 Επίδραση της παρέμβασης στην HDL

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
HDL(mg/dL)							0,850
CO	59,9	16,04	59,0	13,26	67,4	14,79	
CAD	65,8	14,11	65,3	12,36	74,1	14,14	
CADK1	64,3	11,93	62,2	11,92	70,1	15,28	
CADK2	64,2	15,01	62,6	13,67	70,3	17,07	
p-value	0,548		0,455		0,564		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

†Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



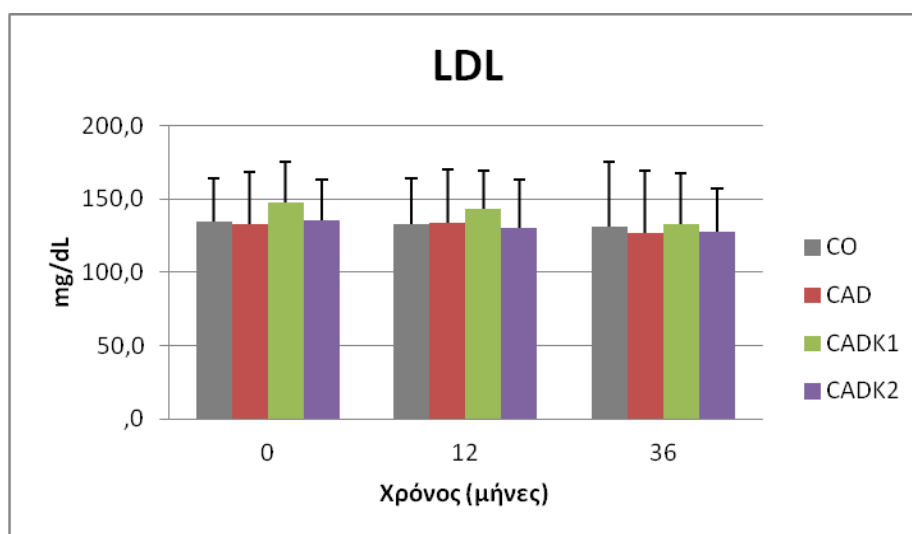
Στον πίνακα 9.2.18 δεν παρατηρείται καμία σημαντική αλλαγή στα επίπεδα της HDL.

Πίνακας 9.2.19. Επίδραση της παρέμβασης στην LDL

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
LDL(mg/dL)							0,764
CO	134,9	28,94	133,3	30,65	131,1	44,20	
CAD	132,5	36,20	133,6	36,93	127,2	41,69	
CADK1	148,1	27,23	143,5	26,06	132,6	34,79	
CADK2	135,4	27,96	130,6	32,87	127,5	29,50	
p-value	0,342		0,579		0,961		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

†Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



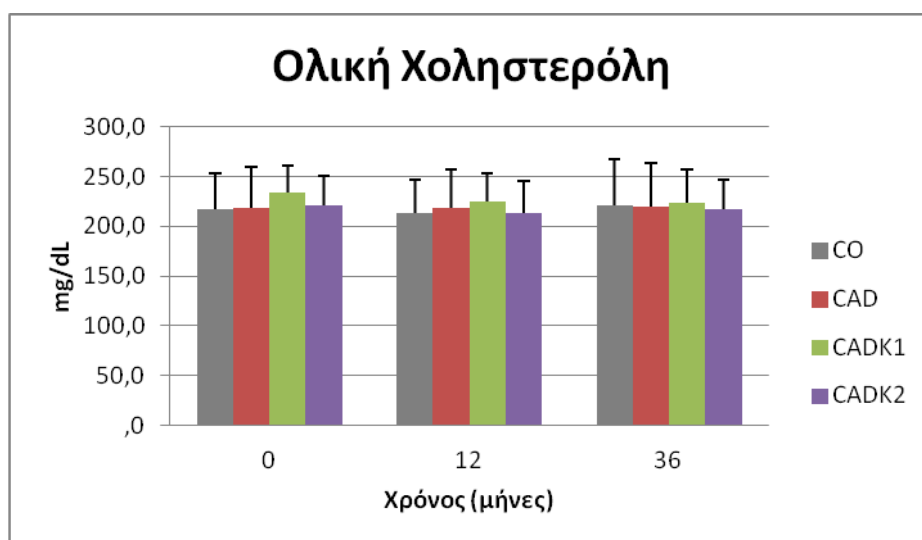
Στον πίνακα 9.2.19 δεν παρατηρείται καμία σημαντική αλλαγή στα επίπεδα της LDL.

Πίνακας 9.2.20 Επίδραση της παρέμβασης στην ολική χοληστερόλη

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Ολική χοληστερόλη(mg/dL)							0,716
CO	217,8	35,50	213,4	32,98	221,1	46,87	
CAD	218,9	40,21	217,9	39,55	219,1	44,55	
CADK1	233,8	27,66	225,0	27,97	223,1	33,55	
CADK2	220,8	29,57	212,7	32,73	217,1	29,23	
p-value	0,378		0,605		0,966		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

+Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



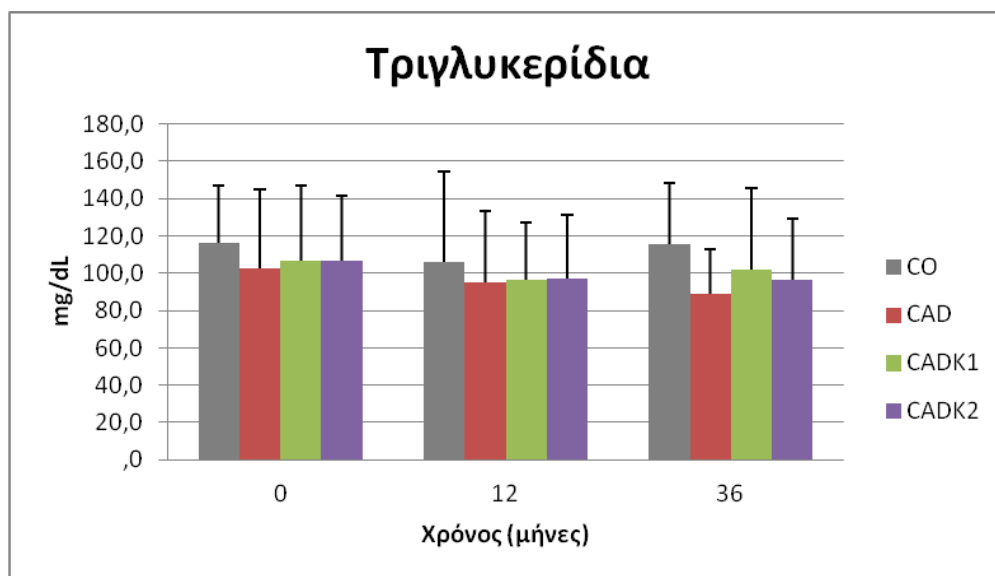
Στον πίνακα 9.2.20 δεν παρατηρείται καμία σημαντική αλλαγή στην ολική χοληστερόλη.

Πίνακας 9.2.21 Επίδραση της παρέμβασης στα τριγλυκερίδια

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Τριγλυκερίδια (mg/dL)							0,405
CO	116,2	31,10	106,3	48,38	115,5	32,71	
CAD	102,6	42,51	95,0	38,08	89,1	23,95	
CADK1	106,8	40,30	96,8	30,77	101,7	44,15	
CADK2	106,5	34,75	97,1	34,15	96,4	32,99	
p-value	0,656		0,765		0,083		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

+Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



Στον πίνακα 9.2.21 δεν παρατηρείται καμία σημαντική αλλαγή στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων.

9.2.6 Επίδραση παρέμβασης στα αιματολογικά χαρακτηριστικά

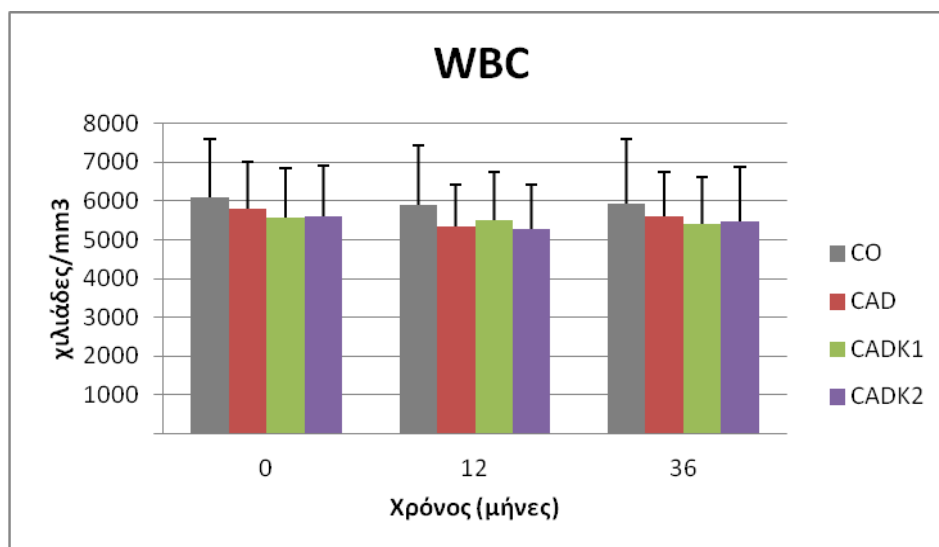
Πιο συγκεκριμένα στην ενότητα 7.1 θα παρατεθούν πίνακες και ραβδογράμματα με την επίδραση της παρέμβασης στα λευκά αιμοσφαίρια (WBC), στα πολυμορφοπύρηνα, στα λεμφοκύτταρα, στα μονοκύτταρα, στα αιμοπετάλια (PLT), στον Μέσο όγκο αιμοπεταλίων (MPV), στον αιματοκρίτη (HT) και στην αιμογλοβίνη (HB).

Πίνακας 9.2.22 Επίδραση της παρέμβασης στα λευκά αιμοσφαίρια (WBC)

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
WBC (χιλιάδες/mm ³)							0,758
CO	6097	1504	5892	1544	5918	1669	
CAD	5805	1214	5343	1062	5605	1150	
CADK1	5572	1281	5506	1239	5418	1196	
CADK2	5598	1312	5279	1144	5477	1407	
p-value	0,564		0,381		0,616		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

+Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



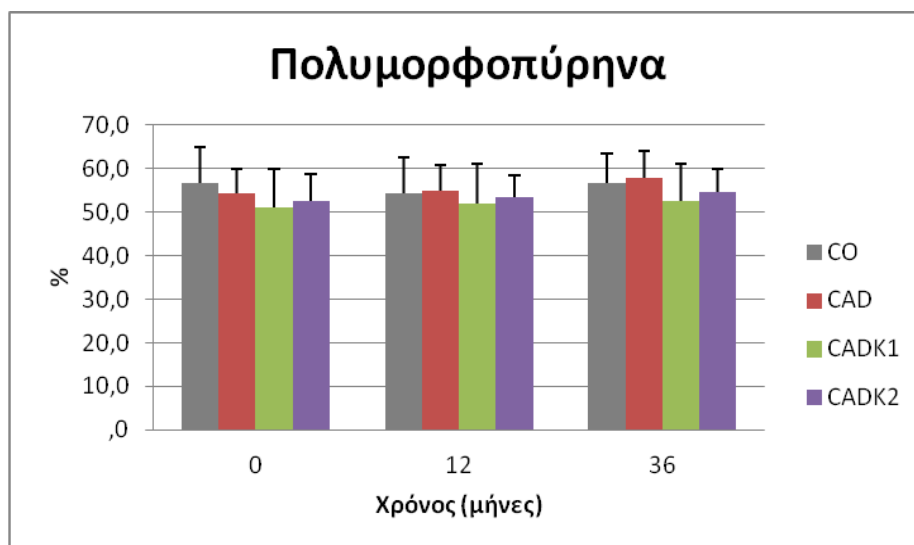
Στον πίνακα 9.2.22 δεν παρατηρείται καμία σημαντική αλλαγή στα επίπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων.

Πίνακας 9.2.23 Επίδραση της παρέμβασης στα πολυμορφοπύρηνα

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Πολυμορφοπύρηνα (%)							0,308
CO	56,5	8,29	54,4	8,28	56,7	6,69	
CAD	54,3	5,58	54,9	5,85	57,7	6,29	
CADK1	51,1	8,70	51,0	9,02	52,5	8,48	
CADK2	52,6	6,16	53,4	5,04	54,5	5,53	
p-value	0,115		0,591		0,070		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

†Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



Στον πίνακα 9.2.23 δεν παρατηρείται καμία σημαντική αλλαγή στα επίπεδα των πολυμορφοπύρηνων.

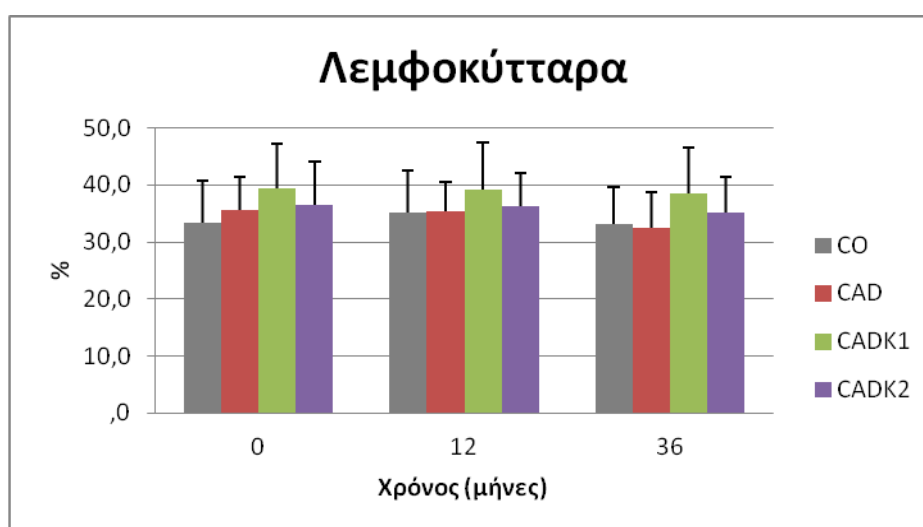
Πίνακας 9.2.24 Επίδραση της παρέμβασης στα λεμφοκύτταρα

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Λεμφοκύτταρα (%)							0,403
CO	33,4	7,42	35,2	7,33	33,0	6,57	
CAD	35,7	5,76	35,3	5,30	32,4	6,22	
CADK1	39,3	7,99	39,1 ⁺	8,24	38,4	8,14	
CADK2	36,5	7,59	36,2	5,80	35,2	6,23	
p-value	0,084		0,209		0,024		

^{*}Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

⁺Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης

[^]Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα CAD



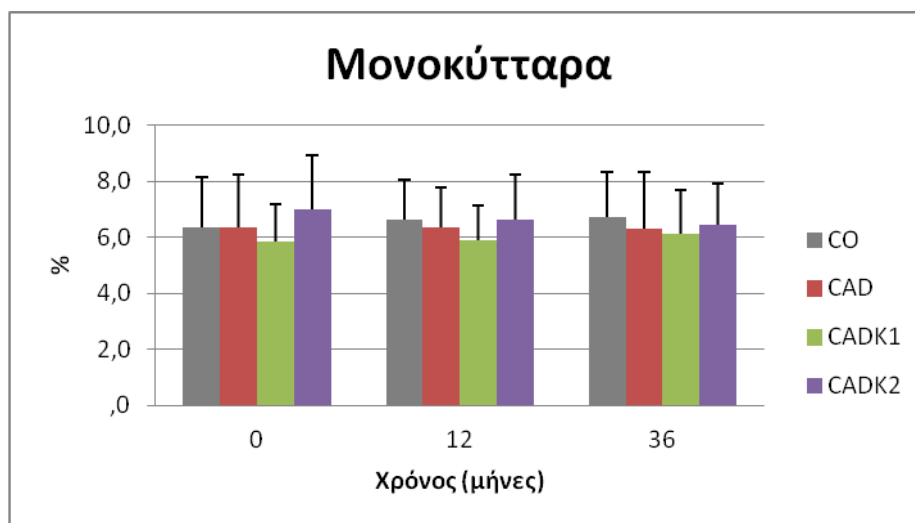
Στον πίνακα 9.2.24 παρατηρείται σημαντική μείωση στο ποσοστό των λεμφοκυττάρων στην ομάδα CADK1 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου αλλά και με την ομάδα CAD.

Πίνακας 9.2.25 Επίδραση της παρέμβασης στα μονοκύτταρα

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
Μονοκύτταρα (%)							0,370
CO	6,4	1,79	6,6	1,41	6,7	1,62	
CAD	6,4	1,87	6,4	1,42	6,3	2,03	
CADK1	5,8	1,34	5,9	1,22	6,1	1,53	
CADK2	7,0	1,94	6,7	1,60	6,5	1,47	
p-value	0,258		0,278		0,689		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

+Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



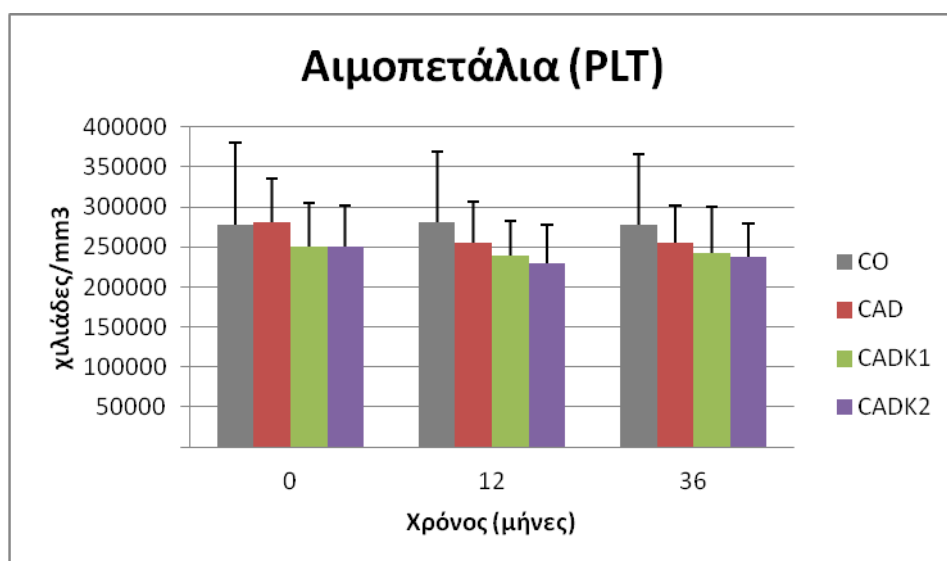
Στον πίνακα 9.2.25 δεν παρατηρείται καμία σημαντική αλλαγή στο ποσοστό των μονοκυττάρων.

Πίνακας 9.2.26 Επίδραση της παρέμβασης στα αιμοπετάλια (PLT)

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
PLT (χιλιάδες/mm ³)							0,155
CO	277750	102095	280040	89447	277120	88244	
CAD	280235	55115	254421 ⁺	52368	254789	47263	
CADK1	250666	54592	239047 ⁺	44007	242047	57994	
CADK2	250210	50958	229650*	47813	237400	41140	
p-value	0,396		0,046		0,152		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

⁺Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



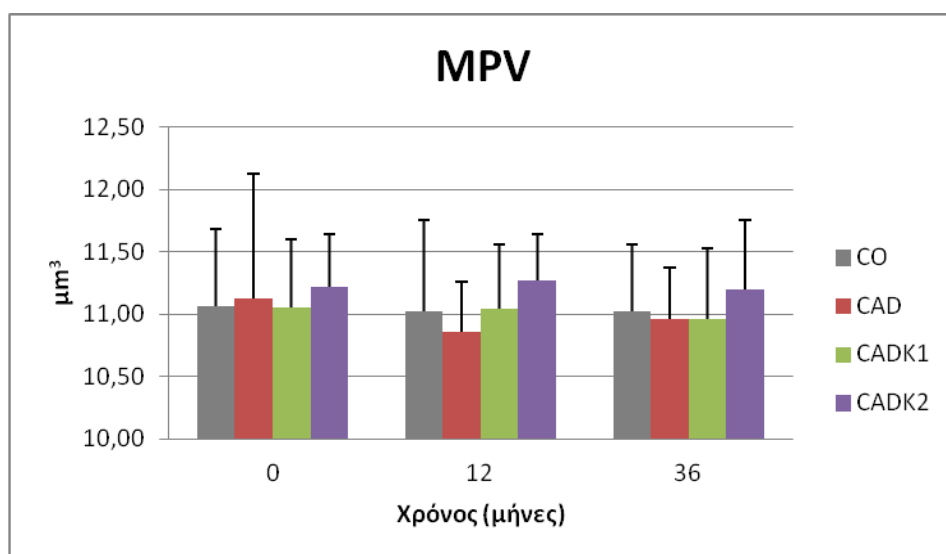
Στον πίνακα 9.2.26 παρατηρείται σημαντική μείωση στα επίπεδα των PLT στις ομάδες CAD και CADK1 σε σχέση με τη χρονική περίοδο έναρξης της μελέτης, αλλά και σημαντική μείωση στην ομάδα CADK2 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Πίνακας 9.2.27 Επίδραση της παρέμβασης στον Μέσο όγκο αιμοπεταλίων (MPV)

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
MPV (μm^3)							0,077
CO	11,07	0,615	11,02	0,738	11,02	0,534	
CAD	11,12	1,002	10,85	0,405	10,96	0,413	
CADK1	11,05	0,551	11,04	0,510	10,96	0,565	
CADK2	11,22	0,421	11,27	0,371	11,20	0,561	
p-value	0,866		0,127		0,446		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

†Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



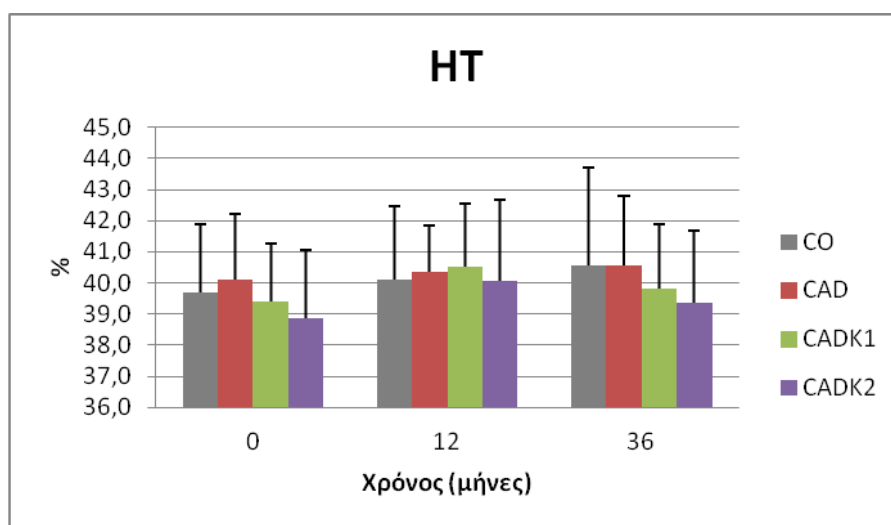
Στον πίνακα 9.2.27 δεν παρατηρείται καμία σημαντική αλλαγή στα επίπεδα του μέσου όγκου αιμοπεταλίων.

Πίνακας 9.2.28 Επίδραση της παρέμβασης στον αιματοκρίτη (HT)

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
HT (%)							0,013
CO	39,7	2,192	40,1	2,396	40,6	3,139	
CAD	40,1	2,082	40,4	1,482	40,6	2,217	
CADK1	39,4	1,855	40,5 ⁺	2,046	39,8	2,077	
CADK2	38,9	2,195	40,0 ⁺	2,638	39,4	2,315	
p-value	0,320		0,891		0,326		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

⁺Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



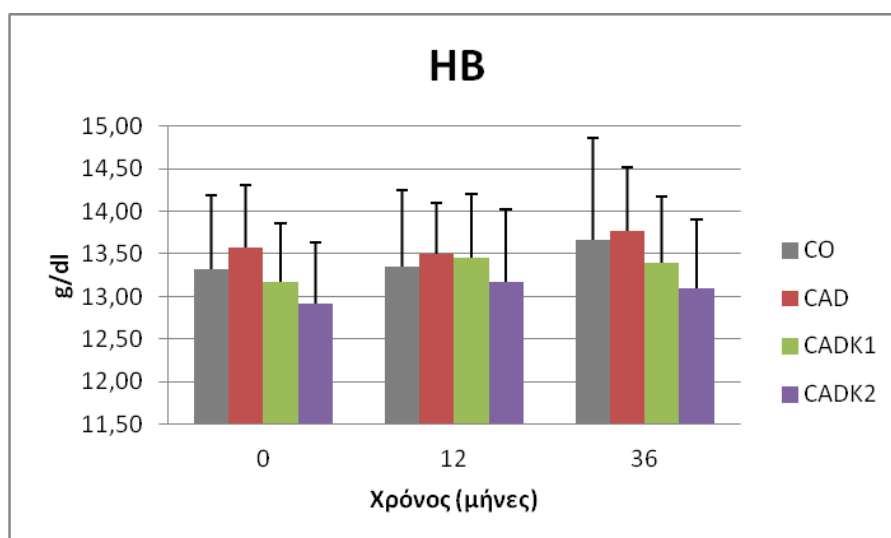
Στον πίνακα 9.2.28 παρατηρείται σημαντική αύξηση στον αιματοκρίτη (HT) στις ομάδες CADK1 και CADK2 σε σχέση με την έναρξη.

Πίνακας 9.2.29 Επίδραση της παρέμβασης στην αιμογλοβίνη (HB)

	Έναρξη		12 μήνες		36 μήνες		p - value
	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	Μέση τιμή	T.A.	
HB (g/dl)							0,021
CO	13,33	0,868	13,34	0,902	13,66	1,194	
CAD	13,57	0,733	13,51	0,598	13,76	0,751	
CADK1	13,17	0,680	13,45 ⁺	0,757	13,40	0,772	
CADK2	12,92	0,707	13,18	0,853	13,09	0,806	
p-value	0,080		0,574		0,098		

*Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

⁺Στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την έναρξη της παρέμβασης



Στον πίνακα 9.2.29 παρατηρείται σημαντική αύξηση στην αιμογλοβίνη (HB) στην ομάδα CADK1 σε σχέση με την έναρξη.

10. Συζήτηση

Ο αρχικός στόχος της παρέμβασης ήταν η μελέτη της επίδρασης της πρόσληψης γαλακτοκομικών προϊόντων εμπλουτισμένων με βιταμίνη D και K σε δείκτες οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, οι συνεχιζόμενες και αυξανόμενες μελέτες για την επίδραση της D και της K σε καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και όχι μόνο, έδωσαν το έναυσμα να διερευνηθεί περαιτέρω η παραπάνω, αμφιλεγόμενη με τα μέχρι τώρα υπάρχοντα δεδομένα, σχέση.

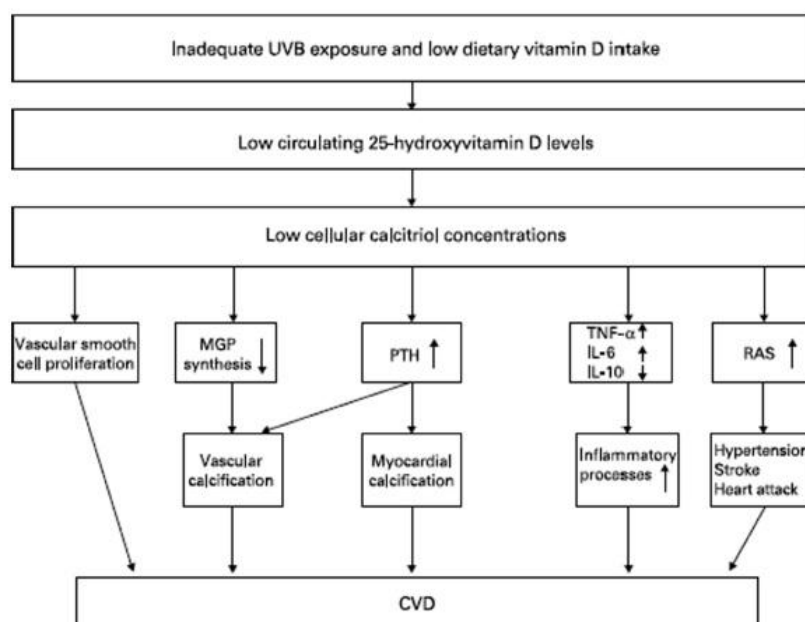
Πολλά στοιχεία έχουν προκύψει πρόσφατα, τα οποία συνδέουν τα μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης D με αυξημένη καρδιαγγειακή νόσο (CVD). Ειδικότερα, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, με στένωση της αορτής, με εγκεφαλικό επεισόδιο και υπέρταση [166]. Επιπλέον, η υποβιταμίνωση D έχει σχετιστεί με διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, δυσλειτουργία των κυττάρων του παγκρέατος, μεταβολές στις λιποπρωτεΐνες, υπερβολικό βάρος και παχυσαρκία [167].

Πιο συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι η καλσιτριόλη, η ενεργή μορφή της βιταμίνης D, εμπλέκεται σε διάφορες διεργασίες που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή υγεία οι οποίες αναφέρονται επιγραμματικά παρακάτω [166].

- 1) Η καλσιτριόλη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, μια διαδικασία που συμβάλλει στην υπερπλασία των αγγείων.
- 2) Η καλσιτριόλη αυξάνει δραματικά την σύνθεση της πρωτεΐνης matrix Gla, η οποία αναστέλλει την αποτίανωση των αγγείων.
- 3) Χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης, τα οποία συμβάλλουν στην καρδιαγγειακή νόσο μέσω διαφόρων μηχανισμών.
- 4) Η καλσιτριόλη καταστέλλει τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών TNF- α , της ιντερλευκίνης-6 και αυξάνει τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-10, που είναι μια αντι-φλεγμονώδης κυτταροκίνη.

Στο παρακάτω σχήμα απεικονίζονται διαγραμματικά οι πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D και των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Σχήμα 10.1: Υποθετικές συσχετίσεις μεταξύ της ανεπάρκειας Βιταμίνης D και των καρδιαγγειακών νοσημάτων [166].



MGP: πρωτεΐνες matrix G1A, PTH: παραθορμόνη, RAS: Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, TNF-α: Παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α.

Άλλες δράσεις της βιταμίνης D είναι:

- η ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης στα παγκρεατικά κύτταρα.
- η ενίσχυση της εισροής ιόντων Ca^{2+} μέσα στα κύτταρα.
- η διέγερση της μετατροπής της προϊνσουλίνης σε ινσουλίνη.
- η μείωση στην αντίσταση στην ινσουλίνη σε περιφερειακό επίπεδο κυττάρου στόχου.
- Η διέγερση της προστακυκλίνης σε αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, η οποία αποτρέπει τον σχηματισμό θρόμβων, την κυτταρική προσκόλληση, την αιμοπεταλιακή συσσωμάτωση, την αγγειοδιαστολή και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων.
- η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ενισχύει την έκφραση των υποδοχέων του νατριουρητικού πεπτιδίου τύπου A, το οποίο είναι ευεργετικό για την καρδιαγγειακή υγεία.
- η $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ είναι ένας καταστολέας της ενδοκρινικής σύνθεσης της ρενίνης, δεδομένου ότι η διακοπή του VDR επάγει την υπερδιέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS), που προκαλεί υπέρταση και καρδιακή υπερτροφία.
- διέγερση του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων που εμπλέκονται στην αθηρογένεση.

- η μείωση της συγκέντρωσης φλεγμονωδών δεικτών, όπως η CRP, στον ορό.
- η αντιπηκτική της δράση.

Επιπρόσθετα, όλο και περισσότερο αναπτυσσόμενο είναι το ερευνητικό ενδιαφέρον για την σχέση της Βιταμίνης K με την καρδιαγγειακή νόσο. Τα μέχρι τώρα δεδομένα για την βιταμίνη K1 στους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου δεν έχουν υποδείξει ξεκάθαρα αποτελέσματα, σε αντίθεση με την K2 όπου τα αποτελέσματα είναι περισσότερο υποσχόμενα [156].

Ιστορικά το ενδιαφέρον για την βιταμίνη K είχε επικεντρωθεί στο ρόλο της για την πήξη του αίματος, πιο πρόσφατα όμως, έχει αρχίσει να ερευνάται η σχέση μεταξύ των εξαρτημένων πρωτεϊνών από την βιταμίνη K και της σκλήρυνσης ή πάχυνσης των ιστών. Μια από τις πρωτεΐνες Gla και συγκεκριμένα η MGP, που είναι μια πρωτεΐνη του αγγειακού τοιχώματος, έχει βρεθεί ότι είναι ένας ισχυρός αναστολέας της σκλήρυνσης των αγγείων. Η έλλειψη βιταμίνης K στα αγγεία έχει φανεί να αυξάνει την ποσότητα των υπο-καρβοξυλιωμένων, μη λειτουργικών μορφών της MGP, και σαν αποτέλεσμα να υπάρχει αυξημένη εναπόθεση αλάτων ασβεστίου, σκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών και τελικά καρδιαγγειακή νόσος. Μια άλλη πιθανή συσχέτιση της βιταμίνης K (συγκεκριμένα της K1) με την καρδιαγγειακή υγεία είναι η αντίστροφη της σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι βιολογικοί μηχανισμοί πίσω από την σύνδεση της βιταμίνης K, της ινσουλίνης και του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι ακόμα άγνωστοι. Ωστόσο, η βιταμίνη K αλλά και οι εξαρτώμενες από την βιταμίνη K πρωτεΐνες, όπως η προθρομβίνη και η πρωτεΐνη S, έχουν εντοπιστεί σε όργανα σημαντικά για τον μεταβολισμό της γλυκόζης και της ινσουλίνης, όπως το ήπαρ και το πάγκρεας [156].

Τέλος άλλες δυο δράσεις της βιταμίνης K είναι οι ακόλουθες: 1) παίζει ρόλο στην διατήρηση της ελαστικότητας του αρτηριακού τοιχώματος μέσω της καρβοξυλίωσης της MGP, η οποία βρίσκεται στα αρτηριακά τοιχώματα. 2) μπορεί να αναστείλει το μονοπάτι του NF-κΒ, ενός φλεγμονώδους μεταγραφικού παράγοντα [157].

Ξέχωρα με τις επιδράσεις της βιταμίνης K και D στον καρδιαγγειακό κίνδυνο σαν μεμονωμένα συστατικά, όλο και περισσότερες μελέτες ερευνούν την συνέργεια της παράλληλης χορήγησης αυτών των δύο συστατικών σε πληθυσμούς και συγκεκριμένα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Πιο ευρύ είναι το πεδίο των ερευνών όπου εξετάζουν τις επιπτώσεις της παράλληλης χορήγησης βιταμίνης K και D σε σχέση με την οστική πυκνότητα, την οστεοπενία και την οστεοπόρωση.

Ο Ushiroyama και συν. στην Ιατρική Σχολή της Osaka, βρήκαν ότι η παράλληλη χορήγηση βιταμίνης K και D αύξησε την οστική πυκνότητα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε αντίθεση με την χορήγηση μόνο βιταμίνης K. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές πρότειναν ότι η συνδυασμένη χορήγηση K2 και D3 μπορεί να έχει καλύτερα αποτελέσματα από ότι η ξεχωριστή χορήγηση αυτών των δύο βιταμινών [168]. Παράλληλα, ένα νέο αναπτυσσόμενο ερευνητικό πεδίο τα τελευταία χρόνια, είναι η συσχέτιση της χορήγησης βιταμίνης D και K με την φλεγμονή, η οποία εμπλέκεται αιτιολογικά με την καρδιαγγειακή νόσο αλλά και την οστεοπόρωση. Και οι δύο βιταμίνες έχει βρεθεί να μειώνουν τις προ-φλεγμονώδης κυτταροκίνες και τους βιολογικούς δείκτες σε κλινικές μελέτες. Η χορήγηση βιταμίνης D έχει βρεθεί να μειώνει τα επίπεδα του TNF-α σε ασθενείς με οστεοπόρωση και καρδιακή ανεπάρκεια. Στην Framingham Offspring Study, τα επίπεδα της βιταμίνης K συσχετίστηκαν αντίστροφα με τους δείκτες φλεγμονής σε υγιείς άνδρες και γυναίκες. Επίσης, έχει προταθεί ότι η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης K προκαλεί σημαντική μείωση της CRP στο αίμα. Τέλος, έχει βρεθεί ότι η βιταμίνη K και D συσχετίζονται μεταβολικά σε κυτταρικό επίπεδο και η μία μπορεί να ενισχύσει τον μεταβολισμό της άλλης, κάτι το οποίο έρχεται να υποστηρίξει την κλινική συνέργεια αυτών των δύο βιταμινών [169]. Η αλληλοσυσχέτιση αυτών των δύο βιταμινών αποτέλεσε το έναυσμα για την διενέργεια παρεμβάσεων, όπου θα εξεταζόταν η σχέση τους με τους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, όπως στην παρούσα παρέμβαση.

Οι διατροφικές αλλαγές για κάθε ομάδα παρέμβασης οφείλονται στο εμπλουτισμένο προϊόν που λάμβαναν στα πλαίσια της έρευνας. Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα CAD κατανάλωνε 800mg ασβεστίου και 10μg βιταμίνης D, και ως εκ τούτου, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στις τιμές του ασβεστίου και της βιταμίνης D στους 12 μήνες. Αντίστοιχες ήταν οι αλλαγές και για τις ομάδες CADK1 και CADK2, οι οποίες είχαν επίσης αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης K στους 12 μήνες. Επιπλέον, οι ομάδες CADK1 και CADK2 είχαν και αυτές αυξημένα επίπεδα ασβεστίου και βιταμίνης D μετά από 12 μήνες καθώς, παράλληλα με την βιταμίνη K1 και K2 αντίστοιχα, τους χορηγούνταν 800mg ασβεστίου και 10μg βιταμίνης D. Αντίθετα, η ομάδα ελέγχου παρουσίασε σημαντική αύξηση στην βιταμίνη K στους 12 μήνες σε σχέση με την έναρξη, το οποίο δεν μπορεί να ερμηνευθεί και μπορεί να ήταν τυχαίο. Το λογικό θα ήταν, η ομάδα ελέγχου να μην παρουσιάσει καμία αλλαγή σε αυτά τα τρία μικροστοιχεία αφού δεν έπαιρνε κάποιο προϊόν, αλλά ούτε παρακολούθησε κάποια συνεδρία όπως οι ομάδες παρέμβασης. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι η ομάδα CAD κάλυψε τη διατροφική πρόσληψη ασβεστίου (RDA

:1200mg/ημέρα για τις γυναίκες ηλικίας 51-70 χρονών) στους 12 μήνες, ενώ οι ομάδες CADK1 και CADK2 έφτασαν πολύ κοντά στα συνιστώμενα επίπεδα. Όσον αφορά την βιταμίνη D, καμία από τις ομάδες παρέμβασης δεν έφτασε τις συστάσεις (RDA:15μg/ημέρα για τις γυναίκες στην ηλικία 51-70 χρονών), όμως αύξησαν κατά πολύ την πρόσληψη της σε σύγκριση με την έναρξη. Αντιθέτως, και τα τρία γκρουπ παρέμβασης αλλά και η ομάδα ελέγχου, κάλυψαν τις συστάσεις για πρόσληψη βιταμίνης K στους 12 μήνες (AI: 90μg/ημέρα για την Βιταμίνη K στις γυναίκες στην ηλικία 51-70 χρονών). Μετά το πέρας των 12 μηνών και συγκεκριμένα στους 36 μήνες, τα επίπεδα για αυτά τα τρία μικροθρεπτικά συστατικά και στις τρεις ομάδες παρέμβασης, σημείωσαν πτώση και επανήλθαν σχεδόν στα ίδια επίπεδα με την έναρξη. Αυτή η πτώση οφείλεται στο ότι μετά τους 12 μήνες σταμάτησε η χορήγηση των γαλακτοκομικών αλλά και οι συμβουλευτικές συνεδρίες. Όσον αφορά τα μακροθρεπτικά συστατικά, αλλαγές παρατηρήθηκαν μόνο στην πρωτεΐνη και στα λιπαρά και όχι στους υδατάνθρακες. Συγκεκριμένα, στους 12 μήνες οι ομάδες CAD και CADK1 αύξησαν σημαντικά την πρόσληψη πρωτεΐνης, σε αντίθεση με την ομάδα CADK2 όπου η αύξηση δεν ήταν σημαντική. Η αύξηση στην πρωτεΐνη, οφείλεται στην πρωτεΐνη των γαλακτοκομικών προϊόντων που χορηγούνταν ανά ημέρα. Επιπλέον, η πρόσληψη λιπαρών μειώθηκε και στις τρεις ομάδες παρέμβασης, αλλά σημαντική ήταν η μείωση μόνο στην ομάδα CAD στους 12 μήνες σε σχέση με την έναρξη αλλά και σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η μείωση στα επίπεδα των λιπαρών της διατροφής οφείλεται πιθανότατα στο ότι τα γαλακτοκομικά προϊόντα που χορηγούνταν ήταν χαμηλών λιπαρών. Η ενεργειακή πρόσληψη δεν παρουσίασε καμία σημαντική μεταβολή στις τρεις ομάδες παρέμβασης, γεγονός που καταδεικνύει την αποτελεσματικότητα του προγράμματος διατροφικής αγωγής που εφαρμόστηκε και το οποίο εκπαίδευσε τις εθελόντριες στον καλύτερο χειρισμό της διατροφής τους. Οι συνεδρίες που πραγματοποιήθηκαν σχετικά με την διατροφή, την οστεοπόρωση, την μεσογειακή διατροφή, την φυσική δραστηριότητα αλλά και άλλα θέματα διατροφής και υγείας στην τρίτη ηλικία, βοήθησαν τις εθελόντριες να προσαρμόσουν τα προϊόντα της έρευνας στην καθημερινότητά τους, χωρίς μεταβολές στην ενεργειακή τους πρόσληψη, στα επίπεδα υδατανθράκων της διατροφής και με μείωση στα επίπεδα λιπαρών και αύξηση στην πρόσληψη πρωτεϊνών. Καθόλη τη διάρκεια των 12 μηνών, οι εθελόντριες παροτρύνονταν να κάνουν φυσική δραστηριότητα και αναμενόμενο ήταν όλες οι ομάδες της παρέμβασης να αυξήσουν σημαντικά τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας σε σχέση με την έναρξη αλλά και σε σχέση με το γκρουπ ελέγχου στους 12 μήνες. Παρ'όλα τα αυξημένα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, τα χαμηλά επίπεδα λιπαρών και την σταθερή ενεργειακή πρόσληψη, το βάρος σε όλες τις ομάδες παρέμβασης δεν παρουσιάζει καμία σημαντική μεταβολή όπως και ο ΔΜΣ αλλά και το λίπος κορμού. Ωστόσο, σημαντικές μειώσεις σε σχέση με την έναρξη, παρατηρούνται στο ποσοστό

λιπώδους μάζας στις ομάδες CAD και CADK1, καθώς και στην CADK2, όπου η μείωση δεν είναι σημαντική. Επιπρόσθετα, παρατηρείται σημαντική αύξηση στην άλιπη μάζα σώματος στα τρία γκρουπ παρέμβασης αλλά και στο γκρουπ ελέγχου. Οι θετικές αλλαγές στην άλιπη μάζα σώματος αλλά και στο ποσοστό λιπώδους μάζας, είναι αποτέλεσμα της αυξημένης φυσικής δραστηριότητας αλλά και των συμβουλευτικών συνεδριών. Τέλος, σύμφωνα με τα παραπάνω θα αναμέναμε η περιφέρεια μέσης των γυναικών να έχει μειωθεί, αλλά αντιθέτως και στα τέσσερα γκρουπ είχαμε σημαντική αύξηση αυτής. Όσον αφορά την βιταμίνη D και τον ΔΜΣ αλλά και την περιφέρεια μέσης, πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό σχετίζονται με μικρότερη περιφέρεια μέσης και χαμηλότερο ΔΜΣ [170, 171] σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, κάτι το οποίο δεν φάνηκε στην δικιά μας παρέμβαση. Μια άλλη εξήγηση, για την αύξηση της περιφέρειας μέσης, ίσως να είναι η συσχέτισή της με την γήρανση ή πιθανότατα να πραγματοποιήθηκαν λάθη στις μετρήσεις καθώς την περιφέρεια των γυναικών την μετρούσανε διαφορετικοί άνθρωποι και όχι ο ίδιος κάθε φορά.

Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρέμβασης, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της γλυκόζης πλάσματος στους 12 μήνες στις ομάδες CAD και CADK2. Ωστόσο, τα επίπεδα της γλυκόζης στην ομάδα CADK1 δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά στους 12 μήνες. Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, σε μια μελέτη όπου συμμετείχαν 21 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και τους χορηγήθηκε φυλλοκινόνη (K1), δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στην έκκριση και δράση της ινσουλίνης, παρά τις μειώσεις στην συγκέντρωση της υπο-γ-καρβοξυλιωμένης οστεοκαλσίνης (ucOC). Επίσης, η δραματική μείωση στην συγκέντρωση της ucOC δεν μετέβαλλε τον μεταβολισμό της γλυκόζης στις γυναίκες [172]. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην συγκεκριμένη παρέμβαση η ποσότητα χορηγούμενης φυλλοκινόνης (K1) στην ομάδα παρέμβασης, ήταν 1mg ανά ημέρα για 12 μήνες. Σε σχέση με την ποσότητα των 100μg που λάμβαναν οι γυναίκες της δικιάς μας παρέμβασης, η ποσότητα του 1mg αν και ήταν αρκετά μεγαλύτερη, δεν προκάλεσε καμία αλλαγή στα επίπεδα της γλυκόζης. Επιπλέον, στην παρέμβαση του Kumar και συν. παρά την χορήγηση 1mg βιταμίνη K1, δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στον δείκτη HOMA-IR [172], όπως και στην δικιά μας παρέμβαση σε κανένα από τα γκρουπ. Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή ελεγχόμενη μελέτη με συμπλήρωμα βιταμίνης K σε άνδρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 60-80 ετών, εξετάστηκαν οι πιθανές επιδράσεις στην ινσουλίνη, στην γλυκόζη και στον δείκτη HOMA-IR [173]. Συγκεκριμένα, χορηγήθηκαν 500μg φυλλοκινόνης (K1) ανά ημέρα, συν 600mg ασβεστίου και 10μg βιταμίνης D για 36 μήνες. Θετική επίδραση της K1 στην ινσουλινοαντίσταση βρέθηκε μόνο στους άνδρες της παρέμβασης. Η χορήγηση 500μg K1 και 10μg βιταμίνης D δεν έδειξε καμία σημαντική

διαφορά στα επίπεδα της ινσουλίνης, γλυκόζης αλλά και του δείκτη HOMA-IR στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [173]. Στην έρευνα του Yoshida και συν. βλέπουμε επίσης ότι παρόλο που χορηγήθηκε σχεδόν 5πλάσια ποσότητα βιταμίνης K1, σε σχέση με την δικιά μας παρέμβαση, δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική αλλαγή στην ινσουλίνη, στην γλυκόζη και στον δείκτη HOMA-IR στο γκρουπ παρέμβασης αλλά ούτε στο γκρουπ ελέγχου.

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, στην ομάδα CAD όπου χορηγούνταν 10μg βιταμίνης D, παρατηρήθηκε στους 12 μήνες σε σχέση με την έναρξη, σημαντική αύξηση στην γλυκόζη πλάσματος όπως και στην ομάδα CADK2, το οποίο μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη ηλικία των γυναικών ή να υποδηλώνει μια σχετική επίδραση της βιταμίνης D ή της βιταμίνης K2 στα επίπεδα της γλυκόζης. Σε μια συγχρονική ανάλυση σε 292 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 50-79 χρονών, από την μελέτη WHI-CaD δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων συγκεντρώσεων 25(OH)D στον ορό και της γλυκόζης, ινσουλίνης ή του δείκτη HOMA-IR [170]. Στην μελέτη WHI-CaD, συνολικά συμμετείχαν 36,282 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και προσλάμβαναν 1000mg ασβεστίου και 400IU βιταμίνης D3 ή placebo. Η ποσότητα των 400IU είναι πανομοιότυπη με την ποσότητα των 10μg βιταμίνης D, όπου χορηγούνταν στην παρέμβαση μας (1μg χοληκαλσιφερόλης=40IU βιταμίνης D). Όσον αφορά την επίδραση της βιταμίνης K2 στα επίπεδα γλυκόζης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν βρέθηκε καμία μελέτη στην βιβλιογραφική αναζήτηση που να εξετάζει αυτή τη συσχέτιση.

Ένα άλλο αμφιλεγόμενο αποτέλεσμα της παρέμβασης, είναι η σημαντική μείωση στην ινσουλίνη στην ομάδα που προσλάμβανε την βιταμίνη K2 (CADK2), χωρίς καμία σημαντική αλλαγή στην ομάδα χορήγησης βιταμίνης K1 (CADK1). Στην βιβλιογραφία δεν βρέθηκε καμία παρέμβαση σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που να εξετάζει την σχέση βιταμίνης K2 και ινσουλίνης με εξαίρεση την παρέμβαση των Kumar και συν. [172], στην οποία χορήγησαν βιταμίνη K1, αλλά και πάλι όπως αναφέρθηκε προηγουμένως δεν υπήρξε καμία αλλαγή στα επίπεδα της ινσουλίνης. Μια πιθανή εξήγηση για την σημαντική μείωση της ινσουλίνης στην ομάδα CADK2, ίσως να είναι η αυξημένη φυσική δραστηριότητα σε αυτό το γκρούπ καθώς παρατηρούμε ότι οι γυναίκες αυτής της ομάδας εκτέλεσαν περισσότερα βήματα ανά ημέρα, σε σχέση με τα άλλα δύο γρουπ παρέμβασης. Στις ομάδες CAD και CADK1, παρατηρείται μία σχετική μείωση της ινσουλίνης στους 12 μήνες η οποία όμως δεν είναι σημαντική. Συνεπώς, για να εξακριβωθεί αν υπάρχει συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης με την βιταμίνη K (K1 ή K2), σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, πρέπει να μελετηθεί μέσα από ειδικά σχεδιασμένες μελέτες με συμπλήρωμα βιταμίνης K, καθώς τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν πιθανή θετική επίδραση της K1 στην ινσουλινοευαισθησία και στα επίπεδα γλυκόζης, μόνο σε αντρικούς πληθυσμούς.

Όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ, η παρέμβαση δεν φάνηκε να το επηρεάζει. Τα επίπεδα της HDL, της LDL, της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων μειώθηκαν στους 12 μήνες και στις τρεις ομάδες παρέμβασης, αλλά η μείωση δεν ήταν σημαντική. Αντικρουόμενα αποτελέσματα, όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ, έδειξε η παρέμβαση του Koitaya και συν. όπου σε 20 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από την Ιαπωνία χορηγήθηκε για 4 εβδομάδες ημερησίως 1,5mg Βιταμίνης K2 (MK-4) σε μορφή κάψουλας [174]. Παράλληλα, υπήρχε και το γκρουπ ελέγχου (n=20) όπου οι γυναίκες δεν λάμβαναν τίποτα. Σημαντικές μειώσεις παρατηρήθηκαν στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της HDL, της LDL στις 4 εβδομάδες σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, αλλά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων παρέμειναν αμετάβλητα [174]. Στην συγκεκριμένη παρέμβαση των Koitaya και συν. η ποσότητα της βιταμίνης K2 ήταν κατά πολύ μεγαλύτερη (1,5mg/ημέρα) σε σχέση με την χορηγούμενη ποσότητα στην δικιά μας παρέμβαση (100μg/ημέρα). Αυτό ίσως να υποδηλώνει ότι για να υπάρξουν αλλαγές στο λιπιδαιμικό προφίλ, χρειάζονται μεγαλύτερες ποσότητες από τα 100μg/ ημέρα. Επίσης, φαίνεται ότι αλλαγές μπορούν να παρατηρηθούν σε πολύ μικρότερο χρονικό διάστημα (4 εβδομάδες) σε αντίθεση με τους 12 μήνες της δικιάς μας παρέμβασης, αν η χορηγούμενη ποσότητα είναι αρκετά μεγαλύτερη από τα 100μg/ημέρα.

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο, χορηγήθηκε σε 31 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 500μg φυλλοκινόνης (K1) και 10μg βιταμίνης D καθημερινά για 6 εβδομάδες [175]. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση φυλλοκινόνης προκάλεσε μια αύξηση κατά 15% στα τριγλυκερίδια (p=0,015), με ταυτόχρονη μείωση 5% στην HDL (p=0,06), και άφησε ανεπηρέαστα τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και της LDL [175]. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, αν και η χορηγούμενη ποσότητα K1 ήταν 5πλάσια από την δικιά μας μελέτη, δεν παρατηρήθηκε καμία ευεργετική αλλαγή στο λιπιδαιμικό προφίλ, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι για να παρατηρηθούν αλλαγές ίσως χρειάζεται ακόμα μεγαλύτερη ποσότητα βιταμίνης K και ίσως θετικά αποτελέσματα να είναι πιο πιθανά με την χορήγηση K2 αντί για K1.

Η χορήγηση βιταμίνης D, όπου ήταν πανομοιότυπη με την δικιά μας μελέτη (10μg/ημέρα) και η μόνη διαφορά ήταν το διάστημα χορήγησης (6 εβδομάδες αντί για 12 μήνες), δεν φάνηκε να έχει καμία επιρροή στο λιπιδαιμικό προφίλ όπως και στην δικιά μας παρέμβαση. Αποτελέσματα από την μελέτη WHI σε 1259 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπου τους χορηγούνταν για 5 χρόνια 1g Ca και 400IU ή 10μg βιταμίνης D3 ανά ημέρα σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, έδειξαν ότι δεν υπήρξε καμία σημαντική μεταβολή στα λιπίδια [176]. Σύμφωνα με δύο πρόσφατες μελέτες , [177, 178] φαίνεται ότι τα χαμηλά επίπεδα της 25(OH)D στον ορό σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι πιθανός παράγοντας για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (υψηλότερο ΔΜΣ,

υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων, χαμηλότερα επίπεδα HDL). Επίσης, προτάθηκε ότι θεωρητικά η βιταμίνη D μπορεί να έχει προστατευτικό ρόλο όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω της προώθησης σχηματισμού μεγάλων σωματιδίων HDL, που επηρεάζουν την αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης. Για να παρατηρηθούν λοιπόν μεγαλύτερα επίπεδα βιταμίνης D στον ορό και συνεπώς μεγαλύτερα σωματίδια HDL, αλλά και να εκδηλωθούν οι πιθανές καρδιοπροστατευτικές δράσεις της, ίσως χρειάζεται μελλοντικά να σχεδιαστούν παρεμβάσεις όπου θα χορηγούνται ποσότητες μεγαλύτερες των 10μg/ημέρα ή θα ελέγχεται η έκθεση των ατόμων στον ήλιο, καθώς η κύρια πηγή της βιταμίνης D είναι η ηλιακή ακτινοβολία.

Επιπρόσθετα, η παρέμβαση επηρέασε τα επίπεδα του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης και των αιμοπεταλίων. Πιο συγκεκριμένα, και οι δύο μορφές της K φάνηκε να προκαλούν σημαντική αύξηση στον αιματοκρίτη σε σχέση με την έναρξη, στο γκρουπ CADK1 παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην αιμοσφαιρίνη σε σχέση με την έναρξη και τέλος στα τρία γκρουπ παρέμβασης μειώθηκε σημαντικά ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Στην βιβλιογραφική αναζήτηση δεν βρέθηκε καμία παρέμβαση που να μελετά τη συσχέτιση της K ή της D με το αιματολογικό προφίλ σε ανθρώπους. Συνεπώς, αυτά τα υποσχόμενα αποτελέσματα πρέπει να ερευνηθούν περισσότερο μελλοντικά με κατάλληλα σχεδιασμένες παρεμβάσεις σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, για να εξαχθούν πιο σίγουρα συμπεράσματα.

11. Συμπεράσματα-Επίλογος

Η συγκεκριμένη παρέμβαση έθεσε ως στόχο να δώσει απαντήσεις σε έναν τομέα στον οποίο η βιβλιογραφία είναι αρκετά περιορισμένη. Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερες μελέτες επικεντρώνονται στην μελέτη της σχέσης των γαλακτοκομικών προϊόντων με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, οι παρεμβάσεις σε αυτό το συγκεκριμένο πληθυσμό με χορήγηση ασβεστίου, βιταμίνης D και βιταμίνης K1 και K2 είναι αρκετά περιορισμένες, με μεγαλύτερο εύρος στην βιβλιογραφία στις παρεμβάσεις που μελετούν την επίδραση αυτών των μικροστοιχείων στην οστική πυκνότητα. Είναι η πρώτη παρέμβαση που πέρα από την οστεοπόρωση, μελετά τις εκφάνσεις της χορήγησης των τριών αυτών μικροσυστατικών στους καρδιομεταβολικούς παράγοντες στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η παρέμβαση έδειξε θετικά αποτελέσματα όσον αφορά την μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης στην ομάδα χορήγησης K2, αλλαγές στο αιματολογικό προφίλ των γυναικών, αύξηση των επιπέδων γλυκόζης, αύξηση στην άλιπη μάζα σώματος αλλά και άλλες αναμενόμενες αλλαγές όσον αφορά τα διατροφικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον, σημαντικός αποδείχθηκε ο ρόλος των

συμβουλευτικών συνεδριών μέσω των οποίων οι εθελόντριες κατάφεραν να αυξήσουν την φυσική τους δραστηριότητα αλλά και να προσαρμόσουν τα εμπλουτισμένα γαλακτοκομικά στην καθημερινή διατροφή τους χωρίς αλλαγές στην ενεργειακή τους πρόσληψη, στο βάρος τους, στον ΔΜΣ και μείωση στα προσλαμβανόμενα λιπαρά. Παρόλα αυτά, μελλοντικά σίγουρα απαιτούνται περισσότερες παρεμβάσεις για να εξετασθούν εκτενέστερα οι πιθανές καρδιοπροστατευτικές δράσεις αυτών των τριών στοιχείων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τέλος, χρήσιμο θα ήταν να υπήρχε και μια ομάδα όπου θα προσλάμβανε μόνο ασβέστιο για να φανούν οι πιθανές του δράσεις και όχι να ‘‘αλληλεπικαλύπτονται’’ με την παράλληλη χορήγηση βιταμίνης D ή K στο κάθε γκρουπ.

12. Βιβλιογραφία

1. Buttriss, J., *Dairy products*. British Nutrition Foundation, 1998: p. pp. 486-492
2. Miller, G.D., J.K. Jarvis, and L.D. McBean, *Handbook of Dairy foods and Nutrition Second Edition*, N.D. Council, Editor 2000. p. p. 35.
3. E.M. Ανυφαντάκης, Ι.Γ. Βασταρδής, and Γ.Π. Λυρίτης, *Ασβέστιο-Γαλακτοκομικά προϊόντα-Υγεία* Ε.Ε. γάλακτος, Editor 1992. p. 38-45.
4. www.fapri.org. Food and Agricultural Policy Institute
5. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu>. Eurostat.
6. Willett, W.C., et al., *Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating*. Am J Clin Nutr, 1995. **61**(6 Suppl): p. 1402S-1406S.
7. Kushi, L.H., E.B. Lenart, and W.C. Willett, *Health implications of Mediterranean diets in light of contemporary knowledge. 1. Plant foods and dairy products*. Am J Clin Nutr, 1995. **61**(6 Suppl): p. 1407S-1415S.
8. Wang, Y. and S. Li, *Worldwide trends in dairy production and consumption and calcium intake: is promoting consumption of dairy products a sustainable solution for inadequate calcium intake?* Food Nutr Bull, 2008. **29**(3): p. 172-85.
9. www.iom.edu. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D Institute of Medicine 2011.
10. Haug, A., A.T. Hostmark, and O.M. Harstad, *Bovine milk in human nutrition--a review*. Lipids Health Dis, 2007. **6**: p. 25.
11. Matalas, A.-L., et al., *The Mediterranean Diet: Constituents and Health Promotion*, T.C.P.M.N. Series, Editor 2001.
12. German, J.B., C.J. Dillard, and R.E. Ward, *Bioactive components in milk*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2002. **5**(6): p. 653-8.
13. Ebringer, L., M. Ferencik, and J. Krajcovic, *Beneficial health effects of milk and fermented dairy products--review*. Folia Microbiol, 2008. **53**(5): p. 378-94.
14. Davis, S.N., *Contemporary strategies for managing cardiometabolic risk factors*. J Manag Care Pharm, 2006. **12**(1 Suppl): p. S4-9.
15. Cannon, C.P., *Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors*. Clin Cornerstone, 2007. **8**(3): p. 11-28.
16. Adams, K.F., et al., *Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old*. N Engl J Med, 2006. **355**(8): p. 763-78.
17. Pi-Sunyer, X., et al., *Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial*. Diabetes Care, 2007. **30**(6): p. 1374-83.
18. Ricci-Cabello, I., M.O. Herrera, and R. Artacho, *Possible role of milk-derived bioactive peptides in the treatment and prevention of metabolic syndrome*. Nutr Rev, 2012. **70**(4): p. 241-55.
19. Cannon, C.P., et al., *Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2004. **350**(15): p. 1495-504.
20. Franco, O.H., et al., *Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease*. Arch Intern Med, 2007. **167**(11): p. 1145-51.
21. Fox, C.S., et al., *Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2007. **115**(12): p. 1544-50.
22. Mokdad Ah, B.B.A.F.E.S.V.F.M.J.S.K.J.P., *The continuing epidemics of obesity and diabetes in the united states*. JAMA, 2001. **286**(10): p. 1195-1200.
23. Cacciapuoti, F., *Hyper-homocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutical uncertainties*. J Thromb Thrombolysis, 2011. **32**(1): p. 82-8.
24. Wilcken, D.E. and B. Wilcken, *The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism*. J Clin Invest, 1976. **57**(4): p. 1079-82.

25. Clarke, R., et al., *Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease*. N Engl J Med, 1991. **324**(17): p. 1149-55.
26. Boushey, C.J., et al., *A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes*. JAMA, 1995. **274**(13): p. 1049-57.
27. Wald, D.S., M. Law, and J.K. Morris, *Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis*. Bmj, 2002. **325**(7374).
28. Marcus, J., M.J. Sarnak, and V. Menon, *Homocysteine lowering and cardiovascular disease risk: lost in translation*. Can J Cardiol, 2007. **23**(9): p. 707-10.
29. Clarke, R., et al., *Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials*. J Inherit Metab Dis, 2011. **34**(1): p. 83-91.
30. Hassan, A., et al., *Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction*. Brain, 2004. **127**(Pt 1): p. 212-9.
31. Kang, Y.J., *Copper and homocysteine in cardiovascular diseases*. Pharmacol Ther, 2011. **129**(3): p. 321-31.
32. Willerson, J.T. and P.M. Ridker, *Inflammation as a cardiovascular risk factor*. Circulation, 2004. **109**(21 Suppl 1): p. II2-10.
33. Sakkinen, P., et al., *C-reactive protein and myocardial infarction*. J Clin Epidemiol, 2002. **55**(5): p. 445-51.
34. Devaraj, S., et al., *Role of C-reactive protein in contributing to increased cardiovascular risk in metabolic syndrome*. Curr Atheroscler Rep, 2010. **12**(2): p. 110-8.
35. Givens, D.I., *Milk in the diet: good or bad for vascular disease?* Proc Nutr Soc, 2012. **71**(1): p. 98-104.
36. Lamarche, B., *Review of the effect of dairy products on non-lipid risk factors for cardiovascular disease*. J Am Coll Nutr, 2008. **27**(6): p. 741S-6S.
37. German, J.B., et al., *A reappraisal of the impact of dairy foods and milk fat on cardiovascular disease risk*. Eur J Nutr, 2009. **48**(4): p. 191-203.
38. Hu, F.B., et al., *Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women*. Am J Clin Nutr, 1999. **70**(6): p. 1001-8.
39. Elwood, P.C., et al., *The consumption of milk and dairy foods and the incidence of vascular disease and diabetes: an overview of the evidence*. Lipids, 2010. **45**(10): p. 925-39.
40. Gillman, M.W., et al., *Margarine intake and subsequent coronary heart disease in men*. Epidemiology, 1997. **8**(2): p. 144-9.
41. Lockheart, M.S., et al., *Dietary patterns, food groups and myocardial infarction: a case-control study*. Br J Nutr, 2007. **98**(2): p. 380-7.
42. Gramenzi, A., et al., *Association between certain foods and risk of acute myocardial infarction in women*. Bmj, 1990. **300**(6727): p. 771-3.
43. Ciccarone, E., et al., *A high-score Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of peripheral arterial disease in Italian patients with Type 2 diabetes*. J Thromb Haemost, 2003. **1**(8): p. 1744-52.
44. Iso, H., et al., *Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women*. Stroke, 1999. **30**(9): p. 1772-9.
45. Tholstrup, T., *Dairy products and cardiovascular disease*. Curr Opin Lipidol, 2006. **17**(1): p. 1-10.
46. Biong, A.S., et al., *Intake of dairy fat and dairy products, and risk of myocardial infarction: a case-control study*. Int J Food Sci Nutr, 2008. **59**(2): p. 155-65.
47. Tavani, A., et al., *Milk, dairy products, and coronary heart disease*. J Epidemiol Community Health, 2002. **56**(6): p. 471-2.
48. McCarron, D., et al., *Blood pressure and nutrient intake in the United States*. Science, 1984. **224**(4656): p. 1392-1398.
49. Wang, L., et al., *Dietary intake of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-aged and older women*. Hypertension, 2008. **51**(4): p. 1073-9.

50. Appel, L.J., et al., *A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure*. New England Journal of Medicine, 1997. **336**(16): p. 1117-1124.
51. Zemel, M.B. and X. Sun, *Dietary calcium and dairy products modulate oxidative and inflammatory stress in mice and humans*. J Nutr, 2008. **138**(6): p. 1047-52.
52. Zemel, M.B., *The role of dairy foods in weight management*. J Am Coll Nutr, 2005. **24**(6 Suppl): p. 537S-46S.
53. Zemel, M.B., et al., *Regulation of adiposity by dietary calcium*. Faseb J, 2000. **14**(9): p. 1132-8.
54. Beydoun, M.A., et al., *Ethnic differences in dairy and related nutrient consumption among US adults and their association with obesity, central obesity, and the metabolic syndrome*. Am J Clin Nutr, 2008. **87**(6): p. 1914-25.
55. Azadbakht, L., et al., *Dairy consumption is inversely associated with the prevalence of the metabolic syndrome in Tehranian adults*. Am J Clin Nutr, 2005. **82**(3): p. 523-30.
56. Liu, S., et al., *Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women*. Diabetes Care, 2005. **28**(12): p. 2926-32.
57. Pereira, M.A., et al., *Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study*. JAMA, 2002. **287**(16): p. 2081-9.
58. Snijder, M.B., et al., *A prospective study of dairy consumption in relation to changes in metabolic risk factors: the Hoorn Study*. Obesity, 2008. **16**(3): p. 706-9.
59. Crichton, G.E., et al., *Dairy consumption and metabolic syndrome: a systematic review of findings and methodological issues*. Obes Rev, 2011. **12**(5): p. 23.
60. Lutsey, P.L., L.M. Steffen, and J. Stevens, *Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study*. Circulation, 2008. **117**(6): p. 754-61.
61. Gibson, R.A., et al., *The effect of dairy foods on CHD: a systematic review of prospective cohort studies*. Br J Nutr, 2009. **102**(9): p. 1267-75.
62. Mente, A., et al., *A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease*. Arch Intern Med, 2009. **169**(7): p. 659-69.
63. Soedamah-Muthu, S.S., et al., *Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies*. Am J Clin Nutr, 2011. **93**(1): p. 158-71.
64. Rice, B.H., et al., *Dairy components and risk factors for cardiometabolic syndrome: recent evidence and opportunities for future research*. Adv Nutr, 2011. **2**(5): p. 396-407.
65. Pal, S., V. Ellis, and S. Dhaliwal, *Effects of whey protein isolate on body composition, lipids, insulin and glucose in overweight and obese individuals*. Br J Nutr, 2010. **104**(5): p. 716-23.
66. Kawase, M., et al., *Effect of administration of fermented milk containing whey protein concentrate to rats and healthy men on serum lipids and blood pressure*. J Dairy Sci, 2000. **83**(2): p. 255-63.
67. Lee, Y.M., et al., *Effect of a milk drink supplemented with whey peptides on blood pressure in patients with mild hypertension*. Eur J Nutr, 2007. **46**(1): p. 21-7.
68. Fluegel, S.M., et al., *Whey beverages decrease blood pressure in prehypertensive and hypertensive young men and women*. International Dairy Journal, 2010. **20**(11): p. 753-760.
69. Pal, S. and V. Ellis, *The chronic effects of whey proteins on blood pressure, vascular function, and inflammatory markers in overweight individuals*. Obesity, 2010. **18**(7): p. 1354-9.
70. Appel, L.J., *The effects of protein intake on blood pressure and cardiovascular disease*. Curr Opin Lipidol, 2003. **14**(1): p. 55-9.
71. Elliott, P., et al., *Association between protein intake and blood pressure: the INTERMAP Study*. Arch Intern Med, 2006. **166**(1): p. 79-87.
72. He, J. and P.K. Whelton, *Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence*. Clin Exp Hypertens, 1999. **21**(5-6): p. 785-96.
73. Appel, L.J., et al., *Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial*. JAMA, 2005. **294**(19): p. 2455-64.

74. Burke, V., et al., *Dietary protein and soluble fiber reduce ambulatory blood pressure in treated hypertensives*. Hypertension, 2001. **38**(4): p. 821-6.
75. He, J., et al., *Effect of soybean protein on blood pressure: a randomized, controlled trial*. Ann Intern Med, 2005. **143**(1): p. 1-9.
76. Hodgson, J.M., et al., *Partial substitution of carbohydrate intake with protein intake from lean red meat lowers blood pressure in hypertensive persons*. Am J Clin Nutr, 2006. **83**(4): p. 780-7.
77. FitzGerald, R.J. and H. Meisel, *Milk protein-derived peptide inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme*. Br J Nutr, 2000. **84**(1): p. S33-7.
78. Akhavan, T., et al., *Effect of premeal consumption of whey protein and its hydrolysate on food intake and postmeal glycemia and insulin responses in young adults*. Am J Clin Nutr, 2010. **91**(4): p. 966-75.
79. Frid, A.H., et al., *Effect of whey on blood glucose and insulin responses to composite breakfast and lunch meals in type 2 diabetic subjects*. Am J Clin Nutr, 2005. **82**(1): p. 69-75.
80. Ma, J., et al., *Effects of a protein preload on gastric emptying, glycemia, and gut hormones after a carbohydrate meal in diet-controlled type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2009. **32**(9): p. 1600-2.
81. Nilsson, M., et al., *Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins*. Am J Clin Nutr, 2004. **80**(5): p. 1246-53.
82. Calbet, J.A. and D.A. MacLean, *Plasma glucagon and insulin responses depend on the rate of appearance of amino acids after ingestion of different protein solutions in humans*. J Nutr, 2002. **132**(8): p. 2174-82.
83. Nilsson, M., J.J. Holst, and I.M. Bjorck, *Metabolic effects of amino acid mixtures and whey protein in healthy subjects: studies using glucose-equivalent drinks*. Am J Clin Nutr, 2007. **85**(4): p. 996-1004.
84. Fonseca, V., *Clinical significance of targeting postprandial and fasting hyperglycemia in managing type 2 diabetes mellitus*. Curr Med Res Opin, 2003. **19**(7): p. 635-41.
85. Gillingham, L.G., S. Harris-Janz, and P.J. Jones, *Dietary monounsaturated fatty acids are protective against metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors*. Lipids, 2011. **46**(3): p. 209-28.
86. Mozaffarian, D., et al., *Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study*. Ann Intern Med, 2010. **153**(12): p. 790-9.
87. Major, G.C., et al., *Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations*. Am J Clin Nutr, 2007. **85**(1): p. 54-9.
88. Denke, M.A., M.M. Fox, and M.C. Schulte, *Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men*. J Nutr, 1993. **123**(6): p. 1047-53.
89. Reid, I.R., et al., *Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial*. Am J Med, 2002. **112**(5): p. 343-7.
90. Shakhhalili, Y., et al., *Calcium supplementation of chocolate: effect on cocoa butter digestibility and blood lipids in humans*. Am J Clin Nutr, 2001. **73**(2): p. 246-52.
91. Bostick, R.M., et al., *Effect of calcium supplementation on serum cholesterol and blood pressure. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial*. Arch Fam Med, 2000. **9**(1): p. 31-8.
92. Karanja, N., et al., *Impact of increasing calcium in the diet on nutrient consumption, plasma lipids, and lipoproteins in humans*. Am J Clin Nutr, 1994. **59**(4): p. 900-7.
93. Zemel, M.B., et al., *Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults*. Obes Res, 2004. **12**(4): p. 582-90.
94. Lorenzen, J.K. and A. Astrup, *Dairy calcium intake modifies responsiveness of fat metabolism and blood lipids to a high-fat diet*. Br J Nutr, 2011. **31**: p. 1-10.
95. Astrup, A., et al., *Dairy beverages and energy balance*. Physiol Behav, 2010. **100**(1): p. 67-75.
96. Van Loan, M., *The role of dairy foods and dietary calcium in weight management*. J Am Coll Nutr, 2009. **28**(1): p. 120S-9S.

97. Christensen, R., et al., *Effect of calcium from dairy and dietary supplements on faecal fat excretion: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Obes Rev*, 2009. **10**(4): p. 475-86.
98. Zemel, M.B., *Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications*. *J Am Coll Nutr*, 2002. **21**(2): p. 146S-151S.
99. Onakpoya, I.J., et al., *Efficacy of calcium supplementation for management of overweight and obesity: systematic review of randomized clinical trials*. *Nutr Rev*, 2011. **69**(6): p. 335-43.
100. Dougkas, A., et al., *Associations between dairy consumption and body weight: a review of the evidence and underlying mechanisms*. *Nutr Res Rev*, 2011. **15**: p. 1-24.
101. Young, D.B., H. Lin, and R.D. McCabe, *Potassium's cardiovascular protective mechanisms*. *Am J Physiol*, 1995. **268**(4 Pt 2): p. R825-37.
102. Whelton, P.K., et al., *Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. *JAMA*, 1997. **277**(20): p. 1624-32.
103. Franzoni, F., et al., *Antihypertensive effect of oral potassium aspartate supplementation in mild to moderate arterial hypertension*. *Biomed Pharmacother*, 2005. **59**(1-2): p. 25-9.
104. Kris-Etherton, P.M., et al., *Milk products, dietary patterns and blood pressure management*. *J Am Coll Nutr*, 2009. **28**(1): p. 103S-19S.
105. Bo, S. and E. Pisu, *Role of dietary magnesium in cardiovascular disease prevention, insulin sensitivity and diabetes*. *Curr Opin Lipidol*, 2008. **19**(1): p. 50-6.
106. Paolisso, G. and M. Barbagallo, *Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium*. *Am J Hypertens*, 1997. **10**(3): p. 346-55.
107. Nagpal, R., et al., *Bioactive peptides derived from milk proteins and their health beneficial potentials: an update*. *Food Funct*, 2011. **2**(1): p. 18-27.
108. Beucher, S., et al., *Effects of gastric digestive products from casein on CCK release by intestinal cells in rat*. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 1994. **5**(12): p. 578-584.
109. Yvon, M., et al., *Effects of caseinomacropeptide (CMP) on digestion regulation*. *Reprod Nutr Dev*, 1994. **34**(6): p. 527-37.
110. Pedersen, N.L., et al., *Caseinomacropeptide specifically stimulates exocrine pancreatic secretion in the anesthetized rat*. *Peptides*, 2000. **21**(10): p. 1527-35.
111. Gustafson, D.R., et al., *Appetite is not influenced by a unique milk peptide: caseinomacropeptide (CMP)*. *Appetite*, 2001. **36**(2): p. 157-63.
112. Keogh, J.B. and P. Clifton, *The effect of meal replacements high in glycomacropeptide on weight loss and markers of cardiovascular disease risk*. *Am J Clin Nutr*, 2008. **87**(6): p. 1602-5.
113. Keogh, J.B., et al., *Effect of glycomacropeptide fractions on cholecystokinin and food intake*. *Br J Nutr*, 2010. **104**(2): p. 286-90.
114. Erdmann, K., et al., *The ACE inhibitory dipeptide Met-Tyr diminishes free radical formation in human endothelial cells via induction of heme oxygenase-1 and ferritin*. *J Nutr*, 2006. **136**(8): p. 2148-52.
115. Hirota, T., et al., *Casein hydrolysate containing the antihypertensive tripeptides Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro improves vascular endothelial function independent of blood pressure-lowering effects: contribution of the inhibitory action of angiotensin-converting enzyme*. *Hypertens Res*, 2007. **30**(6): p. 489-96.
116. Jäkälä, P., et al., *Casein-derived bioactive tripeptides Ile-Pro-Pro and Val-Pro-Pro attenuate the development of hypertension and improve endothelial function in salt-loaded Goto-Kakizaki rats*. *Journal of Functional Foods*, 2009. **1**(4): p. 366-374.
117. Jauhiainen, T., et al., *Long-term intervention with Lactobacillus helveticus fermented milk reduces augmentation index in hypertensive subjects*. *Eur J Clin Nutr*, 2010. **64**(4): p. 424-31.
118. Sipola, M., et al., *Alpha-lactorphin and beta-lactorphin improve arterial function in spontaneously hypertensive rats*. *Life Sci*, 2002. **71**(11): p. 1245-53.
119. Phelan, M. and D. Kerins, *The potential role of milk-derived peptides in cardiovascular disease*. *Food Funct*, 2011. **2**(3-4): p. 153-67.
120. Rutherford, K.J. and H.S. Gill, *Peptides affecting coagulation*. *Br J Nutr*, 2000. **84**(1): p. S99-102.

121. Pripp, A.H., *Effect of peptides derived from food proteins on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Food Nutr Res, 2008. **52**(10): p. 18.
122. Xu, J.Y., et al., *Effect of milk tripeptides on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Nutrition, 2008. **24**(10): p. 933-40.
123. Engberink, M.F., et al., *Lactotripeptides show no effect on human blood pressure: results from a double-blind randomized controlled trial*. Hypertension, 2008. **51**(2): p. 399-405.
124. van der Zander, K., et al., *Enzymatically hydrolyzed lactotripeptides do not lower blood pressure in mildly hypertensive subjects*. Am J Clin Nutr, 2008. **88**(6): p. 1697-702.
125. van der Zander, K., et al., *Fermented lactotripeptides-containing milk lowers daytime blood pressure in high normal-to-mild hypertensive subjects*: J Hum Hypertens. 2008 Nov;22(11):804-6. doi: 10.1038/jhh.2008.59. Epub 2008 Jun 5.
126. Perez, J.A., et al., *Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women*. Maturitas, 2009. **62**(1): p. 30-6.
127. Leuzzi, C., R. Marzullo, and M.G. Modena, *[Is menopause a risk factor for ischemic heart disease in women?]*. G Ital Cardiol, 2012. **13**(6): p. 401-6.
128. Chen, Y., et al., *Endogenous hormones and coronary heart disease in postmenopausal women*. Atherosclerosis, 2011. **216**(2): p. 414-9.
129. Pal, S. and V. Ellis, *Acute effects of whey protein isolate on blood pressure, vascular function and inflammatory markers in overweight postmenopausal women*. Br J Nutr, 2011. **105**(10): p. 1512-9.
130. Margolis, K.L., et al., *A diet high in low-fat dairy products lowers diabetes risk in postmenopausal women*. J Nutr, 2011. **141**(11): p. 1969-74.
131. Manios, Y., et al., *Nutrition education in postmenopausal women: changes in dietary and cardiovascular indices*. Maturitas, 2006. **55**(4): p. 338-47.
132. Song, Y. and L. Wang, *Vitamin D and Cardiometabolic Disease: From Observation to Intervention*. Current Nutrition Reports, 2012. **1**(2): p. 55-63.
133. Pittas, A.G., et al., *The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(6): p. 2017-2029.
134. Norman, A.W., *From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health*. Am J Clin Nutr, 2008. **88**(2): p. 491S-499S.
135. Chiu, K.C., et al., *Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction*. Am J Clin Nutr, 2004. **79**(5): p. 820-5.
136. Holick, M.F., *Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis*. Am J Clin Nutr, 2004. **79**(3): p. 362-71.
137. Pittas, A.G., et al., *The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults*. Diabetes Care, 2007. **30**(4): p. 980-6.
138. Fliser, D., et al., *No effect of calcitriol on insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects*. Eur J Clin Invest, 1997. **27**(7): p. 629-33.
139. Mitri, J., et al., *Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic beta cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial*. Am J Clin Nutr, 2011. **94**(2): p. 486-94.
140. de Boer, I.H., et al., *Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative*. Diabetes Care, 2008. **31**(4): p. 701-7.
141. Zhao, G., et al., *Independent associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with blood pressure among US adults*. J Hypertens, 2010. **28**(9): p. 1821-8.
142. Reis, J.P., et al., *Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults*. Diabetes Care, 2007. **30**(6): p. 1549-55.
143. Snijder, M.B., et al., *Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women*. J Intern Med, 2007. **261**(6): p. 558-65.

144. Forman, J.P., G.C. Curhan, and E.N. Taylor, *Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women*. Hypertension, 2008. **52**(5): p. 828-32.
145. Forman, J.P., et al., *Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension*. Hypertension, 2007. **49**(5): p. 1063-9.
146. Forouhi, N.G., et al., *Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000*. Diabetes, 2008. **57**(10): p. 2619-25.
147. Jorde, R., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension*. Hypertension, 2010. **55**(3): p. 792-8.
148. Margolis, K.L., et al., *A prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D levels, blood pressure, and incident hypertension in postmenopausal women*. Am J Epidemiol, 2012. **175**(1): p. 22-32.
149. Margolis, K.L., et al., *Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial*. Hypertension, 2008. **52**(5): p. 847-55.
150. Zittermann, A., S.S. Schleithoff, and R. Koerfer, *Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective*. Br J Nutr, 2005. **94**(4): p. 483-92.
151. Wang, T.J., et al., *Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease*. Circulation, 2008. **117**(4): p. 503-11.
152. Giovannucci, E., et al., *25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study*. Arch Intern Med, 2008. **168**(11): p. 1174-80.
153. Muldowney, S. and M. Kiely, *Vitamin D and cardiometabolic health: a review of the evidence*. Nutr Res Rev, 2010. **1**: p. 1-20.
154. Trivedi, D.P., R. Doll, and K.T. Khaw, *Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial*. Bmj, 2003. **326**(7387): p. 469.
155. Hsia, J., et al., *Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events*. Circulation, 2007. **115**(7): p. 846-54.
156. Rees, K., et al., *Is vitamin K consumption associated with cardio-metabolic disorders? A systematic review*. Maturitas, 2010. **67**(2): p. 121-8.
157. Falcone, T.D., S.S. Kim, and M.H. Cortazzo, *Vitamin K: fracture prevention and beyond*. Pm R, 2011. **3**(6 Suppl 1): p. 008.
158. Geleijnse, J.M., et al., *Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study*. J Nutr, 2004. **134**(11): p. 3100-5.
159. Gast, G.C., et al., *A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009. **19**(7): p. 504-10.
160. *Food Composition Tables*. 1991; Available from: nutrition.med.uoc.gr/GreekTables.
161. Trichopoulou, A., *Composition tables of foods and Greek dishes*. 2004, Athens, Greece: School of Medicine: Department of Hygiene and Epidemiology. .
162. Crouter, S.E., et al., *Validity of 10 electronic pedometers for measuring steps, distance, and energy cost*. Med Sci Sports Exerc, 2003. **35**(8): p. 1455-60.
163. Strycker, L.A., et al., *Reliability of pedometer data in samples of youth and older women*. Int J Behav Nutr Phys Act, 2007. **4**: p. 4.
164. Schaafsma, A., et al., *Vitamin D(3) and vitamin K(1) supplementation of Dutch postmenopausal women with normal and low bone mineral densities: effects on serum 25-hydroxyvitamin D and carboxylated osteocalcin*. Eur J Clin Nutr, 2000. **54**(8): p. 626-31.
165. Manios, Y., et al., *Changes in biochemical indexes of bone metabolism and bone mineral density after a 12-mo dietary intervention program: the Postmenopausal Health Study*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(3): p. 781-9.
166. Liss, Y. and W.H. Frishman, *Vitamin D: a cardioprotective agent?* Cardiol Rev, 2012. **20**(1): p. 38-44.
167. Perez-Lopez, F.R., *Vitamin D metabolism and cardiovascular risk factors in postmenopausal women*. Maturitas, 2009. **62**(3): p. 248-62.

168. Ushiroyama, T., A. Ikeda, and M. Ueki, *Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women*. Maturitas, 2002. **41**(3): p. 211-21.
169. Kidd, P.M., *Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy*. Altern Med Rev, 2010. **15**(3): p. 199-222.
170. Chacko, S.A., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women*. Am J Clin Nutr, 2011. **94**(1): p. 209-17.
171. Tamer, G., et al., *Is vitamin D deficiency an independent risk factor for obesity and abdominal obesity in women?* Endokrynol Pol, 2012. **63**(3): p. 196-201.
172. Kumar, R., N. Binkley, and A. Vella, *Effect of phylloquinone supplementation on glucose homeostasis in humans*. Am J Clin Nutr, 2010. **92**(6): p. 1528-32.
173. Yoshida, M., et al., *Effect of vitamin K supplementation on insulin resistance in older men and women*. Diabetes Care, 2008. **31**(11): p. 2092-6.
174. Koitaya, N., et al., *Effect of low dose vitamin K2 (MK-4) supplementation on bio-indices in postmenopausal Japanese women*. J Nutr Sci Vitaminol, 2009. **55**(1): p. 15-21.
175. Kristensen, M., J. Kudsk, and S. Bugel, *Six weeks phylloquinone supplementation produces undesirable effects on blood lipids with no changes in inflammatory and fibrinolytic markers in postmenopausal women*. Eur J Nutr, 2008. **47**(7): p. 375-9.
176. Rajpathak, S.N., et al., *Effect of 5 y of calcium plus vitamin D supplementation on change in circulating lipids: results from the Women's Health Initiative*. Am J Clin Nutr, 2010. **91**(4): p. 894-9.
177. Kazlauskaitė, R., et al., *Vitamin D is associated with atheroprotective high-density lipoprotein profile in postmenopausal women*. J Clin Lipidol, 2010. **4**(2): p. 113-9.
178. Schierbeck, L.L., et al., *Vitamin D deficiency in postmenopausal, healthy women predicts increased cardiovascular events: a 16-year follow-up study*. Eur J Endocrinol, 2012. **167**(4): p. 553-60.