



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΠΟΛΥΑΚΟΡΕΣΤΩΝ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ,
ΨΥΧΙΚΗ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΔΕΚΑΕΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ
ΚΙΝΔΥΝΟΣ: ΜΕΛΕΤΗ ΑΤΤΙΚΗ**

Μεταπτυχιακή Διατριβή

της

Κατσανά Χ. Κωνσταντίνας

ΑΘΗΝΑ 2016

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Επιβλέπων

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

Μέλη

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

Καλογερόπουλος Νικόλαος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χημείας Τροφίμων και Περιβάλλοντος, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	9
ABSTRACT.....	10
Παρόραμα Γραφημάτων.....	11
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13
1.1 Η Καρδιαγγειακή νόσος	13
1.1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα.....	15
1.1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα για την Ελλάδα.....	16
1.1.3 Παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου.....	17
1.2 Ψυχικές ασθένειες.....	21
1.2.1 Κατάθλιψη.....	21
1.2.2 Επιδημιολογικά δεδομένα.....	21
1.2.3 Επιδημιολογικά δεδομένα για την Ελλάδα.....	22
1.2.4 Παθοφυσιολογία της κατάθλιψης.....	24
1.2.4.1 Άμεση και έμμεση επίδραση της κατάθλιψης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.....	25
1.3 Διατροφή και υγεία.....	30
1.3.1 Διατροφή και καρδιαγγειακή νόσος.....	30
1.3.1.1 Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και καρδιαγγειακή νόσος.....	33
1.3.2 Διατροφή και κατάθλιψη.....	38
1.3.2.1 Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και κατάθλιψη.....	39

2. ΣΚΟΠΟΣ.....	44
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	46
3.1 Σχεδιασμός της μελέτης.....	46
3.2 Το δείγμα της μελέτης.....	46
3.3 Βιοθηκή.....	47
3.4 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά.....	47
3.4.1 Αξιολόγηση κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών.....	47
3.4.2 Κλινική αξιολόγηση.....	48
3.4.3 Ανθρωπομετρικά στοιχεία.....	48
3.4.4 Αξιολόγηση τρόπου ζωής.....	49
3.4.5 Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών.....	49
3.4.6 Αξιολόγηση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας.....	50
3.4.7 Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου.....	51
3.5 Στατιστική ανάλυση.....	52
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	54
4.1 Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατά την έναρξη της μελέτης.....	54
4.2 Δεκαετής επανέλεγχος και επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου.....	54
4.3 Συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και της 10-ετούς καρδιαγγειακής επίπτωσης.....	55

4.4 Συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και της 10-ετούς καρδιαγγειακής επίπτωσης, σε σχέση με την ύπαρξη καταθλιπτικής συμπτωματολογίας.....	55
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	101
5.1 Περιορισμοί.....	103
5.2 Συμπεράσματα.....	103
ΓΕΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	105

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θέλω να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας, Δημοσθένη Παναγιωτάκο για την τιμή που μου έκανε με το να συνεργαστούμε στα πλαίσια της μεταπτυχιακής μου διατριβής. Η συνεργασία με έναν επιστήμονα που συνεχώς σε εμπνέει με τις γνώσεις και το έργο του, ενώ ταυτόχρονα σε αντιμετωπίζει με τόσο σεβασμό, δεν μπορεί παρά να αποτελεί μια εμπειρία ανεκτίμητη για κάθε φοιτητή.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου, για την ευκαιρία που μου έδωσαν να κάνω αυτό το μεταπτυχιακό, καθώς επίσης και για τη συνεχή στήριξη και εμπιστοσύνη που μου δείχνουν σε ό,τι κάνω.

Τέλος, αφιερώνω αυτή τη διατριβή σε όλους τους φοιτητές που προσπαθούν να αντιμετωπίζουν τις δυσκολίες, με τις οποίες έρχονται αντιμέτωποι και εξακολουθούν να βρίσκουν το κίνητρο μέσα τους για να αναζητούν την ουσία της γνώσης, γνωρίζοντας πως ζούμε σε μια κοινωνία, στην οποία ο κόπος τους ίσως δεν έχει το αντίκρυσμα που θα όφειλε να έχει.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, ψυχική υγεία και δεκαετής καρδιαγγειακός κίνδυνος: ΑΤΤΙΚΗ

Σκοπός: Η σχέση που συνδέει την καρδιαγγειακή νόσο με την κατάθλιψη είναι ισχυρή και αμφίδρομη, ενώ η συνύπαρξή τους σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση της υγείας των ασθενών. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθεί εάν η κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, καθώς επίσης και η κατανάλωση ξεχωριστά ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων σχετίζεται με τη δεκαετή καρδιαγγειακή επίπτωση σε άτομα με διαφορετικά επίπεδα κατάθλιψης. **Υλικό-Μέθοδος:** Στα πλαίσια της προοπτικής μελέτης ΑΤΤΙΚΗ (2002-2012) αξιολογήθηκαν τα επίπεδα καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε 764 ενήλικες συμμετέχοντες χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Αναλυτικότερα, χρησιμοποιήθηκε η ελληνική εκδοχή της έγκυρης κλίμακας αυτό-αξιολόγησης της κατάθλιψης (Zung Self-Rating Depression Scale, ZDRS) και βρέθηκε ότι 70 άντρες και 141 γυναίκες εμφάνιζαν μέτρια ή σοβαρά συμπτώματα κατάθλιψης (p για τη διαφορά μεταξύ των δύο φύλων <0.001). Επίσης, διερευνήθηκε μια πληθώρα κοινωνικοοικονομικών, βιοχημικών, συμπεριφοριστικών και κλινικών παραμέτρων που είναι πιθανό να σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο. **Αποτελέσματα:** Ύστερα από προσαρμογή των υποδειγμάτων για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, βρέθηκε πως δεν υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πολυακόρεστων, καθώς επίσης και της κατανάλωσης ξεχωριστά ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων και της 10ετούς επίπτωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε άτομα με ή χωρίς μέτρια ή σοβαρή κατάθλιψη. Όμως, η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων φάνηκε ότι προστατεύει έναντι της καρδιαγγειακής νόσου μόνο σε όσα άτομα απείχαν από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, όπως εκτιμήθηκε με βάση το διατροφικό δείκτη MedDietScore. (Σχετικός Κίνδυνος για κάθε 1 γραμμάριο ανά ημέρα = 0.31, 95%CI 0.13, 0.77). **Συμπέρασμα:** Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι ενός ισορροπημένου διατροφικού προτύπου, η υιοθέτηση του οποίου μπορεί να ασκήσει ισχυρότερη καρδιοπροστατευτική δράση έναντι της κατανάλωσης μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών.

Λέξεις-Κλειδιά: καρδιαγγειακά νοσήματα, κατάθλιψη, άγχος, δημόσια υγεία, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

ABSTRACT

Polyunsaturated fatty acids consumption, mental health and 10-year cardiovascular disease risk; the ATTICA study

Aim: The connection between cardiovascular disease (CVD) and depression is strong and bidirectional, while their coexistence is associated with worse health outcomes. The aim of this study is to investigate whether polyunsaturated fatty acids (PUFA), as well as n-3 and n-6 intake are associated with 10-year CVD incidence by depression status. **Methods-Sample:** In the context of the ATTICA study (2002-2012), 762 adult participants without previous CVD history underwent psychological evaluation through the Greek validated translation of the Zung Self-Rating Depression Scale (ZDRS) (70 men and 141 women had moderate or severe depression, p for gender difference <0.001). Moreover, the study investigators evaluated a plethora of socio-economic, biochemical, behavioral and clinical factors that may influence CVD risk. **Results:** After adjusting for several potential confounders, there was no significant association between PUFA, n-3 and n-6 intake and 10-year CVD incidence in subjects with or without moderate or severe depression. However, n-3 FA consumption had a protective effect against CVD risk only for those who were away from the traditional Mediterranean diet according to the MedDietScore (Relative Risk per 1 g/day = 0.31, 95%CI 0.13, 0.77). **Conclusion:** Adopting an overall healthy dietary pattern, in which PUFA's role in health is well-recognized, can be much more cardioprotective than emphasizing on the consumption of specific nutrients.

Keywords: cardiovascular diseases, depression, anxiety, public health, polyunsaturated fatty acids

Παρόραμα Γραφημάτων

Γράφημα 1. Οι τρεις κυριότερες αιτίες χαμένων ετών ζωής στην Ευρώπη: δύο εκδηλώσεις της καρδιαγγειακής νόσου και κατάθλιψη. Πηγή: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2004

Γράφημα 2. Τα κυριότερα γεγονότα που διαδραματίζουν καθοριστικό στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Πηγή: Frontiers in Pharmacology, 2016

Γράφημα 3. Ποσοστιαία συμμετοχή αιτιών θανάτου σε άντρες (Α) και γυναίκες (Β) στην Ευρώπη, σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα διαθέσιμα στοιχεία. Πηγή: WHO Mortality Database

Γράφημα 4. Στατιστικά δεδομένα κατάθλιψης και χρόνιου άγχους για την περιοχή της Ευρώπης. Πηγή: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2013.

Γράφημα 5. Επιπολασμός ήπιας και σοβαρής ψυχοπαθολογίας σε άντρες και γυναίκες του ελληνικού πληθυσμού. Πηγή: BMC Psychiatry, 2013

Γράφημα 6. Καμπύλη που αναπαριστά τη δόσοεξαρτώμενη απόκριση του συστήματος του στρες στο συγκεκριμένο στρεσογόνο ερέθισμα. Πηγή: JAMA, 1992

Γράφημα 7. Σχηματική απεικόνιση της συσχέτισης της κατάθλιψης με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω ποικίλων επιδράσεων στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και τη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ). Πηγή: Arch Gen Psychiatry, 1998

Γράφημα 8. Πιθανοί βιολογικοί και συμπεριφοριστικοί μηχανισμοί που δείχνουν την αμφίδρομη σχέση που συνδέει την κατάθλιψη με την καρδιαγγειακή νόσο.

Γράφημα 9. Η πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής. Συνιστώμενη ημερήσια και εβδομαδιαία κατανάλωση τροφίμων, καθώς επίσης και επιθυμητά χαρακτηριστικά τρόπου ζωής. Πηγή: European Federation Associations Dietetics, 2013.

Γράφημα 10. Μεταβολικά μονοπάτια των ω-6 και ω-3 λιπαρών οξέων. Πηγή: Exp Clin Cardiol, 2003

Γράφημα 11. Πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα ω-3 λιπαρά οξέα επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πηγή: J Am Coll Cardiol, 2011

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα εξακολουθούν να κατέχουν κυρίαρχη θέση στις αιτίες θανάτου παγκοσμίως, πλήττοντας την υγεία ανθρώπων που προέρχονται από ανεπτυγμένες, αλλά και αναπτυσσόμενες χώρες. Η ανάπτυξη και εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου είναι μία χρόνια διεργασία που χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερη πολυπλοκότητα, καθώς επηρεάζεται από ποικίλες παραμέτρους, οι οποίες συχνά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, καθιστώντας την εις βάθος μελέτη της νόσου μια σύνθετη διαδικασία. Ο τρόπος ζωής που τείνει να επικρατήσει στις σύγχρονες κοινωνίες απαρτίζεται από ένα σύνολο χαρακτηριστικών, τα οποία δημιουργούν ευνοϊκές συνθήκες για την ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου. Ανάμεσα στην πληθώρα παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, έχει αναγνωριστεί και ο καθοριστικός ρόλος της κατάθλιψης. Πράγματι η σοβαρή κατάθλιψη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ σχετίζεται και με χειρότερη έκβαση της υγείας των ήδη ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο. Μάλιστα, όταν η κατάθλιψη συνυπάρχει με αγχώδεις διαταραχές, η υγεία της καρδιάς επιβαρύνεται ακόμη περισσότερο. Επιπλέον, η σημασία της ποιότητας της διατροφής στην καρδιαγγειακή υγεία είναι αναγνωρισμένη από όλους τους επιστήμονες υγείας και ο στόχος για τη βελτίωσή της αποτελεί κοινό σημείο αναφοράς τόσο στην πρόληψη όσο και την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ακόμη, η διατροφή έχει αποσπάσει το ενδιαφέρον των ερευνητών για το ρόλο της στη ψυχική υγεία του ανθρώπου, καθώς φαίνεται πως πιθανώς επηρεάζει βιολογικούς μηχανισμούς που συμμετέχουν στην ανάπτυξη της κατάθλιψης.

1.1 Η Καρδιαγγειακή νόσος

Με τον όρο καρδιαγγειακή νόσος αναφερόμαστε σε ένα σύνολο διαταραχών της καρδιάς και των αγγείων με κοινό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο. Οι κυριότερες εκδηλώσεις της καρδιαγγειακής νόσου είναι οι εξής:

- Στεφανιαία νόσος, κατά την οποία διαταράσσεται η αιμάτωση του καρδιακού μυός από τα στεφανιαία αγγεία
- Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, διαταραχές των αγγείων που αιματώνουν τον εγκέφαλο

- Περιφερική αρτηριοπάθεια, νόσος των αγγείων που παρέχουν αίμα στα άνω και κάτω άκρα (WHO, 2016)

Οι πέντε κυριότερες αιτίες για χαμένα έτη ζωής (Disability-Adjusted Life Years-DALYs) στην Ευρώπη, 2004

Κατάταξη	Ασθένεια	Χαμένα έτη ζωής (εκατομμύρια)	Ποσοστό επί των συνολικών χαμένων ετών ζωής (%)
1	Ισχαιμική Καρδιοπάθεια	16.8	11.1
2	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	9.5	6.3
3	Μονοπολική κατάθλιψη	8.4	5.6
4	Διαταραχές από κατάχρηση αλκοόλ	5.0	3.3
5	Απώλεια ακοής	3.9	2.6

Γράφημα 1. Οι τρεις κυριότερες αιτίες χαμένων ετών ζωής στην Ευρώπη: δύο εκδηλώσεις της καρδιαγγειακής νόσου και κατάθλιψη. Πηγή: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2004

Οι κλινικές εκδηλώσεις της καρδιαγγειακής νόσου είναι το αποτέλεσμα μιας χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας, της αθηροσκλήρωσης, η οποία μπορεί να διαταράσσει την αγγειακή λειτουργία αθόρυβα για πολλά χρόνια μέχρι να εμφανιστούν τα συμπτώματα της νόσου. Μάλιστα πολλές φορές οι ασθενείς νοσούν για πολλά χρόνια εν αγνοία τους και το συνειδητοποιούν όταν πια η καρδιαγγειακή νόσος εκδηλώνεται με καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. (Kones et al., 2011) Η εύρυθμη λειτουργία των αγγείων διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην υγεία της καρδιάς και η απορρύθμιση της θέτει τα αγγεία σε κίνδυνο ποικιλοτρόπως. Πιο συγκεκριμένα, η αθηροσκλήρωση δημιουργείται και αναπτύσσεται στο ενδοθήλιο, ένα όργανο με πολύπλοκη και έντονη μεταβολική δραστηριότητα που φυσιολογικά προστατεύει τα αγγεία από τη φλεγμονή, την πήξη και τη θρόμβωση. (Favero et al., 2014)

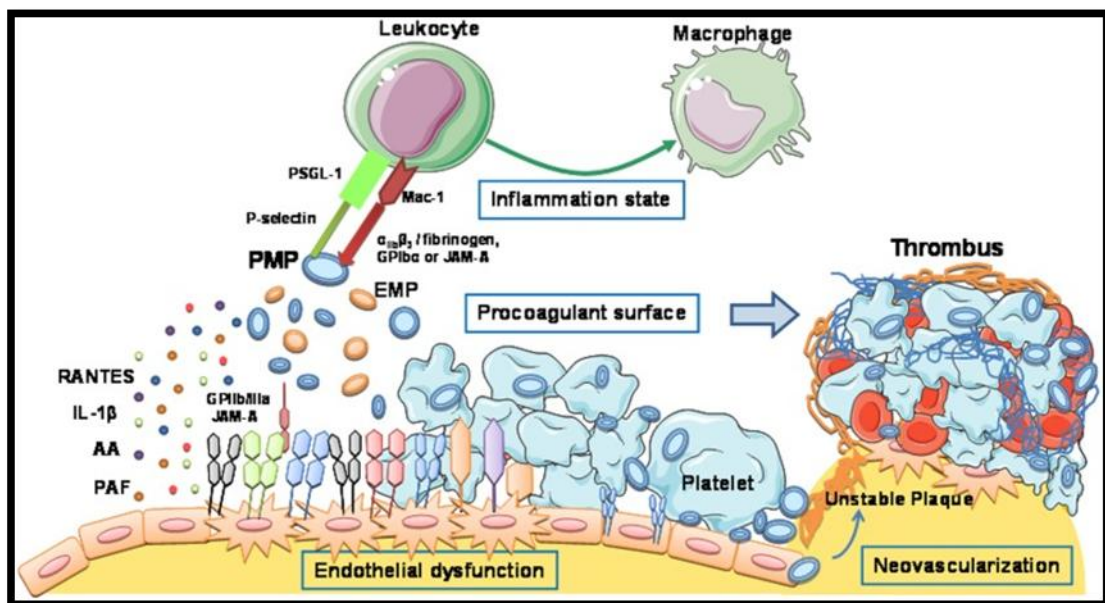
Η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης χαρακτηρίζεται από δύο κεντρικά γεγονότα, τη συσσώρευση και οξείδωση των LDL-λιποπρωτεϊνών (Low Density Lipoprotein, LDL) στον έσω αρτηριακό χιτώνα και τη συνάθροιση των μονοκυττάρων. Τα μόρια LDL, στην

οξειδωμένη μορφή τους, ενισχύουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης, τα οποία με τη σειρά τους, επάγουν την προσκόλληση των μονοκυττάρων. (Adibhatla RM et al., 2008) Η συσσώρευση των τροποποιημένων λιπιδίων στο εσωτερικό των μονοκυττάρων οδηγεί στη δημιουργία των λεγόμενων «αφρώδων κυττάρων». Τα αφρώδη κύτταρα πυροδοτούν τη φλεγμονώδη απόκριση, η οποία με τη σειρά της ενισχύει την οξείδωση των LDL-λιποπρωτεϊνών, με αποτέλεσμα τη δημιουργία και εγκατάσταση ενός φαύλου κύκλου. (Vucevicić D et al., 2012) Όταν τα αφρώδη κύτταρα συσσωρεύονται σχηματίζονται λιπαρές κηλίδες. Όλα αυτά τα γεγονότα, σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων, καθώς επίσης τον πολλαπλασιασμό και την αυξημένη δραστηριότητα των λείων μυϊκών κυττάρων δημιουργούν την αθηρωματική πλάκα που αποτελεί από τον νεκρωτικό πυρήνα και την ινώδη κάψα. (Maiolino G et al., 2013) Εάν οι συνθήκες ευνοούν την περαιτέρω ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας, μπορεί να προκληθεί είτε πλήρης απόφραξη του αγγείου λόγω μείωσης του αγγειακού αυλού είτε ρήξη της πλάκας. Σε περίπτωση ρήξης της πλάκας, υπάρχει το ενδεχόμενο να έρθουν σε επαφή παράγοντες πήξης που υπήρχαν στο εσωτερικό της αθηρωματικής πλάκας με το αίμα και να δημιουργηθούν θρόμβοι. Η αποσταθεροποίηση των θρόμβων μπορεί να τους μεταφέρει μέσω της κυκλοφορίας του αίματος σε άλλα σημεία του σώματος και να προκληθούν βλάβες. (Chen VM et al., 2013)

1.1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, (Worldwide Health Organization WHO) τα καρδιαγγειακά νοσήματα εξακολουθούν να ευθύνονται για τον θάνατο των περισσότερων ατόμων σε ολόκληρο τον κόσμο, σε σύγκριση με οποιαδήποτε άλλη αιτία. (WHO, 2016) Η Αμερικανική Καρδιολογική Ένωση (American Heart Association, AHA) κατόπιν κατάλληλου μεθοδολογικού σχεδιασμού, εκτίμησε την αναμενόμενη αύξηση των εξόδων που οφείλονται στα καρδιαγγειακά νοσήματα τα επόμενα χρόνια. Πιο συγκεκριμένα, τα άμεσα κόστη σχετιζόμενα με τα καρδιαγγειακά αναμένεται να αυξηθούν από 396 δολάρια (2012) σε 918 δολάρια το 2030. Επιπλέον, υπολογίζεται πως τα έμμεσα κόστη, τα οποία οφείλονται στη μειωμένη παραγωγικότητα που συνοδεύει την καρδιαγγειακή νόσο, θα αυξηθούν κατά 58% (χρονικό διάστημα 2012-2030). (Mozaffarian D et al., 2016) Εστιάζοντας την προσοχή μας στα δεδομένα που αφορούν στην Ευρώπη, παρατηρούμε ότι και εκεί τα διαθέσιμα στατιστικά στοιχεία έρχονται να αναδείξουν την κυρίαρχη θέση των καρδιαγγειακών στις αιτίες θανάτου. Αναλυτικότερα, περισσότεροι από 4 εκατομμύρια άνθρωποι χάνουν τη ζωή τους λόγω της καρδιαγγειακής νόσου ετησίως στην Ευρώπη, ενώ

περίπου το ¼ από αυτούς είναι κάτω των 75 ετών. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα κοστίζουν συνολικά 196 δισεκατομμύρια ευρώ στην Ευρωπαϊκή Ένωση ετησίως, με το 54% των εξόδων να προορίζεται για έξοδα ιατρικής περίθαλψης. (Nichols M et al., 2012) Επίσης, έχει φανεί ότι ο αριθμός θανάτων λόγω καρδιαγγειακών είναι υψηλότερος στο γυναικείο φύλο, αγγίζοντας το 49% των συνολικών θανάτων στις γυναίκες, ενώ στους άντρες τα καρδιαγγειακά ευθύνονται για το 40% των συνολικών τους θανάτων. (Townsend N et al., 2016) (Γράφημα 3) Σύμφωνα με επίσημα στατιστικά δεδομένα, η Ελλάδα συγκαταλέγεται στις ευρωπαϊκές χώρες με τη χαμηλότερη διαφορά στα ποσοστά καρδιαγγειακών θανάτων μεταξύ των δύο φύλων. (Eurostat Etatistics Explained, 2015) Παρά το γεγονός ότι η Μελέτη των Επτά Χωρών ανέδειξε την Ελλάδα για τα χαμηλά ποσοστά καρδιαγγειακής θνησιμότητας τη δεκαετία του '60, έκτοτε η επιδημιολογία της καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα έχει ανατραπεί σημαντικά. (Gikas A et al., 2016)



Γράφημα 2. Τα κυριότερα γεγονότα που διαδραματίζουν καθοριστικό στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. *Πηγή:* Frontiers in Pharmacology, 2016

1.1.2 Επιδημιολογικά δεδομένα για την Ελλάδα

Όπως προαναφέρθηκε, οι σύγχρονες συνθήκες ζωής έχουν δημιουργήσει τις συνθήκες για την επικράτηση του δυτικού τρόπου ζωής και στην Ελλάδα, περιλαμβάνοντας τόσο την υιοθέτηση ενός ανθυγιεινού διατροφικού προτύπου, αλλά και τη σημαντική αύξηση του καθιστικού χρόνου. Πέρα από την ανάπτυξη των συγκεκριμένων ανθυγιεινών συνθηκών και

συμπεριφορών, η κρίση που ταλανίζει τους ανθρώπους τόσο σε οικονομικό, αλλά και κοινωνικό επίπεδο επιβαρύνει ποικιλοτρόπως την καρδιαγγειακή υγεία. (Gikas A et al., 2016) Σύγχρονα δεδομένα για την επιδημιολογία της καρδιαγγειακής νόσου στον Ελληνικό πληθυσμό προκύπτουν από την προοπτική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, στην οποία συμμετείχαν 3,042 κάτοικοι του νομού Αττικής (1,514 άνδρες και 1,528 γυναίκες), χωρίς ενδείξεις για καρδιαγγειακή νόσο ή κάποια άλλη χρόνια νόσο. Κατά τη δεκαετή έλεγχο (2002-2012) των εθελοντών εξετάστηκαν 2,583 άτομα (απώλεια 15% των συνολικών συμμετεχόντων), εκτιμήθηκε η δεκαετής επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, η οποία άγγιζε το 19.7% και το 11.7% στο αντρικό και γυναικείο φύλο αντίστοιχα. ($p < 0.001$) Επιπλέον, φάνηκε ότι η ηλικία, το κάπνισμα και τα επίπεδα αντιδρώσας πρωτεΐνης C (CRP) σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ η προσκόλληση με το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής δρα προστατευτικά έναντι της καρδιαγγειακής νόσου. (Panagiotakos DB et al., 2015) Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι ρυθμοί ζωής στη σύγχρονη Ελλάδα προωθούν ολοένα και περισσότερο την ανάπτυξη επιβαρυντικών για την υγεία παραγόντων, κρίνεται απαραίτητη περισσότερο από ποτέ άλλοτε η σχολαστική διερεύνηση των αιτιών, καθώς επίσης και τρόποι εξάλειψης ή έστω περιορισμού τους τόσο σε ατομικό επίπεδο, αλλά κυρίως στα πλαίσια στρατηγικών δημόσιας υγείας.

1.1.3 Παράγοντες Κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου

Ο όρος παράγοντας ή δείκτης κινδύνου αναφέρεται σε κάθε χαρακτηριστικό, το οποίο εμφανίζεται πριν από την εκδήλωση μιας νόσου και σχετίζεται θετικά με την πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο παράγοντας κινδύνου δεν εξηγεί πάντοτε την αιτιολογία μιας νόσου, παρά ταύτα μπορεί να σχετίζεται πλασματικά με τη συχνότητα εμφάνισής της. Η κύρια διάκριση των παραγόντων κινδύνου γίνεται με βάση το κριτήριο εάν επιδέχονται αλλαγής ή όχι σε δύο κατηγορίες: τους τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. (Πίνακας 1.1)

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα θεωρούνταν για δεκαετίες μια ασθένεια που πλήττει κυρίως το αντρικό φύλο. Πράγματι, η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου είναι πολύ χαμηλότερη στις γυναίκες, αλλά η παρατήρηση αυτή φαίνεται μέχρι την ηλικία των πενήντα. Η εμμηνόπαυση, με τις ορμονικές μεταβολές που περιλαμβάνει σχετίζεται με σημαντικά αυξημένη επίπτωση της νόσου πλησιάζοντας τα ποσοστά των αντρών. (Wells GL et al. 2016) Υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι θα έπρεπε να ανιχνευτούν πιθανοί παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι αφορούν αποκλειστικά το γυναικείο φύλο και να

πραγματοποιηθεί ο έγκαιρος εντοπισμός τους. (πχ σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, διαβήτη κύησης, πρόωρη εμμηνόπαυση κ.ά.) (Appelman Y et al., 2015)

Η αύξηση της ηλικίας σχετίζεται θετικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, καθώς η αθηροσκλήρωση είναι μια διεργασία που απαιτεί χρόνο μέχρι να εκδηλωθεί ως νόσος. Παρ' όλα αυτά, έχει παρατηρηθεί σημαντικά αυξημένος ο επιπολασμός εμφάνισης καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου σε όλες τις ηλικιακές ομάδες ανεξαρτήτως φύλου, γεγονός ιδιαίτερο ανησυχητικό για τη δημόσια υγεία. (Panagiotakos DB et al., 2009)

Το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου και φαίνεται να υπάρχει έντονη γενετικό υπόβαθρο, το οποίο αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο με ανεξάρτητο τρόπο. Παρ' όλα αυτά, πρέπει να γίνεται προσπάθεια τροποποίησης των υπόλοιπων παραγόντων κινδύνου στα άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος στο μέγιστο δυνατό. (Myers RH et al., 1990)

Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, όπως μαρτυρά και το όνομά τους, είναι εφικτό μέσω αλλαγών σε επίπεδο συμπεριφορών και τρόπου ζωής να αλλάξουν και να βελτιωθούν, γεγονός που τους καθιστά κυρίαρχο στόχο για τις στρατηγικές πρόληψης. (Kannel W.B et al., 1976)

Το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους κυριότερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου που απέσπασε το ερευνητικό ενδιαφέρον για τις βλαβερές επιδράσεις του στην υγεία της καρδιάς. Έχουν προταθεί πολλοί μηχανισμοί μέσω των οποίων το κάπνισμα επηρεάζει αρνητικά τα αγγεία, συμπεριλαμβάνοντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη δημιουργία ενός περιβάλλοντος που προωθεί τη φλεγμονή, την πήξη, τη θρόμβωση, καθώς επίσης την αθηρογόνες αλλαγές στα τοιχώματα των αγγείων. (Messner B et al., 2014) Αξίζει να σημειωθεί ότι πολλές από τις προθρομβωτικές αλλαγές που προκαλεί το κάπνισμα είναι αναστρέψιμες όταν αυτό διακοπεί. (Csordas A. et al., 2013)

Η αρτηριακή υπέρταση επιδρά στα αγγεία ποικιλοτρόπως και σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά γεγονότα, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η ισχαιμική καρδιακή νόσος. (Safar ME et al., 2003) Ακόμη, η υπέρταση προάγει προφλεγμονώδεις διεργασίες, οι οποίες με τη σειρά τους επιδεινώνουν την αγγειακή λειτουργία. (Savoia C et al., 2006)

Η διάγνωση και αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας είναι ένας από τους θεμελιώδεις θεραπευτικούς στόχους των καρδιολόγων, καθώς η συσχέτισή της με την ανάπτυξη της

καρδιαγγειακής νόσου είναι καλά τεκμηριωμένη, ενώ συγκαταλέγεται ανάμεσα στις πιο συχνές χρόνιες παθολογικές καταστάσεις. (Nelson RH et al., 2013)

Οι επιπλοκές στην εύρυθμη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος αποτελούν τις κυρίαρχες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος στους διαβητικούς ασθενείς έχει επιβεβαιωθεί από σημαντικές προοπτικές μελέτες, όπως η μελέτη Framingham, η Honolulu και η San Antonio Heart Study. (Anonymous, 1999)

Η παχυσαρκία έχει λάβει τις διαστάσεις πανδημίας σε παγκόσμιο επίπεδο και σχετίζεται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα με ανεξάρτητο τρόπο. Επιπλέον, εμφανίζει ισχυρές συσχετίσεις με παθοφυσιολογικές καταστάσεις, οι οποίες οδηγούν σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (πχ ισουλινοαντίσταση, φλεγμονώδεις διεργασίες, υπέρταση). Δυστυχώς, η παχυσαρκία έχει εξαπλωθεί και στην παιδική ηλικία, γεγονός που πρέπει να αποτελεί ισχυρό κίνητρο για την εφαρμογή συγκροτημένων στρατηγικών πρόληψης από την πλευρά της πολιτείας. (Poirier P et al., 2006)

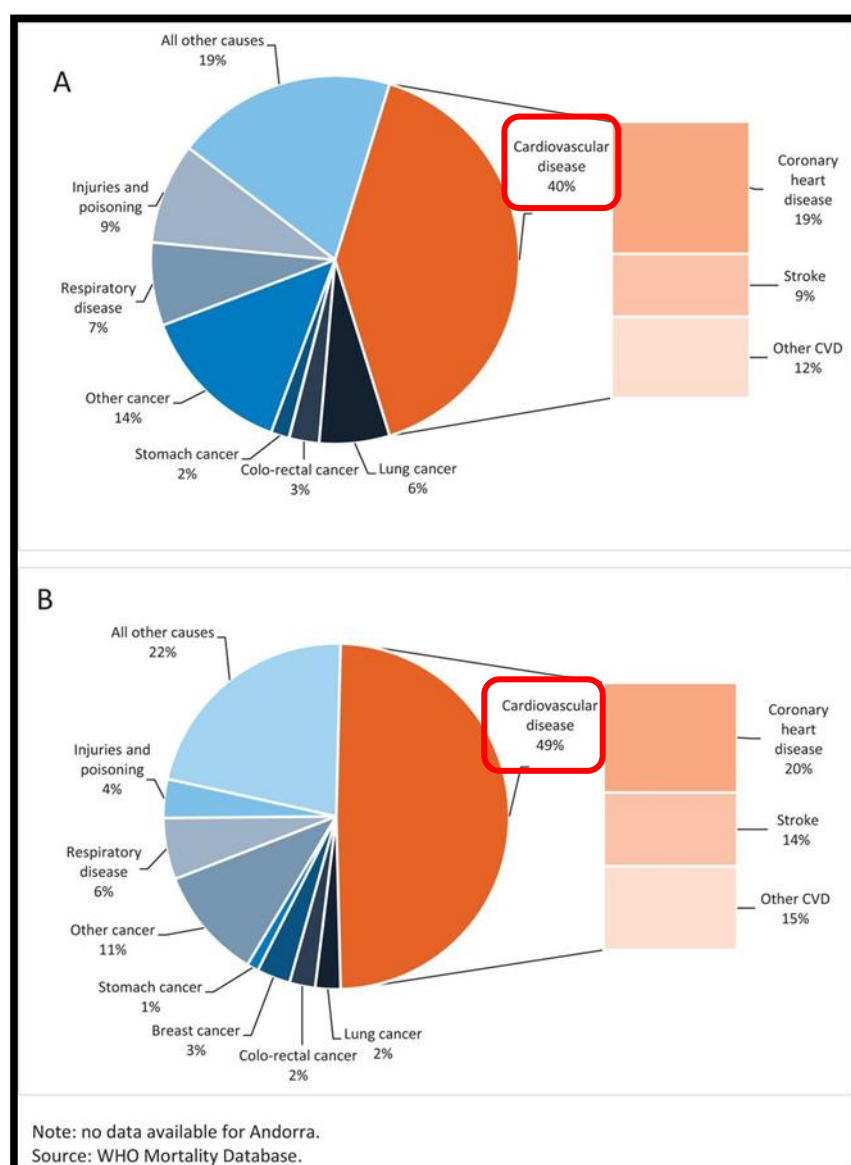
Σύμφωνα με μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση φάνηκε ότι ο παρατεταμένος καθιστικός χρόνος αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου, αλλά και για καρδιαγγειακή θνησιμότητα ανεξάρτητα από το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας. (Biswas A et al., 2015)

Η Μελέτη των Επτά Χωρών ήταν η πρώτη μελέτη που ανέδειξε τον καθοριστικό ρόλο της διατροφής στην υγεία. Έκτοτε, η σημασία της διατροφής έχει μελετηθεί εκτενώς και υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που υποστηρίζουν τον προσδιορισμό συγκεκριμένων διατροφικών προτύπων για την καλύτερη πρόγνωση της καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με τη μελέτη μεμονωμένων διατροφικών συστατικών. (Kerver JM et al., 2003)

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα σχετίζονται με την κατάθλιψη με έναν αμφίδρομο τρόπο. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο εμφανίζουν υψηλότερο επιπολασμό κατάθλιψης σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, ενώ παράλληλα οι καταθλιπτικοί ασθενείς διατρέχουν σημαντικά αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με τα άτομα χωρίς κατάθλιψη. Επιπλέον, οι ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και κατάθλιψη έχουν χειρότερη πρόγνωση συγκρίνοντάς τους με όσους δεν έχουν κατάθλιψη. (Hare DL et al., 2014) Οι πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν την αμφίδρομη σχέση της καρδιαγγειακής νόσου με την κατάθλιψη θα αναλυθεί στη συνέχεια.

Πίνακας 1.1 Κλασσικοί παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου

<i>Τροποποιήσιμοι παράγοντες</i>	<i>Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες</i>
Κάπνισμα	Αντρικό φύλο
Αρτηριακή υπέρταση	Ηλικία
Υπερλιπιδαιμία	Οικογενειακό ιστορικό
Σακχαρώδης διαβήτης	
Παχυσαρκία	
Καθιστική ζωή	
Ανθυγιεινή διατροφή	
Κατάθλιψη, άγχος	



Γράφημα 3. Ποσοστιαία συμμετοχή αιτιών θανάτου σε άντρες (A) και γυναίκες (B) στην Ευρώπη, σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα διαθέσιμα στοιχεία. Πηγή: WHO Mortality Database

1.2 Ψυχικές ασθένειες

Η ψυχική υγεία αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της συνολικής υγείας του ανθρώπου και είναι κάτι πολύ πιο σύνθετο από την απουσία απλώς κάποιας ψυχικής διαταραχής. Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την ψυχική υγεία ενός ανθρώπου, συμπεριλαμβάνοντας βιολογικές, κοινωνικοοικονομικές και περιβαλλοντικές παραμέτρους, οι οποίες ενδέχεται μάλιστα να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Η σημασία της ισορροπημένης ψυχικής υγείας έχει αναγνωριστεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο οποίος προχώρησε στην υλοποίηση ενός ολοκληρωμένου σχεδίου δράσης με στόχο την προώθηση της ψυχικής υγείας για την περίοδο 2013-2030. (WHO, 2016) Παρ' όλα αυτά, οι ψυχικές διαταραχές είναι ένα φαινόμενο των συγχρόνων κοινωνιών με ισχυρό αντίκτυπο στις ζωές των ανθρώπων. Τόσο η κατάθλιψη όσο και οι αγχώδεις διαταραχές συγκαταλέγονται στις κυριότερες αιτίες χαμένων ετών ζωής, ενώ η συνύπαρξή τους αποτελεί μια συχνή κατάσταση. (Charlson FJ et al., 2013)

1.2.1 Κατάθλιψη

Η κατάθλιψη είναι η πιο κοινή μορφή ψυχικής διαταραχής και χαρακτηρίζεται από μια ευρεία γκάμα συμπτωματολογίας που συμπεριλαμβάνει αίσθημα λύπης, απώλεια ενδιαφερόντων ή απόλαυσης, διαταραχές όρεξης ή/και ύπνου, ενοχικές σκέψεις και συναισθήματα, χαμηλή αυτοεκτίμηση, αίσθημα κόπωσης χωρίς κάποιο προφανή λόγο και ανικανότητα συγκέντρωσης. Ανάλογα την ένταση των συμπτωμάτων, η κατάθλιψη μπορεί να διακριθεί σε ήπια, μέτρια και σοβαρή, με τα άτομα να βιώνουν δυσκολίες στην επαγγελματική και προσωπική τους ζωή. Πράγματι, η ύπαρξη κατάθλιψης αποτελεί εμπόδιο στην προσπάθεια των ατόμων να ανταπεξέλθουν στην καθημερινότητά τους, γεγονός που εξηγεί το ότι η κατάθλιψη συνεισφέρει σημαντικά στην παγκόσμια επιβάρυνση ασθενειών. (Global Burden of Disease, GBD) (WHO, 2016)

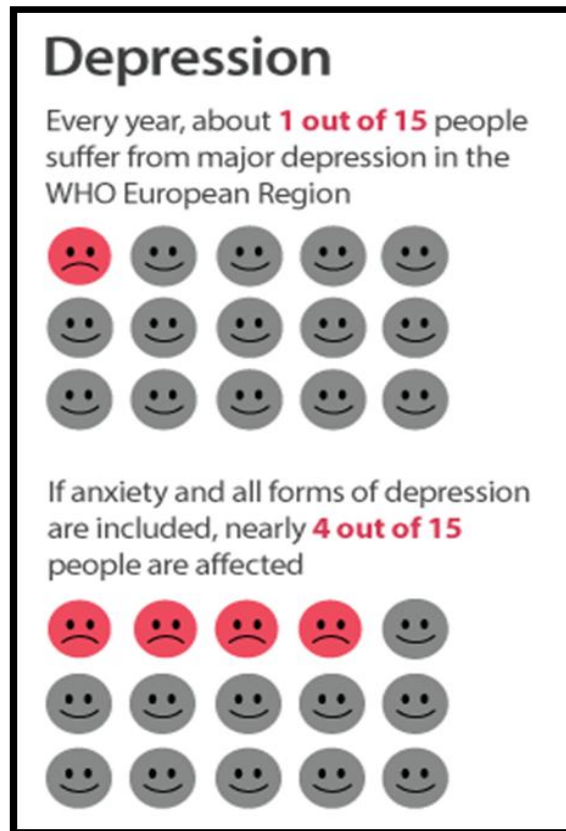
1.2.2. Επιδημιολογικά δεδομένα

Η κατάθλιψη πλήττει περίπου 350 εκατομμύρια ανθρώπους όλων των ηλικιών παγκοσμίως, με τις γυναίκες να είναι πιο ευάλωτες και τα πρώτα συμπτώματα συχνά να εμφανίζονται στη νεαρή ηλικία. Το κόστος που σχετίζεται με τις διαταραχές διάθεσης και το χρόνιο άγχος στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης ανέρχεται στα 170 δισεκατομμύρια ετησίως. (WHO, 2016) Επίσης, το 50% των αναρρωτικών αδειών στην Ευρώπη οφείλονται στην ύπαρξη κατάθλιψης, γεγονός που μαρτυρά το πόσο και πώς πραγματικά δυσχεραίνεται η καθημερινότητα των καταθλιπτικών ασθενών. Κάθε χρόνο το 7% του ευρωπαϊκού

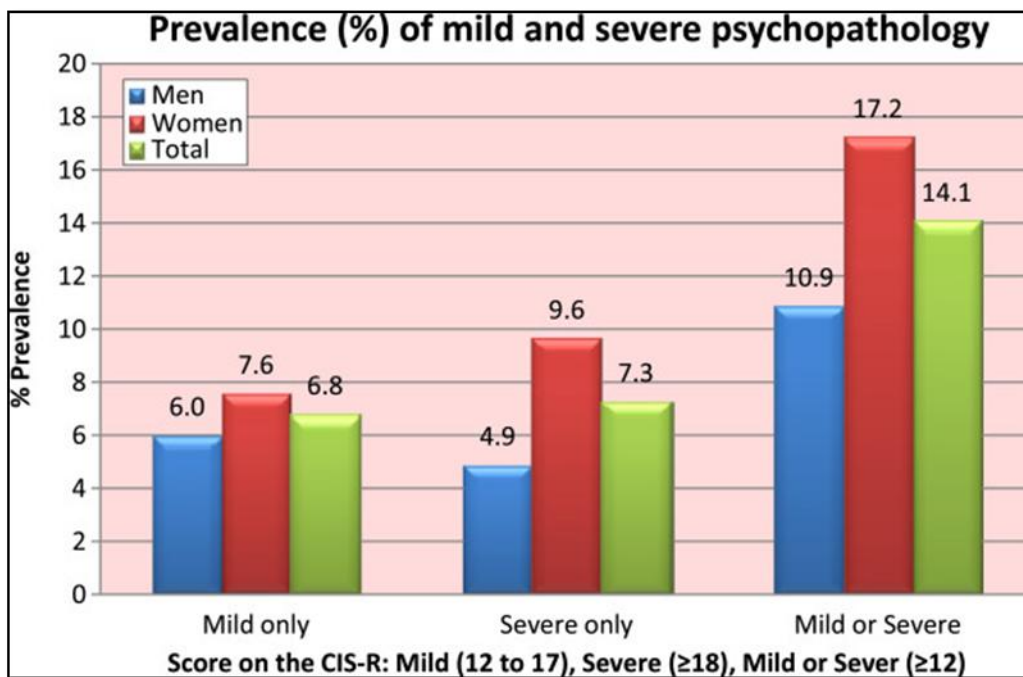
πληθυσμού υποφέρει από σοβαρή κατάθλιψη, ενώ εάν συνυπολογιστούν μαζί τόσο οι αγχώδεις διαταραχές όσο και πιο ήπιες μορφές κατάθλιψης τότε το ποσοστό αγγίζει το 25%. Παρ' όλα αυτά, εκτιμάται ότι το 50% των ασθενών με κατάθλιψη δε δέχονται οποιαδήποτε μορφή θεραπείας, καθώς επίσης είναι συχνό το φαινόμενο οι οικογενειακοί γιατροί να παραβλέπουν να ανιχνεύσουν και να εντοπίσουν τα καταθλιπτικά συμπτώματα των ασθενών που παρακολουθούν. (WHO, 2013)

1.2.3. Επιδημιολογικά δεδομένα για την Ελλάδα

Η κατάθλιψη επηρεάζεται από πολλές παραμέτρους και χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερη πολυπλοκότητα, με τα κοινωνικο-οικονομικά χαρακτηριστικά να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξή της. Συνεπώς, τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί έντονο ενδιαφέρον από την πλευρά των ερευνητών με στόχο να εκτιμήσουν τον επιπολασμό των ψυχικών διαταραχών στον ελληνικό πληθυσμό, καθώς επίσης να διερευνήσουν την πιθανή επιβαρυντική επίδραση της κοινωνικο-οικονομικής κρίσης στη συχνότητα εμφάνισης των διαταραχών αυτών. Σύμφωνα με μια μελέτη που επιχείρησε να συγκρίνει το ρυθμό επίπτωσης των καταθλιπτικών συνδρόμων για τα έτη 2008 και 2011 χρησιμοποιώντας ακριβώς την ίδια μεθοδολογία, βρέθηκε ότι ο μηνιαίος ρυθμός εμφάνισης σοβαρής κατάθλιψης το 2011 ήταν υπερδιπλάσιος σε σχέση με το 2008. Ακόμη, διαπιστώθηκε έντονη συσχέτιση μεταξύ της ύπαρξης κατάθλιψης και των οικονομικών δυσχερειών. (Econoμou M et al., 2013) Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης που αξιολόγησε τη νοσηρότητα των ψυχικών διαταραχών με τη βοήθεια κλινικών συνεντεύξεων από εκπαιδευμένο προσωπικό σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του ελληνικού πληθυσμού, έδειξαν ότι το 14% του γενικού πληθυσμού (11% άντρες, 17% γυναίκες) πάσχει από κάποιας μορφής ψυχική διαταραχή. Αναλυτικότερα, ο επιπολασμός της κατάθλιψης και της γενικευμένης αγχώδους διαταραχής ήταν 2.90% και 4.10%, ενώ ο επιπολασμός των ατόμων με κατάθλιψη και αγχώδη διαταραχή ήταν 2.67%. Επιπλέον, η εμφάνιση ψυχικών διαταραχών συσχετίστηκε θετικά με το γυναικείο φύλο, τη διαζευγμένη οικογενειακή κατάσταση ή τη χηρεία, το χαμηλό επίπεδο μόρφωσης, καθώς επίσης και την ανεργία. Όλες οι ψυχικές διαταραχές είχαν άμεση σχέση με έκπτωση της ποιότητας της ζωής των συμμετεχόντων, παρ' όλα αυτά μόνο το 1/3 από αυτούς είχε απευθυνθεί σε κάποιον ειδικό για υπηρεσίες ψυχικής υγείας το τελευταίο έτος. (Skapinakis P et al., 2013)



Γράφημα 4. Στατιστικά δεδομένα κατάθλιψης και χρόνιου άγχους για την περιοχή της Ευρώπης. *Πηγή:* Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2013.



Γράφημα 5. Επιπολασμός ήπιας και σοβαρής ψυχοπαθολογίας σε άντρες και γυναίκες του ελληνικού πληθυσμού. *Πηγή:* BMC Psychiatry, 2013

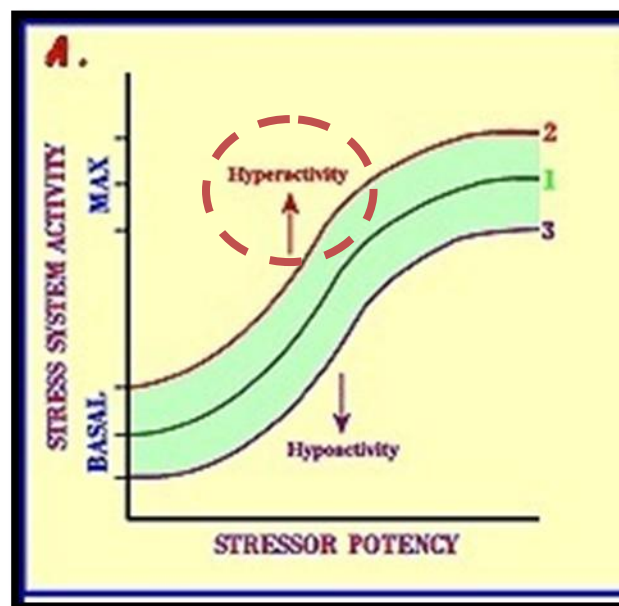
1.2.4. Παθοφυσιολογία της κατάθλιψης

Η ανάπτυξη της κατάθλιψης χαρακτηρίζεται από ένα σύνθετο βιολογικό υπόβαθρο, το οποίο αλληλεπιδρά τόσο με γενετικούς όσο και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Υπάρχουν αρκετές θεωρίες, οι οποίες προσπαθούν να εξηγήσουν την αιτιολογία της κατάθλιψης και οι ενδείξεις δείχνουν ότι υπάρχει σημαντική ετερογένεια ως προς τους αιτιολογικούς παράγοντες μεταξύ των καταθλιπτικών ασθενών.

Ο ρόλος των μονοαμινών στην παθογένεση της κατάθλιψης έχει μελετηθεί εκτενώς, με τη σεροτονίνη να αποτελεί το νευροδιαβιβαστή που έχει ερευνηθεί περισσότερο. Πιο συγκεκριμένα, στη σύγχρονη βιβλιογραφία αναφέρεται συχνά η θεωρία της εξάντληση των αποθεμάτων σεροτονίνης, νορεπινεφρίνης και ντοπαμίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα ως πιθανός διαμεσολαβητής των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, γεγονός που εξηγεί το ότι τα περισσότερα αντικαταθλιπτικά στοχεύουν στην αύξηση των επιπέδων αυτών των νευροδιαβιβαστών. (Hasler G et al., 2010)

Όπως είναι γνωστό, η διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού αποτελεί πρωταρχικό στόχο για την επιβίωση. Οποιοδήποτε ερέθισμα είναι απειλητικό για τον άνθρωπο ή το αντιλαμβάνεται ως τέτοιο, θεωρείται στρεσογόνο και ενεργοποιεί την απόκριση στο στρες. Τα κύρια χαρακτηριστικά της επιτυχούς απόκρισης στο στρες ώστε να συνεισφέρει στην ομοιοστασία, είναι αφενός ο βαθμός ενεργοποίησής της να προσαρμόζεται στην ένταση του εκάστοτε στρεσογόνου ερεθίσματος και αφετέρου να έχει την κατάλληλη χρονική διάρκεια μέχρι να επέλθει ξανά η σταθερή κατάσταση/κατάσταση «ηρεμίας». Η χρόνια υπερδιέγερση του συστήματος απόκρισης στο στρες (Γράφημα 6) σχετίζεται με την εκδήλωση παθολογικών καταστάσεων, συμπεριλαμβάνοντας τη μελαγχολική κατάθλιψη και το σύνδρομο του χρόνιου στρες. (Chrousos GP et al., 2009) Η απόκριση στο στρες ρυθμίζεται από ένα πολύπλοκο σύστημα, το οποίο συντονίζεται από την αλληλεπίδραση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) με συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, καθώς επίσης και τη συμμετοχή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (άξονα ΥΥΕ). (Tsigos C et al., 2010-2016) Συνεπώς, η αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος του στρες σχετίζεται με διαταραχές στη λειτουργία του νευρικού συστήματος, αλλά και στην έκκριση των ορμονών του στρες. Πράγματι, οι καταθλιπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΕ, ενώ παράλληλα το σύστημα αρνητικής ανατροφοδότησης που φυσιολογικά επιτυγχάνεται από την έκκριση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια εξασθενεί. Έτσι, η ορμόνη απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (Corticotropin-Releasing Hormone- CRH) συνεχίζει να

εκκρίνεται σε αυξημένες ποσότητες από τον υποθάλαμο και φαίνεται μάλιστα να διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση της κατάθλιψης και την εγκατάσταση ενός φαύλου παθοφυσιολογικού κύκλου. (Hasler G et al., 2010) Επιπλέον, η ύπαρξη κατάθλιψης σχετίζεται με υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, γεγονός που ερμηνεύει τα υψηλά επίπεδα κατεχολαμινών που έχουν τα άτομα με κατάθλιψη. (Carney RM et al., 2005) Όλες αυτές οι διαταραχές στις επιμέρους λειτουργίες που απαρτίζουν την απόκριση στο στρες, εμφανίζουν ισχυρές συσχετίσεις με ποικίλες δυσμενείς επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα των καταθλιπτικών ασθενών.



Γράφημα 6. Καμπύλη που αναπαριστά τη δοσοεξαρτώμενη απόκριση του συστήματος του στρες στο συγκεκριμένο στρεσογόνο ερέθισμα. Η πράσινη καμπύλη (νούμερο 1) δείχνει τη φυσιολογική απόκριση του συστήματος, η μωβ (καμπύλη 3) τη χαμηλότερη φυσιολογική απόκριση, ενώ η κόκκινη γραμμή (καμπύλη 2) τα υψηλότερα φυσιολογικά επίπεδα ενεργοποίησης του συστήματος. Οποιαδήποτε καμπύλη βρίσκεται πάνω από την 2^η καμπύλη υποδηλώνει την υπέρμετρη ενεργοποίηση του συστήματος του στρες. *Πηγή: JAMA, 1992*

1.2.4.1 Άμεση και έμμεση επίδραση της κατάθλιψης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο

Η σωστή λειτουργία της καρδιάς ρυθμίζεται σε σημαντικό βαθμό από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και ως εκ τούτου η υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που συνοδεύει την κατάθλιψη διαταράσσει τον καρδιακό ρυθμό. Έτσι, τα άτομα με κατάθλιψη παρουσιάζουν μειωμένη μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού, μια

κατάσταση που σχετίζεται με αρρυθμίες, μη φυσιολογική αιματική ροή, καθώς επίσης και με αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου και ξαφνικό θάνατο.

Επιπλέον, η ανεξέλεγκτη απελευθέρωση κορτιζόλης από τα επινεφρίδια θέτει τους καταθλιπτικούς ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη μεταβολικών διαταραχών. (Dhar AK et al., 2016) Πράγματι, υπάρχουν πολλές διαθέσιμες μελέτες που υποστηρίζουν ότι η κατάθλιψη σχετίζεται ισχυρά με το μεταβολικό σύνδρομο με έναν αμφίδρομο τρόπο. Η απορρύθμιση της νευροενδοκρινικής λειτουργίας των καταθλιπτικών ασθενών μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση κοιλιακού λίπους και ινσουλिनoαντίσταση που αποτελούν κεντρικά γεγονότα στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου. Ακόμη, η αυξημένη έκκριση προφλεγμονωδών μορίων που παρατηρείται στην κατάθλιψη ευνοεί την παθογένεση μεταβολικών διαταραχών. Εάν προσεγγίσουμε την ίδια κατάσταση από την πλευρά του μεταβολικού συνδρόμου, η αντίσταση στην λεπτίνη, ο διαταραγμένος μεταβολισμός της γλυκόζης και η φλεγμονή που αποτελούν κοινές εκδηλώσεις του, φαίνεται να ενισχύουν την καταθλιπτική συμπτωματολογία, δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο. (Pan A et al., 2012)

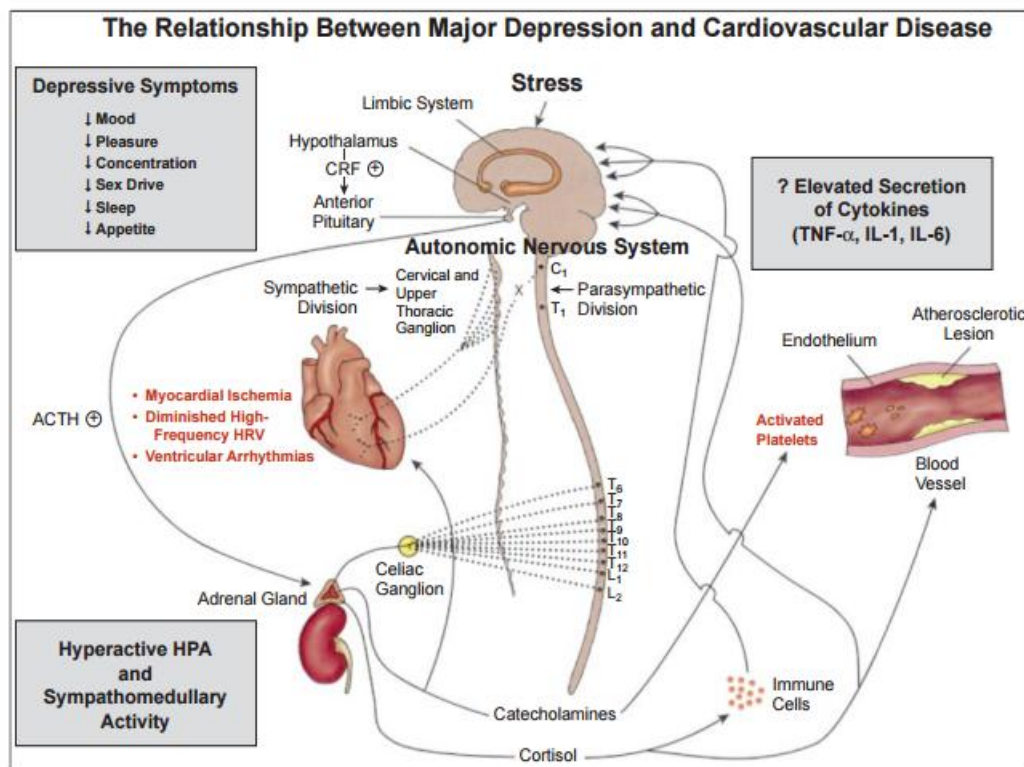
Ένα ακόμη βιολογικό μονοπάτι μέσω του οποίου είναι πιθανόν να αυξάνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στα άτομα με κατάθλιψη είναι η φλεγμονή. Στη διαθέσιμη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές μελέτες, οι οποίες υποστηρίζουν ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς εμφανίζουν υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη 1 και 1β (interleukin, IL- 6, IL -1β), ο παράγοντας-α νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor, TNF-α), καθώς επίσης και η αντιδραστική πρωτεΐνη C (C-reactive protein, CRP) που είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης. Μία πιθανή εξήγηση που ερμηνεύει τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονής φαίνεται να είναι η παχυσαρκία, η οποία συνδέεται αμφίδρομα με την κατάθλιψη, ενώ παράλληλα ο λιπώδης ιστός χαρακτηρίζεται από έντονη ενδοκρινική δραστηριότητα και αποτελεί σημείο παραγωγής και έκκρισης προφλεγμονωδών μορίων. (C. Shelton R et al., 2011)

Επιπροσθέτως, η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση λόγω της σεροτονίνης, η οποία βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα στα αιμοπετάλια των καταθλιπτικών ασθενών. Η σεροτονίνη προσδένεται στους υποδοχείς των αιμοπεταλίων (5-hydroxytryptamine receptors, 5-HT receptors) και προκαλεί την απελευθέρωση παραγόντων πήξης. Επίσης, έχουν παρατηρηθεί υψηλά επίπεδα β-θρομβογλοβουλίνης, τα

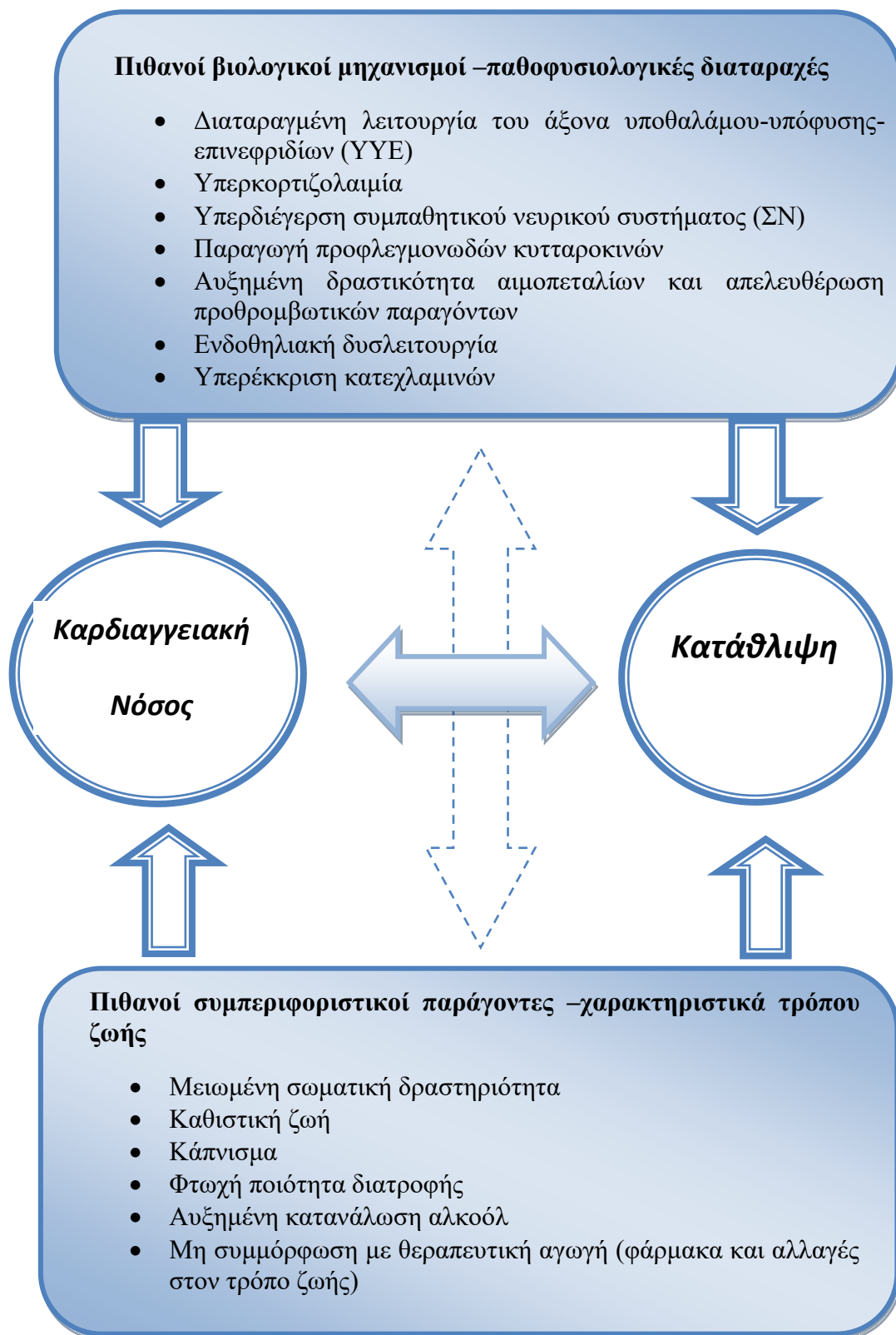
οποία υποδηλώνουν την αυξημένη δραστικότητα των αιμοπεταλίων στην κατάθλιψη. (Dhar AK et al., 2016)

Μια ακόμη πολύ βασική παράμετρος που φαίνεται να διαταράσσεται στα άτομα με κατάθλιψη σε σχέση με όσα δεν έχουν, είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, κεντρικό γεγονός τόσο για την ανάπτυξη όσο και την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί πως τα άτομα με κατάθλιψη έχουν μειωμένη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή μετά από αντιδραστική υπεραιμία (flow-mediated dilatation, FMD), καθώς επίσης και διαταραχές στη λειτουργία του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO), το οποίο φυσιολογικά προστατεύει ποικιλοτρόπως τα αγγεία από την αθηροσκλήρωση. (A. Sherwood et al., 2005)

Όπως προαναφέρθηκε, η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένη απελευθέρωσης κατεχολαμινών, γεγονός που οδηγεί στη δημιουργία υψηλών αντιστάσεων στα αγγεία δυσχεραίνοντας την αιμάτωση της καρδιάς και ευνοώντας την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Επίσης, τα υψηλά επίπεδα κατεχολαμινών μπορεί να προκαλέσουν αγγειοσυστολή, αρρυθμίες και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, επιβαρύνοντας τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. (Nemeroff CB et al., 2010) Ακόμη, η υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε συνδυασμό με την υπερέκκριση κορτιζόλης οδηγεί σε κατακράτηση νερού και νατρίου και κατ' επέκταση σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης. (Pan Y et al., 2015)



Γράφημα 7. Σχηματική απεικόνιση της συσχέτισης της κατάθλιψης με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω ποικίλων επιδράσεων στο αυτόνομο νευρικό σύστημα και τη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ). *Πηγή:* Arch Gen Psychiatry, 1998



Γράφημα 8. Πιθανοί βιολογικοί και συμπεριφοριστικοί μηχανισμοί που δείχνουν την αμφίδρομη σχέση που συνδέει την κατάθλιψη με την καρδιαγγειακή νόσο.

1.3 Διατροφή και υγεία

Η σημασία της ισορροπημένης διατροφής είναι πλέον αναγνωρισμένη από το σύνολο των επιστημόνων υγείας και όπως αναφέρεται χαρακτηριστικά από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στο κεφάλαιο υγείας που είναι αφιερωμένο στη διαίτα «η καλή διατροφή σε συνδυασμό με την τακτική φυσική δραστηριότητα αποτελεί το θεμέλιο λίθο της καλής υγείας». (WHO, 2015) Το συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον από την πλευρά των ερευνητών γύρω από θέματα διατροφής αποτυπώνεται και στον αριθμό των δημοσιευμένων άρθρων που μπορεί να εντοπίσει κανείς με μία απλή αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed χρησιμοποιώντας ως λέξεις-κλειδιά τη λέξη «diet» (8.622.980 διαθέσιμα αποτελέσματα) και «nutrition» (7.279.240 διαθέσιμα αποτελέσματα). (PubMed, 2016) Επιπλέον, εδώ και δύο χρόνια έχουν δημοσιευτεί οι Εθνικοί Διατροφικοί Οδηγοί ειδικά σχεδιασμένοι για τον ελληνικό πληθυσμό, με στόχο την προώθηση της υγείας. Οι Διατροφικοί Οδηγοί απευθύνονται σε όλα τα στάδια της, ξεκινώντας από την εγκυμοσύνη και τη βρεφική ηλικία μέχρι και τις ηλικίες άνω των 65 ετών και είναι διαθέσιμοι στο διαδίκτυο για ελεύθερη χρήση από το κοινό. (ΕΔΟ, 2014) Αξίζει να σημειωθεί, ότι η διατήρηση της υγείας του ανθρώπου είναι κάτι πολύ πιο σύνθετο από απλώς την απουσία των συμπτωμάτων μίας νόσου και ο ρόλος της ποιοτικής διατροφής έρχεται να συνεισφέρει σημαντικά στο κομμάτι της πρόληψης και την προώθηση της καλής σωματικής, αλλά και ψυχικής υγείας. Πράγματι, υπάρχει πληθώρα ισχυρών ενδείξεων που υποστηρίζουν πως η υιοθέτηση ενός ανθυγιεινού διατροφικού προτύπου αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση των κυριότερων χρόνιων νοσημάτων που μαστίζουν τους ανθρώπους των σύγχρονων κοινωνιών, συμπεριλαμβάνοντας ορισμένα είδη καρκίνου, την προώθηση της παχυσαρκίας, καθώς επίσης την εξάπλωση του διαβήτη και των εκδηλώσεων της καρδιαγγειακής νόσου. (Krehl WA, 1983)

1.3.1 Διατροφή και καρδιαγγειακή νόσος

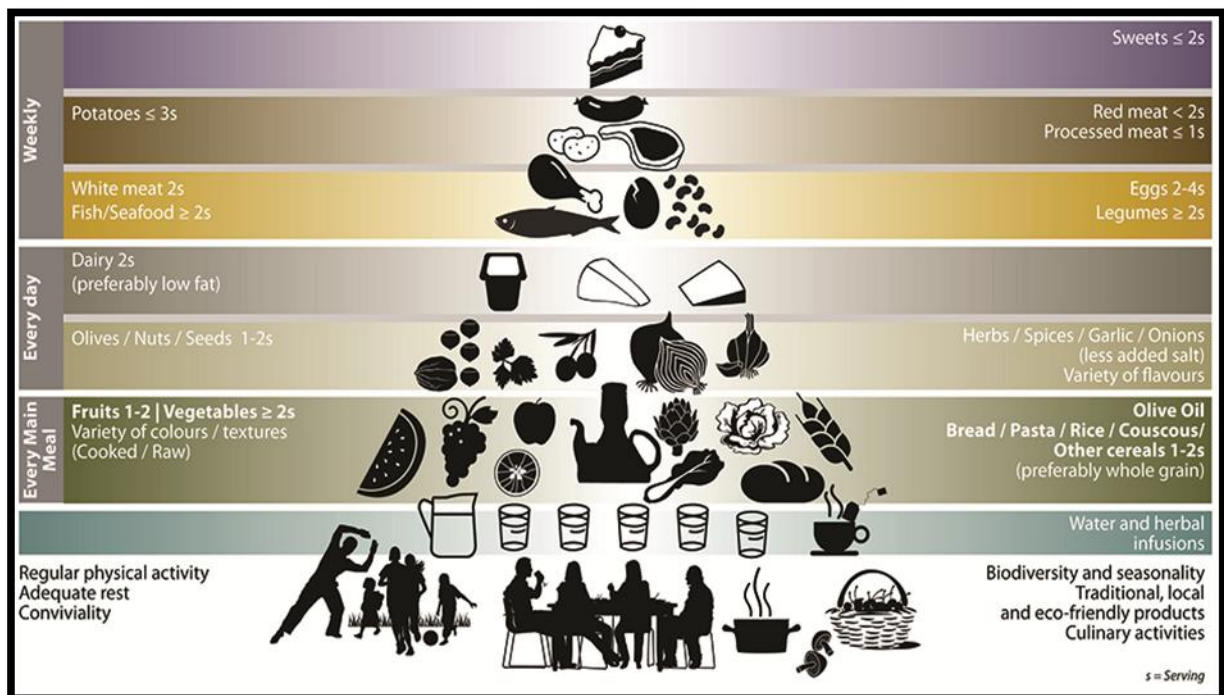
Ο καθοριστικός ρόλος της διατροφής και η επίδραση που μπορεί να έχει στην υγεία και ιδιαίτερα στον καρδιαγγειακό κίνδυνο αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του '60 χάρη στην ιστορική Μελέτη των 7 Χωρών. Ο Ancel Keys, φυσιολόγος από τη Μινεσότα, ενώνοντας τους επιστήμονες υγείας από διαφορετικές χώρες του κόσμου θέλησε μεταξύ άλλων να διερευνήσει εάν υπάρχουν ορισμένα χαρακτηριστικά στον τρόπο ζωής των ατόμων, ικανά να επηρεάσουν τη συχνότητα εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου σε διαφορετικούς λαούς. Τα εντυπωσιακά αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη των 7 Χωρών

οδήγησαν τον Ancel Keys μαζί με τον Ιταλό συνάδελφό του Flaminio Fidanza και τους υπόλοιπους ερευνητές της μελέτης, στη δημιουργία ενός νέου διατροφικού προτύπου, το οποίο ονόμασαν «Μεσογειακή Διατροφή». Με τον όρο «Μεσογειακή Διατροφή» προσπάθησαν να περιγράψουν όσο το δυνατόν καλύτερα τις διατροφικές συνήθειες των κατοίκων της Ιταλίας και της Ελλάδας κατά τη διάρκεια της δεκαετίας 1950 με 1960, λόγω του σημαντικά χαμηλότερου επιπολασμού της καρδιαγγειακής και συνολικής θνησιμότητας που εμφάνισαν οι χώρες αυτές. (The Seven Country Study)

Έκτοτε, έχει πραγματοποιηθεί μια πληθώρα μελετών με στόχο την αναζήτηση πιθανών ευεργετικών ή επιβαρυντικών συσχετίσεων που συνδέουν διαφορετικά πρότυπα διατροφής ή/και μεμονωμένα διατροφικά συστατικά με παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο ή/και με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Αξίζει να τονισθεί ότι η Μεσογειακή Διατροφή συνεχίζει να αποσπά το ενδιαφέρον των ερευνητών και αποδίδονται σε αυτήν ολοένα και περισσότερες ευεργετικές για την υγεία ιδιότητες. Η Μεσογειακή Διατροφή αποτυπώνεται με απλό και κατανοητό τρόπο μέσα από τη λεγόμενη πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής, η οποία αναπαριστά με σχηματικό τρόπο τη συνιστώμενη ημερήσια και εβδομαδιαία συχνότητα κατανάλωσης των τροφίμων. Στην αναθεωρημένη πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής έχουν προστεθεί και επιθυμητά χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής, όπως η τακτική φυσική δραστηριότητα, η επαρκής ξεκούραση, καθώς επίσης και το στοιχείο της κοινωνικοποίησης. (Γράφημα 9)

Πράγματι, τα ευρήματα των σύγχρονων μελετών που έχουν εξετάσει την επίδραση του μεσογειακού προτύπου διατροφής στην καρδιαγγειακή υγεία εξακολουθούν να είναι ενθαρρυντικά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ασθενών-μαρτύρων CARDIO2000, η υιοθέτηση της Μεσογειακής Διατροφής σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου σε υπερτασικούς ασθενείς. (Panagiotakos DB et al., 2002) Επίσης, έχει φανεί ότι η προσκόλληση με τη Μεσογειακή Διατροφή ασκεί προστατευτικό ρόλο έναντι της φλεγμονής και της πήξης του αίματος, δύο γεγονότα που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. (Chrysohoou C et al., 2004) Επιπλέον, τα ευρήματα του δεκαετή επανελέγχου της προοπτικής μελέτης ΑΤΤΙΚΗ υποστηρίζουν ότι η Μεσογειακή Διατροφή σχετίζεται με σημαντικά μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ανεξάρτητα από την ύπαρξη ορισμένων επιβαρυντικών συμπεριφοριστικών, κοινωνικών ή/και κλινικών παραμέτρων. (Panagiotakos DB et al., 2015) Το εύρημα αυτό έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον και μπορεί να αξιοποιηθεί στην κλινική πράξη με στόχο τη βελτίωση του

καρδιαγγειακού προφίλ σε άτομα που φέρουν ήδη ορισμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Ακόμη, ο διατροφικός δείκτης MedDietScore, ο οποίος έχει σχεδιαστεί για να αξιολογεί το βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως πολύτιμο εργαλείο για την ανίχνευση των ατόμων που είναι επιρρεπή στις εκδηλώσεις της καρδιαγγειακής νόσου. (Panagiotakos DB etl., 2007) Η UNESCO έχει καταχωρήσει τη Μεσογειακή Διατροφή ως μνημείο πολιτισμικής κληρονομιάς και στον ορισμό της συμπεριλαμβάνει πέρα από τις διατροφικές συνήθειες, ένα σύνολο δεξιοτήτων και παραδοσιακών πρακτικών, καθώς επίσης αποτυπώνεται έντονα το στοιχείο της αλληλεγγύης και της κοινωνικότητας. (UNESCO, 2012) Η άφθονη κατανάλωση ξηρών καρπών και η μέτρια κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών καθιστά τη Μεσογειακή Διατροφή μια καλή πηγή πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Τα ω-3 και ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA, polyunsaturated fatty acids) αποτελούν μία κατηγορία λιπαρών που έχουν μελετηθεί εκτενώς για τις πιθανές επιδράσεις τους σε δείκτες υγείας, συμπεριλαμβάνοντας παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.



Γράφημα 9. Η πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής. Συνιστώμενη ημερήσια και εβδομαδιαία κατανάλωση τροφίμων, καθώς επίσης και επιθυμητά χαρακτηριστικά τρόπου ζωής. *Πηγή:* European Federation Associations Dietetics, 2013.

1.3.1.1 Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και καρδιαγγειακή νόσος

Τα λιπαρά οξέα είναι απαραίτητα για την επιβίωση των ζωντανών οργανισμών, καθώς συμμετέχουν σε πολλές λειτουργίες του οργανισμού πέρα από το να παρέχουν ενέργεια. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), δηλαδή όσα έχουν περισσότερους από δύο διπλούς δεσμούς στην ανθρακική τους αλυσίδα, αποτελούν μία ομάδα θρεπτικών συστατικών που έχει μελετηθεί εκτενώς για τις πιθανές επιδράσεις της στην καρδιαγγειακή υγεία εδώ και τουλάχιστον 60 χρόνια. Τα τρία κυριότερα χαρακτηριστικά που επηρεάζουν τις βιολογικές δράσεις των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι το μέγεθος της ανθρακικής αλυσίδας, ο αριθμός των διπλών δεσμών, καθώς επίσης και η θέση που βρίσκεται ο πρώτος διπλός δεσμός. Με βάση το τελευταίο κριτήριο, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα κατηγοριοποιούνται σε δύο κύριες ομάδες με έντονο βιολογικό ενδιαφέρον, τα ω -3 και τα ω -6 λιπαρά οξέα. (Sacks FM et al., 2006) Το άλφα-λινολενικό οξύ (ALA, alpha-linolenic acid) και το λινελαϊκό οξύ (LA, linoleic acid) είναι οι πρόδρομες μορφές, από τις οποίες πραγματοποιείται η σύνθεση των ω -3 και ω -6 λιπαρών οξέων με περισσότερα άτομα άνθρακα αντίστοιχα. Δεδομένο ότι το ALA και το LA δεν μπορούν να δημιουργηθούν *de novo* στον ανθρώπινο οργανισμό και προσλαμβάνονται μόνο μέσω της διατροφής, έχουν ονομαστεί απαραίτητα λιπαρά οξέα. Η διαδικασία της επιμήκυνσης της ανθρακικής αλυσίδας και της προσθήκης διπλών δεσμών πραγματοποιείται σε ορισμένα στάδια από κοινά ένζυμα τόσο για τα ω -3 όσο και τα ω -6 λιπαρά οξέα (Γράφημα 10), το οποίο σημαίνει ότι υπάρχει ανταγωνισμός ως προς το ποιο μονοπάτι θα ακολουθηθεί. Συνεπώς, κρίνεται σημαντική η επίτευξη ενός λόγου ω -6 προς ω -3 λιπαρών οξέων που δε θα παρεμποδίζει κάποιο από τα μονοπάτια σύνθεσης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Όμως, η επικράτηση του δυτικού τρόπου ζωής έχει επιφέρει δυσμενείς επιπτώσεις και στο λόγο ω -6 προς ω -3 λιπαρών οξέων, ο οποίος πλέον φτάνει να αγγίζει αναλογίες από 8:1 έως και 25:1. Αυτή η παρατήρηση σε συνδυασμό με την εξάπλωση των χρόνιων νοσημάτων έχει στρέψει το ερευνητικό ενδιαφέρον στην ενδελεχή μελέτη κυρίως των ω -3 λιπαρών οξέων, καθώς η πρόσληψή τους από το γενικό πληθυσμό φαίνεται να μην επαρκεί, ενώ παράλληλα η διατροφή των σύγχρονων ανθρώπων είναι πλούσια σε ω -6 λιπαρά οξέα. (Ander BP et al., 2003) Όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια, αν και έχουν αποδοθεί πολλές διαφορετικές ιδιότητες τόσο στα ω -6 όσο και στα ω -3 λιπαρά οξέα για το ρόλο τους στην καρδιαγγειακή νόσο, παρατηρείται μεγάλη ασυμφωνία στα αποτελέσματα μεταξύ των μελετών και πολλά ερωτήματα παραμένουν χωρίς ξεκάθαρη απάντηση. Σχετικά με τις διαιτητικές πηγές πρόσληψης ω -3 λιπαρών οξέων, συνηθίζεται να γίνεται διάκριση ανάλογα με την πηγή προέλευσής τους. Πιο

συγκεκριμένα, τα ψάρια και τα οστρακοειδή αποτελούν πλούσιες πηγές ω-3 λιπαρών οξέων με μεγάλο μήκος ανθρακικής αλυσίδας, όπως είναι το εικοσαπεντανοϊκό οξύ, (EPA, eicosapentanoic acid) (20:5n-3) το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA, docosahexanoic acid) (22:6n-3) και σε μικρότερα ποσά το δοκοσαπεντανοϊκό οξύ (DPA, docosapentanoic acid) (22:5n-3), ενώ το αλφα-λινολενικό οξύ (ALA, alpha-linolenic acid) βρίσκεται κυρίως σε φυτικά τρόφιμα, όπως είναι ορισμένοι σπόροι, ξηροί καρποί και κάποια έλαια. Σύμφωνα με τις υπάρχουσες ενδείξεις, τα φυτικής προελεύσεως ω-3 λιπαρά οξέα δεν μπορούν να αντικαταστήσουν εκείνα που περιέχονται στα ψάρια, καθώς τα τελευταία φαίνεται να ασκούν ισχυρότερες επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. (McGuire S et al., 2011)

Παρά την πληθώρα μελετών που έχουν διερευνήσει τον πιθανό ρόλο των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην ανάπτυξη και εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου, δεν παύει να αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο ερευνητικό αντικείμενο με αρκετά αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πλειοψηφίας των διαθέσιμων προοπτικών μελετών και τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, φαίνεται ότι η κατανάλωση ψαριών και ιχθυελαίων ή συμπληρωμάτων διατροφής με ω-3 λιπαρά οξέα προστατεύει από την καρδιαγγειακή θνησιμότητα, συμπεριλαμβάνοντας το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. (Mozaffarian D et al., 2006) Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια βελτιώνοντας την πλήρωση των κοιλιών της καρδιάς και τη λειτουργία του μυοκαρδίου. (Marchioli R et al., 2009) Πιθανώς αυτές οι παρατηρήσεις να ερμηνεύονται εν μέρει από τις αντιαρρυθμικές ιδιότητες που αποδίδονται στα ω-3 λιπαρά οξέα.

Από την άλλη, η συσχέτιση της πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων με την εμφάνιση μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων δεν είναι καλά τεκμηριωμένη. (Mozaffarian D et al., 2011) Παρομοίως, σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση δεν παρατηρήθηκε κάποιο συνολικό όφελος από την πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων σε σχέση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, παρά την προστατευτική δράση τους έναντι στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα. (Kotwal S et al., 2012) Συνεπώς, υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία, τα οποία έρχονται να αμφισβητήσουν την παλαιότερη αντίληψη που κυριαρχούσε και υποστήριζε με έντονο τρόπο τον καρδιοπροστατευτικό ρόλο των ω-3 λιπαρών οξέων. Επιπλέον, μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση έδειξε πως η κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων είτε σε αυξημένα είτε σε μειωμένα επίπεδα δεν εμφανίζει καμία συσχέτιση με διάφορες εκδηλώσεις της καρδιαγγειακής νόσου ή με κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή πίεση και τα λιπίδια του αίματος. (Al-Khudairy L et al., 2015) Σε αντίθεση με αυτή τη μελέτη, έχει

φανεί ότι οι δίαιτες πλούσιες σε λινελαϊκό οξύ (LA, linoleic acid) ενισχύουν το περιεχόμενο των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL, low-density lipoprotein) σε LA, οδηγώντας σε αυξημένη οξειδωτική τροποποίηση της χοληστερόλης που περιέχουν και έτσι, πυροδοτούν τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. (Simopoulos AP et al., 2008)

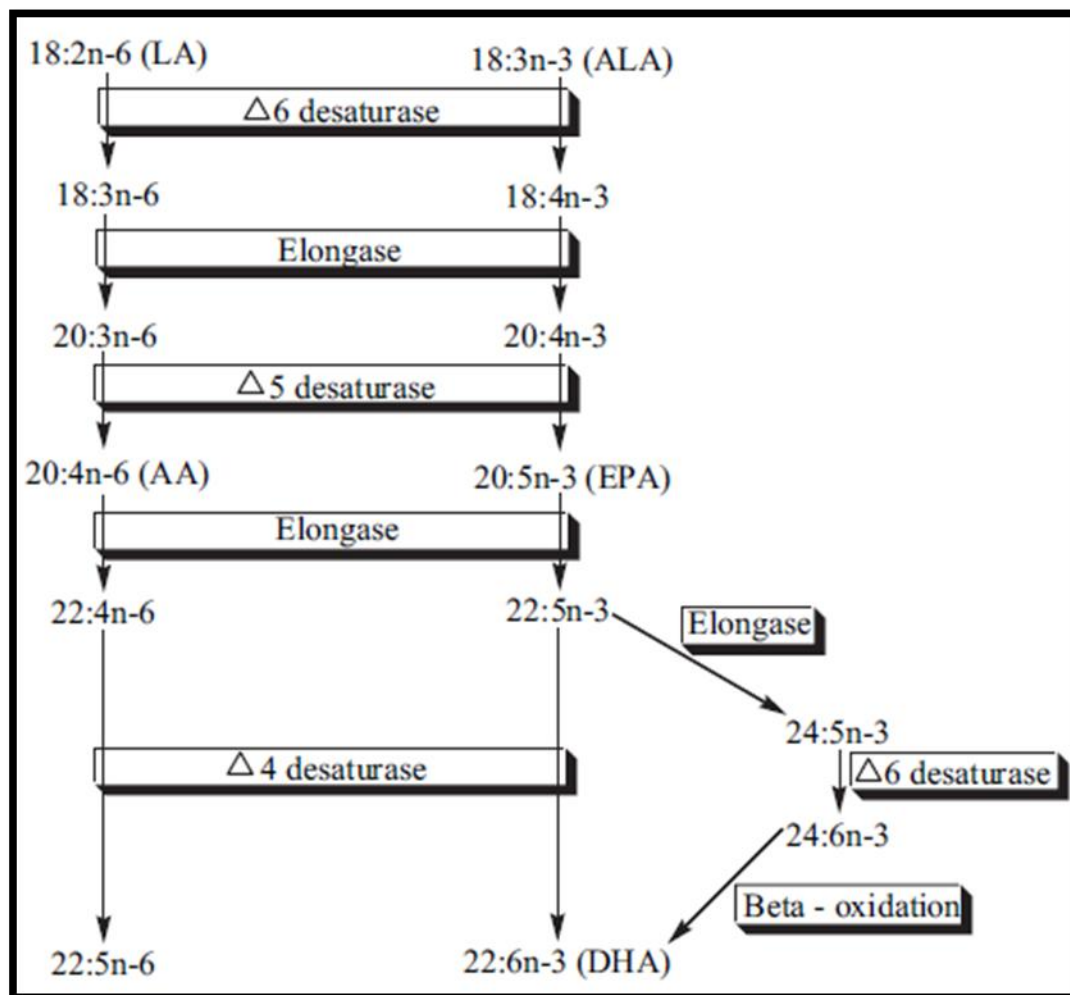
Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και ιδιαίτερα τα ω -3 λιπαρά οξέα φαίνεται να συμμετέχουν σε πολλές διεργασίες του οργανισμού και να επηρεάζουν ποικιλοτρόπως σημαντικές παραμέτρους που σχετίζονται με την ανάπτυξη και εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου. Μια καλά τεκμηριωμένη ιδιότητα που έχει αποδοθεί στα ω -3 λιπαρά οξέα είναι η υποτριγλυκεριδιαμική δράση τους. Πιο συγκεκριμένα, τα ω -3 λιπαρά οξέα σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα μέσω διάφορων μηχανισμών, όπως η μειωμένη σύνθεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας, η χαμηλή δραστηριότητα των ηπατικών ενζύμων που ευθύνονται για τη σύνθεση τριγλυκεριδίων (Harris WS et al., 2006) και η αυξημένη απομάκρυνση τους από την κυκλοφορία του αίματος. (Adkins Y et al., 2010) Αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχει σημαντική ετερογένεια ως προς το μέγεθος της υποτριγλυκεριδιαμικής δράσης που ασκούν τα ω -3 λιπαρά οξέα μεταξύ των ατόμων, με τα σημαντικότερα οφέλη να παρατηρούνται σε όσους είχαν αρχικά αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα.

Όπως προαναφέρθηκε, η φλεγμονή διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη δημιουργία των χρόνιων νοσημάτων συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών. Ένας από τους κυριότερους λόγους που τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν μελετηθεί τόσο πολύ είναι η συμμετοχή τους στη φλεγμονώδη απόκριση. Πράγματι, φαίνεται ότι τα ω -3 λιπαρά οξέα σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα σημαντικών προφλεγμονωδών παραγόντων, ενώ παράλληλα ο λόγος ω -6/ ω -3 παρουσιάζει θετική συσχέτιση με τους δείκτες αυτούς. (Kalogeropoulos N et al., 2010) Επιπλέον, πρόσφατα έχει αναγνωριστεί μία νέα πηγή μορίων, τα οποία τερματίζουν τον καταρράκτη των φλεγμονωδών αντιδράσεων και βοηθούν στη διατήρηση της ομοιοστασίας στους ιστούς. Οι δύο βασικοί εκπρόσωποι αυτών των μορίων είναι οι ρεσολβίνες (resolvins) και οι προτεκτίνες (protectins), οι οποίες παράγονται από το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) και δρουν με συνεργιστικό τρόπο. (Grosso G et al., 2014) Από την άλλη, ο ρόλος των ω -6 λιπαρών οξέων στη φλεγμονή είναι ακόμη πιο σύνθετος και τα αποτελέσματα των μελετών δεν οδηγούν σε σαφή συμπεράσματα. Πράγματι, παρά την αντίληψη που επικρατεί ότι τα εικοσανοειδή που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ (AA, arachidonic acid) (ω -6 λιπαρό οξύ) είναι προφλεγμονώδη, όπως το λευκοτριένιο B₄ και η θρομβοξάνη A₂, υπάρχουν και ορισμένα,

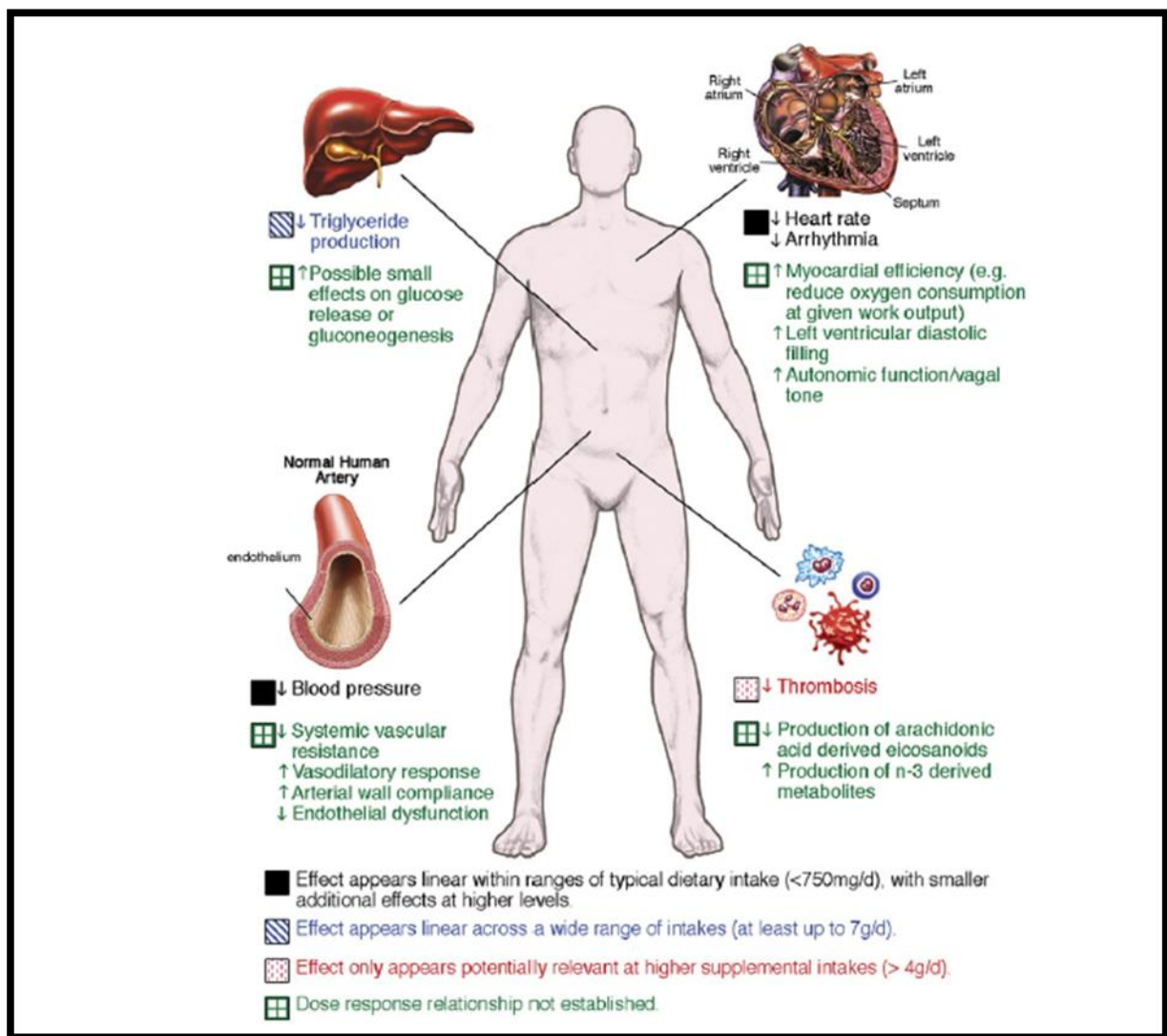
όπως οι λιποξίνες και το epoxyeicosatrienoic acid (EET), τα οποία φαίνεται να προστατεύουν από την καρδιαγγειακή νόσο. (Serhan CN et al., 2010)

Η μοναδικότητα των στερεοχημικών δομών των ω -3 λιπαρών οξέων και οι τρισδιάστατες μορφές που παίρνουν στο χώρο τούς δίνουν τη δυνατότητα να αλληλεπιδρούν με τις μεμβράνες των κυττάρων και των οργανιδίων επηρεάζοντας τη δομή και τη λειτουργία τους, καθώς επίσης και να τροποποιούν την εξέλιξη ορισμένων μοριακών μονοπατιών. Οι αντιαρρυθμικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των ω -3 λιπαρών οξέων μπορεί να οφείλονται εν μέρει στην άμεση ρυθμιστική δράση που έχουν στα κανάλια ιόντων και την ηλεκτροφυσιολογία των μυοκυττάρων, καθώς επίσης και σε αλλαγές στη σηματοδότηση λόγω αλληλεπιδράσεων με τις υπεύθυνες πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης. (Grossfield A et al., 2006) Άλλη μία πολύ σημαντική ιδιότητα των ω -3 λιπαρών οξέων είναι η φυσική ικανότητα που έχουν να δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες και έτσι να ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση. Χάρη σε αυτή την ιδιότητά τους, τα ω -3 λιπαρά οξέα παρεμποδίζουν τη μετατόπιση του πυρηνικού παράγοντα κB (NF κ - β , Nuclear Factor κ appa- β) στον πυρήνα και οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών. (Jump DB et al., 2008)

Επιπροσθέτως, υπάρχουν και άλλες ενδιαφέρουσες δράσεις που έχουν αποδοθεί στα ω -3 λιπαρά οξέα, μεταξύ των οποίων η ρύθμιση της συστολικής και διαστολικής πίεσης, η μείωση του καρδιακού ρυθμού ηρεμίας, η προστασία της ενδοθηλιακής λειτουργίας (Mozaffarian D et al., 2011) και η μειωμένη παραγωγή παραγόντων πήξης. (Kalogeropoulos et al., 2010) Στο σημείο αυτό, αξίζει να τονιστεί ότι χρειάζεται προσοχή όταν ερμηνεύουμε την κλινική σημασία που μπορεί να έχουν οι αλλαγές σε βιολογικούς δείκτες.



Γράφημα 10. Μεταβολικά μονοπάτια των ω-6 και ω-3 λιπαρών οξέων. Πηγή: Exp Clin Cardiol, 2003



Γράφημα 11. Πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα ω-3 λιπαρά οξέα επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. *Πηγή:* J Am Coll Cardiol, 2011

1.3.2 Διατροφή και κατάθλιψη

Χάρη στις ποικίλες επιδράσεις που ασκεί η διατροφή σε βασικές βιολογικές παραμέτρους του ανθρώπινου οργανισμού, αλλά και στη λειτουργία του εγκεφάλου, έχει διατυπωθεί η θεωρία για την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ διατροφής και κατάθλιψης. (Lopresti AL et al., 2013) Πέρα από αυτό, τα άτομα με κατάθλιψη συνιστούν μία ομάδα ασθενών που χρήζει ιδιαίτερης διατροφικής φροντίδας, καθώς τείνουν να ακολουθούν ανθυγιεινά διατροφικά πρότυπα επιλέγοντας τρόφιμα φτωχής θρεπτικής αξίας. (Bonnet F et al., 2005) Επιπλέον, οι καταθλιπτικοί ασθενείς είναι πιο επιρρεπείς στο λεγόμενο συναισθηματικό τρώγειν, μια κατάσταση που συνδέεται με την αυξημένη κατανάλωση γλυκών. (Konttinen H et al., 2010) Έτσι, οι ερευνητές προσπαθούν να διερευνήσουν τον πώς αλληλεπιδρούν συγκεκριμένα

διατροφικά πρότυπα με τους μηχανισμούς που ευθύνονται για την ανάπτυξη της κατάθλιψης. Σύμφωνα με μια προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε βρετανικό γυναικείο και αντρικό πληθυσμό, η αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και ψαριών συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. (Akbaraly TN et al., 2009) Ομοίως, η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα από γυναικείο πληθυσμό της Αυστραλίας άσκησε προστατευτική δράση έναντι της κατάθλιψης, με τη συσχέτιση αυτή να παραμένει στατιστικά σημαντικά ακόμη και όταν η ενεργειακή πρόσληψη λήφθηκε υπόψη ως συγχυτικός παράγοντας. (Rienks J et al., 2013, Akbaraly TN et al., 2009) Την ευεργετική επίδραση της Μεσογειακής Δίαιτας υποστηρίζει και μία μετα-ανάλυση, η οποία δείχνει πως η υψηλή συμμόρφωση με το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής προστατεύει έναντι της κατάθλιψης ανεξάρτητα από την ηλικία των ατόμων. (Psaltopoulou Tet al., 2013) Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ διατροφικών προτύπων και κατάθλιψης αποτελεί ένα σχετικά νέο ερευνητικό αντικείμενο (Rienks J et al., 2013), καθώς τα προηγούμενα χρόνια επικρατούσε η μελέτη μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών και ο ρόλος τους στην κατάθλιψη. Από τα θρεπτικά συστατικά που έχουν μελετηθεί περισσότερο για την πιθανή συμμετοχή τους στην ανάπτυξη της κατάθλιψης είναι τα ω-3 λιπαρά οξέα. Η μελέτη των ω-3 λιπαρών οξέων στηρίχθηκε στην υπόθεση που είχε διατυπωθεί σε οικολογικές μελέτες και υποστήριζε ότι η αυξημένη εμφάνιση κατάθλιψης στο Δυτικό κόσμο πιθανώς να εξηγείται εν μέρει από τη μειωμένη κατανάλωση ψαριών και κατ' επέκταση τη μειωμένη πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων. (Hibbeln JR et al., 1998) Έκτοτε έχουν προταθεί διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί που μπορεί να ερμηνεύουν το ρόλο των ω-3 λιπαρών οξέων στην κατάθλιψη, παρ' όλα αυτά δεν υπάρχουν ακόμη επαρκείς ενδείξεις για τη δημιουργία μιας ξεκάθαρης εικόνας. Επίσης, υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες, στις οποίες διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση του λόγου ω-6 προς ω-3 λιπαρών οξέων με την εμφάνιση κατάθλιψης.

1.3.2.1 Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και κατάθλιψη

Μια πολύ πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση επιδημιολογικών μελετών έδειξε ότι η κατανάλωση ψαριών και η διαιτητική πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων σχετίζεται με σημαντικά μειωμένη συχνότητα εμφάνισης κατάθλιψης. (Grosso G et al., 2016) Ομοίως, τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ανέδειξαν την προστατευτική επίδραση των συμπληρωμάτων με ω-3 λιπαρά οξέα έναντι της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε άτομα με σοβαρή κατάθλιψη. Σχετικά με τη σύσταση των συμπληρωμάτων διατροφής, φάνηκε ότι αυτό που παίζει ρόλο είναι η περιεκτικότητά τους σε EPA και όχι η αναλογία EPA/(EPA+DHA), με τα συμπληρώματα που είχαν

υψηλότερες ποσότητες EPA να εμφανίζουν ακόμη πιο ευεργετικές επιδράσεις. (Mocking RJ et al., 2016) Από την άλλη, μία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας υποστηρίζει ότι υπάρχει ακόμη μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των αποτελεσμάτων, ενώ οι περισσότερες από τις μελέτες που δείχνουν κάποιο όφελος από την πρόσληψη ω-3 λιπαρών σε σχέση με την κατάθλιψη είναι επιδημιολογικές και αφορούν κυρίως τον γυναικείο πληθυσμό. (Giles GE et al., 2013) Επιπλέον, μια συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν συμπληρώματα με ω-3 λιπαρά οξέα σε καταθλιπτικούς ασθενείς, έδειξε πως η προστατευτική δράση τους έναντι της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας στερούνταν κλινικής σημασίας. (Appleton KM et al., 2015) Από δεδομένα που έχουμε για τον ελληνικό πληθυσμό, φαίνεται ότι η μακροχρόνια κατανάλωση ψαριών, καθώς επίσης και τα αυξημένα επίπεδα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στο πλάσμα του αίματος, (DHA, EPA, ALA, LA) σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε ηλικιωμένα άτομα (Bountziouka V et al., 2009) και σε φαινομενικά υγιείς ενήλικες αντίστοιχα. (Panagiotakos DB et al., 2010) Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι οι συγκεκριμένες δύο μελέτες είναι συγχρονικές, γεγονός που σημαίνει ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αντίστροφης αιτιότητας (reverse causation). Αναμφισβήτητα, είναι δύσκολο να προσπαθήσει κανείς να διαμορφώσει ένα σαφές συμπέρασμα σχετικά με τον πραγματικό ρόλο των ω-3 λιπαρών οξέων στην κατάθλιψη χωρίς να ελλοχεύει ο κίνδυνος αναλήθειας. Παρ' όλα αυτά, οι προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης συνεχίζουν να αποτελούν ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον αντικείμενο έρευνας.

Οι μεμβράνες των εγκεφαλικών κυττάρων είναι πλούσιες σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, η σύσταση των οποίων επηρεάζεται από τη διατροφή και καθορίζει σημαντικές παραμέτρους της λειτουργίας των νευρικών κυττάρων, όπως η νευροδιαβίβαση, η έκφραση γονιδίων και η φλεγμονώδης απόκριση. Τα ω-3 λιπαρά οξέα και ιδιαίτερα το EPA και το DHA, χάρη στον ακόρεστο χαρακτήρα τους, είναι πιθανόν να επηρεάζουν πρωτεΐνες-ένζυμα της μεμβράνης, με αποτέλεσμα να βελτιώνουν τη σεροτονινεργική και ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση που διαταράσσονται στην κατάθλιψη. Έχει φανεί ότι τα υψηλά επίπεδα DHA στο πλάσμα σχετίζονται με αυξημένη συγκέντρωση ενός μεταβολίτη της σεροτονίνης (5-hydroxy-indoleacetic acid (5-HIAA)) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, (Grosso G et al., 2014) τα μειωμένα επίπεδα του οποίου έχουν συσχετισθεί με έντονη αυτοκτονική τάση σε καταθλιπτικούς ασθενείς. (Mann JJ et al., 1997) Αντιθέτως, ο αυξημένος λόγος ω6 προς ω3 λιπαρά οξέα μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του αριθμού των υποδοχέων σεροτονίνης στο μετωπιαίο φλοιό, πιθανώς δρώντας ως ένας προσαρμοστικός μηχανισμός. (Delion S et al., 1994) Οι

περισσότερες μελέτες που εξέτασαν τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση έχουν πραγματοποιηθεί με πειραματόζωα, ενώ υπάρχουν ενδείξεις που δείχνουν ότι μια δίαιτα εμπλουτισμένη με ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης στο μετωπιαίο φλοιό. (Chalon S et al., 1998)

Η φλεγμονή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της κατάθλιψης επιδεινώνοντας τη λειτουργία του άξονα ΥΥΕ, το μεταβολισμό της σεροτονίνης και τη νευρογένεση. Οι καταθλιπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών και χαμηλά επίπεδα αντιφλεγμονωδών μορίων στο πλάσμα του αίματος. Μία από τις σημαντικότερες ιδιότητες των ω-3 λιπαρών οξέων έναντι της κατάθλιψης είναι η αντιφλεγμονώδης δράση τους, (Wager-Smith K et al., 2011) όπως περιγράφηκε και στον καρδιοπροστατευτικό ρόλο των ω-3 λιπαρών οξέων. Πιο συγκεκριμένα, το DHA δρα συνεργιστικά με το EPA και μαζί εκτοπίζουν το AA από τις κυτταρικές μεμβράνες, με αποτέλεσμα να μειώνεται το διαθέσιμο υπόστρωμα, από το οποίο παράγονται τα προφλεγμονώδη εικοσανοειδή. (Tilley SL et al., 2001) Ένα επιπρόσθετο όφελος που παρέχουν τα ω-3 λιπαρά οξέα έναντι της φλεγμονής είναι η παραγωγή της ρεσολβίνης E1 από το EPA, η οποία καταστέλλει τη φλεγμονή. (Grosso G et al., 2016) Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι η αντικαταθλιπτική δράση των συμπληρωμάτων με ω-3 λιπαρά οξέα οφειλόταν κυρίως στην αντιφλεγμονώδη δράση του EPA παρά στην εμπλουτισμό των κυτταρικών μεμβρανών με DHA. (Mocking RJ et al., 2016) Από την άλλη, η ανισορροπία στα επίπεδα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στο αίμα και πιο συγκεκριμένα, ο υψηλός λόγος ω6 προς ω3 λιπαρά οξέα έχει συσχετισθεί θετικά με δείκτες φλεγμονής. (Maes M et al., 2000)

Κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της κατάθλιψης κατέχει η δυσλειτουργία του άξονα ΥΥΕ και η ανεξέλεγκτη απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών από τα επινεφρίδια. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν να βελτιώσουν τη λειτουργία του συστήματος αρνητικής ανατροφοδότησης που διαταράσσεται στην κατάθλιψη και έτσι, να βοηθήσουν την εύρυθμη λειτουργία του άξονα ΥΥΕ. Πιο συγκεκριμένα, τα ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται να αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες-μεταφορείς που είναι υπεύθυνες για τη μεταφορά της κορτιζόλης στον εγκέφαλο και να ομαλοποιούν την είσοδο της. (Grosso G et al., 2014) Επιπλέον, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είναι πιθανό να επηρεάζουν νευροτροφικούς παράγοντες, οι οποίοι ρυθμίζουν την ανάπτυξη των νευρών και μέσω αυτού του μηχανισμού να ασκούν την προστατευτική δράση τους έναντι της κατάθλιψης. (Su KP et al., 2015)

Λαμβάνοντας υπόψη όλα όσα προαναφέρθηκαν, καταλαβαίνει κανείς πως η ανάγκη να βρεθούν εύκολα εφαρμόσιμες πρακτικές στον τρόπο ζωής των καταθλιπτικών ασθενών που θα μειώσουν τον καρδιαγγειακό τους κίνδυνο είναι πιο επιτακτική από ποτέ άλλοτε στο

παρελθόν. Παρά την έλλειψη ομοφωνίας που παρατηρείται σχετικά με τον ακριβή ρόλο των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην καρδιαγγειακή νόσο, αλλά και την κατάθλιψη, η μελέτη της διαιτητικής πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων από άτομα με κατάθλιψη δεν παύει να αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο ερευνητικό αντικείμενο.

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνηθεί η πιθανή επίδραση της πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (ω -3 και ω -6) στο δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ενήλικο, ελληνικό δείγμα του γενικού πληθυσμού και σε σχέση με τα επίπεδα καταθλιπτικής συμπτωματολογίας.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Σχεδιασμός μελέτης

Η μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ» αποτελεί μια προοπτική μελέτη παρατήρησης του ελληνικού πληθυσμού με δεκαετή περίοδο παρακολούθησης (2002-2012).

3.2 Το δείγμα της μελέτης

Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε στα πλαίσια εκπόνησης της παρούσας εργασίας ήταν οι συμμετέχοντες της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, οι οποίοι προσήλθαν στο 10-ετή επανέλεγχο της μελέτης. Η αρχική συλλογή του δείγματος και η αξιολόγηση μιας πληθώρας παραμέτρων των συμμετεχόντων ξεκίνησε το Μάιο του 2001 και ολοκληρώθηκε το Δεκέμβριο του 2002. Η δειγματοληψία ήταν τυχαία και έλαβε χώρα σε επαρχιακές περιοχές της Αττικής, αλλά και στην πρωτεύουσα της Ελλάδας, την Αθήνα. Πραγματοποιήθηκε διαστρωματοποίηση με βάση την ηλικία, το φύλο και την περιοχή, σύμφωνα με τα στοιχεία της Εθνικής Ελληνικής Πληθυσμιακής Απογραφής του 2001. Ο μεθοδολογικός σχεδιασμός της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ περιγράφεται αναλυτικά στο αντίστοιχο άρθρο με τη μεθοδολογία της μελέτης. (Pitsavos C et al., 2003) Απαραίτητη προϋπόθεση για τη συμμετοχή των εθελοντών στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ ήταν να μην υπάρχει ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ίσχυαν για όσα άτομα είχαν χρόνιες ή οξείες λοιμώξεις (συμπεριλαμβάνοντας το κοινό κρυολόγημα ή συμπτώματα γρίπης), φλεγμονώδεις νόσους, οδοντικά προβλήματα, για όσους είχαν χειρουργηθεί πρόσφατα (μέσα στην προηγούμενη εβδομάδα), καθώς επίσης και για όσους ζούσαν σε ιδρύματα. Αξιολογήθηκε και καταγράφηκε μια ευρεία πληθώρα από πολλές διαφορετικές παραμέτρους, συμπεριλαμβάνοντας κοινωνικο-οικονομικούς, συμπεριφοριστικούς, κλινικούς, βιοχημικούς και διαιτητικούς παράγοντες και σημαντικά χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής των ατόμων.

Η αξιολόγηση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την κλίμακα αυτό-αξιολόγησης Zung (ZDRS, Zung Self-Rating Depression Scale) σε ένα υποσύνολο των 853 συμμετεχόντων από το συνολικό δείγμα της μελέτης. Διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την πρόληψη σε μακροθρεπτικά συστατικά υπήρχαν μόνο για 762 άτομα από το υποσύνολο αυτό. Αυτοί οι 762 συμμετέχοντες, εκ των οποίων οι 372 ήταν γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 37 ± 12 έτη και οι 390 ήταν άντρες, με μέσο όρο ηλικίας τα 42 ± 10 έτη, αποτέλεσαν το δείγμα, το οποίο μελετήθηκε στην παρούσα εργασία. Το υποσύνολο που μελετήθηκε ήταν αντιπροσωπευτικό του συνολικού δείγματος ($n=4042$) όσον αφορά στην

κατανομή ηλικίας, φύλου και ιστορικού ύπαρξης παραγόντων κινδύνου για τα καρδιαγγειακά (καμία στατιστικά σημαντική διαφορά).

3.3 Βιοηθική

Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ είχε πάρει έγκριση από την Επιστημονική Επιτροπή της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και διεξήχθη σύμφωνα με την Διακήρυξη του Ελσίνκι, όπως έχει διατυπωθεί από την Παγκόσμια Ιατρική Ένωση (World Medical Association). Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν λεπτομερώς σχετικά με το πρωτόκολλο της μελέτης και υπέγραψαν συμφωνητικό συγκατάθεσης.

3.4 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά

Οι συνεντεύξεις των συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκαν στους χώρους εργασίας ή διαμονής των εθελοντών από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό που απαρτιζόταν από επιστήμονες υγείας (ιατροί, νοσηλευτές και διαιτολόγοι). Όλα τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των εθελοντών είχαν πάρει έγκριση για την καταλληλότητά τους. Κατά την έναρξη της μελέτης, οι εθελοντές υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση μιας πληθώρας παραμέτρων που περιλάμβαναν: κοινωνικο-δημογραφικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, επίπεδο εκπαίδευσης), χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής (καπνιστικές συνήθειες, επίπεδο φυσικής δραστηριότητας), οικονομικό επίπεδο (ετήσιο εισόδημα), διατροφική αξιολόγηση, μέτρηση βασικών ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών (σωματικό βάρος, ύψος, περιφέρεια μέσης), ατομικό ιστορικό υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη και υπερλιπιδαιμίας, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, καθώς επίσης αιμοληψία για τον ποσοτικό προσδιορισμό βιοχημικών παραμέτρων (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, γλυκόζη, χοληστερόλη).

3.4.1 Αξιολόγηση κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών

Η καταγραφή του φύλου έγινε από τους ερευνητές στο αντίστοιχο ερωτηματολόγιο που συμπλήρωναν οι εθελοντές και η ακριβής ηλικία των εθελοντών υπολογίστηκε με βάση την ημερομηνία γέννησής τους. Το εκπαιδευτικό επίπεδο των ατόμων εκτιμήθηκε σύμφωνα με τα έτη σπουδών και πιο συγκεκριμένα ίσχυαν οι εξής αντιστοιχίες: 6 έτη για το δημοτικό, 3 για το γυμνάσιο, 3 για το λύκειο, 2-4 για την ανώτερη και ανώτατη βαθμίδα εκπαίδευσης, 1-2 για μεταπτυχιακή εξειδίκευση και 3 για εκπόνηση διδακτορικής διατριβής.

3.4.2 Κλινική αξιολόγηση

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης πραγματοποιήθηκε στο τέλος της φυσικής εξετάσεις από καρδιολόγο και απαραίτητη προϋπόθεση ήταν να έχει προηγηθεί χαλάρωση από τον εξεταζόμενο για διάρκεια τουλάχιστον 30 λεπτών σε καθιστή θέση. Η μέτρηση επαναλαμβανόταν τρεις φορές από το δεξί χέρι, το οποίο ήταν τοποθετημένο σε γωνία 45 μοιρών σε σχέση με τον κορμό, υποστηριζόταν καλά από το τραπέζι και ήταν χαλαρό. Το σφυγμομανόμετρο που χρησιμοποιήθηκε ήταν της γερμανικής εταιρίας Von Schlieben Co και έχει την ονομασία ELKA. Εάν για τον οποιονδήποτε λόγο, η μέτρηση πραγματοποιούνταν στο αριστερό χέρι, αυτό σημειωνόταν. Τα άτομα που είχαν τιμές αρτηριακής πίεσεως ίση ή μεγαλύτερη από 140/90 mmHg, καθώς επίσης και όσοι λάμβαναν αντι-υπερτασική αγωγή καταγράφηκαν ως υπερτασικοί.

Η συλλογή αίματος για τις βιοχημικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκε πρωινές ώρες, αφότου είχε προηγηθεί 12-ωρη νηστεία. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της ολικής χοληστερόλης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την ενζυμική μέθοδο χρωματογραφίας σε αυτόματο αναλυτή Technicon RA-1000 (Dade Behring, Marburg, Germany). Ως υπερλιπιδαιμία ορίστηκαν οι τιμές ολικής χοληστερόλης που ξεπερνούσαν τα 200 mg/dL, καθώς επίσης και η λήψη υπο-λυπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής. Ο αναλυτή Beckman Glucose Analyzer (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA) χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας στον ορό. Η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη τύπου II καθορίστηκε με βάση τα αυξημένα επίπεδα σακχάρου νηστείας (>125 mg/dL) ή τη λήψη αντιδιαβητικής διαιτητικής ή φαρμακευτικής θεραπείας. Η μέτρηση της υψηλής ευαισθησίας αντιδρώσα πρωτεΐνη C (High Sensitivity C-Reactive Protein, CRP) έγινε με τη βοήθεια ανοσονεφελομετρίας (N Latex, Dade-Behring Marburg GmbH, Marburg, Germany).

3.4.3 Ανθρωπομετρικά στοιχεία

Η μέτρηση του ύψους πραγματοποιήθηκε από μία φορά για το κάθε άτομο. Οι εθελοντές δεν έφεραν υποδήματα κατά τη μέτρηση και είχαν την πλάτη ίσια να ακουμπά σε μέτρο που είχε τοποθετηθεί στον τοίχο. Από τους εθελοντές ζητήθηκε να κοιτάζουν ευθεία κατά τη διάρκεια της μέτρησης, ενώ οι τιμές του ύψους στρογγυλοποιήθηκαν στο πλησιέστερο μισό του εκατοστόμετρου. Κατά τη μέτρηση του σωματικού βάρους, τα άτομα δε φορούσαν υποδήματα και είχαν ελαφρά ένδυση, ενώ η μέτρηση πραγματοποιήθηκε μόνο μία φορά χρησιμοποιώντας ράβδο εξισορρόπησης. Πριν και μετά από κάθε ζύγιση γινόταν ρύθμιση της λειτουργίας της ζυγαριάς. Οι τιμές του βάρους στρογγυλοποιήθηκαν στην πλησιέστερη εκατοντάδα γραμμαρίων. Επίσης, έγινε μέτρηση της περιφέρειας μέσης στο

μέσο του 12^{ου} πλευρού και της λαγόνιας ακρολοφίας. Γυναίκες με τιμές περιφέρειας μέσης υψηλότερες από 85 cm και άντρες με περιφέρεια μέσης μεγαλύτερη από 92 cm θεωρήθηκαν ότι έχουν κεντρικού τύπου παχυσαρκία.

3.4.4 Αξιολόγηση τρόπου ζωής

Οι εξεταστές διερεύνησαν τις καπνιστικές συνθήκες των εθελοντών λεπτομερώς. Όσοι δήλωσαν ότι καπνίζουν τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο που έλαβε χώρα η συνέντευξη, ρωτήθηκαν στη συνέχεια πόσα τσιγάρα κάπνιζαν κατά μέσο όρο ημερησίως, πόσα χρόνια κάπνιζαν και αν έχουν διακόψει ποτέ το κάπνισμα. Όσοι δήλωσαν ότι δεν κάπνιζαν εκείνη τη χρονική περίοδο, ερωτήθηκαν εάν διέκοψαν το κάπνισμα τον τελευταίο χρόνο. Οι εθελοντές που κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ημερησίως τον τελευταίο χρόνο, καθώς επίσης και εκείνοι που διέκοψαν το κάπνισμα το τελευταίο έτος καταγράφηκαν ως καπνιστές. Η αξιολόγηση του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του διεθνούς ερωτηματολογίου σωματικής δραστηριότητας International Physical Activity Questionnaire (Papathanasiou et al., 2009).

3.4.5 Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών

Οι διατροφικές συνήθειες των εθελοντών αξιολογήθηκαν σύμφωνα με το έγκυρο ημι-ποσοτικό Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων, το οποίο κατασκευάστηκε από την ελληνική επιστημονική ομάδα της μελέτης EPIC (Katsouyanni et al., 1997). Από όλους τους συμμετέχοντες ζητήθηκε να αναφέρουν τη μέση ημερήσια ή εβδομαδιαία πρόσληψη διάφορων τροφίμων, τα οποία κατανάλωναν κατά τη διάρκεια των δώδεκα τελευταίων μηνών, καθώς επίσης να προσδιορίσουν το μέγεθος της μερίδας συγκρίνοντάς τα με τις μερίδες εστιατορίου. Στη συνέχεια, με βάση τη συχνότητα κατανάλωσης κάθε τροφίμου έγινε κατά προσέγγιση εκτίμηση της ποσότητας που καταναλώθηκε σε ημερήσια ή εβδομαδιαία βάση. Όσα τρόφιμα καταναλώθηκαν σε σπάνια συχνότητα ή ουδέποτε έλαβαν μηδενική τιμή. Το αλκοόλ μετρήθηκε σύμφωνα με τα ποτήρια κρασιού (100 mL) και η ποσοτικοποίηση έγινε με βάση τα γραμμάρια προσλαμβανόμενης αιθανόλης ανά ποτό. Η λίστα των τροφίμων και ποτών που υπήρχε στο ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων ήταν πολύ αναλυτική και περιείχε 156 επιλογές, οι οποίες αντιπροσωπεύουν την πλειοψηφία των διατροφικών επιλογών που καταναλώνονται στην Ελλάδα μέσα στη διάρκεια ενός έτους. Επίσης, καταγράφηκε με λεπτομέρεια η πρόσληψη καφεΐνης τόσο από τα διάφορα είδη καφέ, όσο και από αναψυκτικά και ροφήματα που περιέχουν κάποια ποσότητα καφεΐνης.

Η προσκόλληση στο πρότυπο της Μεσογειακής Διατροφής αξιολογήθηκε με τη βοήθεια του διατροφικού δείκτη MedDietScore. Με γνώμονα τις αρχές της Μεσογειακής Διατροφής υπολογίστηκε ο δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή, ο οποίος παίρνει τιμή από 0 έως 55 και αξιολογεί την κατανάλωση από 11 ομάδες τροφίμων, καθώς τα τρόφιμα της ίδιας ομάδας περιέχουν παρόμοια σύσταση σε μακροθρεπτικά συστατικά. Ο δείκτης αποτελεί το άθροισμα των επιμέρους βαθμολογιών για τα τρόφιμα, με τις υψηλότερες τιμές να μαρτυρούν μεγαλύτερο βαθμό προσκόλληση στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής. (Panagiotakos et al., 2006) Αξίζει να σημειωθεί ότι ο διατροφικός δείκτης MedDietScore μπορεί να αποτελέσει ένα πολύτιμο εργαλείο στην κλινική πράξη, καθώς εμφανίζει σημαντικές συσχετίσεις με τα επίπεδα λιπαρών οξέων στο πλάσμα του αίματος. (Panagiotakos et al., 2009)

3.4.6. Αξιολόγηση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας

Τα επίπεδα καταθλιπτικής συμπτωματολογίας των συμμετεχόντων αξιολογήθηκαν σύμφωνα με την κλίμακα αυτό-αξιολόγησης της κατάθλιψης Zung (ZDRS). Ειδικότερα, χρησιμοποιήθηκε η έκδοση που έχει μεταφραστεί στα ελληνικά και έχει εγκριθεί για την εγκυρότητα και καταλληλότητα για χρήση της στον ελληνικό πληθυσμό. (Fountoulakis KN et al., 2001) Η κλίμακα κατάθλιψης Zung αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο για την ανίχνευση των ατόμων που υποφέρουν από κατάθλιψη ιδιαίτερα στα πλαίσια ερευνητικών πρωτοκόλλων. Όμως, οφείλει να τονιστεί ότι κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων πρέπει πάντοτε να θυμόμαστε ότι τα ερωτηματολόγια αυτό-αξιολόγησης δεν μπορούν να αντικαταστήσουν την κλινική εξέταση από έναν επιστήμονα υγείας (πχ ψυχίατρο). Η κλίμακα Zung αποτελείται από 20 προτάσεις/διατυπώσεις, στις οποίες καλείται ο κάθε εθελοντής να συμπληρώσει κατά πόσο τον εκφράζουν/τον αντιπροσωπεύουν. Οι διατυπώσεις αυτές καλύπτουν συμπτώματα συναισθηματικής, ψυχολογική και σωματικής φύσης. Ο δείκτης που προκύπτει κατά τον υπολογισμό της βαρύτητας των συμπτωμάτων έχει ένα εύρος τιμών από 20 έως 80, με τις υψηλότερες τιμές να υποδηλώνουν την ύπαρξη σοβαρότερης καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Το διαχωριστικό σημείο, το οποίο διακρίνει τα άτομα σε όσους έχουν και όσους δεν έχουν κλινικά συμπτώματα κατάθλιψης είναι η τιμή 45 στην κλίμακα.

Οι 20 προτάσεις που χρησιμοποιούνται στην κλίμακα Zung είναι οι εξής:

1. Αισθάνομαι κακόκεφος και έχω τις μαύρες μου
2. Το πρωί αισθάνομαι καλύτερα
3. Κλαίω ή μου έρχεται να κλάψω

4. Έχω προβλήματα με τον ύπνο μου τη νύχτα
5. Τρώω όσο έτρωγα συνήθως
6. Μου αρέσει να κοιτάω, να μιλάω και να βρίσκομαι με ελκυστικές γυναίκες/άνδρες
7. Παρατηρώ ότι χάνω βάρος
8. Έχω πρόβλημα δυσκοιλιότητας
9. Η καρδιά μου χτυπά γρηγορότερα απ' το συνηθισμένο
10. Κουράζομαι χωρίς να υπάρχει λόγος
11. Το μυαλό μου είναι τόσο καθαρό όσο ήταν πάντα.
12. Μου είναι εύκολο να κάνω τα πράγματα που πάντα έκανα
13. Είμαι ανήσυχος και δεν μπορώ να καθήσω ακίνητος.
14. Αισθάνομαι αισιόδοξα για το μέλλον
15. Είμαι περισσότερο ευερέθιστος από το συνηθισμένο
16. Το βρίσκω εύκολο να παίρνω αποφάσεις
17. Αισθάνομαι ότι είμαι χρήσιμος και με έχουν ανάγκη
18. Η ζωή μου είναι γεμάτη
19. Αισθάνομαι ότι θα ήταν καλύτερα για τους άλλους αν εγώ πέθαινα
20. Ακόμα απολαμβάνω τα πράγματα που συνήθιζα να κάνω.

3.4.7 Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου

Κατά το δεκαετή επανέλεγχο των συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκε αναλυτική αξιολόγηση των ιατρικών δεδομένων κάθε εθελοντή από κατάλληλα εκπαιδευμένο επιστημονικό προσωπικό. Οι θάνατοι που συνέβησαν κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου δηλώθηκαν από συγγενείς των ατόμων ή/και από πιστοποιητικά θανάτου. Οι εκδηλώσεις της καρδιαγγειακής νόσου που ήταν υπό διερεύνηση καθορίστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια της 10^{ης} έκδοσης της Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νόσων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (10th version of International Coding Disease, ICD-10) και πιο συγκεκριμένα: για το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τη στηθάγχη, ή άλλους τύπους ισχαιμίας (410-414.9, 427.2, 427.6 (I20-I25), επαναιμάτωση στεφανιαίων αγγείων μέσω αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ή διαδερμικής παρέμβασης στα στεφανιαία αγγεία (414.01), καρδιακή ανεπάρκεια διαφόρων ειδών (400.0-404.9, 427.0-427.5, 427.9, 428.-(I50.2-), χρόνια αρρυθμία (I49.-) και εκδήλωση Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (430-438, I63.-).

3.5 Στατιστική ανάλυση

Η σύγκριση των μέσων όρων των ανθρωπομετρικών, δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών κατά την αρχική εξέταση μεταξύ των ατόμων που εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο και όσων δεν εκδήλωσαν τη νόσο πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό έλεγχο Student's t-test και X^2 για τις συνεχείς και τις κατηγορικές μεταβλητές αντίστοιχα. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσοι όροι $\pm$ η τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητες (%). Ο υπολογισμός του δεκαετούς σχετικού κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου (εξαρτημένη μεταβλητή) έγινε με τη βοήθεια της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης. Σε όλα τα υποδείγματα έγινε προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και το επίπεδο φυσικής κατάστασης, το δείκτη μάζας σώματος, το διατροφικό σκορ στην κλίμακα MedDietScore, το ιστορικό υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, σακχαρώδους διαβήτη και το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου των συμμετεχόντων. Για όλες τις στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το IBM SPSS Statistics 23 (IBM PREDICTA Hellas, Inc) και ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 5%.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατά την έναρξη της μελέτης

Σύμφωνα με την αρχική εξέταση κατά την έναρξη της μελέτης, αξιολογήθηκε ότι από το συνολικό δείγμα της παρούσας εργασίας, 70 άντρες (17.9%) και 141 γυναίκες (37.9%) παρουσίασαν μέτρια ή σοβαρή καταθλιπτική συμπτωματολογία (διαφορά μεταξύ των δύο φύλων $p<0.001$). Τόσο οι άντρες όσο και οι γυναίκες κατανάλωναν 2.1 ± 1.4 μερίδες ψαριού σε εβδομαδιαία βάση (καμία στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων, $p=0.49$). Επίσης, η πρόσληψη ω -3 λιπαρών οξέων ήταν ίδια και για τα δύο φύλα και ανερχόταν στα 2.6 ± 0.8 γραμμάρια ημερησίως ($p=0.72$), ενώ η πρόσληψη σε ω -6 λιπαρά οξέα διέφερε μεταξύ αντρών και γυναικών, με τις γυναίκες να προσλαμβάνουν 34.6 ± 4.5 γραμμάρια την ημέρα και τους άντρες 32.9 ± 3.6 γραμμάρια ημερησίως ($p<0.001$). Η συνολική πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων βρέθηκε ίδια και για τα δύο φύλα και αποτελούσε το $6\%\pm 2\%$ της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης των συμμετεχόντων ($p=0.08$).

4.2 Δεκαετής επανέλεγχος και επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του δεκαετούς επανελέγχου, καταγράφηκαν 82 θανατηφόρα ή μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια ανά 1000 άτομα. Αναλυτικότερα, κατά τη διάρκεια της δεκαετούς παρακολούθησης συνέβησαν 117 επεισόδια ανά 1000 άντρες και 47 ανά 1000 γυναίκες (διαφορά μεταξύ των δύο φύλων $p=0.004$). Παρατηρήθηκε ότι οι εθελοντές που ανέπτυξαν καρδιαγγειακή νόσο είχαν την τάση να είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία ($p<0.001$), να έχουν υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος ($p<0.001$) και χαμηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο σε σχέση με όσους δεν εκδήλωσαν τη νόσο. Επίσης, τα άτομα που είχαν χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο ήταν πιο ευάλωτοι στο να αναπτύξουν καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ όσοι ήταν μεσαίου και υψηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου εμφάνισαν χαμηλότερη δεκαετή επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου ($p=0.03$). Επιπλέον, η ύπαρξη δύο κλασσικών παραγόντων κινδύνου, της υπέρτασης ($p=0.005$) και της υπερχοληστερολαιμίας ($p=0.012$) εμφάνισαν θετική συσχέτιση με την ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου. Η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη συσχετίστηκε με σχεδόν πέντε φορές υψηλότερη δεκαετή επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων ($p=0.008$). Από την άλλη, καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δε βρέθηκε να συνδέει τη δεκαετή καρδιαγγειακή

επίπτωση με τις καπνιστικές συνήθειες και τα επίπεδα καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σύμφωνα με την κλίμακα κατάθλιψης Zung στους συμμετέχοντες της μελέτης. (*Πίνακας 1*)

4.3 Συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και της 10-ετούς καρδιαγγειακής επίπτωσης

Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτισης μεταξύ της πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων και του καρδιαγγειακού κινδύνου ύστερα από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, το επίπεδο φυσικής κατάστασης, το δείκτη μάζας σώματος, το διατροφικό σκορ στην κλίμακα MedDietScore, το ιστορικό υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, σακχαρώδους διαβήτη και το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου των συμμετεχόντων. (*Πίνακας 2*) Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε διαστρωματοποίηση με κριτήριο το επίπεδο συμμόρφωσης με το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής, (διατροφικής δείκτης MedDietScore. / <27/55) ώστε να γίνει καλύτερος έλεγχος των διατροφικών συνηθειών συνολικά. Αφότου πραγματοποιήθηκε προσαρμογή για τους παράγοντες που προαναφέρθηκαν, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης πολυακόρεστων και ω-6 λιπαρών οξέων και του καρδιαγγειακού κινδύνου ούτε στα άτομα που είχαν καλή συμμόρφωση με τη Μεσογειακή Διατροφή ούτε σε όσους δεν είχαν. (τα δεδομένα αυτά δεν παρουσιάζονται, όλα τα p values είχαν τιμή >0.20 και για τιμές υψηλότερες ή χαμηλότερες από 27/55 για το διατροφικό δείκτη MedDietScore). Η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων δεν εμφάνισε κάποια συσχέτιση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε όσους είχαν καλή συμμόρφωση με τη Μεσογειακή Δίαιτα. (p=0.99) Όμως, στα άτομα που απείχαν αρκετά από τις αρχές της Μεσογειακής Διατροφής παρατηρήθηκε ότι η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων άσκησε προστατευτική επίδραση έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ακόμη και ύστερα από προσαρμογή για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (Σχετικός Κίνδυνος ανά 1 γραμμάριο ημερησίως =0.31, 95%CI 0.13-0.77).

4.4 Συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και της 10-ετούς καρδιαγγειακής επίπτωσης, σε σχέση με την ύπαρξη καταθλιπτικής συμπτωματολογίας

Η κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων έχει συσχετισθεί και από άλλους ερευνητές τόσο με την κατάθλιψη όσο και με την καρδιαγγειακή νόσο. Έτσι, έγινε έλεγχος για τυχόν αλληλεπίδραση μεταξύ της πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και της κατάθλιψης σε σχέση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και φάνηκε πως υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση. (p=0.06) Για το λόγο αυτό, έγινε κατηγοριοποίηση των εθελοντών με βάση

το επίπεδο καταθλιπτικής συμπτωματολογίας που παρουσίασαν κατά την έναρξη της μελέτης. Το υπόδειγμα πολυ-παραγοντικής ανάλυσης έδειξε ότι η πρόσληψη πολυακόρεστων, ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων δε συσχετίστηκε με τη 10-ετή καρδιαγγειακή επίπτωση στους συμμετέχοντες ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή απουσία μέτριας ή σοβαρής καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. (*Πίνακας 2*) Όλα τα υποδείγματα προσαρμόστηκαν για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και το επίπεδο φυσικής κατάστασης, το δείκτη μάζας σώματος, το διατροφικό σκορ στην κλίμακα MedDietScore, το ιστορικό υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, σακχαρώδους διαβήτη και το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου των συμμετεχόντων.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων της μελέτης κατά την έναρξη της μελέτης σε σχέση με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου κατά το 10-ετή (2002-2012) επανέλεγχο			
	10-ετής επανέλεγχος		
<i>Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της μελέτης</i>	Καρδιαγγειακή Νόσος	Μη Καρδιαγγειακή Νόσος	p
Ηλικία (έτη)	49 ± 10	38 ± 11	<0.001
Αρσενικό φύλο (%)	71%	48%	0.004
Δείκτης Μάζας Σώματος (Kg/m ²)	28 ± 4	25 ± 5	<0.001
Τωρινός ή παλαιότερος καπνιστής (%)	67%	57%	0.255
Επίπεδο εκπαίδευσης (έτη)	12 ± 4	13 ± 3	0.033
Κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο			
Χαμηλό(%)	19%	7.5%	0.037
Μεσαίο (%)	48%	53%	
Υψηλό(%)	33%	40%	
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (g/day)	14 ± 13	14 ± 11	0.852
Ω-3 λιπαρά οξέα (g/day)	0.31 ± 1.01	0.50 ± 1.16	0.262
Ω-6 λιπαρά οξέα (g/day)	3.28 ± 10.24	6.01 ± 13.52	0.113
Κλίμακα Κατάθλιψης, ZDRS(20-80)	36 ± 10	35 ± 7	0.526
Επίπεδο Κατάθλιψης (ZDRS)			
Μέτριο (%)	26%	33%	0.246
Σοβαρό (%)	1%	3%	
Υπέρταση(%)	45%	24%	0.005
Υπερχοληστερολαιμία (%)	48%	28%	0.012
Σακχαρώδης Διαβήτης (%)	12%	2.5%	0.008

Πίνακας 2. Αποτελέσματα από το υπόδειγμα λογιστικής παλινδρόμησης που αξιολόγησε τη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA, polyunsaturated fatty acids) και της 10-ετούς καρδιαγγειακής επίπτωσης, ανάλογα το επίπεδο κατάθλιψης κατά την έναρξη της μελέτης		
Συνολικό Δείγμα, n=762	Σχετικός Κίνδυνος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
Υπόδειγμα για PUFA(ανά g/day)	0.99	0.97-1.03
Υπόδειγμα για ω-3 λιπαρά οξέα (ανά g/day)	0.99	0.68-1.45
Υπόδειγμα για ω-6 λιπαρά οξέα (per g/day)	0.99	0.96-1.03
Συμμετέχοντες με μέτρια / σοβαρή κατάθλιψη, n = 211		
Υπόδειγμα για PUFA (ανά g/day)	1.01	0.95-1.06
Υπόδειγμα για ω-3 λιπαρά οξέα (ανά g/day)	1.87	0.97-3.59
Υπόδειγμα για ω-6 λιπαρά οξέα (per g/day)	1.03	0.98-1.09
Συμμετέχοντες χωρίς μέτρια / σοβαρή κατάθλιψη, n = 551		
Υπόδειγμα για PUFA (ανά g/day)	0.99	0.95-1.03
Υπόδειγμα για ω-3 λιπαρά οξέα (ανά g/day)	0.74	0.39-1.38
Υπόδειγμα για ω-6 λιπαρά οξέα (per g/day)	0.96	0.90-1.03

Σε όλα τα υποδείγματα έγινε προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και το επίπεδο φυσικής κατάστασης, το δείκτη μάζας σώματος, το διατροφικό σκορ στην κλίμακα MedDietScore, το ιστορικό υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, σακχαρώδους διαβήτη και το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου των συμμετεχόντων.

Περίληψη ερευνητικού άρθρου

Η καρδιαγγειακή νόσος ευθύνεται για περισσότερους θανάτους από οποιαδήποτε άλλη αιτία σε παγκόσμιο επίπεδο και προκαλεί σοβαρή οικονομική επιβάρυνση στα συστήματα υγείας τόσο με άμεσο (έξοδα νοσηλείας) όσο και με έμμεσο τρόπο (μείωση παραγωγικότητας). Παράλληλα, τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση του επιπολασμού των ψυχιατρικών διαταραχών, με κυριότερους εκπροσώπους την κατάθλιψη και τις γενικευμένες αγχώδεις διαταραχές. Επιπλέον, υπάρχουν πολλές διαθέσιμες μελέτες που υποστηρίζουν ότι η σχέση που συνδέει την καρδιαγγειακή νόσο με την κατάθλιψη είναι στενή και αμφίδρομη. Η σημασία της ισορροπημένης διατροφής στην προώθηση της υγείας είναι πλέον καλά τεκμηριωμένη, με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και ιδιαίτερα τα ω-3 λιπαρά οξέα να έχουν μελετηθεί εκτενώς για το ρόλο τους στα καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά και την κατάθλιψη. Παρ' όλα αυτά, δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί η ακριβής επίδραση που μπορεί να έχει η κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην εξέλιξη και των δύο αυτών ασθενειών. Λαμβάνοντας υπόψη όλα όσα προαναφέρθηκαν, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί εάν η κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, καθώς επίσης και ξεχωριστά η κατανάλωση ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων μπορεί να επηρεάσει τη δεκαετή καρδιαγγειακή επίπτωση σε άτομα με διαφορετικά επίπεδα καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Στα πλαίσια της προοπτικής μελέτης ΑΤΤΙΚΗ (2002-2012), πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε 764 συμμετέχοντες με τη βοήθεια της έγκυρης κλίμακας αυτό-αξιολόγησης της κατάθλιψης Zung στην ελληνική εκδοχή της (Zung Self-Rating Depression Scale, ZDRS). Από το συνολικό δείγμα τις μελέτης βρέθηκε ότι 70 άντρες και 141 γυναίκες παρουσίαζαν μέτρια ή σοβαρή κατάθλιψη ($p < 0.001$). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, φαίνεται πως δεν υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης πολυακόρεστων, καθώς επίσης ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων και της 10ετούς επίπτωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων ανεξάρτητα από το επίπεδο κατάθλιψης των ατόμων. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι στρατηγικές δημόσιας υγείας, καθώς επίσης και οι νέες διατροφικές συστάσεις δίνουν έμφαση ολοένα και περισσότερο στην υιοθέτηση ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου συνολικά, παρά σε μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά. Αναμφισβήτητα, οφείλει να τονιστεί ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη δημιουργία ενός ισορροπημένου διατροφικού προτύπου με καρδιοπροστατευτική δράση.

Αριθμός λέξεων: 332

No associations between dietary intake of polyunsaturated fatty acids and 10-year (2002-2012) cardiovascular disease risk, in relation to depressive symptomatology; the ATTICA study

Konstantina Katsana¹, Demosthenes B Panagiotakos¹, Ekavi N Georgousopoulou^{1,2}, George Soulis¹, Georgia-Maria Kouli¹, Natasa Kollia¹, Christina Chrysoshoou³, Dimitrios Tousoulis³, Christodoulos Stefanadis³, Christos Pitsavos³; for the ATTICA Study Group.

¹Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science & Education, Harokopio University, Athens, Greece; ²Faculty of Health, University of Canberra, Canberra, Australian Capital Territory, Australia; ³First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece

Corresponding author

Professor Demosthenes B. Panagiotakos

46 Paleon Polemiston St., Glyfada,

Attica, 166 74, Greece

E-mail. d.b.panagiotakos@usa.net

Abstract

Cardiovascular disease (CVD) has not only a detrimental effect on health, but also causes a major economic burden worldwide. Also, CVD and depression are strongly related in a bidirectional way. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) have been suggested for their protective role against both CVD and depression, but their potential beneficial effects still remain inconclusive. We investigated whether dietary intake of PUFA, i.e., n-3 and n-6 intake, are associated with 10-year CVD incidence. The analyses were stratified by depression status. In the context of the ATTICA study (2002-2012), 762 adult participants without previous CVD history underwent psychological evaluation through the validated Zung Self-Rating Depression Scale (70 men and 141 women had moderate or severe depression, p for gender difference <0.001). Our findings showed no significant association between dietary intake of PUFA, n-3 and n-6 intake and 10-year CVD incidence in subjects with or without moderate or severe depression. Nevertheless, PUFA have an essential role in the formulation of a healthy dietary pattern, while recommendations and health strategies start focusing on the overall quality of diet and not on specific nutrients.

Key words: cardiovascular diseases, depression, polyunsaturated fatty acids, diet

Abstract word count: 181

1. Introduction

Cardiovascular disease (CVD) has several direct and indirect implications to the populations, including a major economic burden. In particular, it has been estimated that CVD is responsible for millions of people's lives lost every year, but also costs several billions to healthcare systems, worldwide. According to the latest health statistics of American Heart Association, only in the United States, the total direct costs of CVD are estimated to increase from \$396 billion in 2012 to \$918 billion in 2030, while the indirect costs due to loss of productivity are expected to increase by 58% during the same time period [1]. The detrimental effect of CVD on health and quality of life, along with its enormous financial burdens, underline the urgent need for effective and easily applicable health strategies to be formulated.

It is well established that the role of nutrition is crucial in both prevention and treatment of CVD, with polyunsaturated fatty acids (PUFA) still being a topic of intense research. While a meta-analysis of epidemiological studies supports that high α -linolenic acid (ALA; a plant-derived n-3 fatty acid) exposure is associated with a lower CVD risk [2], another meta-analysis of randomized clinical trials showed no overall effect of n-3 fatty acids on CVD events [3]. According to the results of a recent review of randomized clinical trials, there is no clear-cut effect of neither high nor low intake of n-6 fatty acids on several classical CVD risk factors [4]. On the contrary, a meta-analysis of randomized controlled trials revealed a positive relationship of diets rich in specific n-6 fatty acids with non-fatal myocardial infarction and death from coronary heart disease compared to diets high in both n-3 and n-6 fatty acids [5]. Thus, and despite the growing literature, there still remains a controversy over potential benefits of n-3 and n-6 PUFA on CVD risk. Several issues need to be clarified,

including favorable daily consumption and blood levels of PUFA, as well as distinction between the exact role of different fatty acids.

While the role of PUFA in heart's health remains to be elucidated, the relationship connecting depression with CVD is clear and strong. The results of a recent meta-analysis of 30 prospective studies showed that depression accounts for a significant increased risk of 30% for coronary heart disease and myocardial infarction. The findings remained statistically significant even after adjustment for potential confounders [6]. Similarly, according to the results of the ATTICA study, depression independently increased the 10-year CVD risk in both genders [7]. Intense and continuous psychological stress experienced by depressed people induces pathophysiological disturbances (i.e., deregulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and the sympathetic nervous system, metabolic disorders [8], inflammatory processes, platelet activation [9]), which in turn increase CVD risk. Moreover, depression is associated with a set of lifestyle and behavioral habits which are recognized as CVD risk factors, such as smoking, unhealthy diet, physical inactivity, alcohol use and poor adherence to medication and lifestyle programs [8].

With the aforementioned in mind, it is evident that depressed patients are in need of useful practices in order to diminish CVD risk, with modifications in lifestyle factors and especially dietary habits to arouse the scientific interest. Herein, we sought to investigate the potential effects dietary intake of PUFA (n-3 & n-6) on the 10-year incidence of CVD among Greek adults from the general population, and in relation to their depression status.

2. Participants and methods

2.1 Study's sample

The ATTICA study is a prospective, population-based survey that was carried out in the province of Attica including Athens, a major metropolis. Recruitment of the study

participants started in May 2001 and was completed in December 2002, with subjects having been randomly enrolled and stratified by age – gender from the greater area of Athens, according to the 2001 Greece National Population Census. The study design and methodology of the ATTICA study are described thoroughly in the study methodology paper [10]. Basic prerequisite for the recruitment in the ATTICA study was a free CVD history. Moreover, subjects with acute/chronic infections (including common cold or flu-like symptoms), inflammatory disease, dental problems, or recent surgery (within the previous week) and those living in institutions were excluded. A plethora of various variables have been recorded including demographic, lifestyle, behavioral, dietary, clinical and biochemical factors.

Assessment of depression according to validated self-reporting questionnaires was performed in a subsample of 853 participants; however, macro-nutrient consumption was available in 762 [372 women (37 ± 12 years); 390 men (41 ± 10 years)] of them, which consisted the working sample of the present study. This subsample was representative of the total study's sample (i.e., $n=4042$) as far as age, gender and history of CVD risk factors' distribution is concerned (i.e., no significant differences at $p = 0.05$ were observed). As it has already been reported in previous papers, there was no difference between subjects included in the present analyses and the entire ATTICA study, as regards age, gender, socio-economic status, history of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, as well as smoking, physical activity level and dietary habits (all p 's > 0.10).

2.2 Bioethics

The Institutional Ethics Committee approved the ATTICA study protocol and the study was conducted according to the World Medical Association Declaration of Helsinki. All study participants were informed in details about the study protocol and provided a written informed consent.

2.3 Baseline examination

Demographic data of the study participants included age, gender and details about their socioeconomic status (SES) (which was characterized here by the education level; i.e., participants whose education lasted up to 12 years were classified as “Low educated”, while those with >12 years as “Middle/Highly educated”). Participants who reported that they smoke at least one cigarette per day at baseline or in the past were defined as current or former smokers, respectively. Weight and height were measured following standard procedures, and obesity was defined as Body Mass Index (BMI) $> 29.9 \text{ kg/m}^2$. History of hypertension was defined as average blood pressure levels $\geq 140/90 \text{ mmHg}$, or use of antihypertensive treatment; hypercholesterolemia as total serum cholesterol levels $> 200 \text{ mg/dl}$, or use of lipid-lowering treatment; and diabetes mellitus as fasting glucose levels $\geq 126 \text{ mg/dl}$, or use of anti-diabetic treatment. Consumption of 156 foods and beverages (i.e., non-refined cereals and products, vegetables, legumes, fruits, olive oil, dairy products, fish, pulses, nuts, potatoes, eggs, sweets, poultry, red meat and meat products, alcohol, coffee, tea) were measured as an average per week during the past year through a validated semi-quantitative food-frequency questionnaire (FFQ), the EPIC-Greek FFQ that was kindly provided by the Department of Epidemiology Unit of the Athens Medical School [11]. The frequency of consumption was then quantified approximately in terms of the number of times a month a food was consumed. Local and international food composition tables were used to quantify dietary intake of PUFA (overall) as well as n-3, n-6 fatty acids (in g/day). Moreover, the level of adherence to the Mediterranean dietary pattern was assessed based on the MedDietScore (MedDietScore range: 0-55; higher score values indicate better adherence to the Mediterranean diet) [12]. Physical activity status was assessed by the short form of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) and participants were classified in two categories, low and moderate/high physical activity status

[13]. The validated, Greek translation of the Zung Self-Rating Depression Scale (ZDRS) was used to assess depressive symptomatology [14, 15]. ZDRS consists of 20 items and covers affective, psychological and somatic symptoms (total score range: 20-80; with higher score values indicating the severity of depressive symptoms); a cut-off score of 45 was applied to dichotomize the participants to two categories, those with and without clinically relevant depressive symptomatology [14].

2.4 10-year cardiovascular disease incidence assessment

The assessment of CVD incidence was performed during the 10-year follow-up (2011-2012) [16]. The investigated CVD outcomes were defined according to the International Coding Disease (ICD) - 10th or 9th version (to ensure continuity ICD-9 coding was also kept, without noted discordant cases between the two coding systems). More specifically, description of the CVD health status of each study participant included information about the development of: (a) myocardial infarction, angina pectoris, other identified forms of ischemia (ICD-9 coding (or 10th edition)) (410-414.9, 427.2, 427.6 (I20-I25)); coronary revascularization (414.01) (*i.e.*, coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention); (b) heart failure of different types (400.0-404.9, 427.0-427.5, 427.9, 428.- (I50.2-), and chronic arrhythmias (I49.-); (c) development of stroke (430-438 (I63.-)).

2.5 Statistical analysis

We performed unadjusted associations between various anthropometric, demographic and clinical characteristics at baseline and 10-year CVD incidence by using Student's t-test and Pearson chi-square for continuous and categorical variables respectively. Continuous variables are presented as mean values $\pm$ standard deviation, while categorical variables are presented as frequencies. Estimates of the relative risks of 10-year CVD development (dependent outcome) was estimated using multiple logistic regression after adjusting for

various participant characteristics. IBM SPSS Statistics 23 (IBM PREDICTA Hellas, Inc) was used for all statistical calculations.

3. Results

3.1 Baseline characteristics of the study's participants

According to the baseline examination, 70 men (17.9%) and 141 (37.9%) women were classified as having moderate or severe depressive symptomatology (p for gender difference <0.001). Men and women consumed 2.1 ± 1.4 servings of fish per week (no gender differences, $p = 0.49$); moreover, dietary intake of n-3 FA was, for both genders, 2.6 ± 0.8 g per day (p for gender = 0.72), dietary intake of n-6 FA was 32.9 ± 3.6 g per day for men and 34.6 ± 4.5 g per day for women ($p < 0.001$), and dietary intake of overall PUFA was $6\% \pm 2\%$ of total energy intake of the participants (p for gender = 0.08). Also, there was no statistically significant difference of dietary intake of PUFA, as well as n-3 and n-6 between patients with moderate and severe depression (all p's > 0.10).

3.2 10-year follow up examination and CVD events

According to the results of the 10-year follow-up, 82 fatal or non-fatal CVD events / 1000 of population have been reported; gender-specific incidence was 117 events / 1000 men and 47 events / 1000 women (p for gender difference 0.004). Participants who developed CVD tended to be older ($p < 0.001$), have higher body mass index ($p < 0.001$) and lower education level ($p = 0.03$) than those who didn't. Hypertension ($p = 0.005$) and hypercholesterolemia ($p = 0.01$) were positively associated with the development of CVD. Also, diabetes mellitus was associated with almost 5-fold higher 10-year CVD incidence ($p = 0.008$). Moreover, no statistical associations were found between 10-year CVD incidence

and smoking habits, SES and depression status as measured using the Zung Depression Scale (ZDRS). (*Table 1*)

3.3 Association between dietary intake of PUFA and 10-year CVD incidence

There was no significant association between dietary intake of PUFA, as well as n-3 and n-6 FA and CVD risk, after adjusting for age, gender, smoking and physical activity status, body mass index, MedDietScore, history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and family history of CVD of the participants (*Table 2*). Then, and in order to better control for overall dietary habits, the analysis was stratified by the level of adherence to the Mediterranean diet (i.e., MedDietScore < or > 27/55). Collinearity between dietary intake of PUFA, n-3 and n-6 and MedDietScore was checked and no significant collinearity in the tested models was observed ($p > 0.5$). After adjusting for the aforementioned factors, no significant associations were observed between dietary intake of PUFA, n-6 FA and CVD risk in both adherers or not adherers to the Mediterranean diet (i.e., data not shown here, all p -values > 0.20, MedDietScore > or < 27/55, respectively). Moreover, dietary intake of n-3 FA was not associated with CVD risk among those who were close to the Mediterranean diet ($p = 0.99$). However, for those who were away from the traditional Mediterranean diet, dietary intake of n-3 FA was protectively associated with CVD risk, even after adjusting for various potential confounders (Relative Risk per 1 g/day = 0.31, 95%CI 0.13, 0.77).

3.4 Association between dietary intake of PUFA and 10-year CVD incidence, by depression status

Since PUFA intake has been associated by others with both depression status and cardiovascular diseases, the interaction between PUFA and depression on CVD risk was tested here, too; a significant interaction was observed ($p = 0.06$). Thus, the analysis was

classified by depressive symptomatology of the participants. Multi-adjusted analysis revealed that dietary intake of PUFA, n-3 and n-6 were not associated with 10-year CVD incidence in participants with or without moderate or severe depressive symptoms (**Table 2**). All models were adjusted for age, sex, smoking and physical activity status, body mass index, MedDietScore, history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and family history of CVD.

4. Discussion

Our study adds some extra evidence in the chapter “PUFA and their role in CVD and depression”, which still remains puzzling. Specifically, no significant association was found between dietary intake of PUFA, as well as n-3 and n-6 FA and 10-year CVD risk in subjects with or without moderate or severe depression after adjustment for well-established CVD risk factors. These results remind us of the multi-factorial nature of both CVD and depression pathophysiology, which partly explains the lack of associations between dietary intake of PUFA and CVD risk in participants with or without depression.

Despite the great variety of studies investigating the role of PUFA in CVD and depression separately, to our knowledge, there is only one cross-sectional study which focused on PUFA levels in CVD patients stratified by depression status. In this study, patients suffering from moderate depression had lower levels of DHA, n-3 and ratio n6/n3 compared to the non-depressed group of patients [17]. Moreover, there is an interesting article testing the hypothesis that PUFA may be a key-factor in treatment of both CVD and depression [18].

The results of current bibliography focusing on the potential benefit of PUFA intake on depression still remain inconclusive. A recent meta-analysis of randomized placebo-controlled trials showed a benefit of n-3 FA supplementation in major depressive disorder (MDD) patients. This effect was even more beneficial when eicosapentaenoic acid (EPA) was

in higher dose, probably due to its anti-inflammatory properties [19]. Similarly, two studies in Greek population demonstrated that increased dietary intake of PUFA [20] and long-term consumption of fish -main dietary source of long-chain PUFA- was inversely associated with depressive symptomatology. The latter took place in a sample of elderly participants [21]. However, it must be pointed out that those studies were cross-sectional and therefore the depressive symptomatology itself may have influenced the appetite of patients. Moreover, depression is associated with an overall poor quality of diet. Depressed people are not motivated to care much for their well-being and tend to make less healthy dietary choices, which may partly explain the low consumption of PUFA dietary sources [8]. On the other hand, the results of a recent meta-analysis of controlled randomized trials (RCTs) showed that there is lack of sufficient evidence to support the benefit of n-3 FA on MDD and no clinical significance was observed. It is worth mentioning that there is a great heterogeneity between studies and high possibility of publication bias [22]. Also, according to a review of cross-sectional and prospective studies, as well as double-blind, placebo-controlled trials, the results split between positive effects of n-3 FA intake on depression versus the absence of any association, making it difficult to export a safe conclusion [23].

PUFA are involved in a variety of underlying mechanisms, through which they can exert their potential protective role against depression and CVD. n-3 FA can influence the fluidity of cellular membranes due to their high unsaturation and hence they are assumed to regulate the serotonergic and dopaminergic neurotransmission, which are impaired in depression [24]. Also, it has been suggested that EPA may attenuate the abnormal function of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis (HPA axis) by diminishing the expression of corticotropin releasing factor (CRF). Moreover, n-3 FA may regulate the feedback control of HPA axis either by altering the membrane fluidity or through their inhibitive effect on glycoproteins, which are responsible for the high levels of cortisol in depressed patients [25].

PUFA are widely recognized for their anti-inflammatory role through both direct and indirect mechanisms. Inflammation is an established key factor in the pathogenesis of depression and atherosclerosis, as well as in their bidirectional interaction [9]. Docosahexaenoic acid (DHA) and EPA compete against the production of pro-inflammatory eicosanoids derived from arachidonic acid (AA), through the release of AA from the membrane by phospholipase A2 or by inhibiting enzymes responsible for the synthesis of the n-6 FA derived eicosanoids [26]. Furthermore, there is a recently discovered source of inflammation-resolving mediators derived from EPA and DHA; resolvins E and D from EPA and DHA respectively and protectins, which act in a synergistic way and terminate inflammatory cascades. It is noteworthy that n-3 FA may regulate gene expression of inflammatory molecules by inactivating the nuclear factor- κ B (NF- κ B) signal transduction pathway [25, 26]. Another important property attributed to n-3 FA is their beneficial effect on vascular endothelium and their inhibitive role in growth and proliferation of vascular smooth muscle cells (VSMs). However, this atheroprotective role is not supported by all human studies, leading to the conclusion that the beneficial effect of n-3 FA on endothelial function may depend on their ability to cause an increase of EPA and DHA levels in endothelial cells [27]. Last but not least, n-3 FA have triglyceride (TG) lowering effects through several mechanisms, including increased clearance of plasma TG, as well as decreased TG synthesis [26]. Despite the involvement of PUFA in a great variety of physiological functions, there still remains considerable dissension within their protective role and the development of both depression and CVD. When evaluating the effectiveness of PUFA intake, we should always have in mind that beneficial effects on biological markers are not necessarily related with clinical endpoints. Thus, thoughtfulness is needed for the assessment of study results, in order to avoid over-interpreting of biological effects.

On the other hand, investigating the potential association between the overall quality of diet and health outcomes seems to be much more promising and worth-mentioning. The Mediterranean diet is without doubt one of the most thoroughly studied dietary patterns and there is accumulating evidence supporting its protective role against CVD risk. According to the results of a recent meta-analysis of prospective studies and randomized clinical trials, the Mediterranean Diet is inversely associated with CVD incidence and mortality [28]. Moreover, adherence to a Mediterranean dietary pattern offers protection against 10-year CVD incidence in Greek population independently of various factors [29]. Interestingly, the beneficial effects of Mediterranean diet remain statistical and clinical significant even in patients who are on a statin [30].

Our study assessed depressive symptomatology using Zung Self-Rating Depression Scale (ZDRS). Regarding self-reported questionnaires, we should interpret their results with caution, as they cannot substitute for a thorough, clinical interview. However, the ZDRS-Greek translation has been tested and recognized for its validity and suitability to measure depression [14]. Dietary intake of PUFA has been assumed to remain unchanged over years, which may have affected the results to some extent. Also, supplementary intake of PUFA was not taken into account due to lack of accurate data. Nevertheless, this is a prospective study, allowing us to evaluate causal relationships between dietary intake of PUFA and cardiovascular risk.

Our findings indicate that there is no significant association between PUFA, as well as n-3 and n-6 FA intake and 10-year CVD incidence in subjects with or without depressive symptomatology, after adjusting for potential confounders, well-established as CVD risk factors. When referring to nutrition and health outcomes, there is a great variety of factors interacting and influencing each other, which makes it difficult and perhaps less useful to focus the research on specific nutrients. The American Heart Association (AHA) has

published recommendations, which promote a healthy lifestyle emphasizing on the improvement of overall diet to diminish CVD risk. One of the AHA “diet goals” is fish consumption, especially oily -main source of long-chain n-3 FA-, at least twice a week [31]. Also, according to an updated review, replacing the energy from saturated fat with PUFA is a cardioprotective approach [32].

Απουσία συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και του δεκαετή (2002-2012) καρδιαγγειακού κινδύνου, σε σχέση με την ύπαρξη καταθλιπτικής συμπτωματολογίας: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ

Κ. Κατσανά, Δ. Β. Παναγιωτάκος, Ε. Ν. Γεωργουσοπούλου, Γ. Σούλης, Γ-Μ. Κούλη, Ν. Κόλλια, Χ. Χρυσόχου, Δ. Τουσούλης, Χ. Στεφανάδης, Χ. Πίτσαβος : για την ομάδα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Ελευθερίου Βενιζέλου 70, 17671 Αθήνα.

Περίληψη

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα εκτός από τις επιβλαβείς συνέπειες που προκαλούν στην υγεία, δημιουργούν σημαντική οικονομική επιβάρυνση παγκοσμίως. Επίσης, τα καρδιαγγειακά σχετίζονται με την κατάθλιψη και η αλληλεπίδρασή τους είναι αμφίδρομη και ισχυρή. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν μελετηθεί εκτενώς για τον προστατευτικό τους ρόλο έναντι τόσο των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όσο και της κατάθλιψης. Όμως, ο πιθανά ευεργετικό τους ρόλος παραμένει ακόμη ασαφής. Στην παρούσα μελέτη, διερευνήθηκε εάν η κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, καθώς επίσης και ξεχωριστά η κατανάλωση ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων σχετίζεται με τον δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο σε διαφορετικά επίπεδα καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Στα πλαίσια της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ (2002-2012), πραγματοποιήθηκε ψυχομετρική αξιολόγηση σε 764 ενήλικες συμμετέχοντες με τη χρήση έγκυρης κλίμακας αυτό-αξιολόγησης της κατάθλιψης (70 άντρες και 141 γυναίκες βρέθηκαν να έχουν μέτρια ή σοβαρή κατάθλιψη, $p < 0.001$) Τα ευρήματά μας έδειξαν πως δεν υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης πολυακόρεστων, καθώς επίσης ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων και της 10ετούς επίπτωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων

σε άτομα με ή χωρίς μέτρια ή σοβαρή κατάθλιψη. Παρ' όλα αυτά, τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αποτελούν βασικό στοιχείο στη διαμόρφωση υγιεινών διατροφικών προτύπων, ενώ παράλληλα οι συστάσεις και οι στρατηγικές υγείας έχουν αρχίσει να εστιάζουν στη συνολική ποιότητα της διατροφής και όχι σε μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά.

Λέξεις ευρετηρίου: καρδιαγγειακά νοσήματα, κατάθλιψη, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

***Στοιχεία υπεύθυνου συγγραφέα:** Καθ. Δημοσθένης Παναγιωτάκος

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Ελευθερίου Βενιζέλου 70,

17671 Αθήνα, dbpanag@hua.gr

Αριθμός Λέξεων Περίληψης: 205

References

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):e38-60.
2. Pan A, Chen M, Chowdhury R, et al. α -Linolenic acid and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012 Dec;96(6):1262-73.
3. Kotwal S, Jun M, Sullivan D, et al. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Nov;5(6):808-18.
4. Al-Khudairy L, Hartley L, Clar C, et al. 6 fatty acids for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 16;(11):CD011094.
5. Ramsden CE, Hibbeln JR, Majchrzak SF, et al. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2010 Dec;104(11):1586-600
6. Gan Y, Gong Y, Tong X, et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014 Dec 24;14:371.
7. Kyrou I, Kollia N, Panagiotakos DB, et al. Association of depression and anxiety status with 10-year cardiovascular disease incidence among apparently healthy Greek adults: the ATTICA Study.
8. Dhar AK, Barton DA. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry*. 2016 Mar 21;7:33.
9. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, et al. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *Eur Heart J*. 2004 Mar;25(6):492-9.

10. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, et al. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 2003; 3: 32.
11. Katsouyanni K, Rimm EB, Gnardellis C, et al. Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S118-27
12. Panagiotakos DB, Miliatis GA, Pitsavos C, et al. MedDietScore: a computer program that evaluates the adherence to the Mediterranean dietary pattern and its relation to cardiovascular disease risk. *Comput Methods Programs Biomed* 2006; 83(1): 73-7.
13. Papathanasiou G, Georgoudis G, Papandreou M, et al. Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. *Hellenic J Cardiol* 2009; 50(4): 283-94.
14. Fountoulakis KN, Iacovides A, Samolis S, et al. Reliability, validity and psychometric properties of the Greek translation of the Zung Depression Rating Scale. *BMC Psychiatry* 2001; 1: 6.
15. Biggs JT, Wylie LT, Ziegler VE. Validity of the Zung Self-rating Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1978 Apr;132:381-5.
16. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, et al. Ten-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: the ATTICA Study. *Int J Cardiol* 2015; 180: 178-84.
17. Chang JP, Chang SS, Yang HT, Palani M, Chen CP, Su KP. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) levels in patients with cardiovascular diseases (CVDs) with and without depression. *Brain Behav Immun*. 2015 Feb;44:28-31.

18. Chang JP, Chen YT, Su KP. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids (n-3 PUFAs) in Cardiovascular Diseases (CVDs) and Depression: The Missing Link? *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2009;2009:725310.
19. Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, et al. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2016 Mar 15;6:e756.
20. Panagiotakos DB, Mamplekou E, Pitsavos C, et al. Fatty acids intake and depressive symptomatology in a Greek sample: an epidemiological analysis. *J Am Coll Nutr.* 2010 Dec;29(6):586-94.
21. Bountziouka V, Polychronopoulos E, Zeimbekis A, et al. Long-term fish intake is associated with less severe depressive symptoms among elderly men and women: the MEDIS (MEDiterranean ISlands Elderly) epidemiological study. *J Aging Health.* 2009 Sep;21(6):864-80.
22. Appleton KM, Sallis HM, Perry R, et al. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Nov 5;(11):CD004692.
23. Giles GE, Mahoney CR, Kanarek RB. Omega-3 fatty acids influence mood in healthy and depressed individuals. *Nutr Rev.* 2013 Nov;71(11):727-41.
24. Calder P C , Yaqoob P, Harvey D J, et al. Incorporation of fatty acids by concanavalin A-stimulated lymphocytes and the effect on fatty acid composition and membrane fluidity. *Biochem J.* 1994 Jun 1; 300(Pt 2): 509–518.
25. Grosso G, Galvano F, Marventano S, et al. Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:313570.
26. Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem.* 2010 Sep;21(9):781-92.

27. Jump DB, Depner CM, Tripathy S. Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease. *J Lipid Res.* 2012 Dec;53(12):2525-45.
28. Grosso G, Marventano S, Yang J, Micek A, Pajak A, Scalfi L, Galvano F, Kales SN. A Comprehensive Meta-analysis on Evidence of Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease: Are Individual Components Equal? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015 Nov 3:0.
29. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas I, Pitaraki E, Georgiopoulos GA, Ntertimani M, Christou A, Stefanadis C; ATTICA Study Group. Exploring the path of Mediterranean diet on 10-year incidence of cardiovascular disease: the ATTICA study (2002-2012). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015 Mar;25(3):327-35.
30. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Georgiopoulos GA, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas I, Ntertimani M, Laskaris A, Papadimitriou L, Tousoulis D, Stefanadis C; ATTICA Study Group. Adherence to Mediterranean Diet Offers an Additive Protection Over the Use of Statin Therapy: Results from the ATTICA Study (2002-2012). *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13(6):778-87.
31. American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation.* 2006 Jul 4;114(1):82-96.
32. Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 10;(6):CD011737.

Table 1. Characteristics of the study's participants by 10-year (2002-2012) follow-up status regarding the development of CVD

	10-year follow-up		
<i>Baseline characteristics</i>	Cardiovascular Disease	No Cardiovascular Disease	p
Age (years)	49 ± 10	38 ± 11	<0.001
Male sex (%)	71%	48%	0.004
Body mass index (Kg/m ²)	28 ± 4	25 ± 5	<0.001
Current or former smoker (%)	67%	57%	0.255
Education level (years of school)	12 ± 4	13 ± 3	0.033
Socio-economic status			
<i>Low (%)</i>	52.3%	63.4%	0.194
<i>Middle/High (%)</i>	47.7%	36.6%	
Poly-unsaturated fatty acids (g/day)	14 ± 13	14 ± 11	0.852
n-3 fatty acids (g/day)	0.31 ± 1.01	0.50 ± 1.16	0.262
n-6 fatty acids (g/day)	3.28 ± 10.24	6.01 ± 13.52	0.113
Zung Depression scale, ZDRS (20-80)	36 ± 10	35 ± 7	0.526
Depression status (ZDRS)			

<i>Moderate (%)</i>	26%	33%	0.246
<i>Severe (%)</i>	1%	3%	
Hypertension (%)	45%	24%	0.005
Hypercholesterolemia (%)	48%	28%	0.012
Diabetes mellitus (%)	12%	2.5%	0.008

Table 2. Results from logistic regression model that evaluated the association between PUFA intake and 10-year CVD incidence, by depression status at baseline examination

Overall sample, <i>n</i> =762	Relative risk	95% confidence interval
<i>Model for PUFA (per g/day)</i>	0.99	0.97-1.03
<i>Model for n-3 (per g/day)</i>	0.99	0.68-1.45
<i>Model for n-6 (per g/day)</i>	0.99	0.96-1.03
Participants with moderate / severe depressive symptomatology, <i>n</i> = 211		
<i>Model for PUFA (per g/day)</i>	1.01	0.95-1.06
<i>Model for n-3 (per g/day)</i>	1.87	0.97-3.59
<i>Model for n-6 (per g/day)</i>	1.03	0.98-1.09
Participants without moderate / severe depressive symptomatology, <i>n</i> = 551		

<i>Model for PUFA (per g/day)</i>	0.99	0.95-1.03
<i>Model for n-3 (per g/day)</i>	0.74	0.39-1.38
<i>Model for n-6 (per g/day)</i>	0.96	0.90-1.03

All models were adjusted for age, gender, smoking and physical activity status, body mass index, MedDietScore, history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and family history of CVD of the participants.

ΜΕΛΕΤΩΝΤΑΣ ΤΗΝ ΠΟΛΥΠΛΟΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΕΙ ΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΤΟ ΧΡΟΝΙΟ ΑΓΧΟΣ ΜΕ ΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Κωνσταντίνα Χ. Κατσανά, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου «Εφαρμοσμένη Διαιτολογία- Διατροφή»

Γεώργιος Κ. Σούλης, MD, PhD, Ειδικός Γενικής Ιατρικής, Διδάκτορας Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Ευάγγελος Α. Πολυχρονόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Προληπτικής Ιατρικής, Διαιτολογίας- Διατροφής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Δημοσθένης Β. Παναγιωτάκος, Καθηγητής Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Συγγραφέας προς επικοινωνία

Καθ. Δημοσθένης Παναγιωτάκος

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Ελευθερίου Βενιζέλου 70,

17671 Αθήνα, dbpanag@hua.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα και οι ψυχικές διαταραχές αποτελούν δύο από τις σοβαρότερες απειλές για την υγεία του σύγχρονου ανθρώπου παγκοσμίως. Η σχέση που τις συνδέει είναι ισχυρή, αμφίδρομη και η συνύπαρξή τους σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για θνησιμότητα. Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης υποστηρίζουν πως η κατάθλιψη είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι ψυχικές διαταραχές σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο είτε επειδή προκαλούν παθοφυσιολογικές διαταραχές (δυσλειτουργία άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, αυξημένη ενεργοποίηση συμπαθητικού νευρικού συστήματος, φλεγμονή, μεταβολικές διαταραχές κ.ά.) είτε οδηγώντας τα άτομα στην

υιοθέτηση ενός ανθυγιεινού τρόπου ζωής (έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, κάπνισμα, αλκοόλ, ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες κ.ά.). Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να παρουσιάσει τους σημαντικότερους τρόπους και μηχανισμούς, με τους οποίους η κατάθλιψη ή/και το χρόνιο άγχος συνδέεται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, προσπαθώντας να ερμηνεύσει στο μέγιστο δυνατό την πολύπλοκη αυτή σχέση.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: καρδιαγγειακά νοσήματα, κατάθλιψη, άγχος, δημόσια υγεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

“The sadness will last forever”

-Suicide note of Vincent Van Gogh (1853-1890)

Η δημοσία υγεία πλήττεται σε παγκόσμιο επίπεδο από δύο χρόνιες παθολογικές καταστάσεις: τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τις ψυχικές διαταραχές. [1] Η αλληλεπίδρασή τους είναι πολύ ισχυρή και ο συνδυασμός τους οδηγεί σε χειρότερη πρόγνωση για την υγεία και μεγαλύτερη έκπτωση στην ποιότητα της ζωής των ατόμων. [2] Με τα καρδιαγγειακά νοσήματα να ευθύνονται για περισσότερους από 17 εκατομμύρια θανάτους ετησίως και την καθημερινότητα τουλάχιστον 350 εκατομμυρίων ανθρώπων να καθορίζεται από την κατάθλιψη, η ανάγκη να διερευνηθεί σε βάθος η ακριβής σχέση μεταξύ των καρδιαγγειακών και ψυχικών νοσημάτων είναι περισσότερο επιτακτική από ποτέ άλλοτε στο παρελθόν. [3, 4]

Οι αγχώδεις διαταραχές συνυπάρχουν σε μεγάλο ποσοστό με την κατάθλιψη, δημιουργώντας ένα νοσολογικό σύμπλεγμα με ιδιαίτερες επιπτώσεις για την ανθρώπινη υγεία, και υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με την ύπαρξη μόνο μίας εκ των δύο διαταραχών.[5] Η κατάθλιψη αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου σε κατ' αρχάς υγιή άτομα, με την κλινικά διαγνωσμένη κατάθλιψη να αυξάνει τον κίνδυνο σχεδόν στο διπλάσιο σε σχέση με την καταθλιπτική διάθεση, υποδηλώνοντας μια γραμμική συσχέτιση.[6] Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και από πρόσφατη μετα-ανάλυση 30 προοπτικών επιδημιολογικών μελετών, σύμφωνα με την οποία, η κατάθλιψη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πράγματι το συνολικό αποτέλεσμα της μελέτης δεν τροποποιήθηκε όταν λήφθηκαν υπόψη βασικοί συγχυτικοί παράγοντες, όπως ο δείκτης μάζας σώματος, η υπέρταση, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, το κάπνισμα και η φυσική δραστηριότητα.[7] Επίσης, υπερδιπλάσιο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου εμφάνισαν νεαροί άντρες από τη Σουηδία, οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί με αγχώδεις διαταραχές.[8] Η εμφάνιση της κατάθλιψης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί ένα συχνό φαινόμενο.[9] Μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε μελέτες των τελευταίων 25 ετών μέχρι το 2011, συσχέτισε το φαινόμενο αυτό με αυξημένο κίνδυνο για θνησιμότητα εντός ενός έτους μετά από το έμφραγμα. Αν και είναι πιθανό η σοβαρότητα της καρδιακής νόσου να ευθύνεται για τα καταθλιπτικά συμπτώματα, η κατάθλιψη εξακολουθεί να συσχετίζεται με χειρότερη έκβαση της υγείας, ακόμη και ύστερα από προσαρμογή για τη σοβαρότητα της καρδιαγγειακής νόσου. Συνεπώς, η σχέση που συνδέει τα ψυχικά με τα καρδιαγγειακά νοσήματα φαίνεται να είναι αμφίδρομη.[10] Επιπλέον, μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία (AHA) υποστηρίζει πως η κατάθλιψη θα έπρεπε να συγκαταλέγεται στους παράγοντες κινδύνου για τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.[11]

Παρά την πληθώρα μελετών που επιβεβαιώνουν τη θετική συσχέτιση των ψυχικών διαταραχών με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα, ο ακριβής μηχανισμός που εξηγεί

αυτή τη σχέση δεν είναι πλήρως κατανοητός. Πιθανόν να υπάρχει ένα κοινό υπόβαθρο (βιολογικό, κοινωνικό), το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο για κατάθλιψη, αλλά και στεφανιαία νόσο. Οι ψυχικές διαταραχές μπορούν να επηρεάσουν την καρδιαγγειακή υγεία άμεσα ή/και πιο έμμεσα, ενισχύοντας κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν τελικά στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.[12]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ/ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πραγματοποιήθηκε εκτενής βιβλιογραφική ανασκόπηση σε εθνικές και διεθνείς μελέτες στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus, χρησιμοποιώντας ως λέξεις κλειδιά τις εξής αγγλικές λέξεις: CVD, coronary heart disease, myocardial infarction, mental disorders, depression, stress, anxiety, pathophysiological mechanisms, indirect associations. Επιλέχθηκαν μελέτες, στις οποίες παρατηρήθηκαν άμεσες ή έμμεσες συσχετίσεις μεταξύ κατάθλιψης ή/και άγχους με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Επιπλέον, συμπεριλήφθηκαν προτάσεις από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία (AHA) για καλύτερη διαχείριση των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο ή/και κατάθλιψη. Η γλώσσα δημοσίευσης των άρθρων ήταν στα αγγλικά. Ανασκοπήθηκαν άρθρα με χρονολογία δημοσίευσης από το Μάρτιο του 1991 έως και το Μάρτιο του 2016 και πιο συγκεκριμένα: 11 ανασκοπήσεις, 2 συστηματικές μετα-αναλύσεις και ανασκοπήσεις, 2 μετα-αναλύσεις, 3 προοπτικές μελέτες, 11 συγχρονικές μελέτες και μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΑΓΧΟΥΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ

Άξονας Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων και Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα

Όπως έχει φανεί από αρκετές μελέτες, τα άτομα που πάσχουν από κατάθλιψη παρουσιάζουν αυξημένη ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (άξονας ΥΥΕ). Η χρόνια υπερδιέγερσή του διαταράσσει τη λειτουργία του οδηγώντας σε αύξηση των επιπέδων της ορμόνης απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (Corticotropin Releasing Hormone-CRH). Παράλληλα το σύστημα ελέγχου που επιτυγχάνεται μέσω αρνητικής ανάδρασης εξασθενεί. Έτσι, η κορτιζόλη συνεχίζει να εκκρίνεται ακόμη και όταν γίνεται χορήγηση δεξαμεθαζόνης (γλυκοκορτικοειδές), γεγονός που εξηγεί την υπερκορτιζολαιμία που εμφανίζεται πολύ συχνά στην κατάθλιψη.[13] Επίσης, από μεταθανάτιες αναλύσεις έχει βρεθεί ότι τα καταθλιπτικά άτομα παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα mRNA της ορμόνης απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (CRH) στους παρακοιλιακούς νευρώνες του υποθαλάμου.[14] Οι νευρώνες αυτοί ρυθμίζουν τη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος διεγείροντάς το. Η υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αποτελεί κοινή εκδήλωση στα άτομα με κατάθλιψη και οδηγεί στην αυξημένη απελευθέρωση κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια. Η υπερέκκριση κατεχολαμινών επηρεάζει την καρδιά, τα αιμοφόρα αγγεία και τα αιμοπετάλια, με αποτέλεσμα οι καταθλιπτικοί ασθενείς συχνά να παρουσιάζουν υψηλότερη καρδιακή συχνότητα ηρεμίας και μειωμένη μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, υποδηλώνοντας τη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος.[15] Επιπλέον, η

δυσλειτουργία του άξονα ΥΥΕ και η υπερκορτιζολαιμία που συνοδεύει την κατάθλιψη σχετίζεται θετικά με μεταβολικές διαταραχές, όπως η παχυσαρκία, η υπέρταση, η φλεγμονή, η υπερχοληστερολαιμία, η υπερτριγλυκεριδαιμία και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, θέτοντας τους καταθλιπτικούς ασθενείς σε υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιαγγειακά νοσήματα.[16]

Μειωμένη Μεταβλητότητα Καρδιακού Ρυθμού

Η ομοιοστασία του καρδιαγγειακού συστήματος επιτυγχάνεται μέσω της εύρυθμης λειτουργίας του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Τα καταθλιπτικά άτομα εμφανίζουν συχνότερα μειωμένη μεταβλητότητα καρδιακού ρυθμού, η οποία αντανακλά τις διαταραχές σε επίπεδο συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Πιθανώς η κατάσταση αυτή να συνδέεται με την εμφάνιση αρρυθμιών και να ευθύνεται εν μέρει για την αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα των ασθενών που πάσχουν από καρδιαγγειακή νόσο και κατάθλιψη.[12]

Αιμοδυναμικές αλλαγές

Ο συνδυασμός της μειωμένης δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού και της υπερδιέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που παρατηρείται στην κατάθλιψη συνδέεται με επιβαρυντικές για την υγεία αιμοδυναμικές αλλαγές. Πράγματι οι καταθλιπτικοί ασθενείς λόγω της αυξημένης απελευθέρωσης κατεχολαμινών εμφανίζουν υψηλή αντίσταση στα αγγεία, χωρίς να συνοδεύεται απαραίτητα από αυξημένη μέση αρτηριακή πίεση. Αντιθέτως, σε ορισμένες περιπτώσεις οι καταθλιπτικοί ασθενείς έχουν χαμηλή μέση αρτηριακή πίεση σε συνθήκες ηρεμίας. Όμως, η χαμηλή αρτηριακή πίεση ηρεμίας οφείλεται στη μειωμένη καρδιακή παροχή των ασθενών με κατάθλιψη και υποδηλώνει την ύπαρξη αυξημένων αντιστάσεων στα αγγεία. Αυτή η παθολογική αλλαγή των αγγείων εκτός του ότι σχετίζεται με αύξηση της αρτηριακής πίεσης, μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή αιμάτωση της καρδιάς και τελικά σε αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας.[17] Ακόμη, έχει διατυπωθεί πως η υψηλή αντίσταση των αγγείων ίσως να οφείλεται στο αυξημένο ιξώδες του αίματος, εξαιτίας του μειωμένου όγκου πλάσματος που δημιουργεί το χρόνια στρες ή να είναι αποτέλεσμα της αυξημένης απελευθέρωσης κατεχολαμινών ή/και του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου που εκκρίνεται από τον κόλπο και τον υποθάλαμο.[18]

Ενδοθηλιακή Δυσλειτουργία

Η κατάθλιψη σχετίζεται θετικά με την ύπαρξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και μάλιστα πολλές φορές δεν υποχωρεί ακόμη και όταν λαμβάνεται η κατάλληλη αντικαταθλιπτική αγωγή. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, αλλά ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η κατάθλιψη την προκαλεί δεν είναι πλήρως κατανοητός. Παρ' όλα αυτά, φαίνεται πως εμπλέκονται αρκετοί παράγοντες, καθώς διαταράσσονται τα μονοπάτια που εξαρτώνται από το νιτρικό οξύ, από τον προερχόμενο από το ενδοθήλιο παράγοντα υπερ-πόλωσης και από προϊόντα της κυκλοοξυγενάσης.[19]

Μεταβολικές διαταραχές

Η κατάθλιψη συνδέεται με το μεταβολικό σύνδρομο με έναν αμφίδρομο τρόπο αυξάνοντας έτσι τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των καταθλιπτικών ασθενών. Από αποτελέσματα προοπτικών μελετών

φαίνεται ότι η κατάθλιψη αποτελεί προγνωστικό δείκτη για το μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο με τη σειρά του προβλέπει την εμφάνιση κατάθλιψης μακροπρόθεσμα. Μια πρόσφατη ανασκόπηση που διερεύνησε την αμφίδρομη αυτή σχέση ανέδειξε την ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και κοιλιακής παχυσαρκίας, χαμηλών επιπέδων λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (High Density Lipoprotein -HDL) και υπερτριγλυκεριδαίμιας. Από την άλλη, τα ευρήματα που συσχετίζουν την κατάθλιψη με την υπεργλυκαιμία και την υπέρταση δεν επιβεβαιώνονται από όλες τις μελέτες. Όταν η κατάθλιψη συνοδεύεται με κοιλιακή παχυσαρκία και διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ προκαλούνται περαιτέρω μεταβολικές διαταραχές, οι οποίες διατηρούν ή/και ενισχύουν τα καταθλιπτικά συμπτώματα, δημιουργώντας έτσι ένα φαύλο κύκλο.[20] Η κατανομή του σωματικού λίπους αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα που καθορίζει την καρδιαγγειακή υγεία και φαίνεται να επηρεάζεται από ορμόνες. Πιο συγκεκριμένα, τα γλυκοκορτικοειδή προάγουν την εναποθήκευση του λίπους ενδοσπλαχνικά. Πράγματι οι καταθλιπτικοί ασθενείς που έχουν υπερκορτιζολαιμία, λόγω της υπερδιέγερσης του άξονα ΥΥΕ, παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά ενδοσπλαχνικού λίπους και ινσουλινοαντίσταση.[21] Ο λευκός λιπώδης ιστός, ιδιαίτερα στην κοιλιακή περιοχή, έχει πολύ έντονη ενδοκρινική δραστηριότητα καθώς παράγει πληθώρα ορμονών και μορίων διαμεσολαβητών της φλεγμονής. Η φλεγμονώδης απόκριση του οργανισμού συμπεριλαμβάνει τη μείωση των επιπέδων HDL-C, διαταραχές στην αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης, καθώς και άλλες τροποποιήσεις στις λιποπρωτεΐνες, με σκοπό την αποτελεσματική αντιμετώπιση του ερεθίσματος που πυροδότησε τη φλεγμονή. Επιπλέον, ο λιπώδης ιστός εκφράζει υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών σε υψηλή συγκέντρωση. Στην υπερκορτιζολαιμία παρατηρείται αυξημένη σύνδεση της κορτιζόλης με τους υποδοχείς και η πρόσδεση αυτή παρεμποδίζει τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Έτσι, το αποθηκευμένο λίπος δεν μπορεί να κινητοποιηθεί και οι τριακυλογλυκερόλες συσσωρεύονται.[22] Ο διαταραγμένος μεταβολισμός των λιποειδών αντικατοπτρίζεται και μέσα από αποτελέσματα μελετών, οι οποίες υποστηρίζουν πως τόσο η κατάθλιψη, όσο και το χρόνια στρες σχετίζονται θετικά με αυξημένα επίπεδα τριακυλογλυκερολών, ολικής και «κακής» χοληστερόλης (Low Density Lipoprotein- LDL) και χαμηλά επίπεδα HDL-C.[23, 24] Οι διαταραχές που προκαλεί η κατάθλιψη δεν περιορίζονται μόνο στα λιποειδή, αλλά επηρεάζουν και το μεταβολισμό των υδατανθράκων. Έτσι, η συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II είναι κατά 60% και κατά 123% υψηλότερη σε άτομα που πάσχουν από μείζονα κατάθλιψη και γενικευμένη διαταραχή άγχους αντίστοιχα.[25] Οι παχύσαρκοι ασθενείς με κατάθλιψη παρουσιάζουν ινσουλινοαντίσταση, η οποία προκαλείται από φλεγμονώδη μόρια που ενεργοποιούν τον αναστολέα του συμπλέγματος της κινάσης $\text{kB}/\text{πυρηνικός}$ παράγοντας kB (NF-kb) και συνεπώς διατρέχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.[26]

Υπέρταση

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση επιδημιολογικών και προοπτικών μελετών ανέδειξε τη θετική συσχέτιση του χρόνιου άγχους με την υπέρταση. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων αλληλεπιδρούν οι ψυχικές διαταραχές με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης είναι σύνθετοι. Όπως προαναφέρθηκε, η κατάθλιψη και το χρόνια άγχος χαρακτηρίζονται από αυξημένη

ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και διαταραχές στον άξονα ΥΥΕ. Το υπερδιεγερμένο συμπαθητικό νευρικό σύστημα και η αυξημένη απελευθέρωση στεροειδών ορμονών λόγω της δυσλειτουργίας του άξονα ΥΥΕ οδηγούν σε κατακράτηση νατρίου και νερού, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την πίεση του αίματος. Επίσης, φαίνεται ότι το χρόνιο στρες επιδρά στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και πιο συγκεκριμένα αυξάνει τα επίπεδα του ενζύμου αγγειοτενσίνη II.[27]

Δραστικότητα αιμοπεταλίων & παράγοντες πήξης

Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς εμπλέκονται στη διαδικασία της θρόμβωσης. Η αυξημένη δραστικότητα και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων είναι πιθανό να αποτελεί μία από τις αιτίες για την αυξημένη θνησιμότητα που εμφανίζουν οι καταθλιπτικοί ασθενείς. Οι κατεχολαμίνες, οι οποίες απελευθερώνονται σε αυξημένες ποσότητες στην κατάθλιψη, συνδέονται με έναν υποδοχέα των αιμοπεταλίων (Alfa-2a). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοπλασματικού ασβεστίου, η οποία οδηγεί σε αποκοκκίωση των α και β κοκκίων. Η αποκοκκίωση των α κοκκίων επάγει την αυξημένη έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ενώ από τα β κοκκία απελευθερώνεται σεροτονίνη. Η αυξημένη απελευθέρωση σεροτονίνης από τα αιμοπετάλια οδηγεί στη συσσώρευσή τους και προκαλείται αγγειοσυστολή.[16] Επιπλέον, στους καταθλιπτικούς ασθενείς που πάσχουν από στεφανιαία νόσο παρατηρούνται υψηλά επίπεδα β-θρομβογλοβουλίνης που αποτελούν ένδειξη της αυξημένης δραστικότητας των αιμοπεταλίων και της δημιουργίας θρόμβων.[28] Η θρομβογένεση ρυθμίζεται από το ινωδογόνο που είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης και σημαντικός παράγοντας πήξης. Τα αποτελέσματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ έδειξαν την ύπαρξη μιας ανεξάρτητης θετικής σχέσης μεταξύ κατάθλιψης και επιπέδων ινωδογόνου. Υψηλά επίπεδα ινωδογόνου βρέθηκαν και σε άτομα που αισθάνονται κόπωση, ένα από τα κυριότερα συμπτώματα της κατάθλιψης. Τα άτομα με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία δεν έχουν αποτελεσματικούς αντιθρομβωτικούς μηχανισμούς και έτσι είναι πιο επιρρεπή στη θρόμβωση που μπορεί να προκληθεί από το άγχος.[29]

Φλεγμονή

Η φλεγμονή αποτελεί κοινό σημείο αναφοράς τόσο στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης όσο και στην κατάθλιψη. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων τα άτομα με κατάθλιψη παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα σε δείκτες φλεγμονής, όπως είναι η ιντερλευκίνη-6 (Interleukin-6, IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (Tumor Necrosis Factor, TNF-α) και ο διαλυτός υποδοχέας ιντερλευκίνης-2.[20]

Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες ενεργοποιούν τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης από τα ηπατοκύτταρα με κυρίαρχη τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reactive Protein, CRP), η οποία επάγει τη συστηματική φλεγμονώδη απόκριση. Πράγματι έχει βρεθεί πως η κατάθλιψη σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα CRP σε άντρες και γυναίκες, ανεξάρτητα από βασικούς συγγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, καπνιστικές και διατροφικές συνήθειες καθώς και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας. Επιπλέον, η αυξημένη απελευθέρωση κυτταροκινών λειτουργεί ως

στρεσογόνο ερέθισμα για τον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα να προκαλεί την υπερδραστηριότητα του άξονα ΥΥΕ και να ενισχύει την εξέλιξη της κατάθλιψης.[29]

Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος θεωρητικά σχετίζεται με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που διατρέχουν τα άτομα με κατάθλιψη. Παρ' όλα αυτά, φαίνεται πως η φλεγμονή που σχετίζεται με την κατάθλιψη δεν έχει τόσο καθοριστικό ρόλο στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης από μόνη της. Όπως προαναφέρθηκε, η κατάθλιψη σχετίζεται θετικά με την κοιλιακή παχυσαρκία, η οποία λόγω της αυξημένης έκκρισης προφλεγμονωδών κυτταροκινών αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου. Η φλεγμονή φαίνεται να δρα συνεργιστικά με το μεταβολικό σύνδρομο και η αλληλεπίδρασή τους θέτει τα άτομα με κατάθλιψη σε υψηλότερο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο.[16]

ΕΜΜΕΣΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΑΓΧΟΥΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ

Οι επιβαρυντικές επιδράσεις της κατάθλιψης και του χρόνιου άγχους στην υγεία δεν περιορίζονται μόνο στις παθοφυσιολογικές διαταραχές που προκαλούν στον οργανισμό. Τα ερευνητικά δεδομένα είναι έντονα και μαρτυρούν μια στενή σχέση μεταξύ της κατάθλιψης και ενός τρόπου ζωής που χαρακτηρίζεται από ανθυγιεινές συνήθειες και συμπεριφορές.[30] Παρά το γεγονός ότι η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή θνησιμότητα, οι καταθλιπτικοί ασθενείς με στεφανιαία νόσο παραμελούν την υγεία τους και εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά συμμόρφωσης στη θεραπευτική αγωγή τους σε σχέση με τους μη καταθλιπτικούς ασθενείς. Ενδεχομένως η κατάθλιψη να στερεί από τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο το κίνητρο να κάνουν μια συστηματική προσπάθεια για να βελτιώσουν την ποιότητα της ζωής τους, με αποτέλεσμα το 44% από αυτούς να μην ολοκληρώνουν τα προγράμματα αποκατάστασης. Επίσης, είναι πιθανό τα άτομα με κατάθλιψη να καθυστερούν να απευθυνθούν στους ειδικούς υγείας από τη στιγμή που οι πρώτες ενδείξεις της στεφανιαίας νόσου κάνουν την εμφάνισή τους.[28] Η τάση των ατόμων με κατάθλιψη να μην ακολουθούν τις συμβουλές που τους συστήνονται επιβεβαιώνεται και από τη μικρή πιθανότητα που έχουν να διακόψουν το κάπνισμα. Πολλές φορές αυτό οφείλεται στο φόβο που αισθάνονται πως εάν δεν καπνίζουν θα νιώθουν ακόμη χειρότερα. Επιπλέον, η κατάθλιψη σχετίζεται θετικά με το κάπνισμα και αυξάνει τις πιθανότητες για αποτυχημένη προσπάθεια για διακοπή του, ενώ τα άτομα με μείζονα κατάθλιψη εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά εξάρτησης από τη νικοτίνη. Όπως φαίνεται από αρκετές συγχρονικές μελέτες, η κατάχρηση, καθώς και η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ είναι πολύ πιο συχνή στα άτομα με κατάθλιψη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Μία ακόμα βασική συνιστώσα του τρόπου ζωής που επηρεάζεται από τις ψυχικές διαταραχές είναι η σωματική δραστηριότητα. Η έλλειψη ενέργειας και η χαμηλή κινητοποίηση που παρατηρείται στην κατάθλιψη οδηγεί σε ανεπαρκή φυσική δραστηριότητα. Τα χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας σχετίζονται με τη σειρά τους με καταθλιπτικά συμπτώματα και αυτό έχει ως συνέπεια τη δημιουργία και ανάπτυξη ενός φαύλου κύκλου που επιβαρύνει την υγεία. Πιθανώς η

υπερδραστηριότητα του άξονα ΥΥΕ που αποτελεί κοινή δυσλειτουργία στα άτομα με κατάθλιψη να συνδέεται με τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα.[32] Επιπλέον, οι καταθλιπτικοί ασθενείς έχουν την τάση να κάνουν ανθυγιεινές διατροφικές επιλογές, οι οποίες όταν συνδυάζονται με σωματική αδράνεια προωθούν την ανάπτυξη παχυσαρκίας και των επιπλοκών της.[20] Εάν παρατηρήσει κανείς τις ανεπιθύμητες για την υγεία συμπεριφορές που συνοδεύουν την κατάθλιψη, μπορεί να εντοπίσει αρκετές ομοιότητες με τον ανθυγιεινό τρόπο ζωής που εμφανίζουν τα άτομα χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου.[33-35]

Το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο συσχετίζεται με αυξημένα ποσοστά κατάθλιψης και χρόνιου άγχους. [36, 37] Έτσι, είναι πιθανό πως το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο ευθύνεται για την υιοθέτηση ανθυγιεινών συμπεριφορών και την εμφάνιση κατάθλιψης, με αποτέλεσμα να δημιουργείται μία αμφίδρομη σχέση, στην οποία η φτωχή ποιότητα του τρόπου ζωής ενισχύει τα καταθλιπτικά συμπτώματα και αντιστρόφως. Συνοψίζοντας, η επίδραση της κατάθλιψης στην αύξηση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά είναι ισχυρή και αυτό μπορεί να εξηγήσει εν μέρει τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και τη δυσμενέστερη πρόγνωση των καταθλιπτικών ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο υψηλός επιπολασμός της κατάθλιψης τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και στους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, μαρτυρά την ανάγκη για άμεση ευαισθητοποίηση και στρατηγικές ανίχνευσης της κατάθλιψης στον πληθυσμό. [39] Η έγκαιρη αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους μειώνει τον κίνδυνο συννοσηροτήτων και συσχετίζεται με καλύτερη έκβαση της καρδιαγγειακής νόσου. Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία (ΑΗΑ) έχει δημοσιεύσει συστάσεις που προάγουν την καλύτερη διαχείριση των ασθενών με στεφανιαία νόσο. Όπως δηλώνεται ρητά, η ανίχνευση των καταθλιπτικών ασθενών θα πρέπει να αποτελεί διαδικασία ρουτίνας στην καθημερινή κλινική πράξη. [39] Έχει φανεί πως ακόμη και δύο απλές ερωτήσεις (“Κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα έχετε νιώσει συχνά «πεσμένος», απελπισμένος ή καταθλιπτικός;” και “ Κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα έχετε νιώσει συχνά μικρό ενδιαφέρον για να κάνετε πράγματα και πως αντλείτε λίγη ευχαρίστηση από αυτά;”) είναι ικανές να βοηθήσουν στον εντοπισμό των καταθλιπτικών ασθενών από τους επαγγελματίες υγείας.[40] Σε περίπτωση που η ανίχνευση είναι θετική, θα πρέπει να απευθυνθούν σε κάποιον ειδικό ψυχικής υγείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ώστε να ελέγχεται η συμμόρφωση με τη θεραπευτική αγωγή που τους έχει δοθεί τόσο για την καρδιαγγειακή όσο και την ψυχική νόσο και επιπλέον να γίνεται τακτικός επανέλεγχος που θα αξιολογεί τις αλλαγές στον τρόπο ζωής των ασθενών. Τέλος, η ουσιαστική συνεργασία και επικοινωνία μεταξύ των επιστημόνων υγείας αποτελεί θεμέλιο λίθο για την προώθηση και την αποτελεσματική εφαρμογή των στρατηγικών πρόληψης και αντιμετώπισης της καρδιαγγειακής νόσου. [39]

Πίνακας. Στοιχεία των μελετών που ανασκοπήθηκαν στην παρούσα εργασία.				
Άμεση επίδραση της κατάθλιψης & του άγχους στον καρδιαγγειακό κίνδυνο				
Μελέτη	Έτος	Αριθμός δείγματος	Χαρακτηριστικά δείγματος	Ευρήματα
Raadsheer FC, et al [14]	1995	27	7 καταθλιπτικοί ασθενείς 10 ασθενείς με νόσο Αλτσχάιμερ 10 άτομα στην ομάδα ελέγχου	Αυξημένα επίπεδα mRNA για τον ορμόνη απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης (Corticotropin Releasing Hormone-CRH) στα καταθλιπτικά άτομα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου → η κατάθλιψη σχετίζεται με υπερδραστικότητα των νευρώνων που εκκρίνουν την CRH
Raadsheer FC, et al [38]	1994	16	6 καταθλιπτικοί ασθενείς 10 άτομα στην ομάδα ελέγχου	Ο αριθμός των νευρώνων του υποθαλάμου που εκφράζουν την CRH βρέθηκε 4 φορές υψηλότερος στα άτομα με κατάθλιψη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, όπως εκτιμήθηκε με ανοσοϊστοχημική μέθοδο
Hamer M, et al [17]	2007	55	55 άντρες και γυναίκες, μέσος όρος ηλικίας 23.4 ± 3 έτη	Τα άτομα με υψηλότερο σκορ στην κλίμακα κατάθλιψης Studies Depression Scale (CES-D) εμφάνισαν αυξημένο μέσο όρο στα επίπεδα νορεπινεφρίνης και διαστολικής πίεσης σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν χαμηλότερο σκορ. Από τους εθελοντές ζητήθηκε να αφηγηθούν γεγονότα της ζωής τους που τους είχαν προκαλέσει θυμό ή θλίψη και έπειτα ακολούθησαν 30 λεπτά για να αποφορτιστούν. Κατά τη διάρκεια της αποφόρτισης τα καταθλιπτικά άτομα είχαν υψηλά επίπεδα νορεπινεφρίνης, ενώ η αφήγηση γεγονότων που τους προκάλεσαν θυμό ήταν ικανή να αυξήσει αμέσως τα επίπεδα νορεπινεφρίνης, υποδηλώνοντας αυξημένη ενεργοποίηση του κεντρικού αδρενεργικού

				συστήματος από αρνητικά συναισθήματα
Greenstein AS, et al [19]	2010	31	16 ασθενείς με κατάθλιψη «μεγάλης ηλικίας», μέσος όρος ηλικίας 71.8±4.0 έτη 15 άτομα στην ομάδα ελέγχου, μέσος όρος ηλικίας 72.1±5.9 έτη	Καταθλιπτικοί ασθενείς: υπερτροφία αρτηριακού τοιχώματος λόγω αυξημένου πάχους του μέσω χιτώνα και σημαντικά μειωμένη αγγειοδιαστολή ύστερα από χορήγηση ακετυλοχολίνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου
Weber-Hamann B, et al [21]	2002	45	22 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κατάθλιψη 23 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς κατάθλιψη	Οι καταθλιπτικές γυναίκες εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά ενδοσπλαχνικού λίπους, καθώς επίσης υψηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης μετά από δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη σε σχέση με τις μη καταθλιπτικές γυναίκες
Sevincok L, et al [24]	2001	117	40 ασθενείς με γενικευμένη αγχώδη διαταραχή και μείζονα κατάθλιψη 27 ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη 26 ασθενείς με γενικευμένη αγχώδη διαταραχή 24 υγιή άτομα στην ομάδα ελέγχου	Ασθενείς με γενικευμένη αγχώδη διαταραχή και μείζονα κατάθλιψη: υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (Low Density Lipoprotein Cholesterol –LDL-C) και χαμηλότερα επίπεδα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (High Density Lipoprotein Cholesterol- HDL-C) σε σχέση με τους υγιείς και τους ασθενείς που είχαν μόνο γενικευμένη αγχώδη διαταραχή ή μόνο μείζονα κατάθλιψη
Fisher L, et al [25]	2008	506	506 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, ηλικία 21-75 ετών	Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II: 60% και 123% υψηλότερη πιθανότητα για μείζονα κατάθλιψη και γενικευμένη αγχώδη διαταραχή αντίστοιχα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) εμφάνισε θετική συσχέτιση με

				τα καταθλιπτικά συναισθήματα
Pan Y, et al [27]	2015	231.535	Μετα-ανάλυση: 13 επιδημιολογικές μελέτες (151.389 εθελοντές) και 8 προοπτικές μελέτες (80.146 εθελοντές)	Επιδημιολογικές μελέτες: θετική συσχέτιση χρόνιου άγχους με υπέρταση (OR 1.18, 95% CI 1.02–1.37) Προοπτικές μελέτες: το χρόνιο άγχος αυξάνει τον κίνδυνο για υπέρταση (HR 1.55 ,95% CI 1.24–1.94)
Demosthenes B. Panagiotakos, et al [29]	2004	853	453 άντρες, ηλικία 19-89 ετών και 400 γυναίκες, ηλικία 18-84 ετών χωρίς στεφανιαία νόσο	Η κατάθλιψη συσχετίστηκε θετικά με δείκτες φλεγμονής (C αντιδρώσα πρωτεΐνη, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων) και παράγοντες πήξης (ινωδογόνο) και στα δύο φύλα
Έμμεση επίδραση της κατάθλιψης & του άγχους στον καρδιαγγειακό κίνδυνο				
Μελέτη	Έτος	Αριθμός δείγματος	Χαρακτηριστικά δείγματος	Ευρήματα
Piwoński J, et al [32]	2010	13.545	6392 άντρες και 7153 γυναίκες, ηλικίας 20-74 ετών	Σε σύγκριση με τους υγιείς, οι εθελοντές με καταθλιπτικά συμπτώματα είχαν περισσότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά (παχυσαρκία, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, υπερλιπιδαιμία), ήταν χαμηλότερου κοινωνικοοικονομικού επιπέδου και χαρακτηρίζονταν από πιο ανθυγιεινό τρόπο ζωής. Η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και το κάπνισμα εμφάνισε στατιστικά σημαντική και ανεξάρτητη σχέση με τα καταθλιπτικά

				συμπτώματα και στα δύο φύλα, ενώ η τακτική κατανάλωση αλκοόλ (>3 φορές την εβδομάδα) μόνο στις γυναίκες
Yannis Manios, et al [33]	2005	3042	1514 άντρες, ηλικίας 18-87 ετών 1528 γυναίκες, ηλικίας 18-89 ετών	Οι γυναίκες και οι άντρες υψηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας σε σχέση με όσους είχαν χαμηλό ή μέτριο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Τα αποτελέσματα αυτά οφείλονταν σε διαφορές του τρόπου ζωής (επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και διατροφικές συνήθειες-ενεργειακή πρόσληψη)
Panagiotakos DB, et al [34]	2008	3042	1528 άντρες, ηλικίας 18-87 ετών 1514 γυναίκες, ηλικίας 18-89 ετών	Τα άτομα χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας, υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, καθώς επίσης χαμηλότερα επίπεδα συμμόρφωσης με τη μεσογειακή διατροφή σε σύγκριση με άτομα υψηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Charlson FJ, Moran AE, Freedman G, Norman RE, Stapelberg NJ, Baxter AJ, Vos T, Whiteford HA. The contribution of major depression to the global burden of ischemic heart disease: a comparative risk assessment. *BMC Med.* 2013 Nov 26;11:250.
2. Baumeister H, Balke K, [Härter](#) M. Psychiatric and somatic comorbidities are negatively associated with quality of life in physically ill patients. *J Clin Epidemiol* (2005) 58:1090–100.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Jan 26;133(4):447-54.
4. Worldwide Health Organization. Depression. Fact sheet. Review April 2016.
5. Phillips AC, Batty GD, Gale CR, Deary IJ, Osborn D, MacIntyre K, Carroll D. Generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and their comorbidity as predictors of all-cause and cardiovascular mortality: the Vietnam experience study. *Psychosom Med.* 2009 May;71(4):395-403.
6. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2002 Jul;23(1):51-61.
7. Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X, Wang Y, Xu X, Yin X, Deng J, Li L, Cao S, Lu Z. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry.* 2014 Dec 24;14:371.
8. Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 29;56(1):31-7.
9. Thombs BD, Bass EB, Ford DE, Stewart KJ, Tsilidis KK, Patel U, Fauerbach JA, Bush DE and Ziegelstein RC. Prevalence of Depression in Survivors of Acute Myocardial Infarction. *JGIM.* 2006 January; 21(1):30-38
10. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011 May-Jun;33(3):203-16.
11. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Smith NF, Freedland KE, Jaffe AS, Leifheit-Limson EC, Sheps DS, Vaccarino V, Wulsin L. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2014 Mar 25;129(12):1350-69.

12. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Jul;55(7):580-92.
13. Tsigos C, Kyrrou I, Kassi E, Chrousos G. Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2016 Mar 10.
14. Raadsheer FC, Heerikhuize JJ, Lucassen PJ, Hoogendijk WJ, Tilders FJ, Swaab DF. Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in the paraventricular nucleus of patients with Alzheimer's disease and depression. *Am J Psychiatry*. 1995 Sep;152(9):1372-6.
15. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2005 May-Jun;67 Suppl 1:S29-33.
16. Kyrrou I, Tsigos C. Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism. *Curr Opin Pharmacol*. 2009 Dec;9(6):787-93.
17. Hamer M, Tanaka G, Okamura H, Tsuda A, Steptoe A. The effects of depressive symptoms on cardiovascular and catecholamine responses to the induction of depressive mood. *Biol Psychol*. 2007 Jan;74(1):20-5.
18. Lippi G, Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M. Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Apr;35(3):325-36.
19. Greenstein AS, Paranthaman R, Burns A, Jackson A, Malik RA, Baldwin RC, Heagerty AM. Cerebrovascular damage in late-life depression is associated with structural and functional abnormalities of subcutaneous small arteries. *Hypertension*. 2010 Oct;56(4):734-40.
20. Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F and Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med*. 2013 May 15;11:129..
21. Weber-Hamann B, Hentschel F, Kniest A, Deuschle M, Colla M, Lederbogen F, Heuser I. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med*. 2002 Mar-Apr;64(2):274-7.
22. Esteve E, Ricart W, Fernandez-Real JM. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism. *Clin Nutr*. 2005 Feb;24(1):16-31.
23. Hiles SA, Révész D, Lamers F, Giltay E, Penninx BW. Bidirectional prospective associations of metabolic syndrome components with depression, anxiety and antidepressant use. *Depress Anxiety*. 2016 Apr 27.
24. Sevincok L, Buyukozturk A, Dereboy F. Serum lipid concentrations in patients with comorbid generalized anxiety disorder and major depressive disorder. *Can J Psychiatry*. 2001 Feb;46(1):68-71.
25. Gonzalez JS, Fisher L and Polonsky WH. Depression in Diabetes: Have We Been Missing Something Important? *Diabetes Care*. 2011 Jan; 34(1): 236–239.
26. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 2012 Mar 6;18(3):363-74.

27. Pan Y, Cai W, Cheng Q, Dong W, An T and Yan J. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Apr 22;11:1121-30.
28. Dhar AK, Barton DA. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry*. 2016 Mar 21;7:33.
29. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohooou C, Tsetsekou E, Papageorgiou C, Christodoulou G, Stefanadis C. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *Eur Heart J*. 2004 Mar;25(6):492-9.
30. Bonnet F, Irving K, Terra JL, Nony P, Berthezène F, Moulin P. Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2005 Feb;178(2):339-44.
31. Smith PJ, Blumenthal JA. [Psychiatric and behavioral aspects of cardiovascular disease: epidemiology, mechanisms, and treatment]. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Oct;64(10):924-33.
32. Piwonski J, Piwonska A, Sygnowska E. Do depressive symptoms adversely affect the lifestyle? Results of the WOBASZ study. *Kardiol Pol*. 2010 Aug;68(8):912-8 .
33. Manios Y, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Polychronopoulos E, Stefanadis C. Implication of socio-economic status on the prevalence of overweight and obesity in Greek adults: the ATTICA study. *Health Policy*. 2005 Oct;74(2):224-32.
34. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohooou C, Vlismas K, Skoumas Y, Palliou K, Stefanadis C. Dietary habits mediate the relationship between socio-economic status and CVD factors among healthy adults: the ATTICA study. *Public Health Nutr*. 2008 Dec;11(12):1342-9.
35. Pampel FC, Krueger PM, Denney JT. Socioeconomic Disparities in Health Behaviors. *Annu Rev Sociol*. 2010 Aug;36:349-370.
36. Murphy JM, Olivier DC, Monson RR, Sobol AM, Federman EB, Leighton AH. Depression and anxiety in relation to social status. A prospective epidemiologic study. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Mar;48(3):223-9.
37. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Tsetsekou E, Chrysohooou C, Kinlaw M, Papageorgiou C, Soldatos C, Stefanadis C. Anxiety and socio-economic status among healthy adults: the ATTICA study. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2007 Oct-Dec;16(4):356-62.
38. Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, Tilders FJ, Swaab DF. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology*. 1994 Oct;60(4):436-44.
39. Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, Mark DB, Sheps DS, Taylor CB, Froelicher ES. AHA science advisory. Depression and coronary heart disease. Recommendations for screening, referral, and treatment. A science advisory from the American Heart Association Prevention Committee to the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and

Interdisciplinary Council on Quality of Care Outcomes Research. Endorsed by the American Psychiatric Association. *Prog Cardiovasc Nurs*. 2009 Mar;24(1):19-26.

40. Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky MA, Liu H, Browner WS, and Whooley MA. Depressive Symptoms and Health-Related Quality of Life: The Heart and Soul Study. *JAMA*. 2003 July 9; 290(2): 215–221.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνηθεί εάν η κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, καθώς επίσης και ξεχωριστά ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων μπορεί να επηρεάσει τον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο σε άτομα που εμφανίζουν διαφορετικά επίπεδα καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Η σημασία των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην καρδιαγγειακή νόσο και την κατάθλιψη αποτελεί ερευνητικό αντικείμενο με ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής έρχονται να συμπληρώσουν ένα ακόμη κομμάτι σε αυτό το περίπλοκο «παζλ» που έχει απασχολήσει έντονα την επιστημονική κοινότητα. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε πως δεν υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πολυακόρεστων, καθώς επίσης και ξεχωριστά ω-6 και ω-3 λιπαρών οξέων και της 10-ετούς καρδιαγγειακής επίπτωσης στους συμμετέχοντες της μελέτης ανεξάρτητα από τα επίπεδα καταθλιπτικής συμπτωματολογίας που είχαν.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την παρούσα μελέτη έρχονται σε συμφωνία με αρκετές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις (Giles et al., 2013, Appleton KM et al., 2015, Al-Khudairy L et al., 2015, Mozaffarian D et al., 2011, Kotwal S et al., 2012), οι οποίες επιχείρησαν να ξεκαθαρίσουν τον πραγματικό ρόλο των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε κάποια από τις δύο χρόνιες παθολογικές καταστάσεις, την καρδιαγγειακή νόσο ή την κατάθλιψη. Μία μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, κατά την οποία έλαβε χώρα αυξημένη πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων από ασθενείς με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο, έδειξε πως δεν υπήρχε κάποιο όφελος στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα, παρά μόνο η τάση για μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας. (Sanders TA et al., 2014) Επιπροσθέτως, υπάρχουν ενδείξεις από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που υποστηρίζουν πως δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίπτωση των σκληρών καταληκτικών σημείων της καρδιαγγειακής νόσου, καθώς επίσης και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας όταν συνέκριναν τις ομάδες που έλαβαν συμπλήρωμα με ω-3 λιπαρά οξέα με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου (placebo). (Rauch B et al., 2010, Kromhout D et al., 2010, Bosch J et al., 2012)

Η πλειοψηφία των αποτελεσμάτων που προέρχονται από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες μελέτησαν το ρόλο των ω-3 λιπαρών οξέων στην κατάθλιψη, χωρίζονται

σε δύο κύριες κατηγορίες και είτε υποστηρίζουν την ύπαρξη κάποιας προστατευτικής επίδρασης ή πως δεν υπάρχει καμία επίδραση από την πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη βιβλιογραφία έχουν διατυπωθεί αρκετοί προβληματισμοί σχετικά με την αποτελεσματικότητα της τυφλοποίησης στις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, λόγω της χαρακτηριστικής μυρωδιάς των ω-3 λιπαρών οξέων. (Giles GE et al., 2013) Επίσης, όπως αναφέρεται χαρακτηριστικά σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, τα προηγούμενα χρόνια φαίνεται να επικρατούσε έντονα το φαινόμενο που ονομάζεται «σφάλμα δημοσίευσης» (publication bias), διαστρεβλώνοντας ως ένα βαθμό την αληθινή σχέση που συνδέει τα ω-3 λιπαρά οξέα με την κατάθλιψη. (Appleton KM et al., 2015)

Ένα ακόμη ενδιαφέρον αποτέλεσμα της παρούσας διατριβής ήταν ο μειωμένος καρδιαγγειακός κίνδυνος που παρατηρήθηκε από την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων μόνο σε όσα άτομα απείχαν από τη Μεσογειακή Δίαιτα. Το εύρημα αυτό, εάν επιβεβαιωθεί και από περισσότερες, καλά σχεδιασμένες μελέτες, θα μπορούσε να αξιοποιηθεί ως πιθανός διατροφικός στόχος για όσους δεν ακολουθούν ένα υγιεινό πρότυπο διατροφής. Από την άλλη, ορισμένοι ερευνητές αποδίδουν την έλλειψη προστατευτικής επίδρασης από την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων στο Δυτικό τρόπο ζωής που κυριαρχεί. Πιο συγκεκριμένα, είναι πιθανό να υπερτερούν οι δυσμενείς επιπτώσεις από την υπέρμετρη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων έναντι του πιθανού οφέλους που θα μπορούσε να έχει η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων. (Walz CP et al., 2016) Άλλωστε, οφείλουμε πάντοτε να συνεκτιμάμε το γεγονός, ότι η διατροφή των ανθρώπων χαρακτηρίζεται από μία ποικιλία τροφίμων, τα οποία αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και ασκούν τις επιδράσεις τους στις λειτουργίες του οργανισμού συνεργιστικά. (Newby PK et al., 2004)

Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί, μέσω των οποίων, τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι πιθανό να προστατεύουν έναντι της καρδιαγγειακής νόσου, αλλά και της κατάθλιψης, είναι αρκετοί και με ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Αναλυτικότερα, τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν μελετηθεί εκτενώς για την αντιφλεγμονώδη δράση τους (Kalogeropoulos N et al., 2010), το ρόλο τους στη νευροδιαβίβαση, τη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (YYE) (Grosso G et al., 2014), την υποτριγλυκεριδαιμική δράση τους (Harris WS et al., 2006, Adkins Y et al., 2010) και τις επιδράσεις τους στη γονιδιακή έκφραση (Grossfield A et al., 2006). Παρ' όλα αυτά, οφείλει να τονιστεί και να διευκρινιστεί, ότι οι μεταβολές σε δείκτες βιολογικής λειτουργίας δε «μεταφράζονται» απαραίτητα και με αντίστοιχες επιδράσεις στα τελικά σημεία που μας ενδιαφέρουν. Ως εκ τούτου, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων από μελέτες που έχουν διερευνήσει

την κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε σχέση με την καρδιαγγειακή νόσο και την κατάθλιψη προϋποθέτει προσοχή και κριτική σκέψη, ώστε να αποφεύγεται η υπέρμετρη ανάλυση των βιολογικών επιδράσεων όταν αυτές στερούνται κλινικής σημασίας.

5.1 Περιορισμοί

Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ αποτελεί την πρώτη προοπτική μελέτη παρατήρησης με δείγμα αντιπροσωπευτικό του ελληνικού πληθυσμού που εξέτασε καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και είχε δεκαετή περίοδο παρακολούθησης. Όπως και κάθε μελέτη, έτσι και η συγκεκριμένη χαρακτηρίζεται από ορισμένους περιορισμούς που οφείλουν να συζητηθούν. Η αξιολόγηση των επιπέδων καταθλιπτικής συμπτωματολογίας πραγματοποιήθηκε με τη χρήση κλίμακας αυτό-αξιολόγησης (Zung Self-Rating Depression Scale, ZDRS), η οποία δεν μπορεί να αντικαταστήσει μια λεπτομερή, κλινική αξιολόγηση. Παρ' όλα αυτά, η κλίμακα ZDRS, η οποία χρησιμοποιήθηκε στη μεταφρασμένη εκδοχή της στην ελληνική γλώσσα, έχει εγκριθεί για την εγκυρότητα και την καταλληλότητά της για την ανίχνευση της κατάθλιψης στον ελληνικό πληθυσμό. Επίσης, η κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων θεωρήθηκε ότι παρέμεινε η ίδια κατά τη χρονική περίοδο που μεσολάβησε μέχρι το 10-ετή επανέλεγχο, γεγονός που μπορεί να επηρέασε τα αποτελέσματα της μελέτης ως ένα βαθμό. Όμως, ο μεθοδολογικός σχεδιασμός της μελέτης και ο προοπτικός χαρακτήρας της, μας δίνει τη δυνατότητα να μελετήσουμε την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και της 10-ετούς επίπτωσης της καρδιαγγειακής νόσου.

5.2 Συμπεράσματα

Λαμβάνοντας υπόψη όλα όσα προαναφέρθηκαν, τα συμπεράσματα της παρούσας διατριβής μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμη γνώση στα πλαίσια της κλινικής πράξης, καθώς επίσης να αποτελέσουν την αφορμή για την πραγματοποίηση νέων, καλά σχεδιασμένων μελετών.

Η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και της καρδιαγγειακής νόσου μας υπενθυμίζει τον πολυπαραγοντικό χαρακτήρα της διατροφής. Πράγματι, η μελέτη της διατροφής αποτελεί ένα ερευνητικό αντικείμενο που «κρύβει» πολλές δυσκολίες, καθώς επηρεάζεται από μια πληθώρα παραγόντων, οι οποίοι συχνά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και με τη σειρά τους, επηρεάζουν την υγεία του ανθρώπου. Έτσι, η προσέγγιση της διατροφής σφαιρικά φαίνεται να υπερέχει σε σύγκριση με τη μελέτη μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών και να αποκαλύπτει μεγαλύτερο κομμάτι της αληθινής

σχέσης που συνδέει τη διατροφή με την υγεία. Μάλιστα, τα τελευταία χρόνια οι συστάσεις από διεθνείς οργανισμούς υγείας επικεντρώνονται περισσότερο στην προώθηση υγιεινών διατροφικών προτύπων, με την Αμερικανική Καρδιολογική Ένωση (American Heart Association, AHA) να ακολουθεί αυτή τη φιλοσοφία. Πιο συγκεκριμένα, στις συστάσεις της Αμερικανικής Καρδιολογικής Ένωσης (AHA) τονίζεται η σημασία υιοθέτησης ενός καρδιοπροστατευτικού διατροφικού προτύπου, στα πλαίσια του οποίου, συστήνεται η κατανάλωση ψαριού –ιδιαίτερα λιπαρού- τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα. (Lichtenstein AH et al., 2006) Επιπλέον, φαίνεται ότι η αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχει καρδιοπροστατευτική δράση (Qin LQ et al., 2015) και μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο διατροφικό στόχο στην κλινική πράξη.

ΓΕΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- A. Sherwood, A. L. Hinderliter, L. L. Watkins, R. A. Waugh, and J. A. Blumenthal, Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology, *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 16;46(4):656-9.
- Adibhatla RM, Hatcher JF. Altered lipid metabolism in brain injury and disorders. *Subcell Biochem*. 2008;49:241-68.
- Adkins Y, Kelley DS. Mechanisms underlying the cardioprotective effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem*. 2010 Sep;21(9):781-92.
- Akbaraly TN, Brunner EJ, Ferrie JE, Marmot MG, Kivimaki M, Singh-Manoux A. Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *Br J Psychiatry*. 2009 Nov;195(5):408-13.
- Al-Khudairy L, Hartley L, Clar C, et al. Omega 6 fatty acids for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 16;(11):CD011094.
- American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein AH, Appel LJ, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):82-96.
- Ander BP, Dupasquier CM, Prociuk MA, Pierce GN. Polyunsaturated fatty acids and their effects on cardiovascular disease. *Exp Clin Cardiol*. 2003 Winter;8(4):164-72.
- Anonymous. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association. *Circulation*. 1999 Sep 7;100(10):1132-3.
- Appelman Y, van Rijn BB, Ten Haaf ME, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 2015 Jul;241(1):211-8.
- Appleton KM, Sallis HM, Perry R, et al. Omega-3 fatty acids for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 5;(11):CD004692.
- Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, Alter DA. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in

- adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 20;162(2):123-32.
- Bonnet F, Irving K, Terra JL, Nony P, Berthezène F, Moulin P. Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2005 Feb;178(2):339-44
- Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, Maggiono AP, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012 Jul 26;367(4):309-18.
- Bountziouka V, Polychronopoulos E, Zeimbekis A, et al. Long-term fish intake is associated with less severe depressive symptoms among elderly men and women: the MEDIS (MEDiterranean Islands Elderly) epidemiological study. *J Aging Health.* 2009 Sep;21(6):864-80.
- C. Shelton R, H. Miller A. Inflammation in depression: is adiposity a cause? *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2011;13(1):41-53.
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med.* 2005 May-Jun;67 Suppl 1:S29-33.
- Chalon S, Delion-Vancassel S, Belzung C, Guilloteau D, Leguisquet AM, Besnard JC, Durand G. Dietary fish oil affects monoaminergic neurotransmission and behavior in rats. *J Nutr.* 1998 Dec;128(12):2512-9.
- Charlson FJ, Moran AE, Freedman G, Norman RE, Stapelberg NJ, Baxter AJ, Vos T, Whiteford HA. The contribution of major depression to the global burden of ischemic heart disease: a comparative risk assessment. *BMC Med.* 2013 Nov 26;11:250.
- Chen VM. Tissue factor de-encryption, thrombus formation, and thiol-disulfide exchange. *Semin Thromb Hemost.* 2013 Feb;39(1):40-7.
- Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992;267:1244-1252.
- Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009, 5(7):374-81.
- Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jul 7;44(1):152-8.

- Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Apr;10(4):219-30.
- Delion S, Chalon S, Hérault J, Guilloteau D, Besnard JC, Durand G. Chronic dietary alpha-linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J Nutr*. 1994 Dec;124(12):2466-76.
- Dhar AK, Barton DA. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry*. 2016 Mar 21;7:33.
- DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*. 2000 Jul 24;160(14):2101-7.
- Economou M, Madianos M, Peppou LE, Patelakis A, Stefanis CN. Major depression in the era of economic crisis: a replication of a cross-sectional study across Greece. *J Affect Disord*. 2013 Mar 5;145(3):308-14.
- Eurostat Etatistics Explained. Cardiovascular diseases statistics. 2015 October. (http://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php/Cardiovascular_diseases_statistics, assessed 10 October 2016)
- Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella LF, Rezzani R. Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention. *Biomed Res Int*. 2014;2014:801896.
- Fountoulakis KN, Iacovides A, Samolis S, et al. Reliability, validity and psychometric properties of the Greek translation of the Zung Depression Rating Scale. *BMC Psychiatry* 2001; 1: 6.
- Gikas A, Lambadiari V, Sotiropoulos A, Panagiotakos D, Pappas S. Prevalence of Major Cardiovascular Risk Factors and Coronary Heart Disease in a Sample of Greek Adults: The Saronikos Study. *Open Cardiovasc Med J*. 2016 May 24;10:69-80.
- Giles GE, Mahoney CR, Kanarek RB. Omega-3 fatty acids influence mood in healthy and depressed individuals. *Nutr Rev*. 2013 Nov;71(11):727-41.
- Grossfield A, Feller SE, Pitman MC. A role for direct interactions in the modulation of rhodopsin by omega-3 polyunsaturated lipids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Mar 28;103(13):4888-93.

- Grosso G, Galvano F, Marventano S, et al. Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:313570.
- Grosso G, Micek A, Marventano S, Castellano S, Mistretta A, Pajak A, Galvano F. Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord*. 2016 Nov 15;205:269-281.
- Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*. 2014 Jun 1;35(21):1365-72.
- Harris WS, Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol*. 2006 Aug;17(4):387-93.
- Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry*. 2010 Oct;9(3):155-61.
- Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet*. 1998 Apr 18;351(9110):1213.
- Jump DB. N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr Opin Lipidol*. 2008 Jun;19(3):242-7.
- Kalogeropoulou N, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoschoou C, Rousinou G, Toutouza M, Stefanadis C. Unsaturated fatty acids are inversely associated and n-6/n-3 ratios are positively related to inflammation and coagulation markers in plasma of apparently healthy adults. *Clin Chim Acta*. 2010 Apr 2;411(7-8):584-91.
- Kannel W.B., McGee D.L., Gordon T. A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976, 38:46-51.
- Katsouyanni K, Rimm EB, Gnardellis C, Trichopoulos D, Polychronopoulos E, Trichopoulou A. Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers. *Int J Epidemiol*. 1997; 26: S118-27.
- Kerver JM, Yang EJ, Bianchi L, Song WO. Dietary patterns associated with risk factors for cardiovascular disease in healthy US adults. *Am J Clin Nutr*. 2003 Dec;78(6):1103-10.
- Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:325-80.

- Konttinen H, Männistö S, Sarlio-Lähteenkorva S, Silventoinen K, Haukkala A. Emotional eating, depressive symptoms and self-reported food consumption. A population-based study. *Appetite*. 2010 Jun;54(3):473-9.
- Kotwal S, Jun M, Sullivan D, et al. Omega 3 Fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Nov;5(6):808-18.
- Krehl WA. The role of nutrition in maintaining health and preventing disease. *Health Values*. 1983 Mar-Apr;7(2):9-13.
- Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010 Nov 18;363(21):2015-26.
- [Lina Badimon](#), [Rosa Suades](#), [Eduardo Fuentes](#), [Iván Palomo](#),³ and [Teresa Padró](#). Role of Platelet-Derived Microvesicles As Crosstalk Mediators in Atherothrombosis and Future Pharmacology Targets: A Link between Inflammation, Atherosclerosis, and Thrombosis. [Front Pharmacol](#). 2016; 7: 293.
- Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J Affect Disord*. 2013 May 15;148(1):12-27.
- Maes M, Christophe A, Bosmans E, Lin A, Neels H. In humans, serum polyunsaturated fatty acid levels predict the response of proinflammatory cytokines to psychologic stress. *Biol Psychiatry*. 2000 May 15;47(10):910-20.
- Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, Bisogni V, Rossi GP, Calò LA. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:714653.
- Mann JJ, Malone KM. Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry*. 1997 Jan 15;41(2):162-71.
- Marchioli R, Levantesi G, Silletta MG, Barlera S, Bernardinangeli M, Carbonieri E, Cosmi F, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Maggioni AP, Moretti L, Nicolosi GL, Porcu M, Rossi MG, Tognoni G, Tavazzi L; GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in patients with heart failure: results of the GISSI-HF trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009 Jul;7(7):735-48.

- McGuire S. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, January 2011.
- Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014 Mar;34(3):509-15.
- Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, Koeter MW, Ruhé HG, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2016 Mar 15;6:e756.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Jan 26;133(4):e38-60.
- Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006 Oct 18;296(15):1885-99.
- Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Nov 8;58(20):2047-67.
- Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1990 Oct;120(4):963-9.
- Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care.* 2013 Mar;40(1):195-211.
- Nemeroff CB, Musselman DL. Are platelets the link between depression and ischemic heart disease? *Am Heart J.* 2000 Oct;140(4 Suppl):57-62.
- Newby PK, Tucker KL. Empirically derived eating patterns using factor or cluster analysis: a review. *Nutr Rev.* 2004 May;62(5):177-203.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M, Leal J, Luego-Fernandez R, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics. 4th edition. European Society of Cardiology, 2012

- Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, Hu FB. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1171-80.
- Pan Y, Cai W, Cheng Q, Dong W, An T and Yan J. Association between anxiety and hypertension: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Apr 22;11:1121-30.
- Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Pitsavos C, Tzioumis K, Papaioannou I, Stefanadis C, Toutouzias P. The association of Mediterranean diet with lower risk of acute coronary syndromes in hypertensive subjects. *Int J Cardiol*. 2002 Feb;82(2):141-7.
- Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Chrysoshoou C, Metaxa V, Georgiopoulos GA, Kalogeropoulou K, Tousoulis D, Stefanadis C; ATTICA Study group. Ten-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: the ATTICA Study. *Int J Cardiol*. 2015 Feb 1;180:178-84.
- Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Chrysoshoou C, Skoumas I, Pitaraki E, Georgiopoulos GA, Ntertimani M, Christou A, Stefanadis C. Exploring the path of Mediterranean diet on 10-year incidence of cardiovascular disease: the ATTICA study (2002-2012). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Mar;25(3):327-35.
- Panagiotakos DB, Mamplekou E, Pitsavos C, et al. Fatty acids intake and depressive symptomatology in a Greek sample: an epidemiological analysis. *J Am Coll Nutr*. 2010 Dec;29(6):586-94.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med*. 2007 Apr;44(4):335-40.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, Skoumas I, Stefanadis C. Prevalence and five-year incidence (2001-2006) of cardiovascular disease risk factors in a Greek sample: the ATTICA study. *Hellenic J Cardiol*. 2009 Sep-Oct;50(5):388-95.

- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, Skoumas I, Stefanadis C. Prevalence and five-year incidence (2001-2006) of cardiovascular disease risk factors in a Greek sample: the ATTICA study. *Hellenic J Cardiol*. 2009; 50:388-95.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006; 16:559-68.
- Papathanasiou, G., et al., Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. *Hellenic J Cardiol*. 2009; 50(4):283-294.
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, et al. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 2003; 3: 32.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 May;26(5):968-76.
- Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013 Oct;74(4):580-91.
- Qin LQ, Xu JY, Han SF, Zhang ZL, Zhao YY, Szeto IM. Dairy consumption and risk of cardiovascular disease: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015;24(1):90-100.
- Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J; OMEGA Study Group. J; OMEGA Study Group. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation*. 2010 Nov 23;122(21):2152-9.
- Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges, Rienks J, Dobson AJ, Mishra GD. Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: results from a large community-based prospective study. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Jan;67(1):75-82.

- Sacks FM, Campos H. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and cardiovascular disease: time to widen our view of the mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):398-400.
- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003 Jun 10;107(22):2864-9.
- Sanders TA. Protective effects of dietary PUFA against chronic disease: evidence from epidemiological studies and intervention trials. *Proc Nutr Soc*. 2014 Feb;73(1):73-9.
- Savoia C, Schiffrin EL. Inflammation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Mar;15(2):152-8.
- Serhan CN. Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not? *Am J Pathol*. 2010 Oct;177(4):1576-91.
- Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008 Jun;233(6):674-88.
- Skapinakis P, Bellos S, Koupidis S, Grammatikopoulos I, Theodorakis PN, Mavreas V. Prevalence and sociodemographic associations of common mental disorders in a nationally representative sample of the general population of Greece. *BMC Psychiatry*. 2013 Jun 4;13:163.
- Su KP, Matsuoka Y, Pae CU. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Prevention of Mood and Anxiety Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015 Aug 31;13(2):129-37.
- The Seven Country Study. (<http://www.sevencountriesstudy.com/about-the-study/>, assessed 4 November 2016)
- Tilley SL, Coffman TM, Koller BH. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest*. 2001 Jul;108(1):15-23.
- [Townsend N](#), Lauren Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, and Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* (2016) 00, 1–14
- Tsigos C, Kyrou I, Kassi E, Chrousos G. Stress, Endocrine Physiology and Pathophysiology. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.2016 Mar 10.

- UNESCO. Intangible Heritage Lists, 2012 (www.unesco.org/culture/ich/en/RL/00394 accessed 4 November 2016).
- Vucević D, Radak D, Radosavljević T, Mladenović D, Milovanović I. [Inflammatory process in atherogenesis: new facts about old flame]. *Med Pregl*. 2012 Sep-Oct;65(9-10):388-95.
- Wager-Smith K, Markou A. Depression: a repair response to stress-induced neuronal microdamage that can grade into a chronic neuroinflammatory condition? *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan;35(3):742-64.
- Walz CP, Barry AR, Koshman SL. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in the prevention of cardiovascular disease. *Can Pharm J (Ott)*. 2016 May;149(3):166-73.
- Wells GL. Cardiovascular Risk Factors: Does Sex Matter? *Curr Vasc Pharmacol*. 2016 Jul 22.
- World Health Organization (WHO). Health topic; Nutrition; 2015 (<http://www.who.int/topics/nutrition/en/>, assessed 5 November 2016)
- World Health Organization (WHO). Mental health; Depression in Europe; Data and statistics; 2013 (<http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/data-and-statistics>, assessed 16 October 2016)
- World Health Organization (WHO). Mental health; Fact sheet. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs220/en/>, assessed 15 October 2016)
- World Health Organization (WHO). World health statistics; Fact sheet. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>, assessed 6 October 2016)
- World Health Organization. *WHO Mortality Database*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Department of Health Statistics and Information Systems; 2015. (http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/, assessed 5 October 2016).
- Εθνικοί Διατροφικοί Οδηγοί (ΕΔΟ), 2014. (<http://www.diatrofikoiodigoi.gr/default.aspx?page=home>, assessed 4 November 2016)