



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Εφαρμοσμένη Διαιτολογία Διατροφή»

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Διπλωματική εργασία

Κούβαρη Ματίνα

Αθήνα, 2017

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

Παναγιωτάκος Δημοσθένης,

Καθηγητής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο (Επιβλέπον μέλος)

Κοντογιάννη Μερόπη,

Επίκουρη Καθηγήτρια, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Πολυχρονόπουλος Ευάγγελος,

Αναπληρωτής Καθηγητής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Εγώ, η Κούβαρη Ματίνα

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

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

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε το ακαδημαϊκό έτος 2016-2017 στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, σε συνεργασία με την Α Καρδιολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, και είχε ως γνωστικό αντικείμενο τη διατροφή σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου. Συγκεκριμένα, αξιοποιήθηκαν δεδομένα από το 10ετή επανέλεγχο της προοπτικής επιδημιολογικής μελέτης Hellenic Heart Failure study με ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έπειτα από επεισόδιο Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου. Δεδομένης της τάσης στη σύγχρονη βιβλιογραφία για ολιστική αποτίμηση της διατροφής έναντι μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών/τροφίμων θεωρήθηκε σκόπιμο η διερεύνηση περί διατροφικών συνηθειών, όπως αυτές αποτιμήθηκαν στην έναρξη της μελέτης, να εστιάσει στην προσκόλληση των ασθενών στη Μεσογειακή διατροφή, μέσω εκ των προτέρων αποτίμησης αυτής με το δείκτη MedDietScore. Έτσι, στην παρούσα εργασία εξετάστηκε ο ρόλος της Μεσογειακής διατροφής στην βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη πρόγνωση Στεφανιαίων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Παναγιωτάκο Δημοσθένη, Αναπληρωτή Πρύτανη Οικονομικού Προγραμματισμού, Έρευνας και Ανάπτυξης του Χαροκόπειο Πανεπιστημίου, ο οποίος είχε την άμεση επίβλεψη αυτής της εργασίας, για τη μοναδική ευκαιρία που μου έδωσε, την ενεργή του συμπαράσταση, την ετοιμότητά του, τις χρήσιμες συμβουλές και την άψογη και εποικοδομητική συνεργασία μας, με στόχο όχι μόνο την ολοκλήρωση της διπλωματικής μελέτης αλλά και την περαιτέρω εκπαίδευσή μου στον τομέα της συγγραφής επιστημονικών άρθρων. Θα ήθελα, εξίσου να ευχαριστήσω τη Δρ Χρυσόχου Χριστίνα, Ιατρό-Καρδιολόγο, Επιμελήτρια Α' στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών, Υπεύθυνη της Μονάδας Καρδιακής Ανεπάρκειας και επιστημονική υπεύθυνη της μελέτης Hellenic Heart Failure study για τη δυνατότητα που μου έδωσε να μετέχω στο 10ετή επανέλεγχο, για τη σημαντική συμβολή της στη συγγραφή επιστημονικών κειμένων σε συνέδρια και επιστημονικά περιοδικά, την άψογη συνεργασία αλλά και τη συνεχή υποστήριξη σε οτιδήποτε χρειαζόμουν. Θα ήθελα να ευχαριστήσω και όλα τα υπόλοιπα μέλη της Hellenic Heart Failure study που χωρίς αυτά δε θα μπορούσε να έχει υλοποιηθεί η συγκεκριμένη μελέτη, μία από τις λίγες σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακής νόσου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής για τις πολύτιμες γνώσεις που μου πρόσφεραν, καθώς και το Κοινωφελές Ίδρυμα Ωνάση για την υποστήριξη στην εκπόνηση του συγκεκριμένου μεταπτυχιακού προγράμματος, στα πλαίσια της Υποτροφίας που έλαβα, το έτος 2016-2017.

Η δομή της εργασίας είναι η ακόλουθη: αρχικά γίνεται εισαγωγή στην επιδημιολογία της καρδιαγγειακής νόσου, και δίνεται έμφαση στην καρδιακή ανεπάρκεια - ορισμός,

διάγνωση, επιδημιολογία και παράγοντες κινδύνου -, ενώ στη συνέχεια παρατίθεται η Μεθοδολογία της μελέτης και αυτούσιο το ερευνητικό άρθρο που έχει υποβληθεί προς δημοσίευση σε επιστημονικό περιοδικό. Στο τέλος γίνεται συνολική Συζήτηση τόσο με βάσει τα ευρήματα της έρευνας - που παρουσιάστηκαν στο άρθρο - όσο και με άλλες έρευνες και τις επικρατούσες απόψεις. Από την παρούσα Διπλωματική Διατριβή προέκυψαν και 15 ανακοινώσεις σε διεθνή και ελληνικά συνέδρια¹.

Ματίνα Κούβαρη

Φεβρουάριος 2017

¹ 37^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο 2016, 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθληροσκήλωσης 2016, 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας 2017, Europrevent 2017, Heart Failure 2017, ESC 2017.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά	8
Περίληψη στα Αγγλικά.....	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	12
1.1 Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου παγκοσμίως	13
1.1.1 Πρωτογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου	13
1.1.2 Δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου	16
1.2 Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα	18
1.3 Παράγοντες κινδύνου στην καρδιαγγειακή νόσο	19
1.3.1 Παράγοντες κινδύνου σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης	19
1.3.2 Παράγοντες κινδύνου σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης	25
1.4 Καρδιακή ανεπάρκεια	27
1.4.1 Ορισμός καρδιακής ανεπάρκειας.....	27
1.4.2 Κατηγοριοποίηση καρδιακής ανεπάρκειας	28
1.4.4 Επιδημιολογία καρδιακής ανεπάρκειας	31
1.5 Παράγοντες κινδύνου στην καρδιακή ανεπάρκεια	34
1.5.1 Πρωτογενής πρόληψη καρδιακής ανεπάρκειας.....	34
1.5.2 Δευτερογενής πρόληψη (πρόγνωση) καρδιακής ανεπάρκειας	37
1.6 Διατροφή και Καρδιαγγειακή Νόσος.....	38
1.6.1 Μεσογειακή διατροφή και πρωτογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου.....	41
1.6.2 Μεσογειακή διατροφή και δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου	45
1.7 Διατροφή και καρδιακή ανεπάρκεια	48
1.7.1 Διατροφικές συστάσεις στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας	48
1.7.2 Ο ρόλος των διατροφικών προτύπων στην καρδιακή ανεπάρκεια	50
2.1 Σκοπός.....	53

2.2 Μεθοδολογία	53
2.2.1 Σχεδιασμός της μελέτης	53
2.2.2 Δείγμα της μελέτης	54
2.2.3 Διάγνωση του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου	55
2.2.4 Κατηγοριοποίηση ασθενών με κριτήριο την απόδοση αριστερής κοιλίας	56
2.2.5 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά στην αρχική φάση της μελέτης.....	57
2.2.6 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά στο δεκαετή επανέλεγχο	60
2.3. Αποτελέσματα.....	63
2.4. Συζήτηση	68
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	73
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	86
Επιστημονικό άρθρο (προς δημοσίευση) που προέκυψε από τα αποτελέσματα της παρούσης διπλωματικής εργασίας, και το οποίο αποτελεί αναπόσπαστο προσάρτημα της εργασίας.	86

Περίληψη στα Ελληνικά

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να εκτιμηθεί ο ρόλος της Μεσογειακής διατροφής (ΜΔ) στον κίνδυνο εμφάνισης νέου συμβάματος οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ) σε ασθενείς με πρώτη διάγνωση ΟΣΣ, λαμβάνοντας υπόψη τη λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας των ασθενών. **Υλικό-Μέθοδος:** Από τον Μάιο 2006 έως τον Μάρτιο 2009, 1000 διαδοχικοί ασθενείς που εισήχθησαν στην Α Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών με διάγνωση ΟΣΣ, εντάχθηκαν στη μελέτη. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το κλάσμα εξώθησης (ΚΕ) της αριστερής κοιλίας ως εξής: μειωμένο κλάσμα εξώθησης ($ΚΕ < 40\%$), ενδιάμεσο ΚΕ ($40-49\%$) και διατηρημένο ΚΕ ($\geq 50\%$). Επανέλεγχος με καταληκτικά σημεία θανατηφόρο ή μη καρδιαγγειακό συμβάν πραγματοποιήθηκε στα 1, 2 και 8 έτη από την ένταξη τους στη μελέτη (75% ποσοστό συμμετοχής). Στην παρούσα εργασία μόνο οι $n=690$ ασθενείς που είχαν πρώτη εκδήλωση ΟΣΣ κατά την ένταξη τους μελετήθηκαν, ώστε να περιοριστεί η πιθανή διαμεσολαβητική επίδραση της βαρύτητας της νόσου, της ιατροφαρμακευτικής παρέμβασης και της τροποποίησης του τρόπου ζωής, επί επαναλαμβανόμενων συμβαμάτων ΟΣΣ. Η

υιοθέτηση της ΜΔ αξιολογήθηκε με το MedDietScore (εύρος 0-55).

Αποτελέσματα: αφού λήφθηκαν υπόψη διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες, η προσκόλληση στη ΜΔ συσχετίστηκε αντίστροφα με τον κίνδυνο εμφάνισης νέου καρδιαγγειακού συμβάματος τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα. Συγκεκριμένα, στο 1 έτος [Σχετικός Λόγος για 1 μονάδα αύξησης στο MedDietScore, $ΣΛ=0.84$, 95%ΔΕ 0.71, 1.00], στα 2 έτη [$ΣΛ=0.91$, 95%ΔΕ 0.82, 1.00] και στα 10 έτη μετά την έναρξη της μελέτης [$ΣΛ=0.93$, 95%ΔΕ 0.85, 1.00]. Περαιτέρω ανάλυση, λαμβάνοντας υπόψη την απόδοση αριστερής κοιλίας, έδειξε ότι η προσκόλληση στη ΜΔ εξακολουθεί να προστατεύει ανεξάρτητα από το ΚΕ, μόνο στα 2 πρώτα έτη μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. **Συμπεράσματα:** αν και η βιβλιογραφία είναι πλούσια για τον προστατευτικό ρόλο της ΜΔ στην πρωτογενή πρόληψη, τα δεδομένα αυτής της εργασίας αναδεικνύουν ότι το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο μπορεί να αποτελέσει ένα ικανό, συμπληρωματικό στη φαρμακευτική αγωγή και οικονομικά συμφέρον θεραπευτικό μέσο στη δευτερογενή πρόληψη ασθενών με ΟΣΣ, ανεξαρτήτως της βαρύτητας της μυοκαρδιακής βλάβης.

Λέξεις Κλειδιά Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο, καρδιακή ανεπάρκεια, Μεσογειακή διατροφή, φλεγμονή, δευτερογενής πρόληψη.

Περίληψη στα Αγγλικά

Purpose: We sought to evaluate the role of Mediterranean diet on the development of cardiovascular events, among first diagnosed acute coronary syndrome (ACS) patients, taking into account the performance of left ventricle.

Material/ Method: from May 2006 to March 2009, 1000 consecutive hospitalized patients, with ACS diagnosis, were enrolled in the study; of them, n=690 with first ACS event were studied here, to limit the potential mediating effect of disease severity, medical treatment and lifestyle modifications in the context of recurrent cardiac episodes. Patients were classified according to the ejection fraction (EF) as: reduced (EF<40%), mid range (40-49%) and preserved (≥50%). One, 2- and 8-year follow-up examinations for cardiovascular events were performed (75% participation rate). Adherence to Mediterranean diet was assessed using

the MedDietScore (range 0-55). **Results:**

An inverse association between MedDietScore and ACS prognosis in 1-year [Odds Ratio, OR, per 1-unit=0.84, 95%CI 0.71, 1.00], 2-year [OR=0.91, 95%CI 0.82, 1.00] and 10-year [OR=0.93, 95%CI 0.85, 1.00] was observed. Mediation analysis showed that when EF levels were taken into account, adherence to Mediterranean diet was associated with reduced ACS risk only the first 2 years after discharge diagnosis. C-reactive protein levels seemed to explain, in part, the association between MedDietScore and the outcome.

Conclusions: Although a large body of evidence exists regarding diet and health in the general population, these data suggest that Mediterranean diet could be a cost-effective, supplementary - to - medical treatment, approach in the secondary prevention of cardiac patients, independent of left ventricle performance.

Key words: Acute coronary syndrome; heart failure; Mediterranean diet; inflammation; secondary prevention.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Πιθανότητα θανάτου αποδιδόμενου στα 4 κύρια μη μεταδιδόμενα νοσήματα, κατά το ηλικιακό εύρος 30-70 ετών, για το έτος 2012 (Πηγή: World Health Organization. 2004. The Global burden of disease. 2004 update).....	13
Εικόνα 2. Θνησιμότητα αποδιδόμενη στα κύρια μη μεταδιδόμενα νοσήματα και πώς αναμένεται να τροποποιηθεί από το έτος 2008 στο έτος 2030. (Πηγή: World Health Organization. 2004. The Global burden of disease. 2004 update).....	14
Εικόνα 3. Παγκόσμιος χάρτης όπου απεικονίζονται τα χαμένα έτη υγιούς ζωής τα οποία αποδίδονται στη Στεφανιαία Νόσο, για τον πληθυσμό των αντρών (Πηγή: World Health Organization. 2004. The Global burden of disease. 2004 update).....	15
Εικόνα 4. Παγκόσμιος χάρτης όπου απεικονίζονται τα χαμένα έτη υγιούς ζωής τα οποία αποδίδονται στη Στεφανιαία Νόσο, για τον πληθυσμό των γυναικών (Πηγή: World Health Organization. 2004. The Global burden of disease. 2004 update).....	15
Εικόνα 5. Κατηγοριοποίηση των 10 επικρατέστερων αιτιών νοσηρότητας που υποβαθμίσουν την ποιότητα ζωής και τροποποίηση αυτής από το έτος 2004 στο 2030 (Πηγή: World Health Organization. 2004. The Global burden of disease. 2004 update).....	16
Εικόνα 6. Παγκόσμιος στόχοι υγείας για την πρόληψη και διαχείριση μη μεταδιδόμενων νοσημάτων για το έτος 2025 (Πηγή: World Health Organization. 2014. Noncommunicable Diseases - Country Profile)	17
Εικόνα 7. Πιθανότητα πρόωγου θανάτου (ηλικιακό εύρος 30-70 ετών) αποδιδόμενου στα 4 κύρια μη μεταδιδόμενα νοσήματα (Πηγή: World Health Organization. 2014. Noncommunicable Diseases - Country Profile)	18
Εικόνα 8. Κατάταξη χωρών της Ευρώπης αναφορικά με τα χαμένα έτη υγιούς ζωής ανά 1000 άτομα σε επίπεδο πληθυσμού αποδιδόμενα σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα, στη στεφανιαία νόσο και στο εγκεφαλικό επεισόδιο (Πηγή: World Health Organization, Health Statistics and Information Systems, 2012)	19
Εικόνα 9. Χρονολογική σειρά ανάδειξης κλασσικών παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, στα πλαίσια της επιδημιολογικής μελέτης Framingham (Πηγή: O'Donnell et al. Rev Esp Cardiol. 2008;61:299-310)	20
Εικόνα 10. Ορισμός καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο, ενδιάμεσο και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (Πηγή: Ponikowski et al. Eur J Heart Fail. 2016;18:891-975).....	29
Εικόνα 11. Το παθοφυσιολογικό προφίλ της καρδιακής ανεπάρκειας (Πηγή: De Keulenaer et al. Circulation. 2011;123:1996-2004; discussion 5).....	31
Εικόνα 12. Ποσοστό πληθυσμού με καρδιακή ανεπάρκεια σε διάφορες χώρες από τον παγκόσμιο χάρτη (Πηγή: Mozaffarian et al. Circulation. 2016;133:e38-360).....	32
Εικόνα 13. Επιπολασμός καρδιακής ανεπάρκειας ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Στοιχεία από τη μελέτη National Health and Nutrition Survey: 2009-2012) (Πηγή: Mozaffarian et al. 2016;133:e38-360).....	33
Εικόνα 14. Εισαγωγές σε νοσοκομείο με διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας, ανά φύλο (Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής: 1980-2010) (Mozaffarian et al. Circulation. 2016;133:e38-360)	34

Εικόνα 15. Ανάλυση μονοπατιών για την άμεση και έμμεση επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στη 10ετή πρωτογενή εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάματος σε υγιή πληθυσμό από το Ν. Αττικής (Πηγή: Panagiotakos DB, Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015;25:327-35).....	42
Εικόνα 16. Επίπτωση καρδιαγγειακού συμβάματος ανά ομάδα παρέμβασης στα πλαίσια της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής PREDIMED (Πηγή: Ros et al. Adv Nutr. 2014;5:330S-6S)	44
Εικόνα 17. Διάγραμμα τυχαιοποίησης των συμμετεχόντων ασθενών με Στεφανιαία Νόσο στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή CORDIOPREV (Πηγή: Delgado-Lista et al. Am Heart J. 2016;177:42-50)	48

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Αίτια καρδιακής ανεπάρκειας από επιδημιολογικές μελέτες βασισμένες σε μεγάλες προοπτικές μελέτες (Πηγή: Mosterd et al. Heart. 2007;93:1137-46)	34
Πίνακας 2. Αίτια πρωτογενούς εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σύμφωνα με τη φύση και την εντόπιση της βλάβης (Πηγή: Ponikowski et al. Eur J Heart Fail. 2016;18:891-975)	35
Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά υγιεινή διατροφής με βάση την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία για την πρόληψη και θεραπεία καρδιαγγειακής νόσου (Πηγή: Piepoli et al. Eur Heart J. 2016;37:2315-81)	39

1. Εισαγωγή

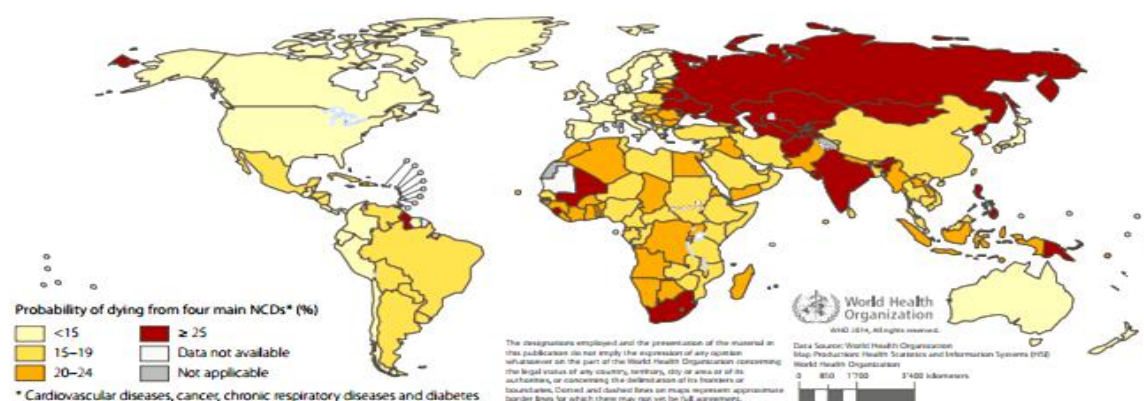
1.1 Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου παγκοσμίως

1.1.1 Πρωτογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Αν και η έρευνα σε παγκόσμιο επίπεδο συνεχώς εξελίσσεται όσον αφορά στον τομέα της καρδιαγγειακής νόσου, με πληθώρα μελετών, τόσο από τη σκοπιά της ιατρικής και της φαρμακευτικής όσο και των συμπεριφοριστικών επιστημών, το φάσμα των νοσημάτων που βρίσκεται κάτω από την ομπρέλα της καρδιαγγειακής νόσου εξακολουθεί να παραμένει πρωταρχική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο επιβαρύνοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής (Moran et al., 2014). Περισσότεροι από 17 εκατομμύρια θάνατοι αποδίδονται σε αυτό το νόσημα, ετησίως, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το οποίο αντιστοιχεί σε κάτι λιγότερο από τους μισούς θανάτους αποδιδόμενους σε θανατηφόρα μη μεταδιδόμενα νοσήματα. Αξιοσημείωτο είναι πως το νούμερο αυτό να αναμένεται να αυξηθεί κατά 5 μονάδες μέχρι το 2030. Μάλιστα πάνω από τα 2/3 αυτών αφορούν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, κάτι που φαίνεται ιδιαίτερα ανησυχητικό σε μία εποχή που πολλά κράτη μαστίζονται από την οικονομική κρίση .

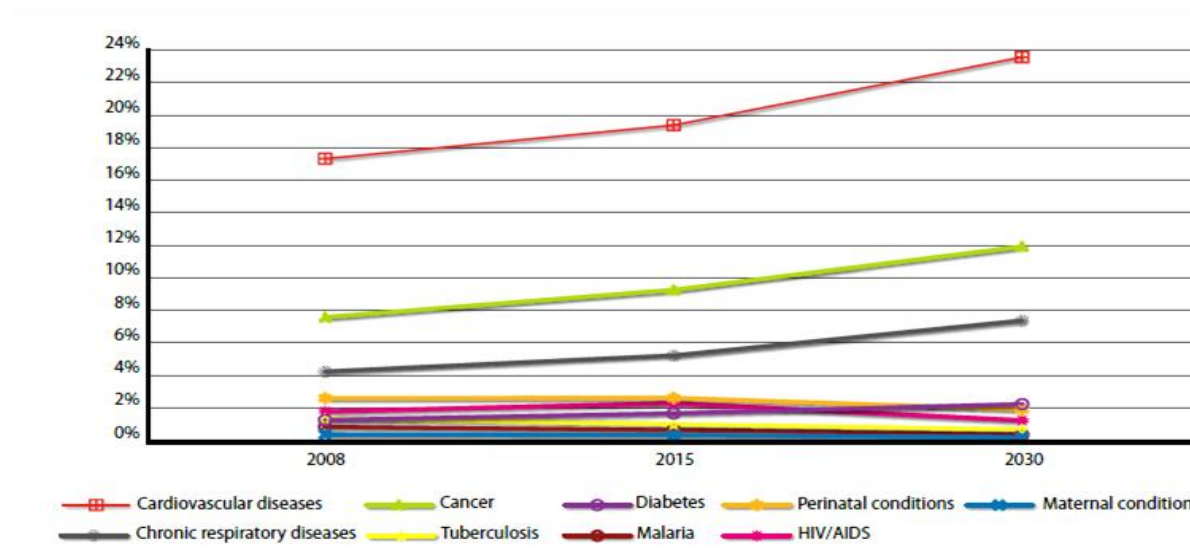
Η καρδιαγγειακή νόσος στην κορυφή της ιεραρχίας μαζί με άλλα 3 συνοδά θανατηφόρα μη μεταδιδόμενα νοσήματα να ακολουθούν (κακοήθεια, σακχαρώδης διαβήτης και νοσήματα του αναπνευστικού) ευθύνονται για το 52% των πρόωρων θανάτων παγκοσμίως, αυξάνοντας τον κίνδυνο πρόωρου θανάτου

Fig. 1.5a Probability of dying from the four main noncommunicable diseases between the ages of 30 and 70 years, comparable estimates, 2012



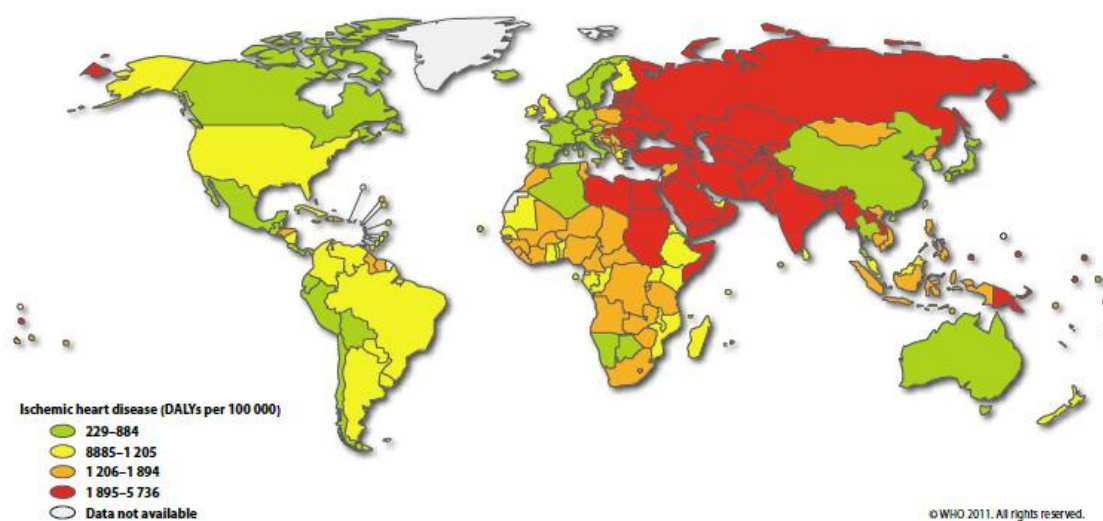
Εικόνα 1. Πιθανότητα θανάτου αποδιδόμενου στα 4 κύρια μη μεταδιδόμενα νοσήματα, κατά το ηλικιακό εύρος 30-70 ετών, για το έτος 2012 (Πηγή: World Health Organization. 2004. *The Global burden of disease. 2004 update*)

Οι εκτιμήσεις αναφορικά με τα ποσοστά θνησιμότητας για το έτος 2030 είναι ιδιαίτερα ανησυχητικές με τα καρδιαγγειακά νοσήματα να κερδίζουν ολοένα και περισσότερο έδαφος .

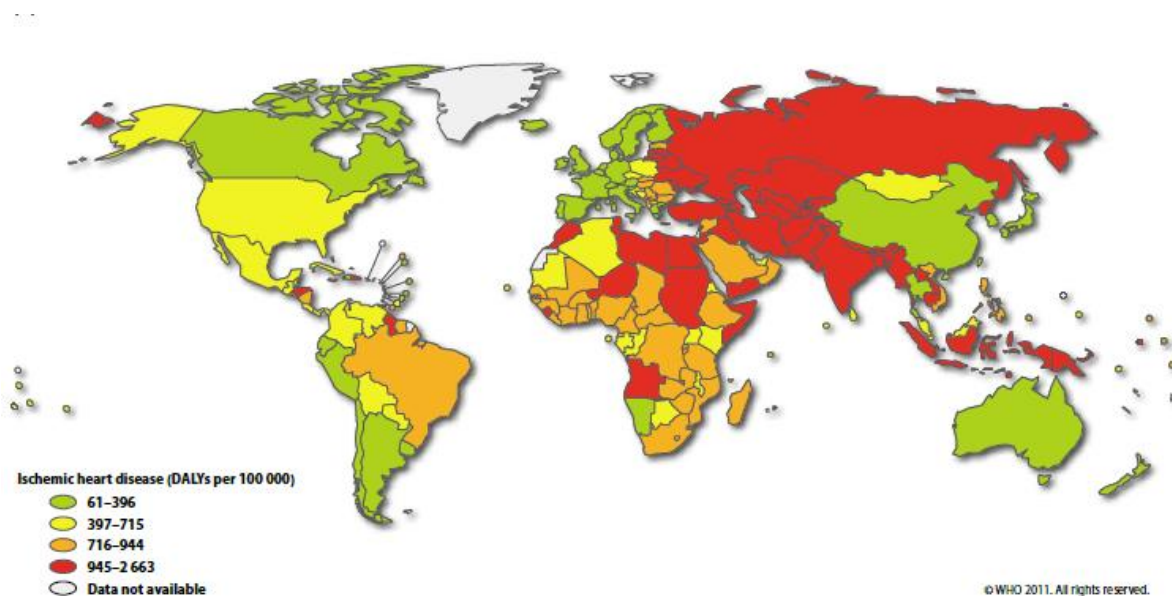


Εικόνα 2. Θνησιμότητα αποδιδόμενη στα κύρια μη μεταδιδόμενα νοσήματα και πώς αναμένεται να τροποποιηθεί από το έτος 2008 στο έτος 2030. (Πηγή: World Health Organization. 2004. *The Global burden of disease. 2004 update*)

Επιπρόσθετα, η σημαντική υποβάθμιση της ποιότητας ζωής υπό το πρίσμα τέτοιων νοσημάτων είναι μία εξίσου, αν όχι σημαντικότερη συνιστώσα, της βαρύτητας του προβλήματος. Σύμφωνα με εκτιμήσεις για το έτος 2008, τα καρδιαγγειακά νοσήματα ευθύνονταν για το 10% των χαμένων χρόνων υγιούς ζωής στο σύνολο του παγκόσμιο πληθυσμού (Moran et al., 2014). Από τα νοσήματα αυτά, η Στεφανιαία Νόσος φαίνεται να είναι η πιο συχνά απαντώμενη μορφή καρδιαγγειακής νόσου εντείνοντας το ρυθμό θανάτων αλλά και τη νοσηρότητα με πολλές συνοδές καρδιομεταβολικές επιπλοκές και τεράστια επιβάρυνση για το άτομο, και την ποιότητα ζωής του, τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες, μία εικόνα που αδιαμφισβήτητα έχει αντίκτυπο και σε ολόκληρη την κοινωνία (Moran et al., 2014).

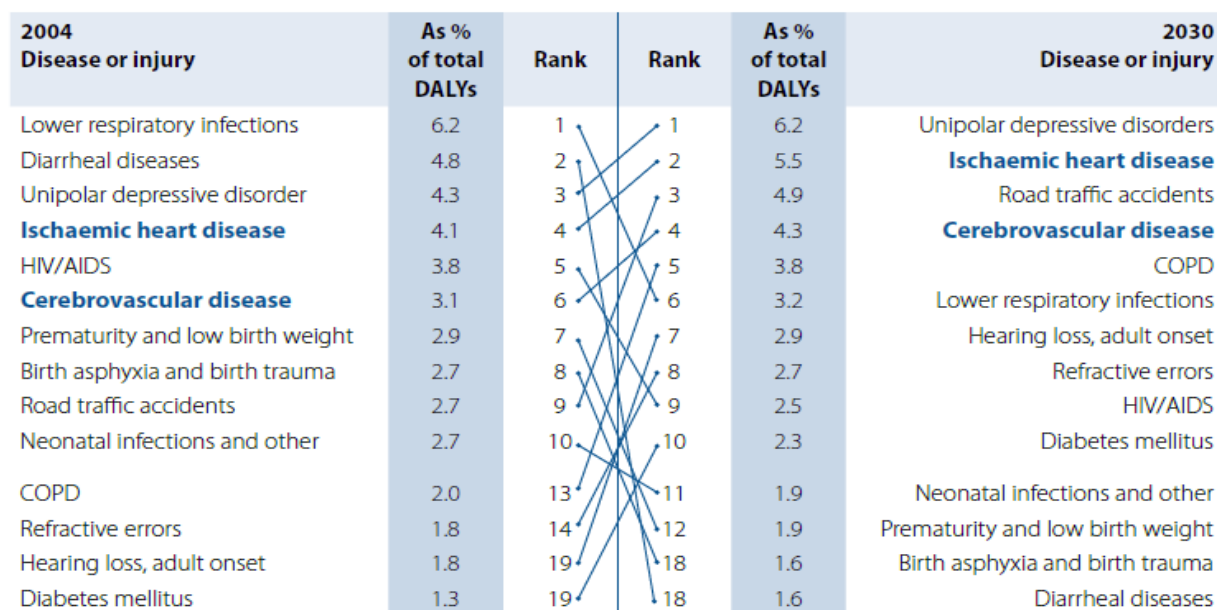


Εικόνα 3. Παγκόσμιος χάρτης όπου απεικονίζονται τα χαμένα έτη υγιούς ζωής τα οποία αποδίδονται στη Στεφανιαία Νόσο, για τον πληθυσμό των αντρών (Πηγή: World Health Organization. 2004. *The Global burden of disease. 2004 update*)



Εικόνα 4. Παγκόσμιος χάρτης όπου απεικονίζονται τα χαμένα έτη υγιούς ζωής τα οποία αποδίδονται στη Στεφανιαία Νόσο, για τον πληθυσμό των γυναικών (Πηγή: World Health Organization. 2004. *The Global burden of disease. 2004 update*)

Αυτό αποτυπώνεται ακόμη πιο έντονα στην εκτιμώμενη κατάταξη νοσημάτων για το έτος 2030 αναφορικά με τα χαμένα έτη υγιούς ζωής. Σε αυτήν την κατάταξη η Στεφανιαία Νόσος αναμένεται να ανέλθει στη 2η θέση της ιεραρχίας, όπως φαίνεται και στο ακόλουθο γράφημα .



Εικόνα 5. Κατηγοριοποίηση των 10 επικρατέστερων αιτιών νοσηρότητας που υποβαθμίσουν την ποιότητα ζωής και τροποποίηση αυτής από το έτος 2004 στο 2030 (Πηγή: World Health Organization. 2004. *The Global burden of disease. 2004 update*)

1.1.2 Δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Με βάση τα όσα ήδη αναφέρθηκαν ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και ιδιαίτερα με τη μορφή Στεφανιαίας Νόσου είναι ανησυχητικά υψηλός σε παγκόσμιο επίπεδο. Έχοντας αυτό ως δεδομένο, η πρόγνωση των Στεφανιαίων ασθενών αποτελεί ζήτημα υψίστης σημασίας. Με βάση τα μέχρι τώρα δεδομένα, εκτιμάται ότι η θνησιμότητα ασθενών με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο 1 έτος μετά το 1ο επεισόδιο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου κυμαίνεται σε ένα εύρος περί του 10% ενώ το 17-25% των ασθενών θα επανανοσηλευτούν στον 1 μήνα. Η τιμή αυτή ποικίλει με βάση τα χαρακτηριστικά και τους παράγοντες κινδύνου του εκάστοτε ασθενούς. Ακόμη πιο δραματικά είναι τα στοιχεία όσον αφορά στη γενικότερη πρόγνωση αυτής της κατηγορίας ασθενών. Συγκεκριμένα, 20% αυτών αναμένεται να βιώσει ένα νέο καρδιαγγειακό επεισόδιο στο 1ο έτος. Περίπου οι μισοί ασθενείς με διάγνωση Στεφανιαίας Νόσου θα βιώσουν κάποιο μείζον καρδιαγγειακό επεισόδιο (δηλαδή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατο, νέα χειρουργική επέμβαση).

Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία από την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία, κάθε 42 δευτερόλεπτα ένας Αμερικανός πολίτης αναμένεται να βιώσει ένα θανατηφόρο ή μη επεισόδιο Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου. Εκτιμάται ότι 550,000 Αμερικανοί πολίτες κάθε έτος θα υποστούν ένα επεισόδιο Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου και περίπου οι μισοί αναμένεται να βιώσουν ένα νέο συμβάν στο μέλλον. Στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακής νόσου και δεδομένου του τεράστιου αριθμού των εμφραγματιών,

οι χειρουργικές επεμβάσεις στις καρδιολογικές κλινικές αυξήθηκαν κατά 20% από το 2000 έως το 2010, επιτυγχάνοντας ωστόσο ένα μόλις 12% ποσοστό επιβίωσης, με το όφελος να μην αντισταθμίζει τις κρατικές δαπάνες (Mozaffarian et al., 2016).

Το κόστος για τα κράτη σε παγκόσμιο επίπεδο, είτε άμεσα λόγω ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης και επεμβάσεων είτε έμμεσα λόγω μειωμένης παραγωγικότητας του ατόμου και αδυναμίας αυτοεξυπηρέτησης αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά στα πλαίσια θανατηφόρων μη μεταδιδόμενων νοσημάτων με την καρδιαγγειακή νόσο να υπολογίζεται ότι θα φτάσει τα 1.04 τρισεκατομμύρια δολάρια μέχρι το 2030 .

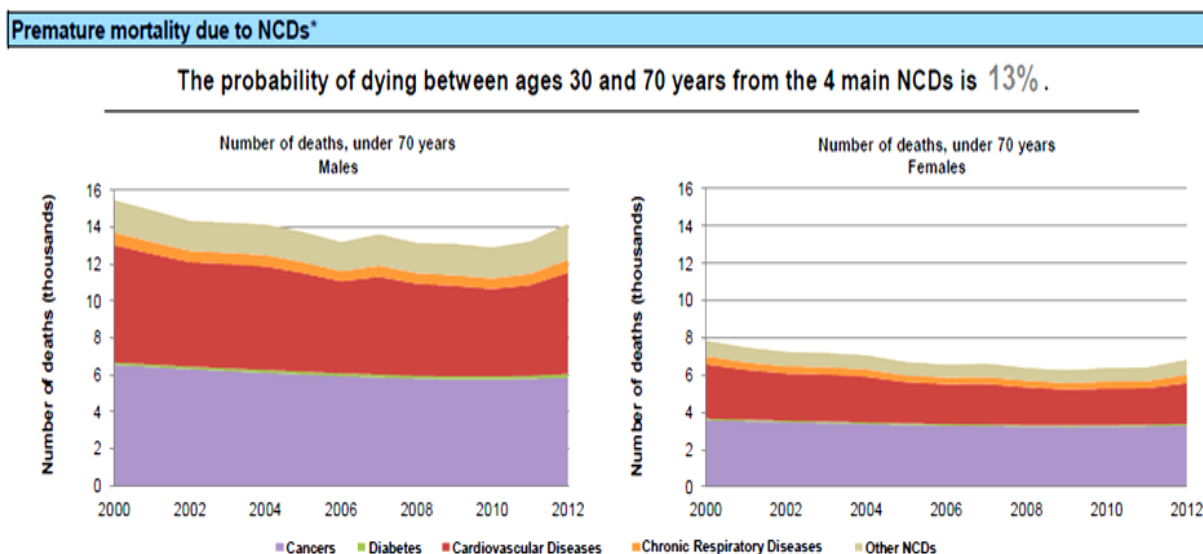
Έτσι, η πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου μοιάζει να είναι επιτακτική ανάγκη και ήδη οι διεθνείς και παγκόσμιοι φορείς έχουν στραφεί προς αυτήν την κατεύθυνση. Ενδεικτικά, οι στόχοι που έχει θέσει η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία για το έτος 2020 είναι η βελτίωση της καρδιαγγειακής υγείας των Αμερικανών πολιτών και η αντίστοιχη μείωση των θανατηφόρων συμβαμάτων κατά 20% (Mozaffarian et al., 2016). Αντίστοιχα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανάμεσα στους 9 στόχους υγείας μέχρι το έτος 2025, η μείωση της θνησιμότητας από τα 4 κορυφαία θανατηφόρα μη μεταδιδόμενα νοσήματα, με πρώτη την καρδιαγγειακή νόσο, αποτελεί τον 1ο στόχο υγείας, ενώ και οι υπόλοιποι στόχοι υγείας συνδέονται άμεσα με τον 1ο στα πλαίσια μια σχέσης αιτίας-αιτιατού .



Εικόνα 6. Παγκόσμιοι στόχοι υγείας για την πρόληψη και διαχείριση μη μεταδιδόμενων νοσημάτων για το έτος 2025 (Πηγή: World Health Organization. 2014. *Noncommunicable Diseases - Country Profile*)

1.2 Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα

Η Ελλάδα, σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ακολουθεί την παγκόσμια σταθερά αναφορικά με την επιδημιολογία των καρδιαγγειακών παθήσεων. Η προωρότητα αναφορικά με το θάνατο πριν την ηλικία των 70 ετών η οποία αποδίδεται σε θανατηφόρα μη μεταδιδόμενα νοσήματα ανέρχεται στο 12%. Σε αυτό το πλαίσιο η καρδιαγγειακή νόσος έχει σημαντική συνεισφορά .

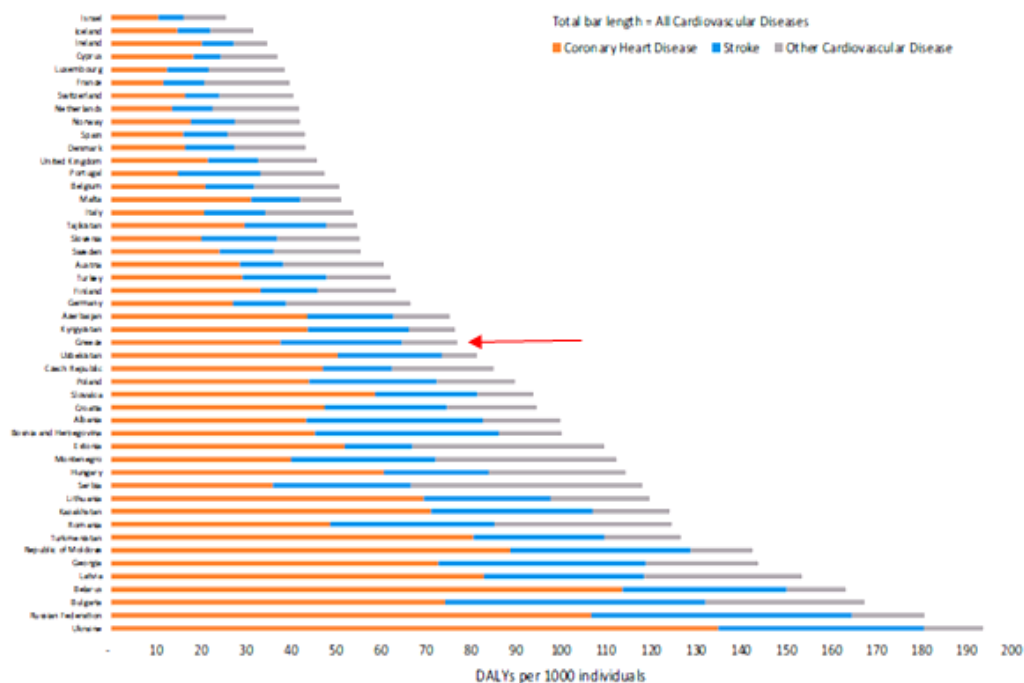


Εικόνα 7. Πιθανότητα πρόωρου θανάτου (ηλικιακό εύρος 30-70 ετών) αποδιδόμενου στα 4 κύρια μη μεταδιδόμενα νοσήματα (Πηγή: World Health Organization. 2014. Noncommunicable Diseases - Country Profile)

Με επίκεντρο τη Στεφανιαία Νόσο, οι εκτιμώμενοι θάνατοι αποδιδόμενοι σε αυτή ανήλθαν στο 22.2% για το έτος 2012 σημειώνοντας σημαντική αύξηση συγκριτικά με το αντίστοιχο ποσοστό προ 12ετίας .

Μάλιστα πιο πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία για την επίπτωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου στην Ελλάδα προκύπτουν από την πολυκεντρική προοπτική μελέτη Greek Study of Acute Coronary Syndromes (GREECS), με την επίπτωση να ανέρχεται στο 0.22%, δηλαδή 220 συμβάματα ανά 100,000 πολίτες (Pitsavos et al., 2005b, Panagiotakos et al., 2006a). Στη 10ετία καταγράφηκε η πρόγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου με το 37.3% αυτών των ασθενών να υφίστανται νέο επεισόδιο με 47.3% πιθανότητα αυτό το επεισόδιο να είναι θανατηφόρο, αναδεικνύοντας έτσι τη σοβαρότητα της κατάστασης και σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης (Notara et al., 2016a). Επιπλέον, η υποβάθμιση ποιότητας ζωής των

Ελλήνων πολιτών με κύρια αιτία τη Στεφανιαία Νόσο αλλά και λοιπά καρδιαγγειακά νοσήματα αναδεικνύεται από τα δεδομένα που δίνει η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία για το έτος 2012, με την Ελλάδα να κατέχει υψηλή θέση στην ιεραρχία ανάμεσα στις υπόλοιπες χώρες της Ευρώπης (Nicholas et al., 2014).



Εικόνα 8. Κατάταξη χωρών της Ευρώπης αναφορικά με τα χαμένα έτη υγιούς ζωής ανά 1000 άτομα σε επίπεδο πληθυσμού αποδιδόμενα σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα, στη στεφανιαία νόσο και στο εγκεφαλικό επεισόδιο (Πηγή: World Health Organization, Health Statistics and Information Systems, 2012)

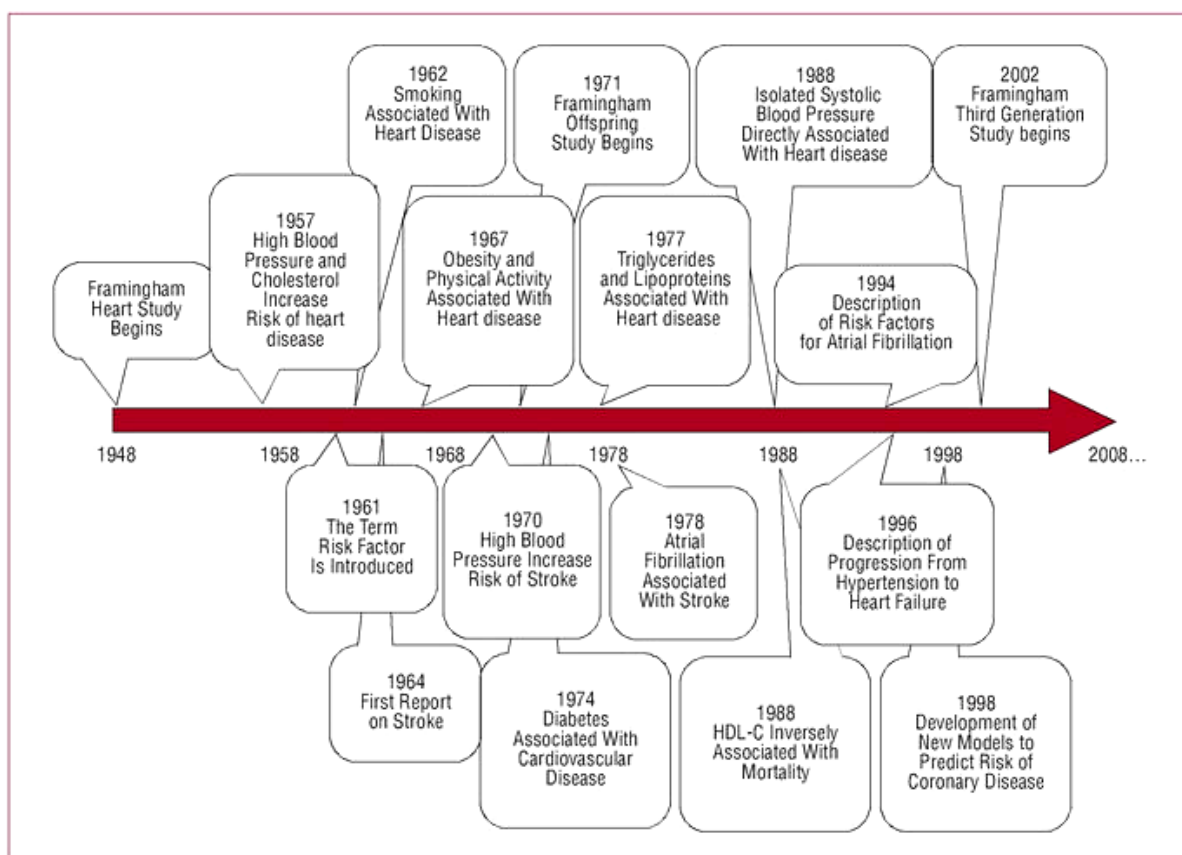
Ανάλογη ανησυχία προκαλείται από το εύρημα περί επανανοσηλείας του 30% των ασθενών με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο 6 μήνες μετά την 1η διάγνωση Στεφανιαίας Νόσου. Μάλιστα, φαίνεται ότι η προσέλευση στα ελληνικά νοσοκομεία με διάγνωση εμφράγματος του μυοκαρδίου ή άλλου καρδιαγγειακού επεισοδίου έχει αυξηθεί από το 2001 έως το 2012 κατά 122 ασθενείς ανά 100,000 Έλληνες πολίτες θέτοντας ένα πρωταρχικής σημασίας πρόβλημα δημόσιας υγείας και φυσικά αποτελώντας μία επιπλέον οικονομική επιβάρυνση για τη χώρα.

1.3 Παράγοντες κινδύνου στην καρδιαγγειακή νόσο

1.3.1 Παράγοντες κινδύνου σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης

Η πρώτη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη, η οποία έδωσε τον ορισμό στην έννοια «παράγοντας κινδύνου» με έμφαση στα καρδιαγγειακά νοσήματα ήταν η μελέτη Framingham. Η επιστημονική ομάδα της μελέτης ήδη από το 1957 ανέδειξε σημαντικά ευρήματα ως προς

τους πλέον κλασσικούς παράγοντες κινδύνου στην καρδιακή επιδημιολογία. Το κάπνισμα, το διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ, τα αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης ήταν από τις πρώτα γνωρίσματα, τα οποία αναδείχθηκαν ως αίτια αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη συνέχεια παρουσιάζονται διαγραμματικά οι παράγοντες κινδύνου στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου, όπως αυτά αναδείχθηκαν από τη μελέτη Framingham, με χρονολογική σειρά (O'donnell and Elosua, 2008).



Εικόνα 9. Χρονολογική σειρά ανάδειξης κλασσικών παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, στα πλαίσια της επιδημιολογικής μελέτης Framingham (Πηγή: O'Donnell et al. Rev Esp Cardiol. 2008;61:299-310)

Στη μελέτη ασθενών-μαρτύρων INTERHEART, φάνηκε ότι 6 παράγοντες κινδύνου (δυσλιπιδαιμία που χαρακτηρίζεται από το λόγο (apoB/apoA1), κάπνισμα, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, κεντρικού τύπου παχυσαρκία, καταθλιπτική συμπτωματολογία) και 3 προστατευτικοί παράγοντες (καθημερινή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, μέτρια κατανάλωση αλκοόλ και σωματική δραστηριότητα) ερμηνεύουν το 90% πρωτογενούς εμφάνισης συμβαμάτων οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου στους άντρες και το 94% στις γυναίκες (Scheen and Kulbertus, 2004).

Εστιάζοντας στην Ελλάδα, μία από τις λιγοστές μελέτες που είχαν αναδείξει συνολικά τους παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στον ελληνικό

πληθυσμό ήταν η CARDIO2000, μία πολυκεντρική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, όπου διερευνήθηκε η σχέση κοινωνικοδημογραφικών, συμπεριφοριστικών και κλινικών παραγόντων κινδύνου με την ανάπτυξη Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου, θανατηφόρου και μη. Το κάπνισμα, η αρτηριακή πίεση, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και η καθιστική ζωή αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου στην πρωτογενή εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου ενώ η υψηλού βαθμού υιοθέτηση στη Μεσογειακή διατροφή και το υψηλό μορφωτικό επίπεδο αναδείχθηκαν ως προστατευτικοί παράγοντες (Pitsavos et al., 2002).

Πιο σύγχρονα δεδομένα έρχονται από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, μία προοπτική μελέτη 10ετούς παρακολούθησης. Η μελέτη ξεκίνησε το 2001 στην Α Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου, με 3,042 συμμετέχοντες, με ιστορικό ελεύθερο καρδιαγγειακής νόσου, κάτοικοι του νομού Αττικής. Στο 78% των συμμετεχόντων αποτιμήθηκαν κοινωνικοδημογραφικά, κλινικά και συμπεριφοριστικά χαρακτηριστικά. Σύμφωνα με δεδομένα που αφορούν στον 5ετή επανέλεγκο φάνηκε ότι η περιφέρεια μέσης προς ισχίο, το θετικό ιστορικό υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, σακχαρώδους διαβήτη και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αποτελούν στατιστικά σημαντικούς παράγοντες κινδύνου στην εμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου στην 5ετία, ενώ το μορφωτικό επίπεδο λειτουργεί προστατευτικά, όπως φαίνεται και στον ακόλουθο πίνακα (Panagiotakos et al., 2008a).

Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Ηλικία

Η γήρανση είναι από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου στην πρωτογενή εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης ξεκινά από τη 2η δεκαετία ζωής ενός ατόμου. Έτσι, η προχωρημένη ηλικία συνάδει και με μεγαλύτερη διάρκεια της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Παράλληλα, η μείωση της ελαστικότητας των αγγείων, η μείωση του καρδιακού ρυθμού, η αλλοίωση του ενδοθηλίου, οι μορφολογικές αλλοιώσεις αποδιδόμενες στην απόπτωση των κυττάρων του μυοκαρδίου σε συνδυασμό με τα μη φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, σακχάρου του αίματος και το διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ αιτιολογούν τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο αυξανόμενου της ηλικίας (North and Sinclair, 2012). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ο κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου διπλασιάζεται για κάθε δεκαετία μετά τα 55 έτη (Mendis et al., 2011). Δεδομένα από την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρία δείχνουν ότι το 82% των πρωτοδιαγνωσθέντων Στεφανιαίων ασθενών είναι άνω των 65 ετών, με τα

τελευταία χρόνια να υπάρχει μία τάση για πρόωπη εμφάνιση της νόσου, σε πρώιμα ηλικιακά στάδια (Jousilahti et al., 1999).

Φύλο

Αναμφίβολα η καρδιαγγειακή νόσος παρουσιάζεται σε αυξημένη συχνότητα στους άντρες έναντι των γυναικών, λόγω διαφορών στο ορμονικό προφίλ με τις γυναίκες να προστατεύονται χάρη στην καρδιοπροστατευτική δράση των οιστρογόνων. Ωστόσο, είναι αλήθεια πως η πρώτη αιτία θανάτου τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι γυναίκες μόλις μπουν στο στάδιο της εμμηνόπαυσης εκτίθενται το ίδιο σε αυτό το φάσμα νοσημάτων της καρδιάς. Έτσι, τα κρίσιμα όρια ηλικίας διαφέρουν κατά μία δεκαετία περίπου με τους άντρες να είναι στα 45-50 έτη και τις γυναίκες στα 60-65 (Jousilahti et al., 1999, Ski et al., 2014). Η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία έχει προτείνει συστάσεις για τη διαχείριση γυναικών στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων και ειδικότερα της Στεφανιαίας Νόσου αναδεικνύοντας έτσι πιθανές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα (Mosca et al., 1999, Lewis et al., 2009, Najafi and Sheikhvatan, 2013).

Οικογενειακό ιστορικό

Το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ορίζεται ως η ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου σε συγγενείς πρώτου και δεύτερου βαθμού λόγω κοινών γονιδίων σε ποσοστό 25-50% (Imes and Lewis, 2014). Σύμφωνα με τη μελέτη Framingham άντρας με ένα γονιό που πάσχει από κάποια μορφή καρδιαγγειακής νόσου έχει διπλάσιο κίνδυνο να εκδηλώσει έμφραγμα του μυοκαρδίου μέσα στην επόμενη δετία ενώ σε μία γυναίκα ο αντίστοιχος κίνδυνος αυξάνεται κατά 70% (Lloyd-Jones et al., 2004).

Εθνικότητα

Η μαύρη φυλή έχει μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων συγκριτικά με τη λευκή. Αυτό αποδίδεται στο γενετικό υπόβαθρο αλλά και στις δυσχερείς περιβαλλοντικές συνθήκες, το χαμηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και του γενικότερου επιπέδου ζωής. Μάλιστα ο αυξημένος επιπολασμός κλινικών παραγόντων κινδύνου σε αυτή τη φυλή φαίνεται να αυξάνει περισσότερο τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. (Meschia et al., 2014).

Τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου

Σε αυτήν την κατηγορία υπάγονται γνωρίσματα κλινικής φύσεως αλλά και τρόπου ζωής. Ίσως είναι η πιο βασική κατηγορία παραγόντων κινδύνου διότι επιδέχεται κάποιου είδους παρέμβαση με στόχο τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Προς αυτήν, λοιπόν, την κατεύθυνση έχει στραφεί η επιστημονική κοινότητα αντιλαμβανόμενη την ανάγκη για όσο το δυνατόν καλύτερη πρωτοβάθμια πρόληψη νοσημάτων που σχετίζονται με την υγεία της καρδιάς.

Υπέρταση

Τα υψηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Ήδη από το 1994 η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης στις συστάσεις για την πρωτογενή πρόληψη Στεφανιαίας Νόσου συμπεριέλαβε και τη διαχείριση της αρτηριακής πίεσης ως μία πολύ βασική οδηγία. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας περίπου 2 στα 5 άτομα άνω των 25 ετών πάσχουν από υπέρταση, καθιστώντας το συγκεκριμένο κλινικό παράγοντα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας, αν αναλογιστεί κανείς και την επιβάρυνση, μεταξύ άλλων, για την υγεία της καρδιάς. Ενδεικτικά, σε μία πρόσφατη μεταανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, για κάθε 5mmHg στη συστολική αρτηριακή πίεση ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου μειωνόταν κατά περίπου 12% στα άτομα ηλικίας <65 ετών και 9% στα άτομα ηλικίας ≥65 ετών (Turnbull et al., 2008)

Δυσλιπιδαιμία

Υψηλές τιμές στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης έχουν συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, με μεγαλύτερη έμφαση στα κλάσματα αυτής (Mendis et al., 2011). Συγκεκριμένα, τα επίπεδα LDL χοληστερόλης είναι άρρηκτα συνδεδεμένα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ενώ τα κατώφλια αυστηριοποιούνται συνεχώς (Ray et al., 2014). Εκτός από την LDL, πιο πρόσφατα δεδομένα φέρνουν στο προσκήνιο την “non-HDL” (ολική χοληστερόλη πλην της HDL) και φαίνεται ένας πολλά υποσχόμενος δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου (Boekholdt et al., 2012).

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αποτελεί αναμφίβολα έναν βασικό παράγοντα κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα τόσο άμεσα όσο και έμμεσα λόγω των πολλαπλών συννοσηροτήτων που σχετίζονται με διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης και στο λιπιδαιμικό προφίλ αλλά και στα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Όλα αυτά γίνονται ακόμη πιο εμφανή στη λεγόμενη κεντρικού τύπου παχυσαρκία, με το σπλαχνικό λίπος να κινητοποιεί

μηχανισμούς όπως ινσουλινοαντίσταση και έντονη φλεγμονώδη διεργασία επάγοντας άμεσα την αθηροσκληρωτική διαδικασία (De Schutter et al., 2014). Ωστόσο, αξίζει να γίνει αναφορά στο φαινόμενο της αντίστροφης επιδημιολογίας με το δείκτη μάζας σώματος να σχετίζεται με τη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο με μία σχέση “U”, σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης (πρόγνωσης) (De Schutter et al., 2014).

Σακχαρώδης διαβήτης

Πρόσφατα δεδομένα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας δείχνουν ότι 3 στα 5 άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη πεθαίνουν από κάποια μορφή εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου (Mendis et al., 2011). Η πλειοτροπική δράση της ινσουλίνης σε διάφορα επίπεδα του μεταβολισμού σε συνδυασμό με την ινσουλινοαντίσταση επάγει τη διαδικασία της αθηρογένεσης, διαταράσσει το μεταβολικό προφίλ αυτών των ασθενών και κινητοποιεί μηχανισμούς φλεγμονής που λειτουργούν επιβαρυντικά στην καρδιαγγειακή υγεία (Bornfeldt and Tabas, 2011, Giacco and Brownlee, 2010). Σε μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών φάνηκε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης σχεδόν διπλασιάζει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος (Sarwar et al., 2010).

Κάπνισμα

Ο πρώτος παράγοντας κινδύνου που συσχετίστηκε με την καρδιαγγειακή νόσο από τη μελέτη Framingham ενώ σύμφωνα με δεδομένα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, στο κάπνισμα αποδίδεται το 10% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Mendis et al., 2011).

Μειωμένη φυσική δραστηριότητα και καθιστική ζωή

Σύμφωνα με συστάσεις από το Αμερικάνικο Κολέγιο Αθλητιατρικής αλλά και το Βρετανικό Αθλητικό Σύλλογο η σωματική δραστηριότητα και ο περιορισμός της καθιστικής ζωής δύνανται να μειώσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 40% (Garber et al., 2011, O'donovan et al., 2010) με πολλές επιδημιολογικές μελέτες να επιβεβαιώνουν αυτό το δεδομένο (Li and Siegrist, 2012, Sofi et al., 2008, Eaton, 1992).

Ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες

Η υιοθέτηση ανθυγιεινών διατροφικών συνηθειών κατέχει ρόλο στην υποβάθμιση ποιότητας ζωής αποδιδόμενης στα καρδιαγγειακά νοσήματα (Oggioni et al., 2015). Διατροφικά πρότυπα όπως η Μεσογειακού τύπου διατροφή ή η δίαιτα DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) θεωρείται ότι αντιπροσωπεύουν διατροφικά «μοντέλα»

(Eckel et al., 2014). Σε επόμενη υποενότητα θα γίνει εκτενής αναφορά στα βιβλιογραφικά δεδομένα γύρω από την «Διατροφή στην Καρδιαγγειακή Νόσο».

Χαμηλό Κοινωνικοοικονομικό Επίπεδο

Το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (εισόδημα, εκπαιδευτικό επίπεδο και επάγγελμα) είναι πλέον καθιερωμένος παράγοντας κινδύνου στις επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες ασχολούνται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Άτομα που προέρχονται από χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα τείνουν να υιοθετούν κακές διατροφικές συνήθειες, καθιστική συμπεριφορά (Notara et al., 2015, Di Chiara et al., 2015, Vlismas et al., 2009) ενώ αδιαμφισβήτητα τέτοια άτομα έχουν δυσκολότερη πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας και χαμηλότερη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή. Όλα αυτά συνεργούν στα αυξημένα επίπεδα νοσηρότητας και θνησιμότητας επί χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. (Campbell et al., 2014).

1.3.2 Παράγοντες κινδύνου σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης

Η δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου και συγκεκριμένα σε επίπεδο πρόγνωσης Στεφανιαίας Νόσου κεντρίζει την τελευταία δεκαετία το ενδιαφέρον των ερευνητών, καταλήγοντας σε κάποια συμπεράσματα ως προς το ποιοι παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν αρνητικά την έκβαση των Στεφανιαίων ασθενών. Δίνοντας αρχικά έμφαση στους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου που ήδη αναφέρθηκαν σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης, σε μία πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας διερευνήθηκε η θέση κοινωνικοδημογραφικών και συμπεριφοριστικών παραγόντων στην πρόγνωση ασθενών με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο. Τα αποτελέσματα της εν λόγω ανασκόπησης επιδημιολογικών μελετών και κλινικών δοκιμών έδειξαν ότι η χαμηλή υιοθέτηση στη Μεσογειακή διατροφή, η υπερκατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, φαίνεται να αποτελούν σημαντικούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για αυτήν την κατηγορία ασθενών (Βενετία Νοταρά, 2013).

Εστιάζοντας στην Ελλάδα, στα πλαίσια της μελέτης ασθενών-μαρτύρων CARDIO2000 ιεραρχήθηκαν οι πιθανοί παράγοντες που σχετίζονται είτε θετικά είτε αρνητικά με την επανεμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης έρχονται στην κορυφή γνωρισμάτων που επηρεάζουν περισσότερο την πρόγνωση της νόσου. Στην ιεραρχία έπονταν η διατροφή, ο δείκτης μάζας σώματος και το κάπνισμα (Panagiotakos et al., 2008b).

Τα πιο πρόσφατα δεδομένα για την Ελλάδα έρχονται από την προοπτική μελέτη GREECS, με ασθενείς με διάγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου. Δεδομένα που δημοσιεύτηκαν από την πρώτη φάση της μελέτης στα πλαίσια αποτίμησης της βραχυπρόθεσμης πρόγνωσης της νόσου, η προχωρημένη ηλικία, η υπέρταση, ο ανθυγιεινός τρόπος ζωής (καθιστική ζωή, χαμηλή συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή), η καταθλιπτική συμπτωματολογία (με ή χωρίς την αλληλεπίδραση με την οικογενειακή κατάσταση) και το θετικό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη φάνηκε να αυξάνουν στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης νέου συμβάματος τόσο στον 1 μήνα όσο και στον 1 χρόνο μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο (Panagiotakos et al., 2006a, Pitsavos et al., 2007a, Panagiotakos et al., 2006b, Pitsavos et al., 2007b, Pitsavos et al., 2008, Panagiotakos et al., 2015b, Panagiotakos et al., 2008c). Αναφορικά με το φύλο, σε συμφωνία με τη γενικότερη βιβλιογραφία οι γυναίκες έναντι των αντρών φαίνεται να παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου αποδιδόμενου σε επεισόδιο Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου. Το προφίλ των παραγόντων κινδύνου ανά φύλο έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης παραγόντων κινδύνου όπως υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία, χαμηλός βαθμός υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής και περιορισμένη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες (Panagiotakos et al., 2007b). Πιο πρόσφατα δεδομένα από το 10ετή επανέλεγκο της μελέτης GREECS, αναδεικνύουν το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, το οποίο συνάδει με χαρακτηριστικά όπως χαμηλή ποιότητα ζωής, περιορισμένη πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας, δυσκολία στη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή δυσχεραίνει τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση αυτών των ασθενών. Αντίστοιχα, ήταν τα αποτελέσματα και επί καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, η οποία επίσης αναδείχθηκε ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου στη 10ετή πρόγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου, με το χαμηλό οικονομικό επίπεδο να διαδραματίζει πιθανή διαμεσολαβητική δράση στην εν λόγω σχέση. Επιπρόσθετα, η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να δρα προστατευτικά και σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης, μέσω εξασθένησης της σχέσης μεταξύ καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και πρόγνωσης Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (Notara et al., 2016b). Επιπρόσθετα, μεμονωμένες συστάσεις για τρόφιμα της Μεσογειακής πυραμίδας φάνηκε να λειτουργούν προστατευτικά και σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης (Kouvari et al., 2016, Notara et al., 2015). Η σωματική δραστηριότητα επίσης αναδείχθηκε προστατευτική κυρίως σε ασθενείς με πρώτη διάγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (Papataxiarchis et al., 2016). Τέλος, στα πλαίσια διερεύνησης των κλασσικών παραγόντων κινδύνου που επιδρούν στη 10ετή πρόγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου, μεταξύ της υπέρτασης, της υπερχοληστερολαιμίας και του σακχαρώδους διαβήτη,

μόνο ο σακχαρώδης διαβήτης έφτασε το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, αναδεικνύοντας έτσι έναν προβληματισμό ως προς το κατά πόσο οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου στην καρδιαγγειακή επιδημιολογία έχουν θέση και στον τομέα της πρόγνωσης της νόσου (Notara et al., 2016a).

Σε πολύ πρόσφατη δημοσίευση στο International Journal of Cardiology αναδείχθηκε η ανάγκη για καλύτερη διερεύνηση του ρόλου των κλασσικών παραγόντων κινδύνου, σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης, αναφέροντας ότι οι ήδη γνωστοί παράγοντες στερούνται προγνωστικής αξίας αναφορικά με την εξέλιξη των Στεφανιαίων ασθενών. Μάλιστα, παράγοντες όπως η φλεγμονή, η μορφολογία της αθηροματικής πλάκας, μικροαγγειακές βλάβες και λοιποί βιοχημικοί δείκτες πιθανόν να έχουν πιο σημαντική θέση στην καθ' ημέρα κλινική πράξη (Tong et al., 2016).

1.4 Καρδιακή ανεπάρκεια

1.4.1 Ορισμός καρδιακής ανεπάρκειας

Σύμφωνα με τον πιο πρόσφατο ορισμό από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, ως καρδιακή ανεπάρκεια ορίζεται το κλινικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από μία τυπική συμπτωματολογία (δύσπνοια, κόπωση, οίδημα κάτω άκρων) που μπορεί να συνοδεύονται και από άλλα συμπτώματα όπως περιφερικό οίδημα, τρίζοντες στις πνευμονικές βάσεις κ.ο.κ. Το κλινικό αυτό σύνδρομο μπορεί να προκληθεί από οποιαδήποτε λειτουργική ή δομική καρδιακή ανωμαλία η οποία εμποδίζει την ικανότητα της κοιλίας να πληρείται και να εκτοξεύει αίμα. Γενικά, η καρδιακή ανεπάρκεια προκαλείται από φόρτιση της καρδιάς με δυσανάλογο έργο (υπερβολικό φορτίο όγκου ή υπερβολικό φορτίο πίεσης, ελλιπή πλήρωση της καρδιάς, απώλεια μυοκυττάρων ή μείωση ελαστικότητας των μυοκυττάρων. Έτσι, η καρδιά αδυνατεί να ανταποκριθεί στις περιφερικές μεταβολικές ανάγκες, ώστε να επιτελέσει το ρόλο της αναφορικά με την ιστική αιμάτωση και οξυγόνωση και συγχρόνως να διατηρεί φυσιολογικές πιέσεις πληρωμής. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι κατά βάση αριστερή με τη δεξιά να εμφανίζεται πιο σπάνια και συνήθως ως συνέπεια της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας. Ο πρόσφατος ορισμός της αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας προϋποθέτει υπαρκτά κλινικά συμπτώματα. Ωστόσο, η ασυμπτωματική φάση της νόσου με μη αντιληπτή συστολική και διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας αποτελεί πρόκληση στα πλαίσια της έγκαιρης διάγνωσης. Εξίσου ζωτικής σημασίας για τη διάγνωση και κατά συνέπεια διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι και η υποβόσκουσα αιτία έναρξης της νόσου. Μία βλάβη στο μυοκάρδιο μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία

αριστερής κοιλίας. Ωστόσο, κάτι τέτοιο μπορεί να προκύψει και από βλάβες σε επίπεδο βαλβίδων, καρδιακού ρυθμού, περικάρδιου κ.ο.κ. Η αιτία καθορίζει και τη θεραπευτική αντιμετώπιση (Ponikowski et al., 2016).

1.4.2 Κατηγοριοποίηση καρδιακής ανεπάρκειας

Σύμφωνα με το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας

Πρόκειται για διάκριση της καρδιακής ανεπάρκειας σε υποκατηγορίες σύμφωνα με την απόδοση αριστερής κοιλίας όπως αυτή αποτυπώνεται από το κλάσμα εξώθησης. Μάλιστα, η συγκεκριμένη κατηγοριοποίηση διαφοροποιείται αρκετά από την αντίστοιχη των κατευθυντήριων οδηγιών που εκδόθηκαν από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία το 2012, καθώς αναγνωρίστηκε η διαφοροποίηση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ανάλογα με το αν είχαν διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (heart failure with preserved ejection fraction), μειωμένο (heart failure with reduced ejection fraction) ενώ η αναφερόμενη «γκρίζα ζώνη» στις προηγούμενες οδηγίες τώρα αποτελεί μία ξεχωριστή κατηγορία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (heart failure with mid range ejection fraction). Οι περισσότερες μελέτες αναφορικά με τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας εστίαζαν σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης. Ωστόσο, δεδομένης της διαφορετικής παθοφυσιολογίας πίσω από κάθε υποτύπο η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι διαφορετική κι έτσι η ανάγκη για μία ξεκάθαρη κατηγοριοποίηση των ασθενών και τελικά καλύτερη διαχείριση ήταν μεγάλη (Ponikowski et al., 2016).

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF ≥50%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.

^bBNP >35 pg/ml and/or NT-proBNP >125 pg/mL.

Εικόνα 10. Ορισμός καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο, ενδιάμεσο και μειωμένο κλάσμα εξώθησης (Πηγή: Ponikowski et al. Eur J Heart Fail. 2016;18:891-975)

Παθοφυσιολογία καρδιακής ανεπάρκειας ανάλογα με την απόδοση αριστερής κοιλίας: τι διαφορές υπάρχουν;

Καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης

Η γνωστή συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας) σχετίζεται με αδυναμία πλήρωσης της καρδιάς με αίμα κατά τη φάση της συστολής, επί κάποιου προβλήματος σε επίπεδο μυοκαρδίου, με συνηθέστερη αιτία τη νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων έπειτα από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στη συστολική δυσλειτουργία η καμπύλη ισοογκωτικής συστολικής πίεσης στη σχέση πίεσης-όγκου μετατοπίζεται προς τα κάτω, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου παλμού και επομένως τη μείωση της καρδιακής παροχής (Borlaug and Redfield, 2011).

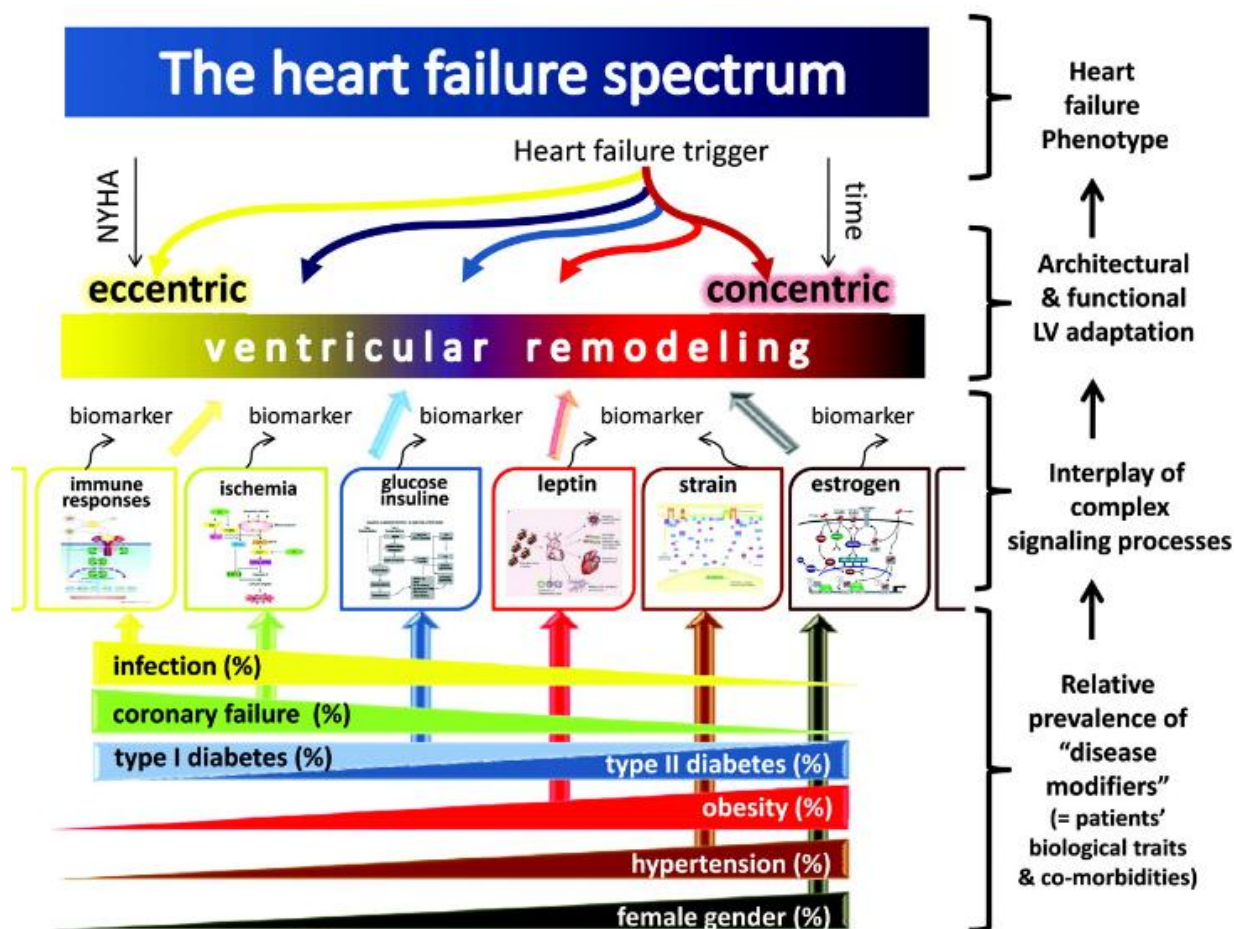
Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

Ο πλέον μη χρησιμοποιούμενος όρος της διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας έχει μετατραπεί σε καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Σε αυτήν την περίπτωση η θέση της συστολικής ισοογκωτικής καμπύλης δεν μεταβάλλεται (τα μυοκύτταρα διατηρούν τη συσταλτικότητα του). Αντίθετα, η καμπύλη διαστολικής πίεσης όγκου μετατοπίζεται προς τα αριστερά, με αποτέλεσμα την αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης αριστερής κοιλίας. Έρχεται ως αποτέλεσμα νοσημάτων που προκαλούν περιορισμό της χάλασης, μείωση της ελαστικής επαναφοράς ή δυσκαμψία των κοιλιών. Ενδεικτικά, η

υπέρταση προκαλεί συχνά υπερτροφία του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας και οδηγεί σε διαστολική δυσλειτουργία μέσω και των τριών αυτών παραμέτρων (Konacs et al., 2014).

Σε αντιδιαστολή με την καρδιακή ανεπάρκεια με συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, επί διαστολικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας, υπάρχουν σε μεγαλύτερο βαθμό συννοσηρότητες που αποτελούν βασικές συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, δηλαδή παχυσαρκία, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης ενώ είναι πιο συχνά απαντώμενη σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και γυναίκες (Kitzman and Upadhya, 2014). Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης απαντάται στους μισούς περίπου ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ενώ κερδίζει ολοένα και μεγαλύτερο έδαφος έναντι της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένη απόδοση αριστερής κοιλίας, περί του 1% σε ετήσια βάση. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με το ότι τα εντυπωσιακά βήματα αναφορικά με την παθολογία της υποκείμενης νόσου, δεν ακολουθούνται από ανάλογη πρόοδο στη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών, καθιστά αυτήν την ομάδα ασθενών αντικείμενο μελέτης (Andersen and Borlaug, 2014).

Η επιστημονική κοινότητα, τείνει να αντιμετωπίσει τους υποτύπους καρδιακής ανεπάρκειας ως αλληλεπικαλυπτόμενες κατηγορίες και όχι ξεχωριστές νόσους καθώς παρουσιάζουν τόσο διαφορές όσο και κοινά σημεία ως προς την παθολογία τους, τα οποία καθορίζονται από μία σειρά συννοσηροτήτων και μοριακών μηχανισμών. Κανένα βιολογικό μονοπάτι και καμία μεταβολική συνιστώσα δεν εμφανίζονται αποκλειστικά στον έναν ή στον άλλον υποτύπο. Ωστόσο, μπορεί κάποια να απαντώνται πιο συχνά στους εκάστοτε φαινοτύπους καρδιακής ανεπάρκειας (De Keulenaer and Brutsaert, 2011).



Εικόνα 11. Το παθοφυσιολογικό προφίλ της καρδιακής ανεπάρκειας (Πηγή: De Keulenaer et al. Circulation. 2011;123:1996-2004; discussion 5)

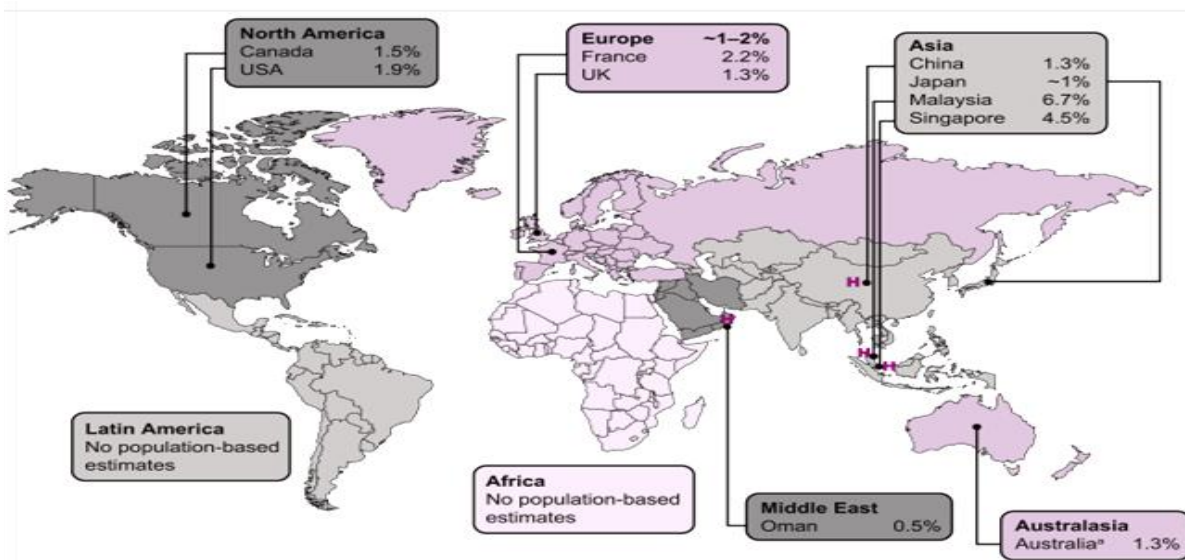
Καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης

Με βάση και τις πιο πρόσφατες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, η καρδιακή ανεπάρκεια με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης αποτελεί πλέον μία ξεχωριστή κατηγορία, με ανεπαρκή δεδομένα ως προς την παθολογία της. Φαίνεται πως απαντάται στο 10-20% των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και τα ευρήματα από τις μέχρι τώρα μελέτες δείχνουν μία εικόνα κλινικών χαρακτηριστικών που βρίσκεται κάπου ανάμεσα στη συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένη απόδοση αριστερής κοιλίας, χωρίς να είναι ακόμη ξεκάθαρο αν πρέπει να μελετάται ως ξεχωριστή κατηγορία ή να ενσωματώνεται σε κάποια από τις άλλες δύο κι αν ναι σε ποια (Lam and Solomon, 2014).

1.4.4 Επιδημιολογία καρδιακής ανεπάρκειας

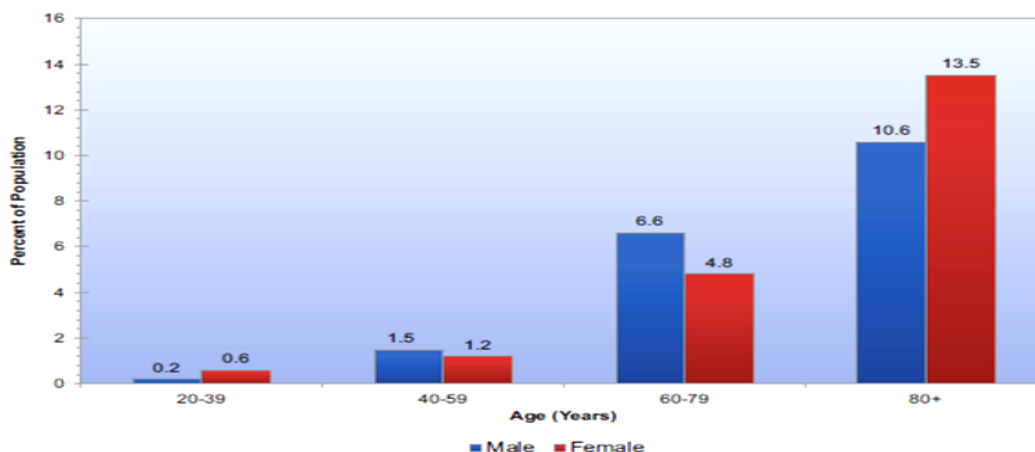
Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια ανέρχονται στα 23 εκατομμύρια. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο χαρακτηρίζεται από πλήθος επιστημόνων στο χώρο της υγείας ως πανδημία. Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία από την Αμερικάνικη

Καρδιολογική Εταιρεία, 5.7 εκατομμύρια ενήλικες στην Αμερική πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ 1 στους 9 θανάτους το έτος 2009 αποδόθηκαν σε αυτή τη νόσο. Το ίδιο έτος η καρδιακή ανεπάρκεια ήταν η υποκείμενη αιτία θανάτου σε 58,309 περιπτώσεις. Επιπλέον, το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια υπολογίζεται στα 5 έτη, με 1 στους 2 ενήλικες που διαγιγνώσκονται με καρδιακή ανεπάρκεια να αποβιώνουν στην 5ετία (Mozaffarian et al., 2016).



Εικόνα 12. Ποσοστό πληθυσμού με καρδιακή ανεπάρκεια σε διάφορες χώρες από τον παγκόσμιο χάρτη (Πηγή: Mozaffarian et al. *Circulation*. 2016;133:e38-360)

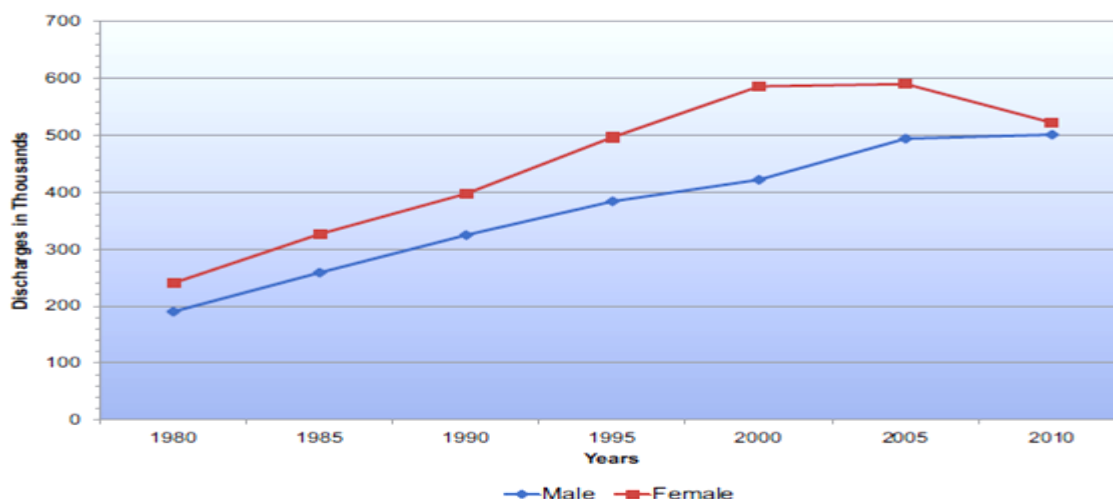
Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας είναι 1-2% σε άτομα <60 ετών ενώ φαίνεται να αποτελεί μία νόσο για τους ηλικιωμένους με το ποσοστό αυτό να ανέρχεται στο 10% για άτομα >80 ετών (Mozaffarian et al., 2016).



Εικόνα 13. Επιπολασμός καρδιακής ανεπάρκειας ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Στοιχεία από τη μελέτη National Health and Nutrition Survey: 2009-2012) (Πηγή: Mozaffarian et al. 2016;133:e38-360)

Ιδιαίτερα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, από τα 5.8 εκατομμύρια άτομα με διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας το 2012, εκτιμάται ότι το 2030 το αντίστοιχο νούμερο θα έχει αγγίξει τα 8.5 εκατομμύρια (Mozaffarian et al., 2016).

Ιδιαίτερα ανησυχητικό είναι το γεγονός πως η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα νόσημα «σταθερό στο χρόνο» καθώς φαίνεται πως από το 1995 μέχρι το 2013 ο αριθμός των θανάτων αποδιδόμενων σε αυτή τη νόσο παρέμεινε σταθερός ενώ ίδια παρέμεινε και η ενδονοσοκομειακή νοσηλεία από το 2000 έως το 2010, με πάνω από 1,000,000 εισαγωγές. Επιπλέον, αν και η διαχείριση αυτών των ασθενών έχει βελτιωθεί κατά πολύ την τελευταία 20ετία, εκτιμάται ότι 2-17% των ατόμων που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο με διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας, αποβιώνουν εντός του νοσοκομείου. Το εκτιμώμενο κόστος για το έτος 2012, για το σύστημα υγείας στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, ανήλθε στα 30.7 δισεκατομμύρια δολάρια. Το εκτιμώμενο αυτό κόστος περιλαμβάνει το κόστος νοσηλείας, ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης και τις χαμένες ημέρες εργασίας. Μάλιστα, φαίνεται πως από το 1989 μέχρι και το 2010 οι ασθενείς που εξέρχονται από το νοσοκομείο με διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας ολοένα και αυξάνονται τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες, με μόνο ενθαρρυντικό ότι από το 2000 κι έπειτα, φαίνεται να δημιουργείται ένα πλατό (Mozaffarian et al., 2016).



Εικόνα 14. Εισαγωγές σε νοσοκομείο με διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας, ανά φύλο (Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής: 1980-2010) (Mozaffarian et al. *Circulation*. 2016;133:e38-360)

1.5 Παράγοντες κινδύνου στην καρδιακή ανεπάρκεια

1.5.1 Πρωτογενής πρόληψη καρδιακής ανεπάρκειας

Μία τεράστια ποικιλομορφία παρατηρείται αναφορικά με τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζεται με την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας. Το εν λόγω κλινικό σύνδρομο μπορεί να ξεκινήσει από κάποια καρδιολογική πάθηση, όπως Στεφανιαία Νόσος, υπέρταση, αρρυθμίες, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, βαλβιδοπάθειες αλλά και μη καρδιολογική πάθηση, όπως αντικαρκινική φαρμακευτική αγωγή. Ωστόσο, είναι ξεκάθαρο ότι πρωταρχική αιτία καρδιακής ανεπάρκειας, τουλάχιστον στις χώρες του ανεπτυγμένου κόσμου για τις οποίες υπάρχουν και τα περισσότερα δεδομένα, είναι η Στεφανιαία Νόσος και κατά κύριο λόγο το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπως αποδεικνύεται από μεγάλες προοπτικές μελέτες (Mosterd and Hoes, 2007).

Πίνακας 1. Αίτια καρδιακής ανεπάρκειας από επιδημιολογικές μελέτες βασισμένες σε μεγάλες προοπτικές μελέτες (Πηγή: Mosterd et al. *Heart*. 2007;93:1137-46)

	Framingham heart study		Hillingdon heart failure study	Bromley heart failure study
ΑΙΤΙΑ	Άντρες	Γυναίκες		
Στεφανιαία Νόσος	59	48	36	52
Μη ισχαιμικής αιτιολογίας				
Υπέρταση	70	78	14	4
Βαλβιδοπάθειες	22	31	7	10
Κολπική μαρμαρυγή	-	-	5	3

Αλκοόλ	-	-	4
Λοιπές αιτίες	7	7	4
Άγνωστης αιτιολογίας	-	-	34
			23

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για τη διάγνωση και θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, οι αιτίες για πρωτογενή εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας χωρίζονται σε 3 κατηγορίες σύμφωνα με την εντόπιση και τη φύση του προβλήματος από όπου πιθανολογείται ότι ξεκίνησε η εγκατάσταση της νόσου: (α) βλάβη σε επίπεδο μυοκαρδίου, (β) βλάβη στη λειτουργία του κυκλοφορικού συστήματος εντείνοντας το φορτίο για την καρδιά, (γ) αρρυθμίες. Τα στοιχεία αυτά φαίνονται στον ακόλουθο πίνακα (Ponikowski et al., 2016).

Πίνακας 2. Αίτια πρωτογενούς εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σύμφωνα με τη φύση και την εντόπιση της βλάβης (Πηγή: Ponikowski et al. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975)

Βλάβη σε επίπεδο μυοκαρδίου	Βλάβη στη λειτουργία του κυκλοφορικού συστήματος αυξάνοντας το φορτίο για την καρδιά	Αρρυθμίες
Στεφανιαία Νόσος	Υπέρταση	Βραδυκαρδία
Δηλητηρίαση από τοξικές ουσίες	Βαλβιδοπάθειες	Ταχυκαρδία
Βλάβη διαμεσουλαβούμενη από το ανοσοποιητικό σύστημα και σύστημα φλεγμονής	Ανατομική βλάβη στο ενδοκάρδιο ή στο περικάρδιο	
Λοιμώξεις	Σοβαρή αναιμία, σήψη κ.ο.κ.	
Μεταβολικές διαταραχές αποδιδόμενες σε ορμονικές διαταραχές και διατροφικές ελλείψεις	Νεφροπάθειες	
Γενετικές ανωμαλίες		

Αν εστιάσει κανείς στους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου στη γενικότερη καρδιαγγειακή επιδημιολογία, και σε επίπεδο καρδιακής ανεπάρκειας, η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, το θετικό οικογενειακό ιστορικό, το κάπνισμα και οι πυλώνες του Μεταβολικού Συνδρόμου αναγνωρίζονται επίσης ως παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, όπως ήδη

αναφέρθηκε η Στεφανιαία Νόσος και κυρίως με τη μορφή οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου αποτελεί την κυριότερη αιτία καρδιακής ανεπάρκειας, κυρίως με μειωμένο κλάσμα εξώθησης.

Στεφανιαία Νόσος

Πρόκειται για τη σημαντικότερη αιτία καρδιακής ανεπάρκειας, όπως αποδεικνύεται από πληθώρα μελετών. Εκτιμάται ότι περίπου 1 στους 3 ασθενείς που έχουν βιώσει οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, 7-8 έτη έπειτα από την εκδήλωση του συμβάματος θα διαγνωστούν με καρδιακή ανεπάρκεια. Μάλιστα δεδομένα από τη Framingham heart study δείχνουν ότι η επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας, όπως αυτή αποτιμήθηκε τη δεκαετία του '80 συγκριτικά με τη δεκαετία του 2.000, σχεδόν διπλασιάστηκε. Φαίνεται λοιπόν πως η πρόοδος της ιατροφαρμακευτικής αγωγής για τους Στεφανιαίους ασθενείς, η οποία βελτιώνει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης έχει ένα βασικό κόστος για την κοινωνία που είναι η σημαντική μερίδα του πληθυσμού που ζουν υπό τη νόσο της καρδιακής ανεπάρκειας (Bui et al., 2011).

Υπέρταση

Αν και δεν είναι η υπέρταση αυτή καθ' εαυτή δεν αυξάνει τόσο τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας συγκριτικά με την ένταση της σχέσης που παρατηρείται με τη Στεφανιαία Νόσο, ο αυξημένος επιπολασμός της υπέρτασης προκαλεί αντίστοιχα αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου, με τον αποδοτέο κίνδυνο σε επίπεδο πληθυσμού να είναι 39% στους άντρες και 59% στις γυναίκες (δεδομένα από τη Framingham heart study). Στη Rotterdam study φάνηκε ότι υπερτασικές γυναίκες είχαν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας συγκριτικά με τις νορμοτασικές, αναδεικνύοντας ότι η υπέρταση είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας κυρίως στις γυναίκες (Bui et al., 2011).

Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης και η ινσουλινοαντίσταση αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας περίπου 2 φορές στους άντρες και 5 φορές στις γυναίκες. Εστιάζοντας το ενδιαφέρον στις γυναίκες και βασιζόμενοι σε δεδομένα από τη μελέτη Heart and Estrogen /progestin Replacement ο κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας παρουσίας διαβήτη ισοδυναμούσε τον κίνδυνο αποδιδόμενο σε 3 αθηροσκληρωτικούς παράγοντες μαζί (Bui et al., 2011).

Δυσλιπιδαιμία

Παρά το γεγονός ότι συνήθης προβλεπτικός παράγοντας κινδύνου στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου είναι τα υψηλά επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης, στην περίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας τα δεδομένα είναι πιο ισχυρά για το λόγο HDL/(ολική χοληστερόλη) (Bui et al., 2011).

Κάπνισμα

Στη μελέτη Coronary Artery Surgery study άτομα που δήλωναν ότι κάπνιζαν είχαν περίπου διπλάσια πιθανότητα εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας ενώ στη μελέτη Studies of Left Ventricular Dysfunction, η διακοπή του καπνίσματος σχετίστηκε με μείωση θνησιμότητας από καρδιακή ανεπάρκεια κατά 30%, με τα οφέλη να αναδεικνύονται 2 έτη μετά τη διακοπή (Bui et al., 2011).

Ενώ οι διάφοροι φαινότυποι καρδιακής ανεπάρκειας παρουσιάζουν διαφορές ως προς τις παρατηρούμενες συννοσηρότητες, δεν υπάρχουν δεδομένα που να δείχνουν διαφορές στους παράγοντες κινδύνου επί της πρωτογενούς εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, ορισμένου φαινοτύπου. Έτσι, τα χαρακτηριστικά του ασθενούς τη στιγμή που θα ξεκινήσει η νόσος πιθανολογείται ότι διαδραματίζει μεγαλύτερο ρόλο στον τύπο καρδιακής ανεπάρκειας ενώ χρόνια νοσήματα όπως διαβήτης, υπέρταση κ.ο.κ. δε δείχνουν κάποια σημαντική διαφοροποίηση.

1.5.2 Δευτερογενής πρόληψη (πρόγνωση) καρδιακής ανεπάρκειας

Ασθενείς που έχουν ήδη διαγνωστεί με καρδιακή ανεπάρκεια αποτελούν μία σοβαρή δαπάνη για τη δημόσια υγεία και έτσι η κατανόηση των παραγόντων που δυσχεραίνουν την πρόγνωσή της είναι ζωτικής σημασίας. Στις πιο πρόσφατες συστάσεις για τη διάγνωση και θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, που δημοσιεύτηκαν από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία αναδείχθηκαν οι παράγοντες που αποτελούν δείκτες πρόγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ανεξάρτητα από τον τύπο αυτής. Οι παράγοντες αυτοί είναι οι εξής:

- Κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά (π.χ. προχωρημένη ηλικία, άντρες, χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο)
- Βαρύτητα καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ. τάξη στην οποία κατηγοριοποιείται ο ασθενής με βάση την κλίμακα NYHA σύμφωνα με τη συμπτωματολογία της νόσου, διάρκεια

καρδιακής ανεπάρκειας, χαμηλό peak στην κατανάλωση οξυγόνου, μειωμένη μυϊκή δύναμη, κακή ποιότητα ζωής)

- Κλινικό προφίλ (π.χ. υψηλός καρδιακός παλμός, χαμηλή αρτηριακή πίεση, κατακράτηση υγρών, αυξημένος καταβολισμός)
- Αναπροσαρμογή του μυοκαρδίου και χαμηλό κλάσμα εξώθησης
- Βιοχημικοί δείκτες νευροορμονικής δραστηριότητας (π.χ. νατριουρητικό πεπτίδιο, ρενίνη, αγγειοτενσίνη, αλδοστερόνη)
- Λοιποί βιοχημικοί δείκτες που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία, τη διαδικασία φλεγμονώδους απάντησης, ποικίλους μεταβολικοί δείκτες κ.ο.κ
- Γενετικοί δείκτες που σχετίζονται με ένδειξη για αιφνίδιο θάνατο από καρδιαγγειακό επεισόδιο ή ταχύτατη εξέλιξη καρδιακής ανεπάρκειας
- Καρδιαγγειακές συννοσηρότητες (Στεφανιαία Νόσος χωρίς χειρουργική επέμβαση, θετικό ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, επεισοδίου Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου κ.ο.κ)
- Μη καρδιαγγειακές συννοσηρότητες (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, αναιμία, άπνοια ύπνου, νεφρική, ηπατική δυσλειτουργία κ.ο.κ.)
- Μη συμμόρφωση στην ιατροφαρμακευτική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας
- Κλινικά συμβάματα (π.χ. νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή άλλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων)

Επιπρόσθετα, στο πλαίσιο καθυστέρησης εξέλιξης της νόσου ή πρόληψης αιφνιδίου θανάτου πριν την έναρξη της συμπτωματολογίας, δίνεται μεταξύ άλλων έμφαση στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (Level of evidence (A)), στη διακοπή καπνίσματος και υπερβάλλουσας κατανάλωσης αλκοόλ (Level of evidence (C)) αλλά και στη διαχείριση συννοσηροτήτων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία (Level of evidence (C)) (Ponikowski et al., 2016).

1.6 Διατροφή και Καρδιαγγειακή Νόσος

Όπως ήδη αναφέρθηκε οι διατροφικές συνήθειες επηρεάζουν την καρδιαγγειακή υγεία τόσο άμεσα όσο και έμμεσα μέσω τροποποίησης κλινικών παραγόντων κινδύνου. Στη

βιβλιογραφία υπάρχουν πολλά δεδομένα γύρω από το ρόλο της διατροφής στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και στη σχετιζόμενη με αυτή ποιότητα ζωής. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας σε διατροφικές συνήθειες που αποκλίνουν από τις αρχές της υγιεινής διατροφής, όπως αυξημένη κατανάλωση αλατιού και προϊόντων στα οποία περιέχεται, επεξεργασμένων τροφίμων, κορεσμένων ή υδρογονωμένων λιπαρών οξέων, χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συμπεριφορές όπως αυξημένη κατανάλωση αλατιού, επεξεργασμένων τροφίμων, κορεσμένου λίπους, μειωμένη κατανάλωση φρούτων αποδίδεται η χαμηλή ποιότητα ζωής, όπως αυτή εκτιμάται με τα χαμένα έτη υγιούς ζωής (Mendis et al., 2011) ενώ είναι πλέον γνωστό στην επιστημονική κοινότητα ότι συστατικά της διατροφής επάγουν ή αναστέλλουν τη διαδικασία της αθηρογένεσης ή/και επιδρούν άμεσα στην αθηρωματική πλάκα (Lamon and Hajjar, 2008). Στις διεθνείς συστάσεις/οδηγίες για την πρόληψη ή/και διαχείριση των καρδιαγγειακών νοσημάτων υπάρχει πάντα ένα κεφάλαιο αφιερωμένο στην ανάγκη για τροποποίηση διαιτητικής συμπεριφοράς. Στις πιο πρόσφατες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (2016) μεταξύ των τροποποιήσιμων παραγόντων που αποτελούν στόχο στην πρόληψη ή/και θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων η υγιεινή διατροφή συστήνεται σε όλα τα άτομα (Level of Evidence (B)). Τα χαρακτηριστικά της υγιεινής διατροφής που παρουσιάζονται στις εν λόγω συστάσεις συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα (Piepoli et al., 2016b):

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά υγιεινή διατροφής με βάση την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία για την πρόληψη και θεραπεία καρδιαγγειακής νόσου (Πηγή: Piepoli et al. Eur Heart J. 2016;37:2315-81)

Κορεσμένα λιπαρά οξέα<10% επί της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης και αντικατάσταση μέρους αυτών με πολυακόρεστα.

Όσο το δυνατόν μικρότερο πρόσληψη trans λιπαρών οξέων από επεξεργασμένα προϊόντα και <1% από φυσικές πηγές.

<5γρ αλάτι την ημέρα.

30-45γρ διαιτητικών ινών, κατά προτίμηση προσλαμβανόμενων μέσω ολικής άλεσης προϊόντων.

≥200γρ φρούτα την ημέρα (2-3 μερίδες).

≥200γρ λαχανικά την ημέρα (2-3 μερίδες).

1-2 φορές την εβδομάδα ψάρια. Τουλάχιστον 1 να είναι λιπαρό.

30γρ ανάλατοι ξηροί καρποί την ημέρα

Αλκοόλ : <20γρ/ημέρα για τους άντρες και <10γρ/ημέρα για τις γυναίκες

Ροφήματα που περιέχουν ζάχαρη ή/και αλκοόλ πρέπει η κατανάλωσή τους να αποθαρρύνεται

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει η τάση στη βιβλιογραφία για διερεύνηση ολόκληρων διατροφικών προτύπων έναντι μεμονωμένων τροφίμων ή/και θρεπτικών συστατικών είτε με εκ των προτέρων αναλύσεις με τη χρήση διατροφικών δεικτών είτε μέσω εκ των υστέρων αναλύσεων (όπως ανάλυση σε κύριες συνιστώσες). Στα πλαίσια αυτής της διαδικασίας έχουν αναδειχθεί ποικίλα διατροφικά πρότυπα, τα οποία αναδεικνύονται για την καρδιοπροστατευτική τους δράση. Τα εν λόγω διατροφικά πρότυπα έχουν αρκετά κοινά σημεία μεταξύ τους αλλά και με την υγιεινή διατροφή και τα χαρακτηριστικά αυτής όπως παρουσιάστηκαν πρόσφατα από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία και σχολιάστηκαν παραπάνω. Από τα πλέον δημοφιλή διατροφικά πρότυπα αναγνωρισμένο για τις καρδιοπροστατευτικές του ιδιότητες είναι η Μεσογειακή διατροφή.

Η πρώτη μεγάλη μελέτη που ανέδειξε το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο ήταν η «Μελέτη των 7 Χωρών», μία παγκοσμίου φήμης μελέτη, η οποία σχεδιάστηκε από τον Ancel Keys τη δεκαετία του 1960. Σε αυτή τη μελέτη φάνηκε ότι οι χώρες που βρέχονταν από τη Μεσόγειο θάλασσα είχαν ιδιαίτερες διατροφικές συνήθειες οι οποίες συνέβαλαν στη μείωση της νοσηρότητας και στη μακροζωία. Το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο καθορίστηκε ως προστατευτικό έναντι της Στεφανιαίας Νόσου, με την παρατήρηση των χαμηλών ποσοστών νοσηρότητας και θνησιμότητας στον πληθυσμό της Κρήτης (Keys et al., 1986). Ωστόσο, η Μεσογειακή διατροφή όπως ονοματίστηκε πρώτη φορά στα πλαίσια αυτής της μελέτης, με έμφαση σε 3 κύρια συστατικά της (ελαιόλαδο, κρασί και ψωμί) απέχει κατά πολύ από τη Μεσογειακή πυραμίδα που έχει δημιουργηθεί σήμερα με τις όποιες προσαρμογές έχουν πραγματοποιηθεί ακολουθώντας τις αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες, στις περιβαλλοντικές συνθήκες, στον τρόπο ζωής αλλά και στις αναρίθμητες ερευνητικές ανακαλύψεις. Έτσι, η πιο πρόσφατη έκδοση της Μεσογειακής πυραμίδας και τα χαρακτηριστικά της παρουσιάζονται στη συνέχεια:

- Αυξημένη κατανάλωση τροφίμων φυτικής προέλευσης (δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ξηρούς καρπούς)
- Βασική πηγή προστιθέμενου λίπους, το ελαιόλαδο
- Μέτρια προς υψηλή κατανάλωση ψαριού και θαλασσινών
- Μέτρια κατανάλωση αυγών, πουλερικών και γαλακτοκομικών προϊόντων
- Χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος
- Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ

Ωστόσο, το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο εκτός από το διατροφικό στοιχείο αντικατοπτρίζει έναν ολόκληρο τρόπο ζωής υπογραμμίζοντας την τακτική σωματική δραστηριότητα, την επαρκή ξεκούραση και τον ποιοτικό ύπνο ενώ ενθαρρύνει τις οικογενειακές σχέσεις και τη γενικότερη κοινωνικοποίηση του ατόμου (Bach-Faig et al., 2011).

Η Μεσογειακή διατροφή κατέχει σημαντική θέση στη διασφάλιση καλύτερης ποιότητας ζωής καθώς έχει αναδειχθεί ως ένας σύμμαχος στην πρόληψη χρόνιων νοσημάτων με τα καρδιαγγειακά να κατέχουν σημαντική θέση. Μάλιστα, από την UNESCO το 2010 αναγνωρίστηκε ως «πολιτισμική κληρονομιά της ανθρωπότητας». Αν και σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης έχει εκτενώς διερευνηθεί για την καρδιοπροστατευτική της δράση τόσο άμεσα όσο και έμμεσα προλαμβάνοντας νοσηρότητες όπως πυλώνες του μεταβολικού συνδρόμου, σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακής νόσου τα δεδομένα είναι λιγότερα.

1.6.1 Μεσογειακή διατροφή και πρωτογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Επιστημαίνεται ότι προτιμήθηκαν σημαντικές μελέτες στον τομέα της καρδιαγγειακής επιδημιολογίας με έμφαση σε επιδημιολογικές μελέτες με προοπτικό χαρακτήρα (προοπτικές μελέτες και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές) που μπορούν να εκφράσουν αιτιολογικές συσχετίσεις αλλά και μετα-αναλύσεις αυτών.

Από τις πρώτες μελέτες που ανέδειξαν την καρδιοπροστατευτική δράση της Μεσογειακής διατροφής σε πρωτογενές επίπεδο πρόληψης ήταν η μελέτη ασθενών-μαρτύρων CARDIO2000, η οποία περιγράφηκε και σε προηγούμενη ενότητα. Στην εν λόγω μελέτη φάνηκε ότι τα άτομα που έπασχαν από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο είχαν 16% μικρότερη πιθανότητα να ακολουθούν τη Μεσογειακή διατροφή (Panagiotakos et al., 2002). Ένα εξίσου σημαντικό εύρημα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν ότι σε διαστρωματοποιημένη ανάλυση ανάλογα με το ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας, φάνηκε ότι η θεραπεία με στατίνες σε συνδυασμό με την αυξημένη υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής σχετίστηκε με επιπλέον πλεονέκτημα στην πιθανότητα εμφάνισης Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου συγκριτικά με τη φαρμακευτική αγωγή ως μοναδική θεραπευτική προσέγγιση (Pitsavos et al., 2002).

Τα περισσότερα δεδομένα, ωστόσο, για την Ελλάδα έρχονται από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, η οποία χάρη στον προοπτικό της χαρακτήρα έρχεται να αναδείξει ακόμη περισσότερο την προστατευτική δράση της Μεσογειακής διατροφής σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης καρδιαγγειακής νόσου, ένα από τα βασικότερα ευρήματα της συγκεκριμένης

μελέτης κατά τον 10ετή επανέλεγχο. Συγκεκριμένα, ανά 1 μονάδα αύξησης του MedDietScore μειώθηκε η πιθανότητα εμφάνισης συμβάματος στη 10ετία κατά 14%. Στα πλαίσια της ίδιας μελέτης προτάθηκαν οι κλινικοί, συμπεριφοριστικοί και κοινωνικοδημογραφικοί παράγοντες που διαμεσολαβούν την παραπάνω σχέση μέσω ανάλυσης μονοπατιών, όπως φαίνεται και στο ακόλουθο σχήμα (Panagiotakos et al., 2015a, Tzima et al., 2007, Antonogeorgos et al., 2012).

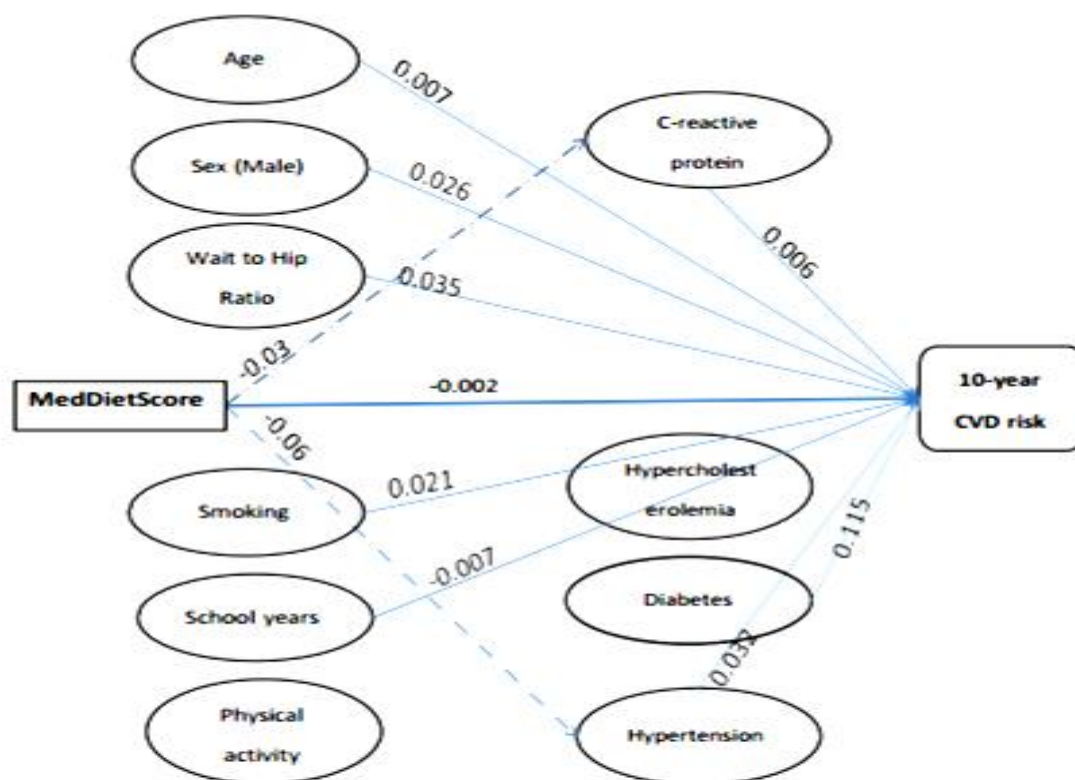


Figure 2. Path analysis for direct (compact lines) and indirect (dotted lines) effects of MedDietScore through age, sex, waist-to-hip ratio, smoking habits, school years, physical activity status, as well as history of diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and C-reactive protein levels, on CVD risk. Values represent regression coefficients derived SEM analysis (negative values suggest an inverse relationship with CVD risk).

Εικόνα 15. Ανάλυση μονοπατιών για την άμεση και έμμεση επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στη 10ετή πρωτογενή εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάματος σε υγιή πληθυσμό από το Ν. Αττικής (Πηγή: Panagiotakos DB, *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25:327-35)

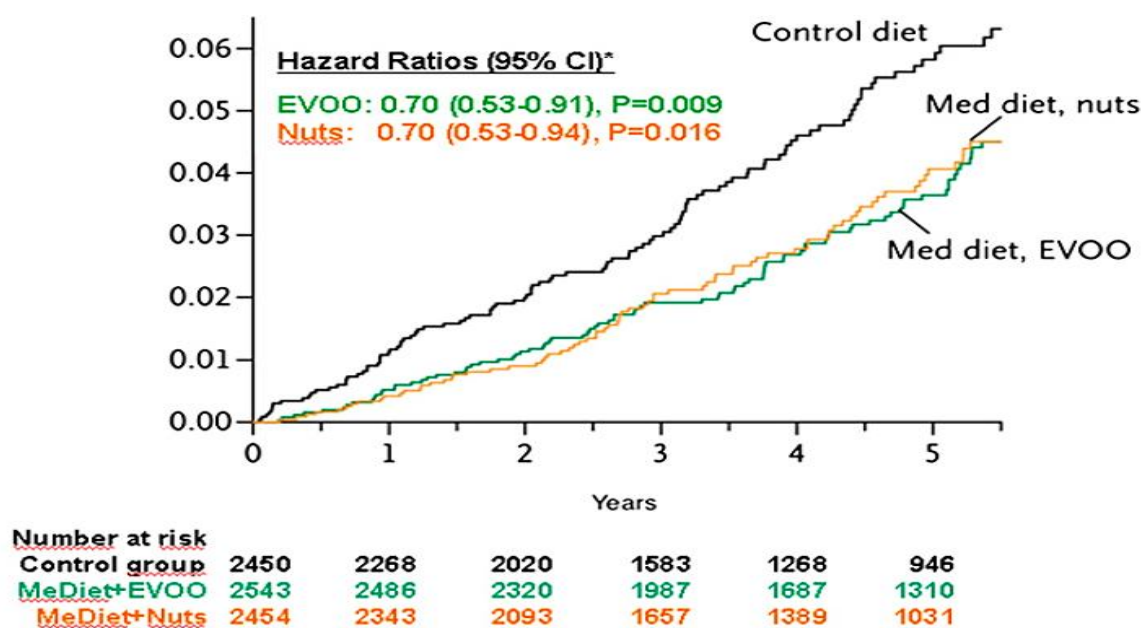
Αντίστοιχα δεδομένα έρχονται και από τη μελέτη EPIC. Πρόκειται για μία από τις σημαντικότερες κοορτές με δείγμα από 10 χώρες της Ευρώπης, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας. Η μελέτη ξεκίνησε το 1992 και συνεχίζεται μέχρι και σήμερα, ενώ μεταξύ των πρωταρχικών στόχων της ήταν η διερεύνηση της σχέσης του τρόπου ζωής με τον καρκίνο ενώ η συσχέτιση της διατροφής με τα καρδιαγγειακά νοσήματα αν και δευτερεύοντας στόχο

της μελέτης έχει αναδειχθεί αρκετά και στα πλαίσια αυτής της κοορτής. Στη συγκεκριμένη μελέτη, αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση της Μεσογειακής διατροφής με την πρωτογενή εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου και πνευμονικής εμβολής, με την ένταση της σχέσης να είναι πιο ισχυρή όσον αφορά στα θανατηφόρα συμβάματα (Hoevenaar-Blom et al., 2012). Επιπλέον, σε συνδυασμό με τη σωματική δραστηριότητα και τη διακοπή του καπνίσματος σχετίστηκε με 80% μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης Στεφανιαίας Νόσου (Buckland et al., 2009).

Άλλη σημαντική μελέτη στο χώρο των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι η μελέτη ασθενών-μαρτύρων INTERHEART, της οποίας το δείγμα προέρχεται από 52 χώρες. Στα πλαίσια αυτής της μελέτης ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου είχαν 35% μεγαλύτερη πιθανότητα υιοθέτησης ανθυγιεινών διατροφικών συνηθειών και χαμηλής προσκόλλησης στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (Iqbal et al., 2008).

Από τις μεγαλύτερες ίσως μέχρι τώρα μελέτες που επιβεβαιώνουν και μέσω παρέμβασης την καρδιοπροστατευτική δράση της Μεσογειακής διατροφής σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (δηλ. άτομα με ελεύθερο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου αλλά μεταβολικό σύνδρομο) είναι η PREDIMED μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με δείγμα από μία Μεσογειακή χώρα την Ισπανία με 7,447 συμμετέχοντες ηλικίας 55-80 ετών. Όσον αφορά στο σχεδιασμό της μελέτης, υπήρχε μία ομάδα ελέγχου, στην οποία η μόνη παρέμβαση ήταν συμβουλευτική περί περιορισμού λίπους στη διατροφή και δύο ομάδες παρέμβασης από τις οποίες η μία ακολούθησε Μεσογειακή δίαιτα ενισχυμένη σε ελαιόλαδο (50mL/άτομο ημερησίως) και η άλλη Μεσογειακή δίαιτα ενισχυμένη σε ξηρούς καρπούς (30g/άτομο ημερησίως: 15g καρύδια, 7.5g αμύγδαλα και 7.5g φουντούκια).

Η κλινική δοκιμή έληξε πρόωρα λόγω των σημαντικών κλινικών ενδείξεων ήδη από τα πρώτα στάδια. Σημαντική βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ (λόγος HDL/ολική CHOL, τρυγλικερίδια), επιπέδων αρτηριακής πίεσης, γλυκαιμικού ελέγχου, ήδη από τους από τους πρώτους τρεις μήνες. Στον 5ετή επανέλεγκο φάνηκε ότι η παρέμβαση με τη Μεσογειακή διατροφή συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου οδήγησε σε 30% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, με την ομάδα παρέμβασης ενισχυμένη με ελαιόλαδο να έχει επιπλέον όφελος όπως φαίνεται στο ακόλουθο γράφημα (Ros et al., 2014).



Εικόνα 16. Επίπτωση καρδιαγγειακού συμβάματος ανά ομάδα παρέμβασης στα πλαίσια της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής PREDIMED (Πηγή: Ros et al. Adv Nutr. 2014;5:330S-6S)

Πληθώρα μελετών στην πρωτοβάθμια πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου αλλά κυρίως παραγόντων κινδύνου και στη διερεύνηση του ρόλου της Μεσογειακής διατροφής έχει δώσει τη δυνατότητα για πολλές **συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανάλυσεις**, οι σημαντικότερες από τις οποίες παρουσιάζονται στη συνέχεια. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών και τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών φάνηκε ότι άτομα στο μεγαλύτερο τριτημόριο του MedDietScore είχαν μικρότερο κίνδυνο θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα αλλά και μικρότερο κίνδυνο Στεφανιαίας Νόσου αλλά και θανατηφόρων και μη επεισοδίων εμφράγματος τους μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου. Μάλιστα, επιπλέον ανάλυση για τις συνιστώσες της Μεσογειακής διατροφής φάνηκε ότι τα ευρήματα αυτά αποδίδονται περισσότερο στο ελαιόλαδο, στα φρούτα, στα λαχανικά και στα όσπρια (Grosso et al., 2015). Σε μία συστηματική ανασκόπηση αναδείχθηκε η ευεργετική δράση της Μεσογειακής διατροφής στη ρύθμιση των 5 πυλώνων του Μεταβολικού Συνδρόμου (Panagiotakos and Polychronopoulos, 2005). Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύονται με μία μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών όπου καλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης Μεταβολικού Συνδρόμου (Kastorini et al., 2011). Σε μία άλλη μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών φάνηκε ότι ανά 0.11 μονάδες αύξηση στο MedDietScore ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου μειώθηκε κατά 10% (Sofi et al., 2010). Επιπρόσθετα, σε μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών

δοκιμών η Μεσογειακού τύπου διαίτα σχετίστηκε με καλύτερο έλεγχο προφλεγμονωδών παραγόντων που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Nordmann et al., 2011). Τέλος, αυξημένη προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή σχετίστηκε με 23% μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης Σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών και κλινικών δοκιμών (Koloverou et al., 2014).

1.6.2 Μεσογειακή διατροφή και δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Ο ρόλος της Μεσογειακής διατροφής σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακής νόσου δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς και στο ίδιο επίπεδο με την πρωτοβάθμια πρόληψη. Σύμφωνα με το Βρετανικό Καρδιολογικό Σύλλογο, «το Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο είναι η πιο προβλέψιμη νόσος δεδομένου ότι το 50% των συμβαμάτων θα μπορούσε να είχε αποφευχθεί με την υιοθέτηση πιο υγιεινού τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης και της υγιεινής διατροφής». Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν οι διαθέσιμες επιδημιολογικές μελέτες στη βιβλιογραφία οι οποίες έχουν εξετάσει το ρόλο της Μεσογειακής διατροφής ή/και συνιστωσών της Μεσογειακής πυραμίδας σε επίπεδο πρόγνωσης ασθενών με ένα ήδη καρδιαγγειακό επεισόδιο στο ιστορικό τους.

Στην προοπτική μελέτη Hale longitudinal project με Στεφανιαίους ασθενείς ηλικίας 70-90 ετών που είχαν ήδη στο ιστορικό τους ένα επεισόδιο εμφράγματος του μυοκαρδίου, η υψηλή συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή στα πλαίσια ενός υγιεινόδιατητικού τρόπου ζωής σχετίστηκε με περίπου 50% μικρότερη πιθανότητα θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο (Iestra et al., 2006).

Στην προοπτική μελέτη EPIC, έπειτα από κατά μέσο όρο 6.7 έτη παρακολούθησης 2,671 συμμετεχόντων ηλικίας >60 ετών που υπέστη πρώτο καρδιαγγειακό επεισόδιο, παρατηρήθηκε 17% μικρότερο κίνδυνος θανάτου αποδιδόμενου σε νέο καρδιαγγειακό επεισόδιο επί υψηλού βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής (Trichopoulou et al., 2007). Σε μία προοπτική μελέτη διάρκειας περίπου 2.5 ετών με ασθενείς με εγκατεστημένη Στεφανιαία Νόσο φάνηκε ότι καλύτερη προσκόλληση με τη Μεσογειακή διατροφή σχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο θανάτου από νέο καρδιαγγειακό συμβάν με κυριότερο το εγκεφαλικό επεισόδιο ισχαιμικού τύπου (Lau et al., 2015).

Εστιάζοντας στον ελληνικό πληθυσμό, στα πλαίσια της μελέτης CARDIO2000, ο ρόλος μεμονωμένων συνιστωσών της Μεσογειακής διατροφής σχετίστηκε με την πιθανότητα εμφάνισης πολλαπλών επεισοδίων Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου. Ενδεικτικά, η αποκλειστική κατανάλωση ελαιολάδου, η συχνή κατανάλωση ψαριών, η χαμηλή

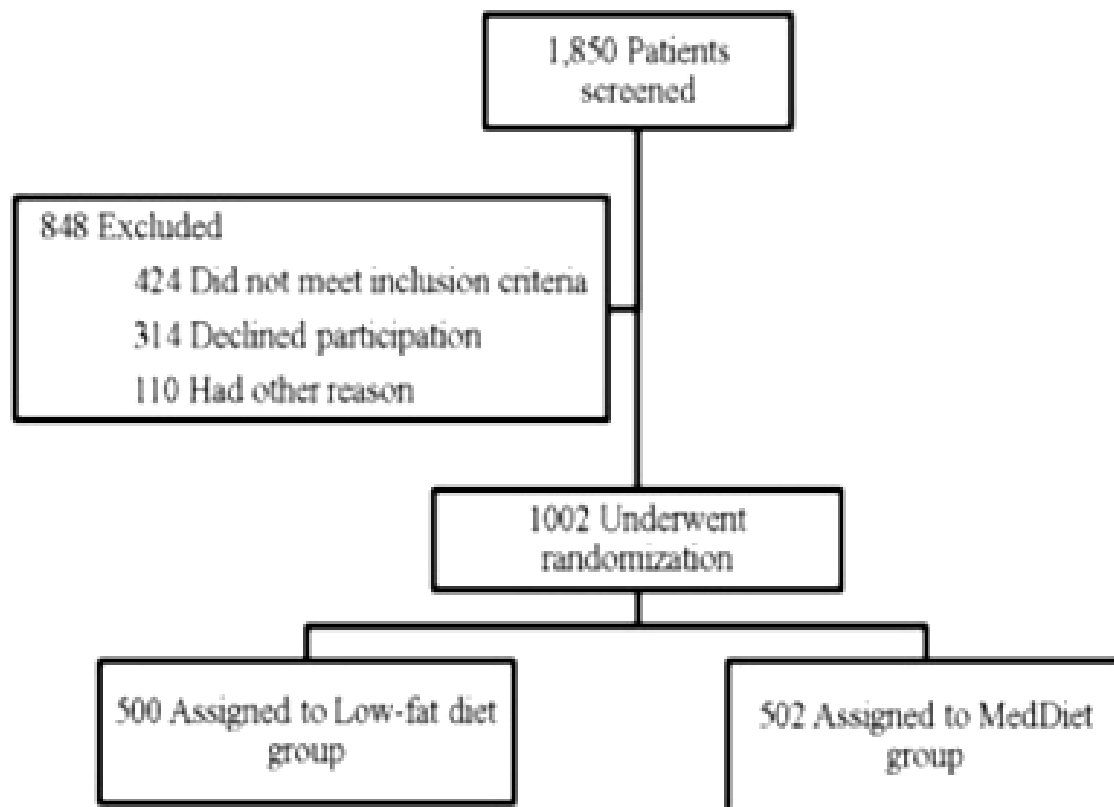
κατανάλωση κόκκινου κρέατος και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ ήταν διατροφικές συνήθειες κοντά στο Μεσογειακό πρότυπο που εμφανίζονταν συχνότερα στα άτομα χωρίς επαναλαμβανόμενα επεισόδια Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (Kontogianni et al., 2008, Kontogianni et al., 2006, Panagiotakos et al., 2005, Pitsavos et al., 2005a, Kontogianni et al., 2007). Αποτελέσματα από την προοπτική μελέτη Hellenic Heart Failure study (που αποτελεί και το αντικείμενο της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας), κατά το 2ετή επανέλεγχο, η πιθανότητα εμφάνισης νέου συμβάματος Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου θανατηφόρου και μη, φάνηκε να μειώνεται στατιστικά σημαντικά αυξανόμενου του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής (Chrysoshoou et al., 2010).

Τα πιο πρόσφατα ευρήματα για την Ελλάδα έρχονται από την πολυκεντρική προοπτική μελέτη GREECS με ασθενείς με διάγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για μία δεκαετία. Κατά την πρώτη φάση της μελέτης (πρόγνωση στις 30 ημέρες και 12 μήνες μετά την ένταξη στη μελέτη) η προστατευτική δράση της Μεσογειακής διατροφής αναδείχθηκε σε επίπεδο βραχυπρόθεσμης πρόγνωσης Στεφανιαίας Νόσου με σύγχρονη βελτίωση καρδιομεταβολικών δεικτών (π.χ. τροπονίνη I, CPK) (Panagiotakos et al., 2006a). Πρόσφατα αποτελέσματα από το 10ετή επανέλεγχο των ασθενών που μετείχαν στη μελέτη έδειξαν προστατευτική δράση μεμονωμένων συνιστωσών της Μεσογειακής διατροφής, όπως η αποκλειστική κατανάλωση ελαιολάδου (Kouvari et al., 2016), αλλά και πιθανή διαμεσολαβητική δράση του συγκεκριμένου διατροφικού προτύπου στη σχέση μεταξύ σοβαρής συμπτωματολογίας κατάθλιψης και μακροπρόθεσμης πρόγνωσης Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (Notara et al., 2016b).

Η σημαντικότερη, ωστόσο, μελέτη στη σχέση Μεσογειακής διατροφής και πρόγνωσης Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου, είναι η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή Lyon Diet Heart study. Στη μελέτη εντάχθηκαν 605 ασθενείς που υπέστη πρώτο επεισόδιο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, οι οποίοι διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες, μία ομάδα ελέγχου που ακολουθούσε δυτικού τύπου δίαιτα και την ομάδα παρέμβασης που ακολουθούσε Μεσογειακή διατροφή, με έμφαση στα φρούτα, στα λαχανικά, και στο α-λινολενικό οξύ. Η μελέτη έληξε πρόωρα, πριν τους 48 μήνες, λόγω σημαντικών ευρημάτων (De Lorgeril et al., 1996). Από τα βασικότερα ευρήματα της κλινικής δοκιμής ήταν ότι η ομάδα παρέμβασης είχε σε ένα εύρος 50-70% μικρότερο κίνδυνου νέου συμβάματος στον επανέλεγχο 19 μήνες μετά την ολοκλήρωση της μελέτης. Αν και ο σχεδιασμός της μελέτης κυρίως ως προς το αντικείμενο της διατροφικής αξιολόγησης και της εγκυρότητας και αξιοπιστίας της όλης

διαδικασίας, αποτελεί σταθμό στην καρδιαγγειακή επιδημιολογία σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης Στεφανιαίας Νόσου (De Lorgeril et al., 1999, Kris-Etherton et al., 2001).

Όπως ήδη αναφέρθηκε, στη μέχρι τώρα βιβλιογραφία δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση αναφορικά με το ρόλο της διατροφής στην πρόγνωση Στεφανιαίων ασθενών καθώς λείπουν οι μελέτες με προοπτικό χαρακτήρα, και κυρίως παρέμβασης, που θα δώσουν την αιτιολογική συσχέτιση. Ωστόσο, η επιστημονική κοινότητα φαίνεται να αναγνωρίζει την αξία της διατροφής στην πρόγνωση Στεφανιαίας Νόσου και την πιθανή συμβολή της στη όποια ιατροφαρμακευτική παρέμβαση. Τον Ιούλιο του 2016 δημοσιεύτηκε η μεθοδολογία της τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής CORDIOPREV, μία μελέτη με ανάλογο σχεδιασμό με της PREDIMED, αλλά με δείγμα ασθενών που έχουν ήδη διαγνωστεί με Στεφανιαία Νόσο. Έτσι, 1,002 Στεφανιαίοι ασθενείς από την Ισπανία εντάχθηκαν στη μελέτη με δειγματοληψία που ξεκίνησε το 2009 και ολοκληρώθηκε το 2012. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε 2 ομάδες: 1 ομάδα ελέγχου με παρέμβαση τη δίαιτα όπως αποτυπώνεται από τον Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρία και 1 ομάδα παρέμβασης με παρέμβαση Μεσογειακή διατροφή ενισχυμένη με έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, όπως φαίνεται στο ακόλουθο σχήμα.



Εικόνα 17. Διάγραμμα τυχαιοποίησης των συμμετεχόντων ασθενών με Στεφανιαία Νόσο στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή CORDIOPREV (Πηγή: Delgado-Lista et al. Am Heart J. 2016;177:42-50)

Πρωταρχικός στόχος της μελέτης είναι η πρόγνωση των Στεφανιαίων ασθενών έπειτα από διάμεσο χρόνο επανελέγχου τα 7 έτη στις 2 ομάδες. Αυτή η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή εκτιμάται ότι θα αναδείξει και θα τεκμηριώσει το ρόλο της διατροφής σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης Στεφανιαίας Νόσου (Delgado-Lista et al., 2016).

1.7 Διατροφή και καρδιακή ανεπάρκεια

1.7.1 Διατροφικές συστάσεις στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας

Η αξία της πλήρους και υγιεινής διατροφής φαίνεται να αναγνωρίζεται επί καρδιακής ανεπάρκειας τόσο σε πρωτογενές επίπεδο πρόληψης αλλά κυρίως σε δευτερογενές. Μάλιστα η διατροφική αξιολόγηση με στόχο την εκτίμηση της θρεπτικής επάρκειας, των σωστών διατροφικών επιλογών και την πιθανή ανίχνευση δυσθρεψίας αποτελούν σημεία-κλειδιά κατά τη θεραπεία των πασχόντων, σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (Ponikowski et al., 2016). Στις ίδιες οδηγίες, μεταξύ των κύριων σημείων της θεραπευτικής προσέγγισης του εκάστοτε ασθενούς και γενικότερης εκπαίδευσής τους με στόχο την ενίσχυση της αυτοαποτελεσματικότητάς του γίνεται ειδική μνεία σε

παραμέτρους του τρόπου ζωής και ειδικότερα στον τομέα της διατροφής. Συγκεκριμένα, αναφέρονται τα εξής:

- Διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους
- Πρόληψη δυσθρεψίας
- Συμμόρφωση με τις αρχές της υγιεινής διατροφής
- Αποφυγή υπερβάλλουσας κατανάλωσης αλάτος (ως υπερβάλλουσα κατανάλωση αλάτος ορίστηκε >6γρ/ημέρα)
- Αποφυγή υπερβάλλουσας κατανάλωσης αλκοόλ και πλήρης αποχή επί καρδιοπάθειας λόγω αλκοόλ. Επί συχνής κατανάλωσης αλκοόλ, συστήνονται μέχρι 2 μερίδες/ημέρα για τους άντρες και μέχρι 1 μερίδα/ημέρα για τις γυναίκες
- Αποφυγή υπερβάλλουσας κατανάλωσης υγρών. Η ημερήσια κατανάλωση υγρών ρυθμίζεται ανάλογα με το γενικότερη κλινική εικόνα του ασθενούς

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, οι αντίστοιχες οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρίας, τη διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας που δημοσιεύτηκαν το έτος 2013, επικεντρώθηκαν μόνο στα παρακάτω (Yancy et al., 2013):

- Περιορισμό αλάτος από τη διατροφή
- Περιορισμός κατανάλωσης υγρών
- Πιθανή συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων ίσως να έχει κάποιο όφελος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης
- Η συμπληρωματική χορήγηση μικροθρεπτικών συστατικών δε δικαιολογείται

Οι παραπάνω συστάσεις φαίνεται να δίνουν μεγαλύτερη έμφαση σε μεμονωμένα στοιχεία της διατροφής, χωρίς ωστόσο να ακολουθούν μία ολιστική προσέγγιση προτείνοντας τη συμμόρφωση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σε συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα. Αν και διατροφικά πρότυπα όπως η δίαιτα Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) και η Μεσογειακή διατροφή έχουν διερευνηθεί στα πλαίσια τόσο πρόληψης όσο και διαχείρισης της νόσου, δεν υπάρχουν επαρκής επιστημονική τεκμηρίωση που να θέτει αυτά τα πρότυπα ικανά στο να αποτελέσουν σύσταση ή/και οδηγία στη θεραπεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (Ponikowski et al., 2016). Παρ' όλα αυτά δεδομένου ότι μία υγιεινή

διατροφή συστήνεται σε όλους, τόσο σε επίπεδο πρωτογενούς όσο και σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης, η θέση τέτοιων διατροφικών προτύπων, που πληρούν τις αρχές της υγιεινής διατροφής συνδυάζοντας και τις οδηγίες περί μεμονωμένων συστατικών της διατροφής αλλά και κυρίως λαμβάνοντας υπόψη τις κοινωνικές και πολιτιστικές νόρμες της εκάστοτε χώρας, θα είχε νόημα να διερευνηθεί, περαιτέρω. Στη συνέχεια, θα παρουσιαστούν τα διατροφικά πρότυπα που έχουν μελετηθεί περισσότερο στη διαχείρισης ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια:

1.7.2 Ο ρόλος των διατροφικών προτύπων στην καρδιακή ανεπάρκεια

Μεταξύ των διατροφικών προτύπων που έχουν αναδειχθεί τις τελευταίες δεκαετίες, το διατροφικό πρότυπο DASH, φαίνεται να έχει απασχολήσει ιδιαίτερα σε σχέση με τη διαχείριση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, πιθανότατα λόγω του ότι το εν λόγω διατροφικό πρότυπο σχεδιάστηκε για τη διαχείριση της υπέρτασης, ένα κλινικός παράγοντας που αποτελεί τόσο αιτία εμφάνισης όσο και επιδείνωσης της νόσου. Επιπλέον, σε αυτό το πρότυπο δίνεται έμφαση στον περιορισμό νατρίου/άλατος (βασική οδηγία στην καρδιακή ανεπάρκεια) και σε λοιπά μικροσυστατικά (π.χ. κάλιο, μαγνήσιο, βιταμίνες όπως φυλλικό οξύ, B₁₂, B₆, C) τα οποία συχνά παρουσιάζονται σε έλλειψη σε αυτήν την κατηγορία των πασχόντων (Das, 2015).

Σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη με 38,987 άντρες από τη Σουηδία, ηλικίας 45-79 ετών εκ των οποίων οι 807 διαγνώστηκαν με καρδιακή ανεπάρκεια στην 7ετία φάνηκε ότι τα άτομα που ανήκαν στο υψηλότερο τεταρτημόριο προσκόλλησης στο διατροφικό πρότυπο DASH είχαν 22% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου συγκριτικά με τους συμμετέχοντες στη μελέτη που υπάγονταν στο 1^ο τεταρτημόριο (Levitan et al., 2009). Από την ίδια κοορτή αντίστοιχα ήταν τα ευρήματα και για γυναίκες 48-83 ετών, όπου φάνηκε ότι πηγαίνοντας από το 1^ο στο 4^ο τεταρτημόριο βαθμού υιοθέτησης του διατροφικού πρότυπου DASH μειωνόταν ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (443 γυναίκες εκδήλωσαν τη νόσο στην 7ετία), με τις γυναίκες που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο να έχουν 32% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

Στην προοπτική μελέτη Women's Health Initiative, με διάμεσο χρόνο επανελέγχου τα 4.6 έτη, φάνηκε ότι αυξανόμενου του βαθμού προσκόλλησης στη δίαιτα DASH υπήρχε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου ενδονοσοκομειακού θανάτου έπειτα από διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας (Levitan et al., 2013).

Σε μία μη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή χωρίς ομάδα ελέγχου, όπου μετείχαν 13 ασθενείς με υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια αλλά διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, χορηγήθηκε δίαιτα σύμφωνη με τις αρχές του διατροφικού προτύπου DASH αλλά αρκετά περιορισμένη σε νάτριο (δηλαδή 1,150mg/2,100kcal, ημερησίως). Η παρέμβαση διήρκησε περίπου 1 μήνα. Στο τέλος της παρέμβασης παρατηρήθηκε βελτίωση στη διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, στην ελαστικότητα των αρτηριών, στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, στο οξειδωτικό στρες, στην αξιοποίηση των ενεργειακών αποθεμάτων, συμβάλλοντας πιθανότατα στην καλύτερη πρόγνωση αυτών των ασθενών (Hummel et al., 2012, Hummel et al., 2013, Mathew et al., 2015).

Σε μία πολύ πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για το ρόλο του διατροφικού προτύπου DASH στη διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας, αναφέρθηκε η ανάγκη για ένα διατροφικό πρότυπο που θα καλύπτει τις ανάγκες των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, ολιστικά, και όχι μόνο με μία μεμονωμένη οδηγία περί περιορισμού του νατρίου/άλατος στη δίαιτα. Παρόλα αυτά, υπάρχει ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου της δίαιτας DASH, κυρίως ως προς το κομμάτι της προσκόλλησης των ασθενών σε αυτό το αυστηρό διατροφικό πρότυπο και λιγότερο ως προς την αποτελεσματικότητα/συμβολή του στη διαχείριση καρδιακής ανεπάρκειας, μιας και ούτως ή άλλως πρόκειται για ένα πρότυπο σύμφωνο με τις αρχές της υγιεινής διατροφής και πιθανότατα να ανταποκρίνεται καλά στις θεραπευτικές ανάγκες των πασχόντων (Rifai and Silver, 2016).

Αν και το διατροφικό πρότυπο DASH φαίνεται να έχει έρθει αρκετά στο προσκήνιο και να προτείνεται ολοένα και περισσότερο ως μέρος της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, τα δεδομένα για τη Μεσογειακή διατροφή και τη θέση της στη διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας είναι ίσως πιο περιορισμένα. Η Μεσογειακή διατροφή έχει εκτενώς διερευνηθεί, όπως ήδη αναφέρθηκε, στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου, ενώ ολοένα και περισσότερο ενθαρρυντικά ευρήματα αναδεικνύονται και σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης. Ωστόσο, στην καρδιακή ανεπάρκεια τα δεδομένα είναι πολύ λιγότερα.

Στην προοπτική μελέτη Hellenic Heart Failure study, από την οποία προέρχεται και η παρούσα διπλωματική εργασία, έπειτα από 2 έτη παρακολούθησης 1,000 Στεφανιαίων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, φάνηκε ότι αυξανόμενου του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής υπήρχε μικρότερος κίνδυνος εμφάνισης συστολικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας, μετά το επεισόδιο Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου στην έναρξη της

μελέτης, ενώ σημειώθηκε και καλύτερη πρόγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου, κατά το 2ετή επανέλεγκο (Chrysohoou et al., 2010).

Στην προοπτική μελέτη Women's Health Initiative, με διάμεσο χρόνο επανελέγχου στα 4.6 έτη, φάνηκε ότι αυξανόμενου του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή υπήρχε τάση για μείωση του κινδύνου ενδονοσοκομειακού θανάτου έπειτα από διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας, χωρίς ωστόσο στατιστικά σημαντικά ευρήματα (Levitan et al., 2013).

Σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη με 39,227 γυναίκες 48-82 ετών, στην οποία όπως αναφέρθηκε παραπάνω αναδείχθηκε, η προστατευτική δράση της δίαιτας DASH κατά τον 7ετή επανέλεγκο, στη 10ετία με τη χρήση του modified Mediterranean Diet Score (mMDS), φάνηκε ότι αυξανόμενου του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή υπήρχε 21-25% μικρότερος κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (Tektonidis et al., 2015). Σύμφωνα με πολύ πρόσφατα ευρήματα από τη Multi-Ethnic study of Atherosclerosis, υψηλού βαθμού προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή σχετίστηκε με διατήρηση καλύτερης απόδοσης αριστερής κοιλίας, με τη συσχέτιση αυτή, ωστόσο να είναι συγχρονική (Levitan et al., 2016).

Δεδομένα από τη μελέτη PREDIMED έδειξαν ότι η παρέμβαση με τη Μεσογειακή διατροφή σχετίστηκε με βελτίωση καρδιομεταβολικών δεικτών σχετιζόμενων με την καρδιακή ανεπάρκεια (Fito et al., 2014).

2.Ειδικό μέρος

2.1 Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν να διερευνήσει το ρόλο των διατροφικών συνηθειών στη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και συγκεκριμένα στην πρόγνωση ασθενών με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο. Συγκεκριμένα, στόχος ήταν να εξεταστεί ο ρόλος της προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή στην εμφάνιση νέου καρδιαγγειακού επεισοδίου ασθενών με πρώτη διάγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου, τόσο βραχυπρόθεσμα (1 & 2 έτη), όσο και μακροπρόθεσμα (10 έτη), λαμβάνοντας υπόψη τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας μετά το συμβάν, μέσω του κλάσματος εξώθησης.

2.2 Μεθοδολογία

2.2.1 Σχεδιασμός της μελέτης

Η “Hellenic Heart Failure Study” ξεκίνησε το 2006 στην Α’ Καρδιολογική κλινική, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Στο αρχικό της στάδιο πρωταρχικός σκοπός ήταν η αποτίμηση του επιπολασμού της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας έπειτα από επεισόδιο Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου, ενώ παράλληλα πραγματοποιήθηκε καταγραφή των κλινικών γνωρισμάτων και της ιατροφαρμακευτικής διαχείρισης των ασθενών με διαγνωσμένη την εν λόγω νόσο που είχαν νοσηλευτεί εκείνο το χρονικό διάστημα. Επιπλέον, στους δευτερεύοντες σκοπούς της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η συσχέτιση της διατροφής και κυρίως της Μεσογειακού τύπου διατροφής αλλά και βασικών κλινικών, βιοχημικών, συμπεριφοριστικών και κοινωνικο-δημογραφικών παραγόντων με την πρόγνωση της νόσου τόσο σε βραχυπρόθεσμο (30 ημέρες), όσο και σε μεσοπρόθεσμο (12 & 48 μήνες) στάδιο.

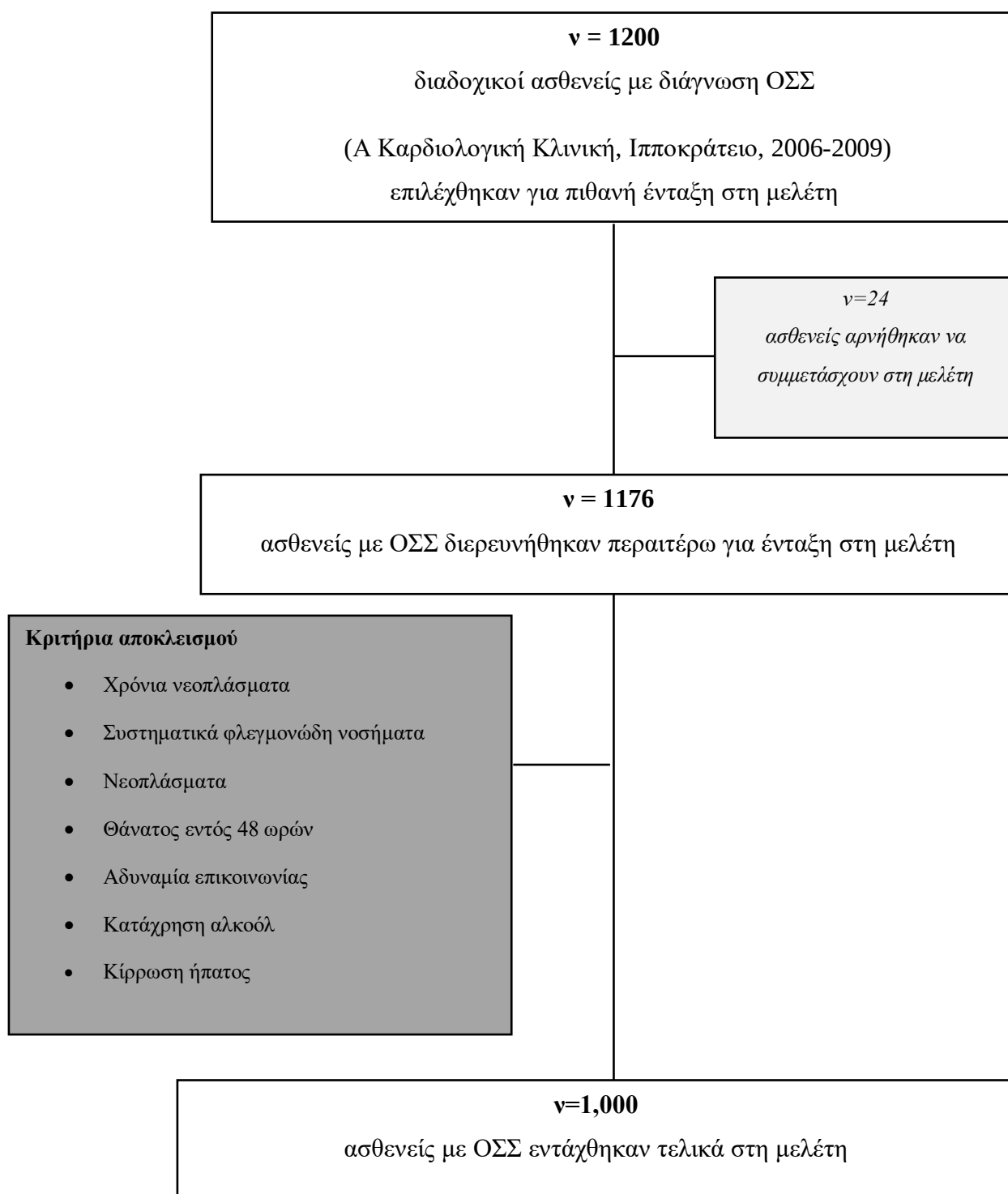
Έπειτα από 10 χρόνια (το 2016) πραγματοποιήθηκε ο δεκαετής επανέλεγχος των ασθενών της μελέτης. Η ερευνητική ομάδα αναζήτησε τους ασθενείς που είχαν συμπεριληφθεί στο δείγμα της μελέτης και κατέγραψε διάφορα χαρακτηριστικά καθώς και την εκδήλωση καρδιαγγειακού συμβάματος ή/και θανάτου από κάποιο επεισόδιο καθιστώντας έτσι τη συγκεκριμένη μελέτη πολύ σημαντική στο να ενισχύσει τα ελλείπη στη βιβλιογραφία δεδομένα γύρω από τη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, με τον προοπτικό της χαρακτήρα.

2.2.2 Δείγμα της μελέτης

Το χρονικό διάστημα 2006-2009 καταγράφηκαν όλοι οι διαδοχικοί ασθενείς που εισήχθησαν στην Α Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου, με κριτήριο εισόδου τη διάγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου. Το ποσοστό συμμετοχής ανήλθε στο 98%. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με γνωστά χρόνια νεοπλασματικά και συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα, ασθενείς που δεν επιβίωσαν μετά από 48 ώρες, ασθενείς με αδυναμία επικοινωνίας ή/και συνεργασίας, με χρόνια κατάχρηση αλκοόλ και τέλος ασθενείς με σοβαρού βαθμού ηπατοπάθεια (κίρρωση). Τελικά, στη μελέτη εισήχθησαν 1000 ασθενείς, οι οποίοι διαγνώστηκαν με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (βλ. Διάγραμμα Ροής). Από αυτούς 800 (80%) ήταν άνδρες, μέσης ηλικίας 63 (τυπική απόκλιση 12) και 200 (20%) ήταν γυναίκες, μέσης ηλικίας 68 (τυπική απόκλιση 12) ετών.

Στους ασθενείς δόθηκαν τυποποιημένα ερωτηματολόγια που δημιουργήθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης, ενώ αν δεν μπορούσαν οι ίδιοι να τα συμπληρώσουν, συγγενικά τους πρόσωπα αναλάμβαναν να διεκπεραιώσουν αυτή τη διαδικασία. Στο δεκαετή επανέλεγχο πραγματοποιήθηκε διαπροσωπική συνέντευξη είτε με τους ίδιους τους ασθενείς είτε και πάλι με συγγενείς αν είχαν απώλεια συνείδησης ή δε βρίσκονταν πια στη ζωή. Κατά τον δεκαετή επανέλεγχο των ασθενών της μελέτης συγκεντρώθηκαν στοιχεία για το 74.5% των ασθενών (745 άτομα) ενώ οι υπόλοιποι 255 ασθενείς (25.5%) χάθηκαν μετά την πρώτη φάση της μελέτης (επανέλεγχος στα 1 ή στα 2 έτη) και θεωρήθηκαν ως «λογοκριμένες» περιπτώσεις στη στατιστική ανάλυση.

Γράφημα: Διάγραμμα ροής όπου απεικονίζεται η διαδικασία δειγματοληψίας ασθενών με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ) της μελέτης.



2.2.3 Διάγνωση του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου

Οι ασθενείς με την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο υποβλήθηκαν σε ηλεκτροκαρδιογράφημα 12-απαγωγών, ενώ ο υπεύθυνος καρδιολόγος της μελέτης

αξιολόγησε τα κλινικά τους συμπτώματα. Με τα στοιχεία αυτά οι ασθενείς εντάχθηκαν στις εξής κατηγορίες:

- Σε αυτούς που έπασχαν από έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος
- Σε αυτούς που έπασχαν από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος
- Σε αυτούς με άλλες αλλοιώσεις

Άλλες εξετάσεις που πραγματοποιήθηκαν ήταν οι αιματολογικές για την ανίχνευση νέκρωσης μυοκαρδιακών κυττάρων. Επίσης, μετρήθηκαν τα επίπεδα της καρδιακής τροπονίνης I και του MB ισοενζύμου της κρεατινικής κινάσης (CPK) και λήφθηκαν δείγματα αίματος κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, μετά από 6 έως 9 ώρες και ξανά στις 12 έως 24 ώρες, εφόσον τα προηγούμενα δείγματα ήταν αρνητικά, αλλά με μία κλινική εικόνα που παρέπεμπε σε Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο. Τελικά, στη μελέτη συμπεριελήφθησαν, μόνο οι ασθενείς με διάγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου κατά την έξοδο από το νοσοκομείο (με έπαρμα Q ή χωρίς έπαρμα Q έμφραγμα του μυοκαρδίου και ασταθή στηθάγχη). Τα κριτήρια διάγνωσης Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου ήταν τα εξής: Τυπική αύξηση και βαθμιαία πτώση (τροπονίνη) ή ταχύτερη αύξηση και πτώση (CPK-MB) βιοχημικών δεικτών της νέκρωσης του μυοκαρδίου, με τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:

- α) ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (ασθενείς με ανάσπαση ή όχι του ST διαστήματος),
- β) συμβατά κλινικά συμπτώματα, και/ή
- γ) ανάπτυξη παθολογικού επάρματος Q στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (Mytton, 2000).

Η ασταθής στηθάγχη ορίστηκε από την παρουσία ενός ή περισσότερων επεισοδίων στηθάγχης, μέσα στις προηγούμενες 48 ώρες, που αντιστοιχεί στην κατηγορία III της ταξινόμησης του Braunwald (Braunwald, 1997).

2.2.4 Κατηγοριοποίηση ασθενών με κριτήριο την απόδοση αριστερής κοιλίας

Βασιζόμενοι στον ορισμό της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (2016) για την καρδιακή ανεπάρκεια, ασθενείς που βιώνουν επεισόδιο Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου είναι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Η

κατηγοριοποίηση τους στον εκάστοτε φαινότυπο έγινε με κριτήριο την απόδοση αριστερής κοιλίας. Χρησιμοποιώντας τον υπερηχοκαρδιογράφο Hewlett Packard 5500 με κεφαλή εκπομπής συχνοτήτων 2,5 – 4 MHz, αξιολογήθηκε από όλες τις κλασσικές υπερηχοκαρδιογραφικές οπτικές γωνίες το κλάσμα εξώθησης για την αποτίμηση της απόδοσης αριστερής κοιλίας. Σύμφωνα με τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας, που παραμένουν μέχρι και τις πιο πρόσφατες, ως συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας ορίζεται το κλάσμα εξώθησης <40%.

Οι φαινότυποι καρδιακής ανεπάρκειας με βάση και τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (2016) είναι οι εξής:

- μειωμένο κλάσμα εξώθησης (κλάσμα εξώθησης <40%),
- ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (κλάσμα εξώθησης =40-49%) και
- διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (κλάσμα εξώθησης ≥50%).

2.2.5 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά στην αρχική φάση της μελέτης

Κλινικά Χαρακτηριστικά-Ιατρικό Ιστορικό

Ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό και τα αποτελέσματα από κλινικές εξετάσεις (ηλεκτροκαρδιογράφημα, βιοχημικές εξετάσεις) λήφθηκαν από όλους τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη.

Ιατρικό ιστορικό

Κλινικά στοιχεία για ενδεχόμενη προηγούμενη νοσηλεία εξαιτίας καρδιαγγειακής νόσου, παρουσία υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, νεφρικής ανεπάρκειας και σακχαρώδους διαβήτη αλλά και τρόποι διαχείρισης αυτών (θεραπεία, φαρμακευτική αγωγή). Ειδικότερα, αξιολογήθηκε η ανάγκη επανααιμάτωσης με διαδερμική αγγειοπλαστική ή με επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG) στις 30 ημέρες μετά την εισαγωγή.

Οικογενειακό Ιατρικό Ιστορικό

Παρουσία Στεφανιαίας Νόσου, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και σακχαρώδους διαβήτη σε συγγενείς πρώτου βαθμού (βιολογικοί γονείς, αδέρφια)

Κριτήρια για θετικό Οικογενειακό Ιστορικό

Ιστορικό πρώιμου Οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (< 55 ετών για τους άνδρες και <65 ετών για τις γυναίκες), αιφνίδιου θανάτου, αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα ή διαδερμικής αγγειοπλαστικής στους συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών, σηματοδοτούσε την ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού για Στεφανιαία Νόσο. Επιπλέον, ιστορικό πρώιμης (< 55 ετών για τους άνδρες και <65 ετών για τις γυναίκες) υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και διαβήτη των συγγενών πρώτου βαθμού, που ορίστηκε είτε από τη λήψη ειδικής θεραπευτικής αγωγής είτε απλώς από τη διάγνωση της νόσου, ενέταξε τους συμμετέχοντες στην έρευνα σε μία κατηγορία ατόμων με θετικό οικογενειακό ιστορικό των εν λόγω νοσημάτων.

Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Το ύψος και το βάρος των ασθενών προσδιορίστηκε με ακρίβεια 0.5 cm. και 100g αντίστοιχα ενώ η ζύγιση έγινε χωρίς παπούτσια. Έπειτα για τον υπολογισμό του Δείκτη Μάζας Σώματος χρησιμοποιήθηκε ο τύπος (Βάρος)/(Ύψος)² (Βάρος: Kg και Ύψος: m). Ως υπέρβαροι ορίστηκαν τα άτομα με Δείκτη Μάζας Σώματος μεταξύ του 25 και 29,9 kg/m² ενώ τα άτομα με μεγαλύτερες τιμές χαρακτηρίστηκαν ως παχύσαρκοι.

Κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά

Σε αυτήν την κατηγορία γνωρισμάτων εντάσσονται η ηλικία, το φύλο, η οικογενειακή κατάσταση, ο αριθμός παιδιών, τα συνολικά έτη εκπαίδευσης, η κύρια εργασία και ο τύπος εργασίας ενώ παράλληλα με βάση δηλώσεις των ερωτώμενων καταγράφηκε και η οικονομική κατάσταση η οποία αντικατόπτριζε τα τελευταία τρία έτη. Για τα άτομα που δεν εργάζονταν, χρησιμοποιήθηκε το μέσο οικογενειακό εισόδημα, ενώ για τους ανέργους χρησιμοποιήθηκε το βασικό μηνιαίο επίδομα που χορηγείται από το κράτος.

Διατροφή

Έγκυρο ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των διαιτητικών συνηθειών. Συγκεκριμένα, έγινε καταγραφή ορισμένων τροφίμων και ποτών ως προς την ποσότητα (μέγεθος μερίδας) και τη συχνότητα κατανάλωσης μέσα στην εβδομάδα, κατά τη διάρκεια του τελευταίου χρόνου. Τα τρόφιμα τα οποία συμπεριλήφθηκαν ήταν ακατέργαστα δημητριακά και παράγωγα τους, πατάτες, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ξηροί καρποί, γαλακτοκομικά προϊόντα, κόκκινο κρέας και παράγωγά του, πουλερικά, ψάρια, αυγά, ελαιόλαδο και άλλα πρόσθετα λίπη και έλαια, κρασί, γλυκά. Τα ερωτηματολόγια αξιοποιήθηκαν ως εξής:

- Προσεγγιστική ποσοτικοποίηση των τροφίμων/ποτών σε όρους ημερήσιας, εβδομαδιαίας και μηνιαίας κατανάλωσης
- Εκτίμηση βαθμού υιοθέτησης στη Μεσογειακή Δίαιτα με χρήση του MedDietScore με εύρος 0-55 (όσο υψηλότερο τόσο μεγαλύτερος ο βαθμός συμμόρφωσης στο συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο) (Panagiotakos et al., 2007a).

Κάπνισμα

Όσον αφορά στο ενεργό κάπνισμα, τα άτομα του δείγματος που κάπνιζαν ένα τουλάχιστον τσιγάρο την ημέρα ή ανέφεραν διακοπή του καπνίσματος μέσα στο τελευταίο έτος εντάχθηκαν στη μελέτη ως νυν καπνιστές. Πρώην καπνιστές θεωρήθηκαν εκείνοι που είχαν διακόψει το κάπνισμα για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους. Τα λοιπά άτομα του δείγματος χαρακτηρίστηκαν ως μη καπνιστές.

Σχετικά με το παθητικό κάπνισμα πραγματοποιήθηκε καταγραφή στην έκθεση των μη καπνιστών του δείγματος στον περιβαλλοντικό καπνό για 30 λεπτά ημερησίως και τρεις ημέρες την εβδομάδα είτε στο χώρο εργασίας είτε στο σπίτι είτε σε κοινόχρηστους χώρους καθώς και τα έτη έκθεσης σε αυτό.

Σωματική δραστηριότητα

Σταθμισμένο ερωτηματολόγιο του Αμερικανικού Κολλεγίου της Ιατρικής των Αθλημάτων χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας των συμμετεχόντων στη μελέτη (Pate et al., 1995). Μέσω αυτής της διαδικασίας συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα (φορές ανά εβδομάδα), τη διάρκεια (λεπτά κάθε φορά) και την ένταση του αθλήματος ή της όποιας άλλης απασχόλησης. Στη συνέχεια, υπολογίστηκε ένας συνδυασμένος δείκτης, πολλαπλασιάζοντας την εβδομαδιαία συχνότητα, τη διάρκεια και την ένταση της άσκησης / δραστηριότητας. Μηδαμινά επίπεδα άσκησης χαρακτηρίστηκαν ως καθιστική ζωή.

Ψυχολογική Κατάσταση

Για εύρεση εκείνων των ατόμων του δείγματος με ενδείξεις καταθλιπτικής συμπεριφοράς χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) με εύρος τιμών 0-60 (Radloff, 1997).

2.3.6 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά στο δεκαετή επανέλεγχο

Ο δεκαετής επανέλεγχος πραγματοποιήθηκε με διαπροσωπική συνέντευξη είτε με τον ίδιο τον ασθενή είτε με κάποιο συγγενικό πρόσωπο ενώ οι συναντήσεις καθορίστηκαν μέσω τηλεφωνικών προσκλήσεων. Από τα ακόλουθα στοιχεία, αξιοποιήθηκε μόνο η έκβαση της νόσου (Θανατηφόρο ή μη νέο καρδιαγγειακό συμβάν μέσα στη 10ετία) ενώ τα υπόλοιπα που παρουσιάζονται παρακάτω δεν αποτέλεσαν αντικείμενο μελέτης στην παρούσα διπλωματική εργασία.

Θνησιμότητα μέσα στη 10ετία

Εξετάστηκε ο θάνατος από κάθε αιτία μέσα στο χρονικό διάστημα των τελευταίων 10 χρόνων. Πρόκειται για δίτιμη μεταβλητή με πιθανές απαντήσεις Ναι/Όχι. Εάν η απάντηση ήταν Ναι καταγραφόταν η ημερομηνία και το αίτιο θανάτου.

Νοσηλεία μέσα στη 10ετία

Εξετάστηκε η νοσηλεία από κάθε αιτία μέσα στο χρονικό διάστημα των τελευταίων 10 χρόνων. Ουσιαστικά καταγραφόταν η ημερομηνία και το αίτιο νοσηλείας.

Ιατρικό ιστορικό

Ενδεχόμενη πραγματοποίηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή διαδερμικής αγγειοπλαστικής καθώς και το έτος που πραγματοποιήθηκαν εξετάστηκαν και καταγράφηκαν. Επιπρόσθετα, άλλα στοιχεία του ιατρικού ιστορικού του εκάστοτε ασθενούς που καταγράφηκαν ήταν η παρουσία υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και σακχαρώδους διαβήτη (σε περίπτωση θετικής απάντησης καταγραφόταν το έτος διάγνωσης, η υιοθέτηση ιδιαίτερων διατροφικών συνηθειών στο πλαίσιο διαχείρισης της νόσου αλλά και η λήψη φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπισή της με ταυτόχρονη καταγραφή του είδους και της δόσης του φαρμάκου που λάμβανε ο ασθενής). Τέλος, σε περίπτωση εμφυτευμένης συσκευής ή απινιδωτή καταγραφόταν το έτος πραγματοποίησης της εμφύτευσης. Επιπλέον στοιχεία από το ατομικό ιστορικό των ασθενών λήφθηκαν σχετικά με την όποια φαρμακευτική αγωγή έπαιρναν και για την πιθανή αντιμετώπιση προβλημάτων/επιπλοκών κατά τη λήψη της αλλά και το αν αυτές οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Καταγράφηκε το βάρος των ασθενών σε kg κατά δήλωση ενώ ερωτήθηκαν παράλληλα σχετικά με τη σύγκριση του παρόντος σωματικού βάρους με το αντίστοιχο πριν 10 χρόνια (μικρότερο, μεγαλύτερο, ίδιο).

Οικογενειακή/Επαγγελματική κατάσταση

Στους ασθενείς τέθηκαν 2 ερωτήσεις σχετικά με την επαγγελματική τους απασχόληση αλλά και ερωτήσεις σχετικά με την οικογενειακή κατάσταση (αριθμός παιδιών, έγγαμοι, ανύπαντροι, χήροι κ.α.)

Κάπνισμα

Οι ασθενείς ερωτήθηκαν για το αν καπνίζουν ή όχι. Σε περίπτωση θετικής απάντησης (κάπνισμα πάνω από 1 τσιγάρο την ημέρα τον τελευταίο χρόνο) καταγράφηκε ο ημερήσιος αριθμός τσιγάρων. Σε περίπτωση πρώην καπνιστών καταγράφηκε το έτος διακοπής του καπνίσματος, ενώ αναφορικά με το παθητικό κάπνισμα σημειώθηκε η διάρκεια έκθεσης σε καπνό του περιβάλλοντος (για >30 λεπτά και >5 ημέρες/εβδομάδα).

Φυσική δραστηριότητα

Για την αξιολόγηση επιπέδου σωματικής δραστηριότητας στο 10ετή επανέλεγχο χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) το οποίο περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με τη συχνότητα και τη διάρκεια μέσα την εβδομάδα μέτριας ή υψηλής έντασης άσκησης ή περπάτημα καθώς και τις ώρες που παρέμενε ο ερωτών καθιστός

Διατροφική Αξιολόγηση

Οι ασθενείς κλήθηκαν να απαντήσουν στα εξής:

- Αν ακολουθούν ειδική δίαιτα λόγω κάποιου κλινικού ζητήματος όπως υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία.
- Συμπλήρωση του ερωτηματολογίου MedDietScore
- Διατροφικές συμπεριφορές: συχνότητα κατανάλωσης πρωινού προγεύματος, μεσημεριανού, απογευματινού, βραδινού, προ ύπνου γεύματος, ώρα κατανάλωσης πρωινού, διάρκεια κύριων γευμάτων, αν τα κύρια γεύματα συνοδεύονται με αλκοόλ,

πόση ώρα μετά το κύριο γεύμα κοιμούνται, ποια είναι η μέση διάρκεια του ύπνου, αν κοιμούνται το μεσημέρι και για πόση ώρα, ερωτήσεις σχετικά με το καθημερινό πρόγραμμα και καταστάσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα γευμάτων (νυχτερινές βάρδιες, φόρτος εργασίας, κατανάλωση τροφής μπροστά στην τηλεόραση, διάρκεια τηλεθέασης ημερησίως, κατανάλωση τροφής υπό πίεση και ενώ είναι έξω, περπατάει κ.τ.λ., αν προετοιμάζουν οι ίδιοι το πρωινό τους, αν αφαιρούν το ορατό λίπος από το κρέας, ερωτήσεις σχετικά με το αλκοόλ (μερίδες, συχνότητα κατανάλωσης, είδος ποτού) και τέλος συχνότητα κατανάλωσης πρωινού, φαγητού απέξω και γεύματος μαζί με οικογένεια/φίλους το τελευταίο μήνα.

- Ερωτηματολόγιο σχετικά με περισσότερες λεπτομέρειες γύρω από το πρωινό που επιλέγουν να καταναλώσουν

Ψυχολογική κατάσταση

Για την αξιολόγηση της ψυχολογικής κατάστασης των ασθενών του δείγματος χρησιμοποιήθηκαν 2 ερωτηματολόγια, το ZDRS (Zung Self Rating Depression) (Zung, 1965) και το STAI (State – Trait Anxiety Inventory) . Τα δύο σκορ αποτελούνται από 20 μεταβλητές και έχουν εύρος τιμών από 20 έως 80, με τις μεγαλύτερες τιμές να παραπέμπουν σε πιθανή καταθλιπτική διαταραχή και πιθανή αγχώδη διαταραχή, αντιστοίχως, και έχουν βρεθεί να είναι έγκυρα εργαλεία και για τον ελληνικό πληθυσμό (Fountoulakis et al., 2007).

Αυτοεκτίμηση του επιπέδου υγείας

Οι ασθενείς κλήθηκαν να απαντήσουν στις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου EQ-5D, το οποίο περιλαμβάνει έξι ερωτήσεις και μια βαθμονομημένη οπτική κλίμακα και εξετάζει την επίδραση διαφόρων παραγόντων υγείας στο επίπεδο ζωής του ατόμου.

Βιοηθική

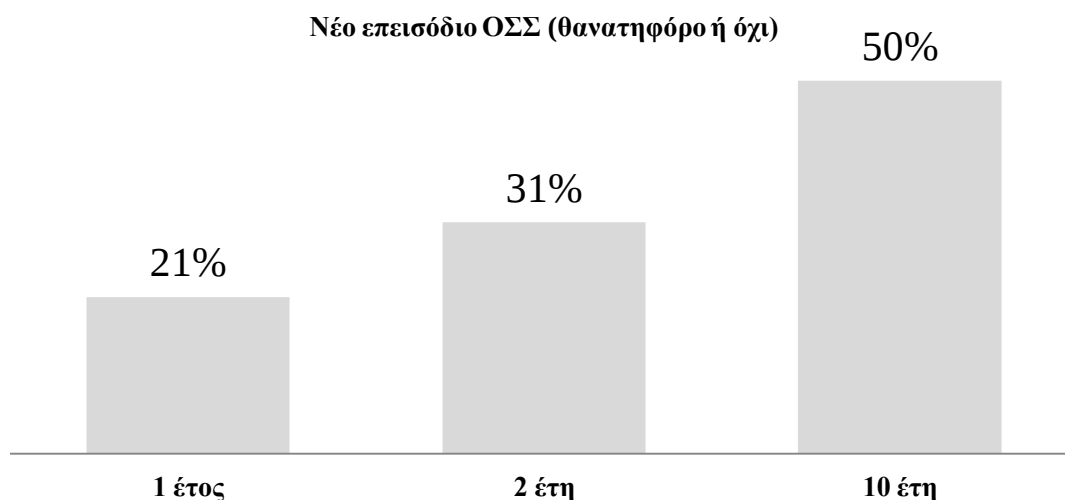
Η παρούσα έρευνα πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι (1989). Η έρευνα αυτή έλαβε έγκριση από την επιτροπή βιοηθικής της Α' Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών.

Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης και συναίνεσαν εγγράφως για τη συμμετοχή τους.

2.3. Αποτελέσματα

Στην παρούσα διπλωματική εργασία αξιολογήθηκε ο ρόλος της Μεσογειακής διατροφής στη δευτερογενή πρόληψη Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η βαρύτητα της νόσου, η ιατροφαρμακευτική παρέμβαση και η τάση τροποποίησης διαφόρων συνιστωσών του τρόπου ζωής θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως συγχυτικοί παράγοντες στη σχέση διατροφή-πρόγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου, επιλέχθηκαν μόνο οι ασθενείς του δείγματος με πρώτη διάγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου ($n=690$), οι οποίοι πιθανά να είναι λιγότεροι επηρεασμένοι από τέτοιες παραμέτρους, που αναμένεται να εμφανίζονται έντονα σε ασθενείς με επαναλαμβανόμενα επεισόδια στο ιστορικό τους.

Το 50% των πρωτοδιαγνωσθέντων Στεφανιαίων ασθενών βίωσαν ένα νέο επεισόδιο Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου, θανατηφόρο και μη, στη 10ετία, με περισσότερα από τα μισά συμβάματα να έχουν συμβεί μέχρι τα 2 πρώτα έτη μετά το πρώτο επεισόδιο στην έναρξη της μελέτης (**Γράφημα 1**).

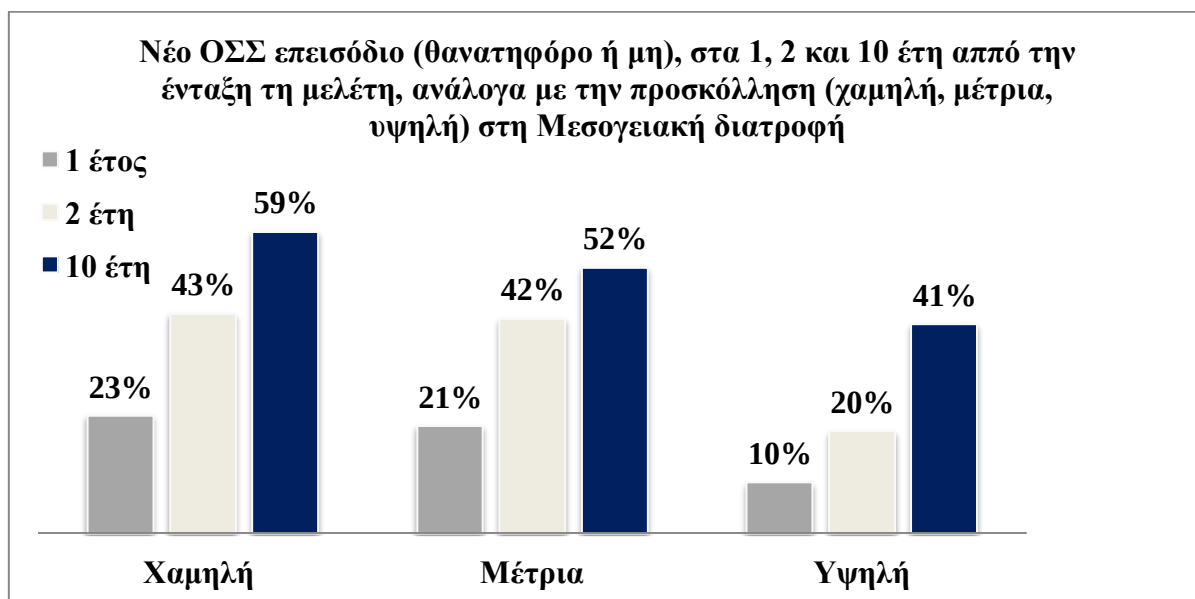


Γράφημα 1. Επίπτωση νέου επεισοδίου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), θανατηφόρου και μη, στους $n=690$ πρωτοδιαγνωσθέντες στεφανιαίους ασθενείς της μελέτης, κατά τη διάρκεια της 10ετούς παρακολούθησης.

Αρχικά, αξιολογήθηκαν κοινωνικο-δημογραφικά, κλινικά και συμπεριφοριστικά χαρακτηριστικά, όπως αυτά καταγράφηκαν στην έναρξη της μελέτης, ανάλογα με το βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή. Σε αυτό το πλαίσιο, οι ασθενείς με πρώτη διάγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου χωρίστηκαν σε τριτημόρια με βάση το δείκτη MedDietScore (1ο 0-27, 2ο 27-35 και 3ο 35-55). Όπως προέκυψε από την ανάλυση, οι ασθενείς που ταξινομήθηκαν στο 3^ο τριτημόριο (35-55 MedDietScore) είχαν 16% μικρότερη

πιθανότητα να πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλό βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή (0-27 MedDietScore). Επιπλέον, τα άτομα που είχαν υψηλού βαθμού υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής ήταν πιο σωματικά δραστήρια σε σχέση με τους ασθενείς που οι διατροφικές τους συνήθειες απείχαν από αυτό το διατροφικό πρότυπο. Αναφορικά με την απόδοση της αριστερής κοιλίας, αυξανόμενου του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες τιμές κλάσματος εξωθήσεως. Συγκεκριμένα, με κατεύθυνση από το 1^ο στο 3^ο τριτημόριο MedDietScore οι τιμές του κλάσματος εξωθήσεως διαμορφώθηκαν ως εξής: 38 (τυπική απόκλιση 10)%, 40 (τυπική απόκλιση 10)%, 46 (τυπική απόκλιση 8)%.

Στη συνέχεια, εκτιμήθηκε η πιθανότητα εμφάνισης νέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (και ειδικότερα Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου), θανατηφόρων και μη, ανάλογα με το βαθμό υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής, στα 1, 2 και 10 έτη μετά την έναρξη της μελέτης. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση φάνηκε ότι αυξανόμενου του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής, η πρόγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου ήταν καλύτερη τόσο βραχυπρόθεσμα (στα 1 και 2 έτη) όσο και μακροπρόθεσμα (στα 10 έτη).



Γράφημα 2. Επίπτωση (1, 2 και 10 ετών) νέου επεισοδίου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), θανατηφόρου και μη, στους $n=690$ πρωτοδιαγνωσθέντες στεφανιαίους ασθενείς της μελέτης, ανάλογα με την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή, κατά τη διάρκεια της 10ετούς παρακολούθησης.

Η εν λόγω σχέση διερευνήθηκε και στα πλαίσια πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης λαμβάνοντας υπόψη κλασσικούς συγχυτικούς παράγοντες και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο όπου έγινε στάθμιση ως προς κοινωνικο-δημογραφικούς, κλινικούς και συμπεριφοριστικούς παράγοντες

η Μεσογειακή διατροφή φάνηκε να μειώνει στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης νέου συμβάματος στα 1 και 2 έτη, αλλά όχι στη 10ετία. Ωστόσο, όταν έγινε διόρθωση και ως προς το δείκτη φλεγμονής CRP τότε η Μεσογειακή διατροφή σχετίστηκε αντίστροφα με την επανεμφάνιση συμβάματος Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου και στη 10ετία, δημιουργώντας έτσι την υπόθεση ότι η ευεργετική της επίδραση μακροπρόθεσμα διαμεσολαβείται από την αντιφλεγμονώδη δράση της. Τέλος, στο πλήρως σταθμισμένο μοντέλο, όπου λήφθηκε υπόψη και ο φαινότυπος καρδιακής ανεπάρκειας η Μεσογειακή διατροφή παρέμεινε προστατευτική έναντι της εμφάνισης νέων συμβαμάτων Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου, ωστόσο έφτασε το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μόνο σε επίπεδο βραχυπρόθεσμης πρόγνωσης (1 και 2 έτη μετά την έναρξη της μελέτης).

Πίνακας 1. Αποτελέσματα μοντέλων πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης που εκτιμούν τη σχέση μεταξύ MedDietScore και πρόγνωση ασθενών με πρώτη διάγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ) (ν=690).

Θανατηφόρο και μη ΟΣΣ	1 έτος		2 έτη		10 έτη		Τα μοντέλα σταθμίστηκαν ως προς:
	ΣΛ (95%ΔΕ)	P	ΣΛ (95%ΔΕ)	p	ΣΛ (95%ΔΕ)	p	
Μοντέλο 1							(Μονοπαραγοντικό μοντέλο)
MedDietScore (ανά 1/55)	0,90 (0.81, 1.01)	0.07	0.91 (0.84, 0.99)	0.04	0.98 (0.91, 1.02)	0.06	
Μοντέλο 2							ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος, σωματική δραστηριότητα, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, οικογενειακό ιστορικό ΟΣΣ
MedDietScore (ανά 1/55)	0.88 (0.77, 1.00)	0.05	0.90 (0.81, 1.00)	0.04	0.99 (0.91, 1.07)	0.79	
Μοντέλο 3							Μοντέλο 2 + CRP
MedDietScore (ανά 1/55)	0.84 (0.71, 1.00)	0.05	0.91 (0.82, 1.00)	0.04	0.93 (0.85, 1.00)	0.05	
Μοντέλο 4							Μοντέλο 3 + φαινότυπος καρδιακής ανεπάρκειας [†]
MedDietScore (ανά 1/55)	0.85 (0.74, 0.96)	0.02	0.92 (0.84, 1.00)	0.05	0.96 (0.89, 1.04)	0.35	

[†]ο φαινότυπος καρδιακής ανεπάρκειας είναι μία δίτιμη μεταβλητή η οποία ορίστηκε ως καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένη κλάσμα εξώθησης (κλάσμα εξώθησης<40%) έναντι καρδιακής ανεπάρκειας με ενδιάμεσο (κλάσμα εξώθησης=40-49%) και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (κλάσμα εξώθησης≥50%).

Στη συνέχεια, διερευνήθηκε η πιθανή διαμεσολαβητική δράση της Μεσογειακής διατροφής στη σχέση του φαινότυπου καρδιακής και της φλεγμονής στη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη πρόγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου και τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον **Πίνακα 2**. Σε πολυπαραγοντικό μοντέλο όπου λήφθηκαν υπόψη κοινωνικο-δημογραφικά, συμπεριφοριστικά και κλινικά χαρακτηριστικά ο φαινότυπος καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης είχε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης νέου συμβάματος θανατηφόρου και μη στα 1, 2 και 10 έτη μετά την έναρξης της μελέτης.

Αντίστοιχα, η φλεγμονή φάνηκε να λειτουργεί ως ανεξάρτητος επιβαρυντικός παράγοντας στην βραχυπρόθεσμη πρόγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (1 και 2 έτη μετά την έναρξη της μελέτης). Όταν έγινε στάθμιση και ως προς τη Μεσογειακή διατροφή η επιβαρυντική δράση της φλεγμονής έχασε την στατιστική σημαντικότητα ενώ αναφορικά με το φαινότυπο καρδιακής ανεπάρκειας φάνηκε ότι βραχυπρόθεσμα η πρόγνωση των ασθενών δεν επηρεαζόταν από την απόδοση αριστερής κοιλίας καθώς δεν αναδείχθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά των ασθενών με μειωμένο έναντι εκείνων με ενδιάμεσο/διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

Ωστόσο, κατά το 10ετή επανέλεγχο ο φαινότυπος καρδιακής ανεπάρκειας καθόριζε την πιθανότητα εμφάνισης νέου συμβάματος, με τους ασθενείς με ενδιάμεση/διατηρημένη απόδοση αριστερής κοιλίας να έχουν στατιστικά σημαντικά καλύτερα πρόγνωση έναντι των πιο επιβαρυσμένων ασθενών με μειωμένο κλάσμα εξώθησης.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα από πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση όπου διερευνάται η διαμεσολαβητική δράση της Μεσογειακής διατροφής στη σχέση του φαινοτύπου καρδιακής ανεπάρκειας και φλεγμονής με τον κίνδυνο επανεμφάνισης νέου συμβάματος οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), σε πρωτοδιαγνωσθέντες Στεφανιαίους ασθενείς (n=690).

Θανατηφόρο και μη επεισόδιο ΟΣΣ	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
	ΣΛ (95%ΔΕ)	p	ΣΛ (95%ΔΕ)	p	ΣΛ (95%ΔΕ)	p
1-έτος						
Μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ναι/όχι)	1.65 (1.04, 2.62)	0.03	1.73 (0.97, 3.06)	0.06	1.62 (0.63, 4.12)	0.06
CRP (ανά 1mg/L)	-	-	1.01 (1.00, 1.02)	0.002	1.00 (0.99, 1.01)	0.10
MedDietScore (ανά 1/55)	-	-	-	-	0.85 (0.74, 0.96)	0.02
2-έτη						
Μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ναι/όχι)	1.65 (1.10, 2.49)	0.01	1.71 (1.04, 2.80)	0.03	2.00 (0.91, 4.38)	0.08
CRP (ανά 1mg/L)	-	-	1.01 (1.00, 1.01)	0.05	1.00 (0.99, 1.01)	0.62
MedDietScore (ανά 1/55)	-	-	-	-	0.92 (0.84, 1.00)	0.05
10-έτη						
Μειωμένο κλάσμα εξώθησης (ναι/όχι)	1.96 (1.32, 2.93)	0.001	1.93 (1.20, 3.09)	0.006	2.65 (1.37, 5.17)	0.004
CRP (ανά 1mg/L)	-	-	1.00 (0.99, 1.00)	0.89	0.99 (0.99, 1.01)	0.19
MedDietScore (ανά 1/55)	-	-	-	-	0.96 (0.89, 1.04)	0.35

2.4. Συζήτηση

Στην παρούσα διπλωματική εργασία διερευνήθηκε ο ρόλος της διατροφής στην πρόγνωση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια έπειτα από επεισόδιο Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου. Συγκεκριμένα, η εργασία επικεντρώθηκε στο ρόλο της Μεσογειακής διατροφής στον κίνδυνο εμφάνισης νέου συμβάματος Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου, θανατηφόρου και μη, στα 1, 2 και 10 έτη μετά την έναρξης της μελέτης. Αρχικά, αναδείχθηκε η καρδιοπροστατευτική δράση της Μεσογειακής διατροφής σε πρωτοδιαγνωσθέντες Στεφανιαίους ασθενείς, μειώνοντας τον κίνδυνο επανεμφάνισης νέου συμβάματος στη διάρκεια της δεκαετίας. Από την άλλη μεριά, η προγνωστική αξία του κλάσματος εξώθησης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, είναι ήδη γνωστή στη βιβλιογραφία, ενώ η φλεγμονή

αναδεικνύεται ολοένα και περισσότερο ως βασικός παράγοντας κίνδυνου σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης. Σε αυτό το πλαίσιο όσον αφορά στη βραχυπρόθεσμη εμφάνιση νέου συμβάματος Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (1 και 2 έτη μετά την έναρξη της μελέτης), η Μεσογειακή διατροφή τροποποίησε την επιβαρυντική δράση του μειωμένου κλάσματος εξώθησης αλλά και της φλεγμονής. Ωστόσο, αναφορικά με τον κίνδυνο νέου συμβάματος στη 10ετία ο φαινότυπος καρδιακής ανεπάρκειας φάνηκε να καθορίζει την πρόγνωση, με τους ασθενείς με διατηρημένη/ενδιάμεση απόδοση αριστερής κοιλίας να έχουν στατιστικά σημαντικά καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τους πιο επιβαρυνμένους ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης.

Σε αυτό το σημείο κρίνεται σκόπιμο να παρουσιαστούν οι βασικοί λόγοι για τους οποίους εξετάστηκαν οι παραπάνω παράμετροι. Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στηριζόμενη σε δεδομένα από μία κοορτή 10ετούς παρακολούθησης σε έδαφος δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακής νόσου, με έμφαση στην επίδραση των διατροφικών συνηθειών στην πρόγνωση των Στεφανιαίων ασθενών. Όπως ήδη αναδείχθηκε και από την ανασκόπηση της μέχρι τώρα διαθέσιμης βιβλιογραφίας στην «Εισαγωγή» της παρούσας εργασίας, η διατροφή στη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου στερείται επαρκούς τεκμηρίωσης, καθώς θεραπευτικές παρεμβάσεις ιατροφαρμακευτικής φύσης έχουν πρωτεύοντα ρόλο σε ερευνητικό επίπεδο (Panagiotakos et al., 2016). Κατά συνέπεια, σκοπός ήταν να αναδειχθεί ότι παρά την ομάδα στόχο της συγκεκριμένης μελέτης, ασθενείς δηλαδή με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο και καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι έχουν λάβει ιατροφαρμακευτική αγωγή, η διατροφή μπορεί να λειτουργήσει ενισχυτικά βελτιώνοντας έτσι την πρόγνωση αυτών των ασθενών. Για το σκοπό αυτό και λαμβάνοντας υπόψη τη σύγχρονη τάση της βιβλιογραφίας για ολιστική αποτίμηση της διατροφής έναντι της διερεύνησης μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών και τροφίμων, που ενέχει μεγάλη πιθανότητα σφάλματος, ακολουθήθηκε η εκ των προτέρων ανάλυση με τη διερεύνηση της προσκόλλησης στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, μέσω του δείκτη MedDietScore (Panagiotakos et al., 2007a). Η Μεσογειακή διατροφή έχει επανειλημμένα αναδειχθεί για την καρδιοπροστατευτική της δράση σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης, με κάποια δεδομένα να αναγνωρίζουν το ρόλο της και στην πρόγνωση της καρδιαγγειακής νόσου (Kastorini et al., 2011, Rees et al., 2013). Μεταξύ των μελετών που υπάρχουν σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης ελάχιστες έχουν ασχοληθεί με πρωτοδιαγνωσθέντες Στεφανιαίους ασθενείς (Panagiotakos et al., 2016, De Lorgeril et al., 1999). Οι ασθενείς με πρώτη διάγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου δεν είναι «επηρεασμένου» από την όποια ιατροφαρμακευτική

παρέμβαση αλλά και ούτε τόσο επιβαρυνμένοι από τη νόσο όσο Στεφανιαίοι ασθενείς με επανειλημμένα επεισόδια στο ιστορικό τους. Επιπρόσθετα, αυτή η κατηγορία ασθενών δεν ενέχουν τόσο μεγάλο κίνδυνο τροποποίησης του τρόπου ζωής τους εν όψει κάποιου καρδιαγγειακού επεισοδίου. Έτσι, γεννήθηκε η υπόθεση ότι σε αυτήν την υποομάδα του δείγματος της μελέτης ο ρόλος της Μεσογειακής διατροφής δε θα επηρεαστεί από τους προαναφερθέντες συγχυτικούς παράγοντες που πιθανότατα θα αλλοίωναν τα αποτελέσματα ενώ παράλληλα θα αναδείκνυε και την ανάγκη για έγκαιρη ενίσχυση αυτών των ασθενών ως προς την τροποποίηση των διατροφικών τους συνηθειών. Από την άλλη πλευρά, πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα υπογραμμίζουν την αξία της διατροφής στη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, ωστόσο μικρός αριθμός μελετών έχει εστιάσει σε διατροφικά πρότυπα (Tektonidis et al., 2016, Levitan et al., 2013). Τέλος, η φλεγμονή φαίνεται να κατέχει σημαντική θέση στην πρόγνωση ασθενών με εγκατεστημένη Στεφανιαία Νόσο και μεγαλύτερη προγνωστική αξία σε σχέση με τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου (Tong et al., 2016). Αυτή η παρατήρηση σε συνδυασμό με την αναγνωρισμένη αντιφλεγμονώδη δράση της Μεσογειακής διατροφής οδήγησε στην υπόθεση περί πιθανής διαμεσολαβητικής δράσης της φλεγμονής στην επίδραση της διατροφής και του φαινοτύπου καρδιακής ανεπάρκειας, στην πρόγνωση ασθενών με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο.

Η υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών, σε ένα γενικότερο πλαίσιο τροποποίησης του τρόπου ζωής, υπογραμμίζεται περισσότερο στο φαινομενικά υγιή πληθυσμό, με ιατρικό ιστορικό ελεύθερο εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου. Το ερώτημα όμως παραμένει αναφορικά με τη διαχείριση ασθενών που έχουν ήδη υποστεί κάποιο καρδιαγγειακό συμβάν. Αδιαμφισβήτητα, σε αυτήν την κατηγορία ασθενών η σωστή διατροφή μαζί με ενίσχυση της σωματικής δραστηριότητας, διακοπή του καπνίσματος, καλής ποιότητας ύπνου και λοιπών τροποποιήσεων με γνώμονα έναν υγιεινοδιαιτητικό τρόπο ζωής δεν οδηγούν από μόνα τους στη θεραπεία του ασθενούς (Piepoli et al., 2016a). Η φαρμακευτική αγωγή και οι ιατρικές παρεμβάσεις παραμένουν αναπόσπαστο κομμάτι της διαχείρισης των Στεφανιαίων ασθενών. Ωστόσο, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορούν να λειτουργήσουν ενισχυτικά στην εκάστοτε ιατροφαρμακευτική προσέγγιση και να βελτιώσουν την πρόγνωση του ασθενούς. Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, με κορυφαία την προσκόλληση σε υγιεινές διατροφικές συνήθειες, αποτελούν το μέσο ώστε τα επιπλέον χρόνια που κερδίζονται λόγω μιας πολύ αποτελεσματικής ιατροφαρμακευτικής προσέγγισης, να συνυπάρχουν με καλύτερη ποιότητα ζωής που πρέπει να αποτελεί και πρωταρχικό ζητούμενο στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

Επιπρόσθετα, λαμβάνοντας υπόψη το τεράστιο κόστος για τον κρατικό προϋπολογισμό, των παρεμβάσεων για ασθενείς με εγκατεστημένη Στεφανιαία Νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια, τέτοιου τύπου μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής, έχουν πολύ χαμηλότερο κόστος και πιθανότητα να αποτρέπουν την εμφάνιση νέων επεισοδίων αλλά και να διατηρούν τον πάσχοντα σε μία κλινικά σταθερή κατάσταση, αλλά και παραγωγικό (Organization, 2004).

Στην παρούσα εργασία φάνηκε ότι η Μεσογειακή διατροφή θα μπορούσε να κατέχει θέση στη θεραπευτική προσέγγιση ασθενών με διάγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου, βελτιώνοντας την πρόγνωση τους. Η δράση της αποδόθηκε τόσο στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της όσο και στην άμεση επίδραση που έχει στην καρδιακή ανεπάρκεια, ενισχύοντας, βραχυπρόθεσμα τους ασθενείς με χαμηλό κλάσμα εξώθησης. Για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων δημιουργήθηκαν διάφορες υποθέσεις ως προς τους πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους θα μπορούσε δυνητικά η Μεσογειακή διατροφή να επιδρά σε κάθε φαινότυπο καρδιακής ανεπάρκειας. Εστιάζοντας στην καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, υπάρχουν δεδομένα στη βιβλιογραφία που επιβεβαιώνουν το προαναφερθέν εύρημα (Tektonidis et al., 2016, Levitan et al., 2013). Ωστόσο, μεταξύ των ευρημάτων της παρούσας εργασίας ήταν και ο καθοριστικός ρόλος της απόδοσης αριστερής κοιλίας στην πρόγνωση της νόσου στη 10ετία με τους ασθενείς με διατηρημένο/ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης να έχουν στατιστικά σημαντικά καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με τους ασθενείς με μειωμένη απόδοση αριστερής κοιλίας. Δύο πιθανές εξηγήσεις θα μπορούσαν να δοθούν. Η πρώτη σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου σε επίπεδο συστολικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας που αποδίδεται τόσο στη νόσο αυτή καθ' εαυτή όσο και στις παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής. Η βαρύτητα της νόσου θα μπορούσε να μειώνει σταδιακά την προσκόλληση των ασθενών στις όποιες συστάσεις περί τροποποίησης του τρόπου ζωής, εμποδίζοντας έτσι την ανάδειξη τέτοιων παραμέτρων ως ευεργετικές μακροπρόθεσμα. Η δεύτερη υπόθεση σχετίζεται με τον τρόπο που επιδρά η Μεσογειακή διατροφή στους ασθενείς με διατηρημένη/ενδιάμεση απόδοση αριστερής κοιλίας. Στους λιγότερο επιβαρυσμένους από τη νόσο ασθενείς η συμμόρφωση με τις συστάσεις αναμένεται να είναι καλύτερη ενώ οι συννοσηρότετες που τους διέπουν εμφανίζουν βασικά χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου. Οι συννοσηρότητες και η διαχείρισή τους αποτελούν πλέον θεραπευτικό στόχο ιδιαίτερα για την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, όπου η διαχείρισή της συνεχίζει να αποτελεί πρόκληση για την επιστημονική κοινότητα (Ponikowski et al., 2016, Miljkovic and Spiroska, 2015). Έτσι, η

Μεσογειακή διατροφή δεδομένης της ευεργετικής δράσης στην πρόληψη και διαχείριση του μεταβολικού συνδρόμου θα μπορούσε να προσφέρει έμμεσα έναν μακροπρόθεσμο όφελος σε αυτούς τους ασθενείς, δίνοντάς τους ένα σημαντικό προβάδισμα έναντι των ασθενών με συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και ως εκ τούτου διαφορετικό παθοφυσιολογικό προφίλ (Kastorini et al., 2011, Godos et al., 2017).

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η Μεσογειακή διατροφή φάνηκε από τα ευρήματα της παρούσας εργασίας να έχει ευεργετική επίδραση και σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, για να παραμείνουν και να αναδειχθούν τα οφέλη της απαιτείται δια βίου προσκόλληση. Σε αυτό το σημείο έγκειται και ο ρόλος του εκάστοτε επαγγελματία υγείας και κυρίως του διαιτολόγου προκειμένου όχι μόνο να εκπαιδεύσει αλλά και να κινητοποιήσει τον ασθενή προς μία κατεύθυνση αλλαγής συμπεριφοράς δίνοντας διάρκεια στην επιζητούμενη αλλαγή. Ειδικότερα, οι πιο επιβαρυνμένοι από τη νόσο ασθενείς είναι και εκείνοι που χρειάζονται τη μεγαλύτερη ενίσχυση/υποστήριξη. Τέλος, κάτι που πρέπει να γίνει αντιληπτό από την επιστημονική κοινότητα είναι ότι για να περιοριστούν οι δαπάνες σε επίπεδο δημόσιας υγείας, και κυρίως για ένα νόσημα που πλήττει μεγάλο μέρος του πληθυσμού πρέπει να τεθεί ένας διττός στόχος. Αρχικά, να περιοριστεί ο αριθμός των νέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (πρωτοβάθμια πρόληψη) και έπειτα να επιτευχθεί καλύτερη διαχείριση των ήδη πασχόντων (δευτερογενής πρόληψη).

Η υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών προσεγγίζει διαφορετικά το πρόβλημα στο διττό αυτό στόχο, Στη μεν πρωτογενή πρόληψη, μαζί με γενικότερες τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής μπορεί και λειτουργεί προλαμβάνοντας την έναρξη της νόσου, στη δε δευτερογενή πρόληψη πιθανότατα διασφαλίζει μία καλύτερη ποιότητα ζωής, η οποία θα μπορούσε να συμβάλλει στην καλύτερη πρόγνωση των ασθενών. Πρόκειται για ένα ζήτημα δημόσιας υγείας, που θέτει αναγκαίες τροποποιήσεις και σε επίπεδο πολιτείας με σκοπό την ένταξη της διατροφικής εκπαίδευσης στην καθ' ημέρα κλινική πράξη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- C.D. Spielberger, R.L. Gorsuch, R.E. Lushene Manual for the State-trait Anxiety Inventory (STAI) 1970. Calif Consulting Psychologists Press Inc, Palo Alto.
- World Health Organization. 2004. The Global burden of disease. 2004 update. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/. Last assessed: September 2016.
- World Health Organization. 2013. A global brief on hypertension.
- World Health Organization. 2014. Noncommunicable Diseases - Country Profiles. Available at: http://www.who.int/nmh/countries/grc_en.pdf?ua=1. Last assessed: December 2016.
- Andersen, M. J. & Borlaug, B. A. 2014. Heart failure with preserved ejection fraction: current understandings and challenges. *Curr Cardiol Rep*, 16, 501.
- Antonogeorgos, G., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Papageorgiou, C., Chrysohou, C., Papadimitriou, G. N. & Stefanadis, C. 2012. Understanding the role of depression and anxiety on cardiovascular disease risk, using structural equation modeling; the mediating effect of the Mediterranean diet and physical activity: the ATTICA study. *Ann Epidemiol*, 22, 630-7.
- Bach-Faig, A., Berry, E. M., Lairon, D., Reguant, J., Trichopoulou, A., Dernini, S., Medina, F. X., Battino, M., Belahsen, R., Miranda, G. & Serra-Majem, L. 2011. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*, 14, 2274-84.
- Boekholdt, S. M., Arsenault, B. J., Mora, S., Pedersen, T. R., Larosa, J. C., Nestel, P. J., Simes, R. J., Durrington, P., Hitman, G. A., Welch, K. M., Demicco, D. A., Zwinderman, A. H., Clearfield, M. B., Downs, J. R., Tonkin, A. M., Colhoun, H. M., Gotto, A. M., Jr., Ridker, P. M. & Kastelein, J. J. 2012. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*, 307, 1302-9.
- Borlaug, B. A. & Redfield, M. M. 2011. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*, 123, 2006-13; discussion 2014.
- Bornfeldt, K. E. & Tabas, I. 2011. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab*, 14, 575-85.
- Braunwald 1997. Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. 5th edition Philadelphia : London : Saunders.

- Buckland, G., Gonzalez, C. A., Agudo, A., Vilardell, M., Berenguer, A., Amiano, P., Ardanaz, E., Arriola, L., Barricarte, A., Basterretxea, M., Chirlaque, M. D., Cirera, L., Dorronsoro, M., Egues, N., Huerta, J. M., Larranaga, N., Marin, P., Martinez, C., Molina, E., Navarro, C., Quiros, J. R., Rodriguez, L., Sanchez, M. J., Tormo, M. J. & Moreno-Iribas, C. 2009. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol*, 170, 1518-29.
- Bui, A. L., Horwich, T. B. & Fonarow, G. C. 2011. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 8, 30-41.
- Campbell, D. J., King-Shier, K., Hemmelgarn, B. R., Sanmartin, C., Ronksley, P. E., Weaver, R. G., Tonelli, M., Hennessy, D. & Manns, B. J. 2014. Self-reported financial barriers to care among patients with cardiovascular-related chronic conditions. *Health Rep*, 25, 3-12.
- Chrysohoou, C., Panagiotakos, D. B., Aggelopoulos, P., Kastorini, C. M., Kehagia, I., Pitsavos, C. & Stefanadis, C. 2010. The Mediterranean diet contributes to the preservation of left ventricular systolic function and to the long-term favorable prognosis of patients who have had an acute coronary event. *Am J Clin Nutr*, 92, 47-54.
- Das, U. N. 2015. Nutritional factors in the prevention and management of coronary artery disease and heart failure. *Nutrition*, 31, 283-91.
- De Keulenaer, G. W. & Brutsaert, D. L. 2011. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*, 123, 1996-2004; discussion 2005.
- De Lorgeril, M., Salen, P., Martin, J. L., Mamelle, N., Monjaud, I., Touboul, P. & Delaye, J. 1996. Effect of a mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the cardioprotective effect of certain nutriment. *J Am Coll Cardiol*, 28, 1103-8.
- De Lorgeril, M., Salen, P., Martin, J. L., Monjaud, I., Delaye, J. & Mamelle, N. 1999. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*, 99, 779-85.
- De Schutter, A., Lavie, C. J. & Milani, R. V. 2014. The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease-the obesity paradox. *Prog Cardiovasc Dis*, 56, 401-8.
- Delgado-Lista, J., Perez-Martinez, P., Garcia-Rios, A., Alcala-Diaz, J. F., Perez-Caballero, A. I., Gomez-Delgado, F., Fuentes, F., Quintana-Navarro, G., Lopez-Segura, F., Ortiz-Morales, A. M., Delgado-Casado, N., Yubero-Serrano, E. M., Camargo, A., Marin, C., Rodriguez-Cantalejo, F., Gomez-Luna, P., Ordovas, J. M., Lopez-Miranda, J. & Perez-Jimenez, F. 2016. CORonary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention study (the CORDIOPREV study): Rationale, methods, and baseline characteristics: A clinical trial comparing the efficacy of a Mediterranean

- diet rich in olive oil versus a low-fat diet on cardiovascular disease in coronary patients. *Am Heart J*, 177, 42-50.
- Di Chiara, T., Scaglione, A., Corrao, S., Argano, C., Pinto, A. & Scaglione, R. 2015. Association Between Low Education and Higher Global Cardiovascular Risk. *J Clin Hypertens (Greenwich)*.
- Eaton, C. B. 1992. Relation of physical activity and cardiovascular fitness to coronary heart disease, Part I: A meta-analysis of the independent relation of physical activity and coronary heart disease. *J Am Board Fam Pract*, 5, 31-42.
- Eckel, R. H., Jakicic, J. M., Ard, J. D., De Jesus, J. M., Houston Miller, N., Hubbard, V. S., Lee, I. M., Lichtenstein, A. H., Loria, C. M., Millen, B. E., Nonas, C. A., Sacks, F. M., Smith, S. C., Jr., Svetkey, L. P., Wadden, T. A. & Yanovski, S. Z. 2014. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 63, 2960-84.
- Fito, M., Estruch, R., Salas-Salvado, J., Martinez-Gonzalez, M. A., Aros, F., Vila, J., Corella, D., Diaz, O., Saez, G., De La Torre, R., Mitjavila, M. T., Munoz, M. A., Lamuela-Raventos, R. M., Ruiz-Gutierrez, V., Fiol, M., Gomez-Gracia, E., Lapetra, J., Ros, E., Serra-Majem, L. & Covas, M. I. 2014. Effect of the Mediterranean diet on heart failure biomarkers: a randomized sample from the PREDIMED trial. *Eur J Heart Fail*, 16, 543-50.
- Fountoulakis, K. N., Bech, P., Panagiotidis, P., Siamouli, M., Kantartzis, S., Papadopoulou, A., Papadopoulou, M., Kaprinis, S., Kourila, E., Iacovides, A. & St Kaprinis, G. 2007. Comparison of depressive indices: reliability, validity, relationship to anxiety and personality and the role of age and life events. *J Affect Disord*, 97, 187-95.
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M., Nieman, D. C. & Swain, D. P. 2011. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 43, 1334-59.
- Giacco, F. & Brownlee, M. 2010. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*, 107, 1058-70.
- Godos, J., Zappala, G., Bernardini, S., Giambini, I., Bes-Rastrollo, M. & Martinez-Gonzalez, M. 2017. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr*, 68, 138-148.
- Grosso, G., Marventano, S., Yang, J., Micek, A., Pajak, A., Scalfi, L., Galvano, F. & Kales, S. N. 2015. A Comprehensive Meta-analysis on Evidence of Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease: Are Individual Components Equal? *Crit Rev Food Sci Nutr*, 0.
- Hoevenaer-Blom, M. P., Nooyens, A. C., Kromhout, D., Spijkerman, A. M., Beulens, J. W., Van Der Schouw, Y. T., Bueno-De-Mesquita, B. & Verschuren, W. M. 2012.

- Mediterranean style diet and 12-year incidence of cardiovascular diseases: the EPIC-NL cohort study. *PLoS One*, 7, e45458.
- Hummel, S. L., Seymour, E. M., Brook, R. D., Kolias, T. J., Sheth, S. S., Rosenblum, H. R., Wells, J. M. & Weder, A. B. 2012. Low-sodium dietary approaches to stop hypertension diet reduces blood pressure, arterial stiffness, and oxidative stress in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Hypertension*, 60, 1200-6.
- Hummel, S. L., Seymour, E. M., Brook, R. D., Sheth, S. S., Ghosh, E., Zhu, S., Weder, A. B., Kovacs, S. J. & Kolias, T. J. 2013. Low-sodium DASH diet improves diastolic function and ventricular-arterial coupling in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 6, 1165-71.
- Iestra, J., Knoops, K., Kromhout, D., De Groot, L., Grobbee, D. & Van Staveren, W. 2006. Lifestyle, Mediterranean diet and survival in European post-myocardial infarction patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 13, 894-900.
- Imes, C. C. & Lewis, F. M. 2014. Family history of cardiovascular disease, perceived cardiovascular disease risk, and health-related behavior: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs*, 29, 108-29.
- Iqbal, R., Anand, S., Ounpuu, S., Islam, S., Zhang, X., Rangarajan, S., Chifamba, J., Al-Hinai, A., Keltai, M. & Yusuf, S. 2008. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. *Circulation*, 118, 1929-37.
- Jousilahti, P., Vartiainen, E., Tuomilehto, J. & Puska, P. 1999. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*, 99, 1165-72.
- Kastorini, C. M., Millionis, H. J., Esposito, K., Giugliano, D., Goudevenos, J. A. & Panagiotakos, D. B. 2011. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*, 57, 1299-313.
- Keys, A., Menotti, A., Karvonen, M. J., Aravanis, C., Blackburn, H., Buzina, R., Djordjevic, B. S., Dontas, A. S., Fidanza, F., Keys, M. H. & Et Al. 1986. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*, 124, 903-15.
- Kitzman, D. W. & Upadhy, B. 2014. Heart failure with preserved ejection fraction: a heterogenous disorder with multifactorial pathophysiology. *J Am Coll Cardiol*, 63, 457-9.
- Koloverou, E., Esposito, K., Giugliano, D. & Panagiotakos, D. 2014. The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. *Metabolism*, 63, 903-11.
- Kontogianni, M. D., Panagiotakos, D. B., Chrysohooou, C., Pitsavos, C. & Stefanadis, C. 2006. Modelling dairy intake on the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 13, 791-7.

- Kontogianni, M. D., Panagiotakos, D. B., Chrysohoou, C., Pitsavos, C., Zampelas, A. & Stefanadis, C. 2007. The impact of olive oil consumption pattern on the risk of acute coronary syndromes: The CARDIO2000 case-control study. *Clin Cardiol*, 30, 125-9.
- Kontogianni, M. D., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C. & Stefanadis, C. 2008. Relationship between meat intake and the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *Eur J Clin Nutr*, 62, 171-7.
- Kouvari, M., Notara, V., Panagiotakos, D. B., Michalopoulou, M., Vassileiou, N., Papataxiarchis, E., Tzanoglou, D., Mantas, Y., Kogias, Y., Stravopodis, P., Papanagnou, G., Zombolos, S. & Pitsavos, C. 2016. Exclusive olive oil consumption and 10-year (2004-2014) acute coronary syndrome incidence among cardiac patients: the GREECS observational study. *J Hum Nutr Diet*, 29, 354-62.
- Kovacs, A., Papp, Z. & Nagy, L. 2014. Causes and pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*, 10, 389-98.
- Kris-Etherton, P., Eckel, R. H., Howard, B. V., St Jeor, S. & Bazzarre, T. L. 2001. AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circulation*, 103, 1823-5.
- Lam, C. S. & Solomon, S. D. 2014. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). *Eur J Heart Fail*, 16, 1049-55.
- Lamon, B. D. & Hajjar, D. P. 2008. Inflammation at the molecular interface of atherogenesis: an anthropological journey. *Am J Pathol*, 173, 1253-64.
- Lau, K. K., Wong, Y. K., Chan, Y. H., Li, O. Y., Lee, P. Y., Yuen, G. G., Tong, S., Wong, D., Chan, K. H., Cheung, R. T., Siu, C. W., Ho, S. L. & Tse, H. F. 2015. Mediterranean-style diet is associated with reduced blood pressure variability and subsequent stroke risk in patients with coronary artery disease. *Am J Hypertens*, 28, 501-7.
- Levitan, E. B., Ahmed, A., Arnett, D. K., Polak, J. F., Hundley, W. G., Bluemke, D. A., Heckbert, S. R., Jacobs, D. R., Jr. & Nettleton, J. A. 2016. Mediterranean diet score and left ventricular structure and function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*, 104, 595-602.
- Levitan, E. B., Lewis, C. E., Tinker, L. F., Eaton, C. B., Ahmed, A., Manson, J. E., Snetselaar, L. G., Martin, L. W., Trevisan, M., Howard, B. V. & Shikany, J. M. 2013. Mediterranean and DASH diet scores and mortality in women with heart failure: The Women's Health Initiative. *Circ Heart Fail*, 6, 1116-23.
- Levitan, E. B., Wolk, A. & Mittleman, M. A. 2009. Relation of consistency with the dietary approaches to stop hypertension diet and incidence of heart failure in men aged 45 to 79 years. *Am J Cardiol*, 104, 1416-20.
- Lewis, W. R., Ellrodt, A. G., Peterson, E., Hernandez, A. F., Labresh, K. A., Cannon, C. P., Pan, W. & Fonarow, G. C. 2009. Trends in the use of evidence-based treatments for

- coronary artery disease among women and the elderly: findings from the get with the guidelines quality-improvement program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2, 633-41.
- Li, J. & Siegrist, J. 2012. Physical activity and risk of cardiovascular disease--a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Environ Res Public Health*, 9, 391-407.
- Lloyd-Jones, D. M., Nam, B. H., D'agostino, R. B., Sr., Levy, D., Murabito, J. M., Wang, T. J., Wilson, P. W. & O'donnell, C. J. 2004. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*, 291, 2204-11.
- Mathew, A. V., Seymour, E. M., Byun, J., Pennathur, S. & Hummel, S. L. 2015. Altered Metabolic Profile With Sodium-Restricted Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet in Hypertensive Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail*, 21, 963-7.
- Mendis, S., Puska, P., Norrving, B., World Health Organization., World Heart Federation. & World Stroke Organization. 2011. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*, Geneva, World Health Organization.
- Meschia, J. F., Bushnell, C., Boden-Albala, B., Braun, L. T., Bravata, D. M., Chaturvedi, S., Creager, M. A., Eckel, R. H., Elkind, M. S., Fornage, M., Goldstein, L. B., Greenberg, S. M., Horvath, S. E., Iadecola, C., Jauch, E. C., Moore, W. S. & Wilson, J. A. 2014. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45, 3754-832.
- Miljkovic, L. V. & Spiroska, V. 2015. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction - Concept, Pathophysiology, Diagnosis and Challenges for Treatment. *Open Access Maced J Med Sci*, 3, 521-7.
- Moran, A. E., Roth, G. A., Narula, J. & Mensah, G. A. 2014. 1990-2010 global cardiovascular disease atlas. *Glob Heart*, 9, 3-16.
- Mosca, L., Grundy, S. M., Judelson, D., King, K., Limacher, M., Oparil, S., Pasternak, R., Pearson, T. A., Redberg, R. F., Smith, S. C., Jr., Winston, M. & Zinberg, S. 1999. AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*, 33, 1751-5.
- Mosterd, A. & Hoes, A. W. 2007. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*, 93, 1137-46.
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., Das, S. R., De Ferranti, S., Despres, J. P., Fullerton, H. J., Howard, V. J., Huffman, M. D., Isasi, C. R., Jimenez, M. C., Judd, S. E., Kissela, B. M., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Liu, S., Mackey, R. H., Magid, D. J., Mcguire, D. K., Mohler, E. R., 3rd, Moy, C. S., Muntner, P., Mussolino, M. E., Nasir, K., Neumar, R. W., Nichol, G., Palaniappan, L., Pandey, D. K., Reeves, M. J., Rodriguez, C. J., Rosamond, W., Sorlie, P. D., Stein, J., Towfighi, A., Turan, T. N., Virani, S. S., Woo, D., Yeh, R. W. & Turner, M. B.

2016. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 133, e38-360.
- Mytton, O. T. 2000. The Joint European Society of Cardiology /American College of Cardiology Committee for the redefinition of Myocardial infarction. Myocardial infarction redefined - a Consensus Document *European Heart Journal*, 21.
- Najafi, M. & Sheikhvatan, M. 2013. Gender differences in coronary artery disease: correlational study on dietary pattern and known cardiovascular risk factors. *Int Cardiovasc Res J*, 7, 124-9.
- Nicholas, M., Townsend, N., Scarborough, P. & Rayner, M. 2014. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*.
- Nordmann, A. J., Suter-Zimmermann, K., Bucher, H. C., Shai, I., Tuttle, K. R., Estruch, R. & Briel, M. 2011. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med*, 124, 841-51 e2.
- North, B. J. & Sinclair, D. A. 2012. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res*, 110, 1097-108.
- Notara, V., Panagiotakos, D. B., Kouvari, M., Tzanoglou, D., Kouli, G., Mantas, Y., Kogias, Y., Stravopodis, P., Papanagnou, G., Zombolos, S., Babatsikou, F., Koutis, C. & Pitsavos, C. 2015. The role of coffee consumption on the 10-year (2004-2014) Acute Coronary Syndrome (ACS) incidence among cardiac patients: the GREECS observational study. *Int J Food Sci Nutr*, 66, 722-8.
- Notara, V., Panagiotakos, D. B., Michalopoulou, M., Kouvari, M., Tsompanaki, E., Verdi, M., Vassileiou, N., Kalli, E., Mantas, Y., Kogias, Y., Stravopodis, P., Papanagnou, G., Zombolos, S. & Pitsavos, C. 2016a. Diabetes Mellitus, Hypertension and Hypercholesterolemia in Relation to the 10-Year ACS Prognosis; the GREECS Study. *Curr Vasc Pharmacol*, 14, 295-301.
- Notara, V., Panagiotakos, D. B., Tsompanaki, E., Kouvari, M., Kogias, Y., Papanagnou, G., Antonoulas, A., Stravopodis, P., Zombolos, S., Stergiouli, I., Mantas, Y., Babatsikou, F. & Pitsavos, C. 2016b. Depressive symptomatology in relation to 10-year (2004-2014) acute coronary syndrome incidence; the moderating role of diet and financial status. *Prev Med*, 86, 6-11.
- O'donnell, C. J. & Elosua, R. 2008. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol*, 61, 299-310.
- O'donovan, G., Blazeovich, A. J., Boreham, C., Cooper, A. R., Crank, H., Ekelund, U., Fox, K. R., Gately, P., Giles-Corti, B., Gill, J. M., Hamer, M., Mcdermott, I., Murphy, M., Mutrie, N., Reilly, J. J., Saxton, J. M. & Stamatakis, E. 2010. The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. *J Sports Sci*, 28, 573-91.
- Oggioni, C., Cena, H., Wells, J. C., Lara, J., Celis-Morales, C. & Siervo, M. 2015. Association between worldwide dietary and lifestyle patterns with total cholesterol

- concentrations and DALYs for infectious andw cardiovascular diseases: An ecological analysis. *J Epidemiol Glob Health*.
- Panagiotakos, D. B., Arapi, S., Pitsavos, C., Antonoulas, A., Mantas, Y., Zombolos, S. & Stefanadis, C. 2006a. The relationship between adherence to the Mediterranean diet and the severity and short-term prognosis of acute coronary syndromes (ACS): The Greek Study of ACS (The GREECS). *Nutrition*, 22, 722-30.
- Panagiotakos, D. B., Georgousopoulou, E. N., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Skoumas, I., Pitaraki, E., Georgiopoulos, G. A., Ntertimani, M., Christou, A. & Stefanadis, C. 2015a. Exploring the path of Mediterranean diet on 10-year incidence of cardiovascular disease: The ATTICA study (2002-2012). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 25, 327-35.
- Panagiotakos, D. B., Notara, V., Georgousopoulou, E. N., Pitsavos, C., Antonoulas, A., Kogias, Y., Mantas, Y., Stravopodis, P., Zombolos, S. & Stefanadis, C. 2015b. A comparative analysis of predictors for 1-year recurrent acute coronary syndromes events, by age group: the Greek observational study of ACS (GREECS). *Maturitas*, 80, 205-11.
- Panagiotakos, D. B., Notara, V., Kouvari, M. & Pitsavos, C. 2016. The Mediterranean and other Dietary Patterns in Secondary Cardiovascular Disease Prevention: A Review. *Curr Vasc Pharmacol*, 14, 442-451.
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Arvaniti, F. & Stefanadis, C. 2007a. 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*, 44, 335-40.
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Skoumas, I. & Stefanadis, C. 2008a. Five-year incidence of cardiovascular disease and its predictors in Greece: the ATTICA study. *Vasc Med*, 13, 113-21.
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C. & Stefanadis, C. 2008b. Hierarchical analysis of cardiovascular risk factors in relation to the development of acute coronary syndromes, in different parts of Greece: the CARDIO2000 study. *Angiology*, 59, 156-65.
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Stefanadis, C. & Toutouzas, P. 2002. Primary prevention of acute coronary events through the adoption of a Mediterranean-style diet. *East Mediterr Health J*, 8, 593-602.
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Kogias, Y., Mantas, Y., Zombolos, S., Antonoulas, A., Giannopoulos, G., Chrysohoou, C. & Stefanadis, C. 2008c. Marital status, depressive episodes, and short-term prognosis of patients with acute coronary syndrome: Greek study of acute coronary syndrome (GREECS). *Neuropsychiatr Dis Treat*, 4, 425-32.
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Kourlaba, G., Mantas, Y., Zombolos, S., Kogias, Y., Antonoulas, A., Stravopodis, P. & Stefanadis, C. 2007b. Sex-related characteristics in

- hospitalized patients with acute coronary syndromes--the Greek Study of Acute Coronary Syndromes (GREECS). *Heart Vessels*, 22, 9-15.
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C. & Stefanadis, C. 2006b. Short-term prognosis of patients with acute coronary syndromes through the evaluation of physical activity status, the adoption of Mediterranean diet and smoking habits: the Greek Acute Coronary Syndromes (GREECS) study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 13, 901-8.
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Zampelas, A., Chrysohooou, C., Griffin, B. A., Stefanadis, C. & Toutouzias, P. 2005. Fish consumption and the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 study. *Int J Cardiol*, 102, 403-9.
- Panagiotakos, D. B. & Polychronopoulos, E. 2005. The role of Mediterranean diet in the epidemiology of metabolic syndrome; converting epidemiology to clinical practice. *Lipids Health Dis*, 4, 7.
- Papataxiarchis, E., Panagiotakos, D. B., Notara, V., Kouvari, M., Kogias, Y., Stravopodis, P., Papanagnou, G., Zombolos, S., Mantas, Y. & Pitsavos, C. 2016. Physical Activity Frequency on the 10-Year Acute Coronary Syndrome (ACS) Prognosis; The Interaction With Cardiovascular Disease History and Diabetes Mellitus: The GREECS Observational Study. *J Aging Phys Act*, 24, 624-632.
- Pate, R. R., Pratt, M., Blair, S. N., Haskell, W. L., Macera, C. A., Bouchard, C., Buchner, D., Ettinger, W., Heath, G. W., King, A. C. & Et Al. 1995. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*, 273, 402-7.
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. T., Corra, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D., Lochen, M. L., Lollgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., Sattar, N., Smulders, Y., Tiberi, M., Bart Van Der Worp, H., Van Dis, I. & Verschuren, W. M. 2016a. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*, 252, 207-74.
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. T., Corra, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D., Lochen, M. L., Lollgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., Sattar, N., Smulders, Y., Tiberi, M., Van Der Worp, H. B., Van Dis, I. & Verschuren, W. M. 2016b. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 37, 2315-81.

- Pitsavos, C., Kourlaba, G., Panagiotakos, D. B. & Stefanadis, C. 2007a. Characteristics and in-hospital mortality of diabetics and nondiabetics with an acute coronary syndrome; the GREECS study. *Clin Cardiol*, 30, 239-44.
- Pitsavos, C., Makrilakis, K., Panagiotakos, D. B., Chrysoshoou, C., Ioannidis, I., Dimosthenopoulos, C., Stefanadis, C. & Katsilambros, N. 2005a. The J-shape effect of alcohol intake on the risk of developing acute coronary syndromes in diabetic subjects: the CARDIO2000 II Study. *Diabet Med*, 22, 243-8.
- Pitsavos, C., Panagiotakos, D., Zombolos, S., Mantas, Y., Antonoulas, A., Stravopodis, P., Kogias, Y., Kourlaba, G., Tsiamis, E. & Stefanadis, C. 2008. Systolic blood pressure on admission predicts in-hospital mortality among patients presenting with acute coronary syndromes: the Greek study of acute coronary syndromes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 10, 362-6.
- Pitsavos, C., Panagiotakos, D. B., Antonoulas, A., Zombolos, S., Kogias, Y., Mantas, Y., Stravopodis, P., Kourlaba, G. & Stefanadis, C. 2005b. Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). *BMC Public Health*, 5, 23.
- Pitsavos, C., Panagiotakos, D. B., Arapi, S., Giannopoulos, G., Masoura, C., Tsiamis, E. & Stefanadis, C. 2007b. Short-term depressive symptoms and 30-day prognosis of hospitalized patients with acute coronary syndromes; the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). *Epidemiol Psichiatr Soc*, 16, 309-15.
- Pitsavos, C., Panagiotakos, D. B., Chrysoshoou, C., Skoumas, J., Papaioannou, I., Stefanadis, C. & Toutouzias, P. K. 2002. The effect of Mediterranean diet on the risk of the development of acute coronary syndromes in hypercholesterolemic people: a case-control study (CARDIO2000). *Coron Artery Dis*, 13, 295-300.
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., Falk, V., Gonzalez-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G. M., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H. & Van Der Meer, P. 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 18, 891-975.
- Radloff, L. 1997. The CES-D scale: A self report depression scale for research in the general population *Appl Psychological Meas*, 1, 385-401.
- Ray, K. K., Kastelein, J. J., Boekholdt, S. M., Nicholls, S. J., Khaw, K. T., Ballantyne, C. M., Catapano, A. L., Reiner, Z. & Luscher, T. F. 2014. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J*, 35, 960-8.

- Rees, K., Hartley, L., Flowers, N., Clarke, A., Hooper, L., Thorogood, M. & Stranges, S. 2013. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD009825.
- Rifai, L. & Silver, M. A. 2016. A Review of the DASH Diet as an Optimal Dietary Plan for Symptomatic Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis*, 58, 548-54.
- Ros, E., Martinez-Gonzalez, M. A., Estruch, R., Salas-Salvado, J., Fito, M., Martinez, J. A. & Corella, D. 2014. Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr*, 5, 330S-6S.
- Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Ingelsson, E., Lawlor, D. A., Selvin, E., Stampfer, M., Stehouwer, C. D., Lewington, S., Pennells, L., Thompson, A., Sattar, N., White, I. R., Ray, K. K. & Danesh, J. 2010. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 375, 2215-22.
- Scheen, A. J. & Kulbertus, H. 2004. [Interheart: nine risk factors predict nine out of ten myocardial infarctions]. *Rev Med Liege*, 59, 676-9.
- Ski, C. F., King-Shier, K. M. & Thompson, D. R. 2014. Gender, socioeconomic and ethnic/racial disparities in cardiovascular disease: a time for change. *Int J Cardiol*, 170, 255-7.
- Sofi, F., Abbate, R., Gensini, G. F. & Casini, A. 2010. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 92, 1189-96.
- Sofi, F., Capalbo, A., Cesari, F., Abbate, R. & Gensini, G. F. 2008. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 15, 247-57.
- Tektonidis, T. G., Akesson, A., Gigante, B., Wolk, A. & Larsson, S. C. 2015. A Mediterranean diet and risk of myocardial infarction, heart failure and stroke: A population-based cohort study. *Atherosclerosis*, 243, 93-8.
- Tektonidis, T. G., Akesson, A., Gigante, B., Wolk, A. & Larsson, S. C. 2016. Adherence to a Mediterranean diet is associated with reduced risk of heart failure in men. *Eur J Heart Fail*, 18, 253-9.
- Tong, D. C., Wilson, A. M. & Layland, J. 2016. Novel risk factors for acute coronary syndromes and emerging therapies. *Int J Cardiol*, 220, 815-24.
- Trichopoulou, A., Bamia, C., Norat, T., Overvad, K., Schmidt, E. B., Tjønneland, A., Halkjaer, J., Clavel-Chapelon, F., Vercaembre, M. N., Boutron-Ruault, M. C., Linseisen, J., Rohrmann, S., Boeing, H., Weikert, C., Benetou, V., Psaltopoulou, T., Orfanos, P., Boffetta, P., Masala, G., Pala, V., Panico, S., Tumino, R., Sacerdote, C., Bueno-De-Mesquita, H. B., Ocke, M. C., Peeters, P. H., Van Der Schouw, Y. T., Gonzalez, C., Sanchez, M. J., Chirlaque, M. D., Moreno, C., Larranaga, N., Van Guelpen, B., Jansson, J. H., Bingham, S., Khaw, K. T., Spencer, E. A., Key, T., Riboli,

- E. & Trichopoulos, D. 2007. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly study. *Eur J Epidemiol*, 22, 871-81.
- Turnbull, F., Neal, B., Ninomiya, T., Algert, C., Arima, H., Barzi, F., Bulpitt, C., Chalmers, J., Fagard, R., Gleason, A., Heritier, S., Li, N., Perkovic, V., Woodward, M. & Macmahon, S. 2008. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 336, 1121-3.
- Tzima, N., Pitsavos, C., Panagiotakos, D. B., Skoumas, J., Zampelas, A., Chrysohoou, C. & Stefanadis, C. 2007. Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and blood pressure levels, in overweight and obese people; the Attica study. *Lipids Health Dis*, 6, 22.
- Vlismas, K., Stavrinou, V. & Panagiotakos, D. B. 2009. Socio-economic status, dietary habits and health-related outcomes in various parts of the world: a review. *Cent Eur J Public Health*, 17, 55-63.
- World Health Organization. 2004. The Global burden of disease. 2004 update. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/. Last assessed: September 2016.
- World Health Organization. 2013. A global brief on hypertension.
- World Health Organization. 2014. Noncommunicable Diseases - Country Profiles. Available at: http://www.who.int/nmh/countries/grc_en.pdf?ua=1. Last assessed: December 2016.
- World Health Organization. 2014. Global status report on non-communicable diseases 2014. Available at: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>. Last assessed November 2016.
- Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Jr., Drazner, M. H., Fonarow, G. C., Geraci, S. A., Horwich, T., Januzzi, J. L., Johnson, M. R., Kasper, E. K., Levy, W. C., Masoudi, F. A., McBride, P. E., McMurray, J. J., Mitchell, J. E., Peterson, P. N., Riegel, B., Sam, F., Stevenson, L. W., Tang, W. H., Tsai, E. J. & Wilkoff, B. L. 2013. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 62, e147-239.
- Zung, W. W. 1965. A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry*, 12, 63-70.
- Βενετία Νοταρά, Ε. Π., Δημοσθένης Παναγιωτάκος, Χρίστος Πίτσαβος 2013. Διατροφικοί, κοινωνικο-οικονομικοί και συμπεριφοριστικοί προσδιοριστές δεύτερης εκδήλωσης

καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο:
Συστηματικοί Ανασκόπηση. *Ελληνική Επιθεώρηση Διαιτολογίας-Διατροφής*.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Επιστημονικό άρθρο (προς δημοσίευση) που προέκυψε από τα αποτελέσματα της παρούσης διπλωματικής εργασίας, και το οποίο αποτελεί αναπόσπαστο προσάρτημα της εργασίας.

MEDITERRANEAN DIET AND PROGNOSIS OF FIRST DIAGNOSED ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS; MEDIATING EFFECT ON INFLAMMATION AND HEART FAILURE PHENOTYPE; HELLENIC HEART FAILURE STUDY

Abstract

Purpose: The role of life-long dietary habits in secondary prevention of Acute Coronary Syndrome (ACS) has not been well studied. We sought to evaluate the role of Mediterranean diet in the development or not of ACS events among first diagnosed ACS patients. **Material/Method:** from May 2006 to March 2009, 1000 consecutive patients, hospitalized at First Cardiology Clinic of Athens with ACS diagnosis were enrolled in the study. All patients were classified according to heart failure phenotypes as: reduced (HFrEF, Ejection Fraction, EF<40%), mid range (HFmrEF, EF=40-49%) and preserved ejection fraction (HFpEF, EF≥50%). One, 2- and 8-year follow-up examinations were performed (75% participation rate). Of the 1000 ACS patients, n=690, with a first ACS diagnosis were studied here; to limit the potential mediating effect of disease severity, medical treatment and lifestyle modifications in the context of recurrent cardiac episodes. Adherence to Mediterranean diet was assessed through MedDietScore (range 0-55). **Results:** Ranking from 1st to 3rd MedDietScore tertile, fewer fatal/non fatal ACS events were observed, in all examination periods (i.e., 1-yr, 2-yr and 10-yr). An inverse association between MedDietScore and ACS prognosis in 1-yr [OR per 1-unit=0.84, 95%CI (0.71, 1.00), $p=0.05$], 2-yr [OR=0.91, 95%CI (0.82, 1.00), $p=0.04$] and 10-yr [OR=0.93, 95%CI (0.85, 1.00), $p=0.05$] was revealed. When heart failure phenotype was taken into account, adherence to Mediterranean diet was associated with reduced ACS risk only the first 2 years after discharge diagnosis. Mediation analysis showed that C-reactive protein levels and left ventricle performance may explain, in part, the association between MedDietScore and the outcome. **Conclusions:** Although a large body of evidence exists regarding diet and health in the general population, these data suggest that Mediterranean diet could be a cost-effective, supplementary - to - medical treatment, approach in the secondary prevention of cardiac patients, even independent of left ventricle performance.

Introduction

Although cardiovascular disease (CVD) mortality rates are decreasing in most European countries, this non-communicable disease still remains “number one killer” around the globe. According to World Health Organization, coronary heart disease (CHD) remains on the top of disability rank for 2020 (1). More importantly, 2 out of 10 post-myocardial infarction (MI) survivors are to suffer from recurrent events within the first year (2). In this context, total CVDs now costs to the European economy €210 billion per year whilst the global economic burden is to be as high as 20 trillion dollars till 2030; half of which are attributed to CHD and chronic heart failure (1). Such numbers spur a call for new cost-effective therapeutic strategies.

Non-pharmacological cardiac rehabilitation strategies, fosters healthier dietary habits focusing on isolated nutrients/food items (3). Nonetheless, clinical nutrition domain is oriented towards an

holistic approach. Considering this, Mediterranean diet, widely recognized for its cardioprotective properties in primary prevention (4) and in subjects with high CVD risk (5) could give a substantial surviving advantage, to coronary patients. Limited studies have investigated hitherto this issue, without robust conclusions (6, 7). Additionally, scarce studies provide separate evidence regarding first diagnosed ACS patients (8); effective management of “early-diagnosed” cases, achieving healthy longevity, through long-lasting strategies (i.e. lifestyle modifications), is more important than acute symptomatic relief with sophisticated interventions. Most importantly, better defining the treatment of a common yet enigmatic post-MI complication (i.e. heart failure), considering left ventricle performance (i.e. ejection fraction (EF)) remains a challenge (9); namely for heart failure patients with preserved or mid range EF (HFpEF or HFmrEF),

where pathogenesis is quite different compared with heart failure with reduced EF (HFrEF) and differential management approach is highly demanded (3).

Thus, the aim of the present work was to investigate the role of Mediterranean diet in first-diagnosed-ACS-patients prognosis (i.e.

Materials and Methods

Study sample

Hellenic Heart Failure study is a prospective, observational study established in 2006. From May 2006 to March 2009, n=1 000 consecutive patients with ACS discharge diagnosis [first or recurrent acute MI or unstable angina (UA)] hospitalized at First Cardiology Clinic, University of Athens, were enrolled in the study (80% participation rate). Of the enrolled patients, n=788 (78%) were men (63 (13) years) and n=212 (22%) women (69 (12) years). Among them, n=690 (69%) were first diagnosed ACS patients and n=310 (31%) had positive individual baseline ACS history. For the purposes of the present work, only first diagnosed ACS patients were selected; to eliminate potential confounding attributed to positive individual ACS history (i.e. pharmaceutical treatment, surgery, disease severity, lifestyle modifications and well-established cardiometabolic complications).

Medical records; Defining ACS patients

At entry, as well as during hospitalization blood tests were performed in all patients to detect biomarkers which suggest myocardial cell death and cardiac injury such as, troponin I, creatine kinase (CK) and the MB fraction of total CK (CK-MB). For the determination of ACS, a 12-lead electrocardiogram was performed at hospital entry, and clinical symptoms were evaluated in all patients by a cardiologist. Acute MI was defined according to the latest guidelines on the basis of electrocardiogram findings and the aforementioned blood tests (10), whereas unstable angina was defined by the occurrence of one or more angina episodes, at rest, within the preceding 48 h, corresponding to class III of the Braunwald classification (11).

Defining heart failure phenotype

Heart failure phenotype was defined according to the very recent European Society

recurrent fatal/non fatal ACS event). The research hypothesis was that this dietary pattern could protect against recurrent ACS events, with potential mediating effect on left ventricle performance due to its anti-inflammatory properties.

of Cardiology (ESC) guidelines (12). Left ventricle performance was evaluated from the 2-dimensional 2- and 4-chamber view measurement of the end-diastolic and end-systolic volumes of the left ventricle by a Hewlett-Packard 5500 Sonos (Sonos 5500 Ultrasound system; Hewlett-Packard Hellas, Athens, Greece) with a multifrequency transducer (2.5–4 MHz). This was measured at entry and repeated before hospital discharge. Heart failure phenotype was categorized as follows; HFrEF (EF<40%), HFmrEF (40≤EF≤49%) and HFpEF (EF>50%). In the present work, Mediterranean diet was related with ACS prognosis, considering its mediating effect on heart failure phenotype and inflammation. Based on the very recent literature (13), the pathophysiology, in general, and mainly the inflammation profile of HFmrEF is closer to HFpEF. Hence, HFmrEF and HFpEF were merged (i.e. non-HFrEF) and investigated against HFrEF.

Clinical and biochemical measurements at baseline examination

A detailed medical history was recorded including previous hospitalization for CHD, history and management of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus, family history of CVD and the clinical course of all patients during hospitalization.

At hospital admission several biomarkers were measured. Among them, C-reactive protein (CRP) concentrations were measured, during the first 12–18 h of hospitalization through a latex-based immunoassay (Dade Behring, Newark, DE). The measurement range was 0.2–25 mg/ dL, and the inter- and intra-assay variability was 0.5% and 1.7%, respectively. Units used were mg/dL (1 mg/dL = 59.48 Imol/L).

Demographic, anthropometric, and lifestyle characteristics at baseline examination

Baseline socio-demographic and lifestyle characteristics included (among others): age, sex, dietary habits, physical activity, smoking habits. Dietary habits were evaluated through a repeatable and validated (in our laboratory) semi-quantitative food-frequency questionnaire (FFQ), which included 75 items, by a nutritionist. Level of adherence to Mediterranean diet was assessed through MedDietScore (range 0-55) (14). Higher values of MedDietScore indicate greater adherence to Mediterranean diet.

Further details about the aims, measurements and baseline procedures of the Hellenic Heart Failure study may be found elsewhere (15, 16) .

Follow-up evaluation

Intermediate follow-up evaluation was applied at 30 days, 1 and 2 years after the baseline ACS event whilst 10-year follow-up was performed during 2015-2016. Information from n=745 patients of the initially enrolled subjects was retrieved; the remaining n=255 were lost after the 2nd year of follow-up and considered as censored data in the statistical analysis (i.e. participation rate 74.5%). No differences were observed regarding age, sex, medical history and medication-prescription, between those who were lost to follow-up and the rest of the patients.

Endpoints at 30-day, 1-, 2- and 10-year follow-up

The endpoint studied was ACS prognosis defined as recurrent fatal/non fatal ACS events in 30-day, 1-, 2- and 10-year follow-up period. In general, evaluation of vital phenotype (death from ACS or other causes) and rehospitalization due to ACS (acute MI or UA as defined above) or forms of ischemia (WHO-ICD coding 410-414.9, 427.2, 427.6) were recorded. In the present work, only ACS prognosis in 1-, 2- and 10-year follow periods was assessed.

Bioethics

Results

Short and long term ACS prognosis of the total sample (n=1 000) was recorded, as follows; in hospital mortality was 60 cases out of 1 000 ACS patients. The overall 30-day, 1-, 2- and 10-year fatal/non fatal ACS event was 16%, 25%,

An informed consent was obtained from each patient. The study was approved by the Medical Research Ethics Committee of the First Cardiology Clinic, University of Athens, and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (1989) of the World Medical Association. All patients were informed of the aims and procedures of the study and gave their consent.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean values $\pm$ standard deviation, whereas categorical variables are presented as absolute and relative (%) frequencies. The association between normally distributed continuous variables (i.e. age, body mass index) and MedDietScore tertiles was evaluated through one-way analysis of variance (ANOVA), after checking for homoscedacity. Because of multiple comparisons among MedDietScore tertiles, the Bonferroni rule was applied to correct for the inflation of type-I error. Whether these variables are normally distributed was tested through the P-P plot and equality of variances through Levene's test. Other variables (i.e. biochemical markers, EF) that were abnormally distributed and MedDietScore tertiles were associated through the Kruskal-Wallis Test. Associations between categorical variables and sample categories were tested by the use of the chi-squared test. The association between MedDietScore and ACS incidence was evaluated by multiple logistic regression analysis. Results are presented as odds ratio (OR) and their corresponding 95% confidence intervals (95%CI). Time to event was also taken into account and Cox proportional hazards models were also applied; but it was decided to keep the results from logistic regression as the models had better correct classification rates for the cases and some time points were missing. The statistical calculations were performed on the SPSS version 21 (IBM Hellas, Athens, Greece).

36% and 55%, respectively. 10-year mortality attributed to ACS episodes was 21%. **Table 1** illustrates various baseline sociodemographic, behavioral and clinical factors in first diagnosed ACS patients. Long term follow-up

evaluation is also presented; 10-year recurrent ACS events were 331 cases out of

690 first diagnosed ACS patients; 66% of them occurred within the first 2 years.

Table 1. Sociodemographic, lifestyle and clinical characteristics and prognosis of first diagnosed ACS patients ($n=690$).

Baseline factors	First diagnosed ACS patients
	<i>n=690</i>
Age, yrs (SD)	62 (12)
Male gender, %	77
Physical inactivity, %	37
Current smoking, %	42
MedDietScore, range 0-55 (SD)	18.66 (4.30)
Body mass index, kg/m ² (SD)	28.45 (5.31)
Heart failure phenotype	
<i>HFrEF</i>	33
<i>HFmrEF</i>	29
<i>HFpEF</i>	38
History of hypertension, %	56
History of hypercholesterolemia, %	79
History of diabetes mellitus, %	63
Family history of CVD, %	36
Follow-up	
1 year fatal/non fatal ACS event, %	21
2 year fatal/non fatal ACS event, %	33
10 year fatal/non fatal ACS event, %	50

Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) (i.e. mean (SD)). P-values were obtained using Student's t-test for independent samples for the variables age, body mass index and MedDietScore and chi-squared test for the rest variables gender, physical inactivity, current smoking, heart failure phenotype, family history of CVD, history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus, 1, 2 & 10 year fatal/non fatal CVD event. *HFrEF* was defined as $EF < 40\%$; *HFpEF* was defined as $EF > 50\%$; *HFmrEF* was defined as $40 \leq EF \leq 49\%$. Acute Coronary Syndrome (ACS); Cardiovascular disease (CVD); heart failure with reduced EF (HFrEF); heart failure with mid range EF (HFmrEF); heart failure with preserved EF (HFpEF)

In **Table 2** various baseline sociodemographic, biochemical and clinical characteristics of first diagnosed ACS patients, per MedDietScore tertile are presented. Ranking from 1st to 3rd MedDietScore tertile, left ventricular EF was significantly higher ($p < 0.001$). Additionally, patients with low adherence to Mediterranean diet were more likely to be physically inactive and have history

of diabetes mellitus compared with their mid- and upper- MedDietScore-tertile counterparts ($p=0.10$). No other statistically and clinically significant differences were observed regarding clinical and biochemical factors.

In follow-up evaluation, gradual increase from lower to higher level of adherence to Mediterranean diet was inversely associated with fatal/non fatal ACS

events. This observation was more evident as regards patients at the highest MedDietScore tertile. No important differences among

patients with low and moderate adherence to Mediterranean diet were observed.

Table 2. Sociodemographic, biochemical and clinical characteristics and prognosis of first diagnosed ACS patients, by tertiles of the MedDietScore (n=690).

	<i>Level of adherence to the Mediterranean diet</i>			<i>p-value</i>
	<i>Low (0-27)</i>	<i>Moderate (27-35)</i>	<i>High (35-55)</i>	
Baseline factors	<i>n=246</i>	<i>n=230</i>	<i>n=214</i>	
Age, yrs (SD)	60 (15)	61 (14)	60 (12)	0.78
Male gender, %	83	63	92	<0.001
Body mass index, kg/m ² (SD)	28.4 (4.8)	28.7 (5.5)	28.7 (6.0)	0.92
Physical inactivity, %	54	43	25	0.001
Current smoking, %	57	52	54	0.86
Left ventricular EF, % (SD)	38 (10)	40 (10)	46 (8)	<0.001
Tropoin I at entry (ng/mL)	12 (39)	11 (31)	12 (46)	0.49
Tropoin I maximum (ng/mL)	27 (61)	26 (58)	32 (57)	0.65
Uric acid (mg/dL)	6.1 (1.7)	6.7 (1.7)	5.9 (1.5)	0.03
WBC count (No cells)	11,113 (2,986)	10, 750 (3,055)	10, 888 (3,752)	0.69
C-reactive protein (mg/L)	46 (55)	33 (46)	49 (69)	0.36
History of hypertension, %	61	62	57	0.82
History of hypercholesterolemia, %	89	84	86	0.67
LDL, mg/dL (SD)	130 (42)	131 (38)	137 (49)	0.70
History of diabetes mellitus, %	71	57	55	0.10
Family history of CVD, %	40	40	41	0.98
Follow-up				
1 year fatal/non fatal ACS event, %	23	21	10	0.03
2 year fatal/non fatal ACS event, %	43	42	20	0.03
10 year fatal/non fatal ACS event, %	59	52	41	0.01

Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) (i.e. mean (SD)). P-values were obtained using one way ANOVA for independent samples for the variables age and body mass index, Kruskal-Wallis Test for the variables left ventricular EF, troponin I troponin I maximum, uric acid, WBC count, C-reactive protein, Creatinine clearance, LDL and chi-squared test for the rest variables gender, physical inactivity, current smoking, family history of CVD, history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus, 1, 2 & 10 year fatal/non fatal CVD event. Acute Coronary Syndrome (ACS);

To further evaluate the association between adherence to Mediterranean diet and ACS prognosis, multi-adjusted logistic regression analysis was applied. As indicated in **Table 3**, crude analysis revealed that MedDietScore was inversely associated with fatal/non fatal ACS event (**Model 1**, all $ps < 0.05$). The aforementioned association remained significant after adjusting for potential confounders (**Model 2**) in 1- and 2-year prognosis; whilst an equivalent

protective effect was highlighted in 10-year ACS prognosis only after adjusting for CRP modifying the level of significance (**Model 3**). When heart failure phenotype (i.e. HFrEF vs. non-HFrEF), was taken into account in the fully adjusted model, Mediterranean diet retained its protective effect against recurrent ACS episodes, across the decade; yet only in shorter follow-up periods (i.e. 1- and 2-year) reached the level of significance.

Table 3. Results from multiple logistic regression models that evaluated the association between adherence to the Mediterranean diet and prognosis of first diagnosed Acute Coronary Syndrome (ACS) patients (n=690).

Fatal/non fatal ACS event	1 year		2 years		10 years		Model adjusted for
	OR (95%CI)	<i>p-value</i>	OR (95%CI)	<i>p-value</i>	OR (95%CI)	<i>p-value</i>	
Model 1							
MedDietScore (per 1/55)	0.90 (0.81, 1.01)	0.07	0.91 (0.84, 0.99)	0.04	0.98 (0.91, 1.02)	0.06	Crude model
Model 2							
MedDietScore (per 1/55)	0.88 (0.77, 1.00)	0.05	0.90 (0.81, 1.00)	0.04	0.99 (0.91, 1.07)	0.79	age, gender, body mass index, physical activity, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, family history of ACS
Model 3							
MedDietScore (per 1/55)	0.84 (0.71, 1.00)	0.05	0.91 (0.82, 1.00)	0.04	0.93 (0.85, 1.00)	0.05	Model 2 plus CRP
Model 4							
MedDietScore (per 1/55)	0.85 (0.74, 0.96)	0.02	0.92 (0.84, 1.00)	0.05	0.96 (0.89, 1.04)	0.35	Model 3 plus heart failure phenotype [†]

[†] heart failure phenotype was a bivalent categorical variable defined as heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) vs. heart failure with mid range (HFmrEF) and preserved ejection fraction (HFpEF) (i.e. non-HFrEF). HFrEF was defined as ejection fraction <40%; HFpEF was defined as ejection fraction ≥50%; HFmrEF was defined as ejection fraction=40-49%

Among the aims of the present work was to investigate the potential mediating effect of Mediterranean diet on left ventricle performance- and inflammation-ACS prognosis association. Hence, a mediation analysis was applied and results are illustrated in Table 4. Heart failure phenotype significantly determined ACS prognosis with HFrEF patients being more likely to suffer from a new fatal/non fatal ACS episode within the decade compared with their counterparts with better left ventricle performance (i.e. HFmrEF and HFpEF) (**Model 1**). Concerning the shorter follow-up periods (i.e. 1y and 2y), inflammation was highlighted as an

independent risk factor, significantly increasing recurrent cardiac episodes, after CRP adjustment (**1- and 2-year Model 2**). When Mediterranean diet was included in the model (**Model 3**) the aggravating role of either left ventricle performance or CRP, was attenuated; whereas MedDietScore had a clear protective effect against 1- and 2-year ACS recurrent events. In 10-year follow-up, the prognosis advantage of HFpEF and HFmrEF patients against their HFrEF counterparts was independent of inflammation- and diet-status (**10-year Model 3**).

Table 4. Mediation analysis to evaluate the effect of Mediterranean diet on the association between inflammation, heart failure phenotype and prognosis of first diagnosed acute coronary syndrome (ACS) patients (n=690).

Fatal/non fatal ACS event	Model 1		Model 2		Model 3	
	OR (95%CI)	<i>p-value</i>	OR (95%CI)	<i>p-value</i>	OR (95%CI)	<i>p-value</i>
1-year						
HFrEF vs. non-HFrEF	1.65 (1.04, 2.62)	0.03	1.73 (0.97, 3.06)	0.06	1.62 (0.63, 4.12)	0.06
CRP (per 1mg/L)	-	-	1.01 (1.00, 1.02)	0.002	1.00 (0.99, 1.01)	0.10
MedDietScore (per 1/55)	-	-	-	-	0.85 (0.74, 0.96)	0.02
2-year						
HFrEF vs. non-HFrEF	1.65 (1.10, 2.49)	0.01	1.71 (1.04, 2.80)	0.03	2.00 (0.91, 4.38)	0.08
CRP (per 1mg/L)	-	-	1.01 (1.00, 1.01)	0.05	1.00 (0.99, 1.01)	0.62
MedDietScore	-	-	-	-	0.92 (0.84, 1.00)	0.05
10-year						
HFrEF vs. non-HFrEF	1.96 (1.32, 2.93)	0.001	1.93 (1.20, 3.09)	0.006	2.65 (1.37, 5.17)	0.004
CRP (per 1mg/L)	-	-	1.00 (0.99, 1.00)	0.89	0.99 (0.99, 1.01)	0.19
MedDietScore	-	-	-	-	0.96 (0.89, 1.04)	0.35

All models were adjusted for age, gender, body mass index, physical activity, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, family history of CVD. Non-HFrEF included heart failure with mid range (HFmrEF) and preserved ejection fraction (HFpEF). HFrEF was defined as ejection fraction <40%; HFpEF was defined as ejection fraction ≥50%; HFmrEF was defined as ejection fraction=40-49%. C-reactive protein (CRP); Odds Ratio (OR); 95% Confidence Interval (95%CI).

Discussion

Much as a large body of evidence in the hitherto literature confirms the cardioprotective properties of Mediterranean diet in the primary CVD prevention, the findings of the present work suggest that this dietary pattern may possess a beneficial role in the secondary prevention of cardiac patients. In this context, Mediterranean diet protected the first diagnosed ACS patients, of the present study, against recurrent episodes; mediating the significant effect of inflammation and systolic left ventricular dysfunction (i.e. HFrEF) on ACS prognosis. These findings may enhance the hypothesis that Mediterranean diet could be stated as a valuable supplementary strategy in the CVDs treatment spectrum, on which a paucity of studies have focused.

Several studies have examined the role of Mediterranean diet on coronary patients. A limited number of works conducted in Greece. In the Greek Study of Acute Coronary Syndromes (GREECS) longitudinal cohort, isolated Mediterranean-pyramid components and whole dietary pattern significantly ameliorated ACS prognosis (17, 18). In the European Perspective In Cancer (EPIC) cohort, 7-year post-MI prognosis of patients over 60 years old, from 9 European countries, including Greece, was examined; coronary patients with high adherence to Mediterranean diet were significantly more protected against mortality compared with their apparently healthy counterparts with similar dietary habits (19). Outcomes of Hellenic Heart Failure study demonstrated a lower likelihood of post-MI complications and 2y recurrent coronary events (16). In the present work, investigators focused on first diagnosed ACS patients; higher adherence to Mediterranean diet was associated with favorable prognosis, within the decade (**Table 3**). The available clinical trials in the secondary prevention spectrum confirm this finding (8, 20, 21). In accordance with the present work, in Lyon Diet Heart

Study, a sample of coronary patients without baseline ACS history was used; excluding subjects whose prognosis might be highly prone to confounding because of repeated events in their medical history (8).

To interpret the aforementioned association, the contributors of the present work made the hypothesis that this could be mediated by the interaction of this dietary pattern with patients' inflammation status and heart failure phenotype. As for the former hypothesis, inflammation modified the non-significant role of Mediterranean diet against long term ACS prognosis (i.e. 10-year) (**Table 3**); whilst mediation analysis revealed that this pattern could attenuate the aggravating role of inflammation, strongly observed in the crucial period after the baseline cardiac episode (i.e. 1- and 2-year) (**Table 4**). Here the reason for which inflammation was indicatively used as potential mechanism in the diet-ACS prognosis association will be comprehensively provided. Mediterranean diet is widely recognized for its protective properties against common cardiometabolic factors (e.g., diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia) (4); however, this is not the principle case in established ACS (22, 23). Such factors lack precision and insufficiently prognosticate future ACS events. Among novel risk factors, inflammation is a cornerstone in cardiac rehabilitation challenges (24, 25). This could be a "target" of Mediterranean diet (26, 27). To further attest the inflammatory hypothesis, numerous studies have been conducted with encouraging outcomes (28, 29); in a very recent meta-analysis, the inverse association between Mediterranean diet and CRP levels was confirmed (30). Interventional studies are currently underway to examine the impact of anti-inflammatory medical treatment in ACS patients; in this perspective, Mediterranean diet could give an additional-to-pharmacological-therapy protective effect (30).

Along with the diet-CRP interaction on the examined outcome, heart failure phenotype was also suggested as a clinical syndrome which could potentially be affected

by Mediterranean diet. Heart failure, mainly with left ventricle systolic dysfunction (i.e. HFrEF), is common in coronary patients and Mediterranean diet seems to protect against this complication (31). Under this context, left ventricle performance has a high prognostic value in coronary patients (32, 33) yet dietary influences on left ventricle performance are inadequately investigated. In the present work, Mediterranean diet retained its significantly protective effect, on the short term ACS prognosis (i.e. 1- and 2-year) after controlling for heart failure phenotype (**Table 3**); in accordance with this, mediation analysis revealed that this dietary pattern attenuated the aggravating role of reduced ejection fraction (**Table 4**). Two large cohorts, also, suggest a survival advantage of HFrEF patients with high adherence to Mediterranean diet (34, 35); nonetheless, diet as a therapy strategy in this patients category still merits further investigation.

On the other hand, as regards the 10-year follow-up HFrEF had significantly worse prognosis vs. patients with mid range or preserved ejection fraction whilst Mediterranean diet could not modify this association (**Table 4**). In this context, two interchangeable hypotheses could be made. The severity of disease status across heart failure phenotypes could be one hypothesis. HFrEF patients are to suffer from severe symptomatology attributed to the reduced left ventricle performance, the wide spread coronary inflammation and the treatment side effects; this disease status along with the well established pharmacological/medical treatment could plausibly attenuate the effect of a non-pharmacological approach (36). Moreover, the life-long consolidation of such a severe cardiac complication is expected to gradually limit HFrEF patients' intention – to – adapt to the recommended lifestyle modifications. The second hypothesis suggests that patients with better left ventricle performance (i.e. HFmrEF and HFpEF) outweigh their counterparts with systolic dysfunction regarding long term ACS prognosis;. Non-HFrEF may take additional and long-lasting benefits from a healthy dietary pattern for a couple of reasons. HFpEF and HFmrEF management remains a challenge

with therapeutics of HFrEF not being successfully approved for these heart failure phenotypes with differential pathophysiology (36). Hence, the effect of medical treatment is not strong enough to attenuate the role of lifestyle modifications. Additionally, in HFpEF, prevalence of metabolic comorbidities such as diabetes mellitus, hypertension and obesity is higher than in HFrEF (37). These metabolic syndrome (MetS) components possess a systemic inflammatory state, which is central and highly predictive in HFpEF prognosis (36). Inflammation drives diastolic abnormalities, fibrosis and extracellular matrix accumulation (28, 39). In the present work, Mediterranean diet protected against 10-year recurrent ACS events only after controlling for inflammation; implying that the potential protective effect of this pattern may be attributed to its anti-inflammatory properties (**Table 3**,). In accordance with this, in PREDIMED clinical trial, with MetS patients, a positive effect of 1y-Mediterranean-diet intervention on systemic inflammation markers, associated with heart failure, was revealed (28, 40). Additionally, considering the protective effect of Mediterranean diet against MetS components (4, 41), this could also be a potential pathway through which this dietary pattern could exert an even more evident beneficial role in HFpEF. A similar “inflammation” and “comorbidities” hypothesis has been suggested regarding the “middle child” of heart failure, where a novel paradigm presents indicative similarities with HFpEF (13).

Limitations

For better generalization of the findings, some limitations should be addressed. Investigators relied on hypothesis to interpret the major outcomes. Dietary habits were assessed through a validated FFQ; this is the gold standard in observational studies, yet absolute dietary intake may be under- or over-estimated. Only baseline dietary assessment was used in the present work; hence, any shifts in patients' nutritional habits over time were not considered. Other inflammatory biomarkers were missed information in a large portion of the sample; only CRP was used in the present analysis.

Conclusions

Investigators of the present work highlighted a positive effect of Mediterranean diet on first diagnosed ACS patients, potentially attributed to its anti-inflammatory properties and partially irrespectively of left ventricle performance. Mediterranean diet is highly suggested as a promising cost-effective, non-pharmacological therapeutic approach; yet well-conducted interventional studies are urgently needed, to confirm this hypothesis, and scientific interest is, indeed, oriented towards this approach (42). In a global society where healthcare resources are finite, Mediterranean diet seems a compelling strategy and clinicians should be encouraged to incorporate it in the real-world-setting of cardiac rehabilitation; yet most importantly to

motivate and support their patients towards a life-long adherence to this pattern.

Acknowledgements

The authors would like to thank the rest of the field investigators of the study: Mrs Andria Christofi (dietary evaluation), Mrs Vasiliki Sinopoulou (dietary evaluation), Mrs Sophia Paspaliari (dietary evaluation), Dr Christina Maria Kastorini (dietary evaluation), Mrs Catherine Paraskeva (follow-up ecaluation), Mrs Lemonia Klaogirou (follow-up evaluation), Mrs Hara Kossifa (follow-up evaluation).

Conflict of interest

None to declare

References

1. Murray CJL, Lopez AD, World Health Organization., World Bank., Harvard School of Public Health. The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Geneva: World Health Organization; 1996.
2. Piepoli MF, Corra U, Dendale P, Frederix I, Prescott E, Schmid JP, et al. Challenges in secondary prevention after acute myocardial infarction: A call for action. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; epub ahead of print 6 Sept 2016; pii: 2047487316663873.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975.
4. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1299-1313.
5. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, et al. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD009825.
6. de Lorgeril M, Salen P. Mediterranean diet in secondary prevention of CHD. *Public Health Nutr.* 2011;14:2333-2337.
7. Panagiotakos DB, Notara V, Kouvari M, Pitsavos C. The Mediterranean and other Dietary Patterns in Secondary Cardiovascular Disease Prevention: A Review. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016; epub ahead of print 22 Jul 2016.
8. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation.* 1999;99:779-785.
9. Lund LH. Heart Failure With "Mid-Range" Ejection Fraction-New Opportunities. *J Card Fail.* 2016;22:769-771.
10. Thygesen K AJ, White HD. on behalf of the joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28:2525-2538.
11. Braunwald E. Heart Disease. 5th ed. London, United Kingdom: WB Saunders. 1997.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200.
13. Lam CS, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1049-1055.
14. 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. *Prev Med.* 2007;44:335-340.
15. Aggelopoulos P, Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Vaina S, Brili S, et al. Sex differences regarding the impact of physical activity on left ventricular systolic function in elderly patients with an acute coronary event. *Hellenic J Cardiol.* 2014;55:448-456.
16. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Aggelopoulos P, Kastorini CM, Kehagia I, Pitsavos C, et al. The coronary event. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:47-54.
17. Kouvari M, Notara V, Panagiotakos DB, Michalopoulou M, Vassileiou N, Papataxiarchis E, et al. Exclusive olive oil consumption and 10-year (2004-2014) acute coronary syndrome incidence among cardiac

patients: the GREECS observational study. *J Hum Nutr Diet*. 2016;29:354-362.

18. Panagiotakos DB, Arapi S, Pitsavos C, Antonoulas A, Mantas Y, Zombolos S, et al. The relationship between adherence to the Mediterranean diet and the severity and short-term prognosis of acute coronary syndromes (ACS): The Greek Study of ACS (The GREECS). *Nutrition*. 2006;22:722-730.

19. Trichopoulou A, Bamia C, Norat T, Overvad K, Schmidt EB, Tjonneland A, et al. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly study. *Eur J Epidemiol*. 2007;22:871-881.

20. Barzi F, Woodward M, Marfisi RM, Tavazzi L, Valagussa F, Marchioli R. Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:604-611.

21. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet*. 2002;360:1455-1461.

22. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, Peterson ED, Frederick PD, French WJ, et al. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. *JAMA*. 2011;306:2120-2127.

23. Notara V, Panagiotakos DB, Michalopoulou M, Kouvari M, Tsompanaki E, Verdi M, et al. Diabetes Mellitus, Hypertension and Hypercholesterolemia in Relation to the 10-Year ACS Prognosis; the GREECS Study. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14:295-301.

24. Tong DC, Wilson AM, Layland J. Novel risk factors for acute coronary syndromes and emerging therapies. *Int J Cardiol*. 2016;220:815-824.

25. Kaski JC. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndrome, or does it? *Eur Heart J*. 2010;31:274-277.

26. Siniorakis E, Arvanitakis S, Zarreas E, Saridakis M, Balanis A, Tzevelekos P, et al. Mediterranean diet: natural salicylates and other secrets of the pyramid. *Int J Cardiol*. 2013;166:538-539.

27. Odeberg J, Freitag M, Forssell H, Vaara I, Persson ML, Odeberg H, et al. Influence of pre-existing inflammation on the outcome of acute coronary syndrome: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6:e009968.

28. Casas R, Sacanella E, Urpi-Sarda M, Chiva-Blanch G, Ros E, Martinez-Gonzalez MA, et al. The effects of the mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS One*. 2014;9:e100084.

29. Chrysoshoou 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;44:152-158.

30. Neale EP, Batterham MJ, Tapsell LC. Consumption of a healthy dietary pattern results in significant reductions

in C-reactive protein levels in adults: a meta-analysis. *Nutr Res*. 2016;36:391-401.

31. Liyanage T, Ninomiya T, Wang A, Neal B, Jun M, Wong MG, et al. Effects of the Mediterranean Diet on Cardiovascular Outcomes-A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0159252.

32. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091.

33. Mollema SA, Nucifora G, Bax JJ. Prognostic value of echocardiography after acute myocardial infarction. *Heart*. 2009;95:1732-1745.

34. Tektonidis TG, Akesson A, Gigante B, Wolk A, Larsson SC. Adherence to a Mediterranean diet is associated with reduced risk of heart failure in men. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:253-259.

35. Levitan EB, Lewis CE, Tinker LF, Eaton CB, Ahmed A, Manson JE, et al. Mediterranean and DASH diet scores and mortality in women with heart failure: The Women's Health Initiative. *Circ Heart Fail*. 2013;6:1116-1123.

36. Gombert-Maitland M, Shah SJ, Guazzi M. Inflammation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Time to Put Out the Fire. *JACC Heart Fail*. 2016;4:325-328.

37. Kitzman DW, Upadhy B. Heart failure with preserved ejection fraction: a heterogenous disorder with multifactorial pathophysiology. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:457-459.

38. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32:670-679.

39. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263-271.

40. Fito M, Estruch R, Salas-Salvado J, Martinez-Gonzalez MA, Aros F, Vila J, et al. Effect of the Mediterranean diet on heart failure biomarkers: a randomized sample from the PREDIMED trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:543-550.

41. Koloverou E, Esposito K, Giugliano D, Panagiotakos D. The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. *Metabolism*. 2014;63:903-911.

42. Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Alcala-Diaz JF, Perez-Caballero AI, Gomez-Delgado F, et al. CORonary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention study (the CORDIOPREV study): Rationale, methods, and baseline characteristics: A clinical trial comparing the efficacy of a Mediterranean diet rich in olive oil versus a low-fat diet on cardiovascular disease in coronary patients. *Am Heart J*. 2016;177:42-50.