ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ ΣΕ ΔΕΙΓΜΑ ΤΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ

ΝΑΤΑΛΙΑ Μ. ΤΖΗΜΑ, MSc
Ιατρός Παθολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2009

Τίτλος διδακτορικής διατριβής:

Νεότεροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και διατροφικές συνήθειες σε δείγμα του γενικού πληθυσμού.

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Ευάγγελος Πολυχρονόπουλος, Επίκουρος καθηγητής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (επιβλέπων)
Χρήστος Πίτσαβος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ. Πανεπιστημίου Αθηνών
Αντώνης Ζαμπέλας, Αναπληρωτής Καθηγητής Γεωπονικού Πανεπιστημίου Αθηνών

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Μωυσής Ελισάφ, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Φωτεινή Σκοπούλη, Καθηγήτρια Χαροκοπείου Πανεπιστημίου
Σμαραγδή Αντωνοπούλου, Καθηγήτρια Χαροκοπείου Πανεπιστημίου
Δημοσθένης Παναγιωτάκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου
Αντώνης Ζαμπέλας, Αναπληρωτής Καθηγητής Γεωπονικού Πανεπιστημίου Αθηνών
Χρήστος Πίτσαβος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ. Πανεπιστημίου Αθηνών
Ευάγγελος Πολυχρονόπουλος, Επίκουρος καθηγητής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

Η έγκριση της παρούσας διδακτορικής διατριβής από το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων της συγγραφέως. (Ν 5343/1932, άρθρο 202)

Αφιερώνεται σ'εκείνους,
που από την αυγή της ανθρωπότητας,
υπηρέτησαν την Υγεία.

Περιεχόμενα

Πρόλογος…… *9*
Περίληψη…… *12*
Συντομογραφίες…… *16*

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ…… 17

1.1 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αθηροσκλήρωσης…….. 17

1.1.1 Φυσική ιστορία αθηροσκλήρωσης…… 17

1.1.1.1 Προσαρμοστική πάχυνση του έσω χιτώνα…….…… 20

1.1.1.2. Αθηρογένεση…… 21
I. Κατακράτηση λιπιδίων…….. 21
II. Απάντηση στη βλάβη - Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου…….. 22
III. Το ζήτημα του βλαπτικού παράγοντα……. 24

1.1.1.3 Στάδια αθηροσκλήρωσης ……. 25
I. Ο σχηματισμός της λιπώδους γράμμωσης……. 27
II. Εξέλιξη προς σημαντικότερες βλάβες……. 27
III. Ασβέστωση της πλάκας……. 28
IV. Επιπλοκές αθηροσκλήρωσης/Ρήξη και αστάθεια πλάκας…… 28
V. Στένωση και κλινικές συνέπειες…….. 30

1.2 Διατροφή και στεφανιαία νόσος…… 31

1.2.1 Τρόφιμα, ομάδες τροφών και στεφανιαία νόσος……..……. 31

1.2.2 Η υπεροχή των διατροφικών προτύπων…… 33

1.2.3 Διατροφικά πρότυπα και στεφανιαία νόσος……. 34

1.2.4 Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο και στεφανιαία νόσος……35

1.3 Η σχέση παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο με τη διατροφή……. 37

1.3.1 Κλασικοί παράγοντες κινδύνου…….. 37

1.3.1.1 Δυσλιπιδαιμία…… 37

1.3.1.2 Υπέρταση……...40

1.3.1.3 Κάπνισμα…… 41

1.3.1.4 Σακχαρώδης διαβήτης……. 43

1.3.1.5 Παχυσαρκία…… 45

1.3.1.6 Καθιστική ζωή…… 45

1.3.1.7 Στρες, κατάθλιψη και άλλες ψυχολογικές παράμετροι…… 46

1.3.2. Νεότεροι παράγοντες κινδύνου…….. 47

1.3.2.1.C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και λοιποί φλεγμονώδεις παράγοντες……..47

1.3.2.2. Αντίσταση στην ινσουλίνη……. 50

1.3.2.3. Μεταβολικό σύνδρομο……..53

1.3.2.4 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος……54

1.3.2.5 Ουρικό οξύ…….. 56

1.3.2.6 Ομοκυστεΐνη…… 58

1.3.2.7. Ινωδογόνο και λοιποί παράγοντες πήξης/ινωδόλυσης…… 60
1.3.2.8 Λιποπρωτεΐνη-α…… 61
2. ΣΚΟΠΟΣ……..65
3.ΜΕΘΟΓΟΛΟΓΙΑ……... 67
3.1 Δείγμα της μελέτης…… 67
3.2 Βιοηθική……..... 68
3.3 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά…… 69
3.3.1 Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά……. 69
3.3.2 Ατομικές συνήθειες ……. 69
3.3.3 Διατροφικές συνήθειες …… 71
3.3.3.1.Διατροφική αξιολόγηση…… 71
3.3.3.2 Δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (MedDietScore)…….. 73
3.3.4 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά……. 76
3.3.5 Κλινικά χαρακτηριστικά……. 76
3.3.6 Εργαστηριακές μετρήσεις…… 77
3.4 Στατιστική ανάλυση……. 78
4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ……..79
4.1 Περιγραφική στατιστική……. 79
4.2 Δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης και Μεσογειακή διατροφή……. 81
4.3 Δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης και ομάδες τροφίμων……. 85
4.4 Δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης, επίπεδα λιπιδίων- αρτηριακής πιέσεως και Μεσογειακή διατροφή σε άτομα με αυξημένο βάρος……. 88
4.5 C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και Μεσογειακή διατροφή (και σωματική δραστηριότητα) σε άτομα με κεντρική παχυσαρκία……. 92
4.6 Η τροποποιητική δράση της Μεσογειακής διατροφής στην σχέση ηπατικών ενζύμων και μεταβολικού συνδρόμου…… 94
4.6.1 Ηπατικά ένζυμα και δείκτης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή……. 97
4.6.2 Ηπατικά ένζυμα, Μεσογειακή διατροφή και μεταβολικό σύνδρομο…….. 98
4.7 Η τροποποιητική δράση της Μεσογειακής διατροφής στην σχέση ουρικού οξέος και δεικτών φλεγμονής……..100
4.8. Οξειδωτικές/αντιοξειδωτικές διεργασίες και Μεσογειακή διατροφή……103
5.ΣΥΖΗΤΗΣΗ……. 109
6.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ…….. 125
7.ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ…… 127
8.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ……. 131

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο άνθρωπος, όπως κάθε έμβιος οργανισμός -κάθε δηλαδή, ανοιχτό, μη γραμμικό, αυτοοργανωτικό σύστημα- επιδιώκει την διατήρηση της υπόστασης του, έχοντας ως ιδανικό την Υγεία και αντιπαλεύοντας την ασθένεια, άλλοτε οξεία και άλλοτε χρόνια. Στην αιώνια αυτή διαπάλη, τα καρδιαγγειακά νοσήματα –με βασικότερους εκπροσώπους την στεφανιαία νόσο και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια- συνιστούν την σημαντικότερη απειλή της ζωής και της υγείας παγκοσμίως. Το 2005, υπολογίζεται ότι δεκαεπτάμισι εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από καρδιαγγειακές παθήσεις και από αυτούς τους θανάτους, περίπου πέντε εκατομμύρια επτακόσιες χιλιάδες οφείλονταν στην στεφανιαία νόσο. Κι ενώ τα καρδιαγγειακά νοσήματα ευθύνονται για το 30% περίπου της συνολικής θνησιμότητας, σε έναν μεγάλο βαθμό μπορούν να προληφθούν και πρωτογενώς αλλά και δευτερογενώς. Αυτός είναι ο λόγος που το πεδίο των νοσημάτων αυτών έχει προσελκύσει, σε τόσο ευρεία κλίμακα, το ενδιαφέρον των μελετητών.

Πράγματι, η μέχρι τώρα έρευνα έχει να επιδείξει μία πλούσια συγκομιδή. Στα τελευταία εκατόν πενήντα χρόνια, υπήρξαν πολλαπλές προσπάθειες να εξηγηθούν τα γεγονότα που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση, την διάχυτη και πολυεστιακή αυτή παθοφυσιολογική οντότητα, που προσβάλλοντας μεγάλες και μεσαίου μεγέθους αρτηρίες, αποτελεί το νήμα που συνδέει τις διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις. Διατυπώθηκαν λοιπόν, διάφορες υποθέσεις σχετικά με την παθογένεση της αθηροσκλήρωσης, όπως η απάντηση στην βλάβη και αργότερα η απάντηση στην κατακράτηση των λιπιδίων. Παρότι συνέχεια φωτίζονται πτυχές των εμπλεκόμενων διεργασιών, ακόμα δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως ο μηχανισμός της αθηροσκλήρωσης. Διερευνάται ιδιαίτερα η φλεγμονώδης φύση αυτής, που εκδηλώνεται –εκτός των άλλων- ως δυσλειτουργούν ενδοθήλιο, συζητείται το ενδεχόμενο η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου να οφείλεται τελικώς, σε μειονεκτική επιδιόρθωση του από βλαστοκύτταρα, ενώ τελευταία κερδίζει έδαφος και η θεωρία της οξειδωτικής τροποποίησης. Σε κάθε περίπτωση, ανευρίσκονται ορισμένοι βλαπτικοί παράγοντες που επιδρούν και προάγουν την αθηροσκλήρωση.

Ορισμένοι από αυτούς τους βλαπτικούς παράγοντες, μέσω των επιδημιολογικών μελετών και μελετών παρέμβασης των τελευταίων σαράντα ετών, αναγνωρίστηκαν ως παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Εκείνοι οι παράγοντες, για τους οποίους υπήρξε ισχυρή τεκμηρίωση ότι προβλέπουν ανεξάρτητα την στεφανιαία νόσο και τις λοιπές καρδιαγγειακές παθήσεις και πως η χαλιναγώγησή τους, οδηγεί σε μείωση αυτών, αναφέρονται πλέον στην βιβλιογραφία ως κλασικοί παράγοντες. Έτσι, οι υψηλές συγκεντρώσεις λιπιδίων στο πλάσμα και ιδιαίτερα της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, εδώ και χρόνια αποτελεί κλασικό παράγοντα κινδύνου για αθηροσκλήρωση. Ωστόσο, παρά την καθιέρωση της ευρείας χρήσης αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων, η καρδιαγγειακή θνησιμότητα εξακολουθεί να κρατά τα σκήπτρα της συνολικής θνησιμότητας. Επιπλέον, η υπερλιπιδαιμία δεν μπορεί να θεωρείται υπεύθυνη για παραπάνω από το 50% του καρδιαγγειακού κινδύνου. Καθώς φαίνεται να υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παραγόντων κινδύνου, τελευταία, αναπτύχθηκε η τάση δημιουργίας πολύπλοκων δεικτών, που συνυπολογίζουν τους διάφορους παράγοντες, προκειμένου να εκτιμήσουν τον ολικό κίνδυνο για θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια. Αλλά ακόμα και αυτή η στρατηγική, δεν είναι ικανή να ερμηνεύσει πλήρως την θνησιμότητα και θνητότητα από στεφανιαία νόσο και τις λοιπές καρδιαγγειακές νόσους.

Για τον λόγο αυτό οι ερευνητές άρχισαν να αναζητούν και άλλους νεότερους παράγοντες και επιδιώκουν να ταυτοποιήσουν καινούργιους στόχους αντι-αθηροσκληρωτικών φαρμάκων. Για να αναχθεί κάποιος από τους ποικίλους δείκτες που συσχετίζονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε νέο παράγοντα κινδύνου, χρειάζεται να μπορεί να μετρηθεί αξιόπιστα και σχετικά εύκολα, να αλληλεπιδρά με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου και να βελτιώνει την ικανότητα

εκτίμησης του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και να αποκτά ιδιαίτερη βαρύτητα σε ειδικούς πληθυσμούς ή πληθυσμούς υψηλού κινδύνου κ.ά. Διεκδικούν λοιπόν με αξιώσεις, τον τίτλο του νεότερου παράγοντα κινδύνου κυρίως η λιποπρωτεΐνη α, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και άλλοι φλεγμονώδεις παράγοντες, η αντίσταση στην ινσουλίνη, το μεταβολικό σύνδρομο και σχετιζόμενοι με αυτό παράγοντες, η ομοκυστεΐνη, η μικροαλβουμινουρία, το ινωδογόνο και διάφοροι παράγοντες πήξης.

Πέραν από την κατάταξη των παραγόντων κινδύνου σε κλασικούς και νεότερους, έχει ιδιαίτερη αξία ο διαχωρισμός τους σε τροποποιήσιμους και μη. Διότι, η ταυτοποίηση των παραγόντων και η ανεύρεση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που τους συνδέουν με τις καρδιαγγειακές νοσηρές εκφάνσεις είναι μόνο το αρχικό ζητούμενο. Απώτερος στόχος είναι η πρόληψη και θεραπεία των πασχόντων. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, ακριβώς λόγω της δυνατότητας τροποποίησής τους, αναφέρει ως τις σημαντικότερες αιτίες καρδιαγγειακών νοσημάτων το κάπνισμα, την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και την ανθυγιεινή διατροφή.

Ο ρόλος της διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα και ειδικά στην στεφανιαία νόσο, μελετάται ενδελεχώς τις τελευταίες δεκαετίες. Ο πρωτοπόρος Ancel Keys και οι συνεργάτες του με την μελέτη των Επτά Χωρών πρόσφεραν τα πρώτα επιστημονικά ερείσματα για την καρδιοπροστατευική αξία της Μεσογειακής διατροφής. Έκτοτε, έχουν γίνει σημαντικά βήματα μελέτης της σχέσης της διατροφής με τους διάφορους κλασικούς παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο, υπάρχουν ακόμα κενά στην μελέτη της διατροφής -και ειδικά του Μεσογειακού προτύπου- με τους νεότερους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο καθώς και στην ανάδειξη των υποκείμενων μηχανισμών. Μέρος αυτού του κενού επιχειρεί να καλύψει η παρούσα διδακτορική διατριβή με τίτλο: *«Νεότεροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και διατροφικές συνήθειες σε δείγμα του γενικού πληθυσμού».*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ: Το δείγμα το οποίο μελετήθηκε στην παρούσα διατριβή προερχόταν από την μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. Θα ήθελα λοιπόν καταρχήν, να ευχαριστήσω από καρδιάς τους επικεφαλής της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, για την δυνατότητα που μου έδωσαν, ανάλυσης των δεδομένων αυτού του σημαντικού ερευνητικού έργου: τον αναπληρωτή καθηγητή Καρδιολογίας κ. Χρήστο Πίτσαβο, αρχιοικοδόμο της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, ο οποίος δόμησε τις προϋποθέσεις για την εκπόνηση της διατριβής, τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Δημοσθένη Παναγιωτάκο, που υπήρξε ο στενότερος καθοδηγητής μου καθόλη την «κυοφορία» και «τοκετό» του παρόντος πονήματος και τον καθηγητή Καρδιολογίας κ. Χριστόδουλο Στεφανάδη. Εκφράζω ακόμα, τις εγκάρδιες ευχαριστίες μου στην καρδιολόγο δρ. Χριστίνα Χρυσοχόου, Επιμ. ΕΣΥ, ΙΓΝΑ, εκ των βασικών συντελεστών της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, για τις καίριες επισημάνσεις της σε δημοσιεύσεις απότοκες της παρούσας διατριβής. Η εκπόνηση αυτής της μελέτης θα ήταν αδύνατη, χωρίς την ανταπόκριση των συμμετεχόντων στο κάλεσμα των ερευνητών αλλά και την κοπιαστική εργασία όλων των ερευνητών πεδίου και συνεργατών της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ: Ι. Σκούμα, Ν. Κατηνιώτη, Σ. Βελλά, Κ. Μασούρα, Λ. Παπαδημητρίου, Μ. Καμπαξή, Ι. Λέντζα, Α. Ζεϊμπέκη, Ε. Τσετσέκου, Κ. Πάλλιου, Κ. Βασιλειάδου, Κ. Τσελίκα, Σ. Πουλοπούλου και κα Μ. Τούτουζα (διαχείριση δεδομένων), τους οποίους ευχαριστώ θερμά.

Θα ήθελα ακόμα, να ευχαριστήσω εγκάρδια την καθηγήτρια κα Φωτεινή Σκοπούλη, όχι μόνο με την ιδιότητα του μέλους της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής αλλά και για το ότι με εμπιστεύεται, χρόνια τώρα, ως συνεργάτη της στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο αλλά και στην άσκηση του κλινικού ιατρικού έργου. Επίσης, θα ήθελα να δηλώσω τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Ευάγγελο Πολυχρονόπουλο αλλά και τον αρχικώς επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Αντώνη Ζαμπέλα για την αμέριστη συμπαράσταση και κατανόησή τους. Ιδιαίτερες ευχαριστίες και στην καθηγήτρια κα Σμαραγδή Αντωνοπούλου καθώς και στον καθηγητή Παθολογίας κ. Μωυσή Ελισάφ και που με τίμησαν με την αποδοχή της πρότασης να συμμετάσχουν στην επταμελή εξεταστική επιτροπή. Πέραν των αγαπητών καθηγητών, οφείλω ευχαριστίες και στους συναδέλφους μου καρδιολόγο κ. Ι. Μητρόπουλο και παθολόγο Δρ. Ε. Σαρπάκη στην Υγειονομική Μονάδα της Βουλής, οι οποίοι εμπράκτως με διευκόλυναν στην ανεύρεση χρόνου για την ολοκλήρωση της συγγραφής, στην φιλόλογο Ευανθία Φλίνδρη για την

γλωσσική επιμέλεια του κειμένου, σε φίλους και αγαπημένα πρόσωπα, μεταξύ των οποίων θα ήθελα ονομαστικά να αναφέρω τον καθηγητή κ. Γεώργιο Καραμπατζό για το διαρκές ενδιαφέρον του για την πορεία της διατριβής, τους πολύ κοντινούς μου ανθρώπους, τον σύζυγό μου Τάσο Προύσαλη και την υπόλοιπη οικογένεια μου για την ακάματη συναισθηματική ενίσχυση και τις διαρκείς παραινέσεις τους για ολοκλήρωση αυτού του έργου και τέλος, όλους τους δασκάλους που συνάντησα στο διάβα μου και αυτό το απάντημα συνετέλεσε στο να φτάσω ως εδώ. Τους ευχαριστώ όλους από ψυχής επισφραγίζοντας τα αισθήματα μου με το δημιούργημα αυτό.

Αθήνα, Ιούνιος 2009

Ναταλία Μ. Τζήμα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η μελέτη διατροφικών συνηθειών και ιδιαίτερα της προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή σε σχέση με νεότερους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και η ανάδειξη των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. ***Υλικό-Μέθοδος***: Το δείγμα προερχόταν από την συγχρονική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. Από το 2001 ως το 2002, 1528 γυναίκες και 1514 άνδρες, ελεύθεροι καρδιαγγειακής νόσου και > 18 ετών, από την περιοχή της ΑΤΤΙΚΗΣ, δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην μελέτη. Η δειγματοληψία ήταν τυχαία, πολυσταδιακή, στρωματοποιημένη (ανά ηλικιακή κατηγορία και φύλο) και αναλογική (με βάση τον πληθυσμό των Δήμων και Κοινοτήτων της Υπερνομαρχίας ΑΤΤΙΚΗΣ καθώς επίσης και των νομαρχιών Ανατολικής και Δυτικής ΑΤΤΙΚΗΣ). Οι παράμετροι που διερευνήθηκαν αφορούσαν σε κοινωνικοδημογραφικά, ανθρωπομετρικά, κλινικά (υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, κεντρική παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο) και εργαστηριακά χαρακτηριστικά. Μετρήθηκαν: λιπίδια αίματος, οξειδωμένη LDL-χοληστερόλη, γλυκόζη, ινσουλίνη, ουρικό οξύ, τρανσαμινάσες, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ιντερλευκίνη 6, παράγων νέκρωσης των όγκων α, αμυλοειδές Α ορού, ινωδογόνο, ολική αντιοξειδωτική ικανότητα και υπολογίστηκε το μοντέλο ομοιόστασης HOMA-R και HOMA-B. Μέσω ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, προσδιορίστηκαν οι διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων ενώ για την εκτίμηση της προσήλωσης στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο δημιουργήθηκε ο δείκτης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (MedDietScore) με εύρος τιμών 0-55, όπου υψηλότερες τιμές ήταν ενδεικτικές υψηλότερης προσήλωσης σε αυτό. ***Αποτελέσματα***: Κατά την κατάταξη του δείγματος σε νορμογλυκαιμικούς και σε προδιαβητικούς/διαβητικούς, στην ομάδα των νορμογλυκαιμικών, μια αύξηση 10 μονάδων στον δείκτη προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή, σχετίστηκε με μείωση κατά 1,25 mg/dl της γλυκόζης νηστείας (p=0,05), κατά 7,2 μU/mL μείωση των επιπέδων ινσουλίνης (p=0,005) καθώς και 40% μείωση της ινσουλινοαντίστασης (p=0,04). Σε άτομα χωρίς διαβήτη, πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε σχέση του κρέατος τόσο με την ινσουλίνη και το HOMA-R, όσο και με την γλυκόζη· για κάθε μερίδα κρέατος που καταναλωνόταν ημερησίως, παρατηρήθηκε αύξηση της γλυκόζης κατά 0,42mg/dl και αύξηση της ινσουλίνης κατά 0,32μU/ml. Σε άτομα υπέρβαρα/παχύσαρκα, με πολυπαραγοντικό μοντέλο, διαπιστώθηκε ανεξάρτητη σχέση του δείκτη προσήλωσης της Μεσογειακής διατροφή με την αντίσταση στην ινσουλίνη-HOMA-R (p=0,09), τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (p=0,05) και τα επίπεδα συστολικής πιέσεως (p=0,08). Σε άτομα με κεντρική παχυσαρκία, αύξηση 10 μονάδων στον δείκτη προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή συνδυαζόταν με 27% μείωση της πιθανότητας να έχει κάποιος υψηλά επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, δηλαδή> 3mg/dl (σχετικός λόγος=0,97, 95% διαστήματα εμπιστοσύνης: 0,58-0,94), λαμβανομένων υπόψιν διαφόρων συγχυτικών παραγόντων ενώ η τήρηση μιας διατροφής εγγύς στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (δείκτης προσήλωσης >30) σε συνδυασμό με μέτρια ή έντονη σωματική δραστηριότητα, συνδέονται με 72% μικρότερη πιθανότητα, να έχει κανείς αυξημένα επίπεδα C- αντιδρώσας πρωτεΐνης. Στα άτομα με χαμηλή ή μέτρια προσήλωση στην Μεσογειακή διατροφή, υψηλές τιμές AST/ALT δείχνουν μειωμένη πιθανότητα παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου, μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο, την σωματική δραστηριότητα, το κάπνισμα και τον δείκτη μάζας σώματος (p=0,05 και p=0,09 αντιστοίχως) ενώ στα άτομα εγγύς της Μεσογειακής διατροφής, η προαναφερθείσα σχέση έπαυε να είναι στατιστικά σημαντική (p=0,51). Οι παραπάνω σχέσεις δεν τροποποιήθηκαν ακόμα και όταν η ποσότητα του προσλαμβανομένου αλκοόλ ελήφθη υπόψη. Επίσης, στα άτομα με χαμηλή προσήλωση στην Μεσογειακή διατροφή, οι υψηλές τιμές C-αντιδρώσας πρωτεΐνης καθώς και παράγοντα νέκρωσης όγκων-α, συνδέονταν με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος, μετά από προσαρμογή ως προς συγχυτικούς παράγοντες (p=0,007 και p=0,002 αντιστοίχως), ενώ στα άτομα με μέτρια ή υψηλή προσήλωση στην Μεσογειακή διατροφή, η προαναφερθείσα σχέση παύει να είναι στατιστικά σημαντική. Μία άνοδος 10 μονάδων του δείκτη προσήλωσης στην

Μεσογειακή διατροφή, σχετιζόταν με αύξηση 14 μmol/L στην ολική αντιοξειδωτική ικανότητα αλλά και μείωση 6,3 U/L των συγκεντρώσεων της οξειδωμένης LDL, ακόμα και αφού ελήφθησαν υπόψη διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες. Η κατανάλωση φρούτων (= 0,34, p<0,001), λαχανικών (= 0,31, p<0,001) και ελαιολάδου (= 0,54, p = 0,002) συσχετιζόταν θετικά με την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα ενώ αρνητική συσχέτιση της τελευταίας υπήρξε με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος (=–0,35, p=0,02). Όσον αφορά στην οξειδωμένη LDL-χοληστερόλη διαπιστώθηκε ανάστροφη σχέση αυτής με την κατανάλωση φρούτων (= –0,18, p=0,03), λαχανικών (= –0,19, p =0,03) και ελαιολάδου (=–0,48, p=0,01). ***Συμπεράσματα*:** Η Μεσογειακή διατροφή συνδέεται με καλύτερους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης σε νορμογλυκαιμικά άτομα που προέρχονται από τον ελεύθερα σιτιζόμενο πληθυσμό. Επίσης, η υψηλότερη κατανάλωση κόκκινου κρέατος, τυπικού συστατικού μιας δυτικού τύπου διατροφής, από άτομα ελεύθερα καρδιαγγειακών νοσημάτων και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα που τηρούν μια διατροφή κοντά στο Μεσογειακό πρότυπο, έχουν βελτιωμένο γλυκαιμικό-λιπιδαιμικό προφίλ και επίπεδα αρτηριακής πιέσεως, σε σύγκριση με τα απομακρυσμένα από το εν λόγω πρότυπο άτομα. Στα άτομα με κεντρική παχυσαρκία, τα επίπεδα C- αντιδρώσας πρωτεΐνης μπορούν να μειωθούν με την υιοθέτηση ενός τρόπου ζωής που περιλαμβάνει Μεσογειακή διατροφή και μέτρια προς έντονη φυσική δραστηριότητα. Επιπλέον, η Μεσογειακή διατροφή συνδέεται θετικά με τον λόγο αμινοτρανσφερασών AST/ALT και τροποποιεί την σχέση του λόγου αυτού με το μεταβολικό σύνδρομο. Έτσι, σε άτομα με υψηλή προσήλωση στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, μεταβολές του λόγου των αμινοτρανσφερασών δεν επηρεάζουν την πιθανότητα παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου και αντίστροφα. Επίσης, η Μεσογειακή διατροφή τροποποιεί την σχέση ουρικού οξέος με διαφόρους δείκτες φλεγμονής. Έτσι, το ουρικό οξύ συμπεριφέρεται ως μόριο αντανακλών την χρόνια συστηματική φλεγμονή μόνο στα άτομα που τηρούν μια διατροφή δυτικού τύπου, μακριά από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο. Τέλος, η Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με αυξημένη ολική αντιοξειδωτική ικανότητα και με μειωμένη οξειδωμένη LDL-χοληστερόλη. Ο αντιαθηρογόνος ρόλος της Μεσογειακής διατροφής μπορεί - τουλάχιστον σε έναν βαθμό- να ερμηνευτεί από την βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, την μείωση της φλεγμονής (ακόμα και σε ομάδες υψηλού κινδύνου) και τροποποίηση φλεγμονώδους συμπεριφοράς μορίων, την αποσύνδεση του μεταβολικού συνδρόμου από διεργασίες που συμβαίνουν στο ήπαρ και ακόμη, από τον περιορισμό της οξείδωσης.

Aim: To study the habits concerning nutrition and especially adherence to Mediterranean dietary pattern in relation with novel risk factors for coronary disease. ***Methods***: The sample from ATTICA study was used for this study. During 2001 – 2002 we randomly enrolled 1514 men (18-87 years old) and 1528 women (18-89 years old) from the Attica area, Greece, free from cardiovascular disease. Social factors, anthropometric, clinical and laboratory characteristics were evaluated. Blood lipids, oxidized-LDL, glucose, insulin, HOMA-R, HOMA-B, uric acid, ALT, AST, γGT, CRP, interleukin 6, TNF-α, serum amyloid A and total antioxidant capacity were measured. Adherence to the Mediterranean diet was assessed by a diet score (MedDietScore) that incorporated the inherent characteristics of this diet. Higher values of the score, were closer to the Mediterranean diet. ***Results***: In normoglycaemic people, 10 units raise in MedDietScore was correlated with a 1.25 mg/dl reduction of glucose (p=0.05), 7.2 μU/mL in insulin levels (p=0.005) and 40% in insulin resistance (p=0.04). Multiple regression analysis confirmed the previous associations in normoglycemic, but not in diabetic/prediabetic people. Red meat consumption was positively associated with hyperglycemia (p = 0.04), hyperinsulinemia (p = 0.04), and HOMA levels (p = 0.03), even after adjusting for BMI and various other potential confounders in people free from diabetes and cardiovascular disease. The intake of fruits, vegetables, legumes, yogurt and other dairy products was not associated with levels of glycemic control indices. Individuals with excess bodyweight in the highest tertile of diet score, were more insulin sensitive than those in the lowest tertile (11.4% lower HOMA, p=0.06), had 13% lower levels of total cholesterol (p=0.001) and 3 mmHg decrease of systolic blood pressure levels (p<0.001), when adjusted for age, sex and BMI. Multivariate analysis after taking into account several confounders demonstrated that insulin sensitivity, total cholesterol and systolic blood pressure were independently but only modestly correlated with Mediterranean diet in people with excess bodyweight. In people with central obesity, those with low CRP levels, compared with subjects with high CRP levels (ie, >3.0 mg/L) were physically inactive (P = 0.01), less likely to adopt the Mediterranean diet (P = 0.008), had higher glucose levels, had a higher prevalence of hypertension, lower high-density lipoprotein cholesterol, and had increased smoking habits and higher anthropometric indices (all p<0.05). Moreover, adoption of the Mediterranean diet in combination with medium physical activity seems to reduce the likelihood of having high CRP levels by 72% (p=0.018), irrespective of smoking and various clinical and biological characteristics. People with metabolic syndrome had higher ALT, γGT and AST/ALT levels than those without (p<0.05, p<0.01 and p<0.001, respectively). The AST/ALT ratio was also positively correlated with MedDietScore (p<0.001), while higher MedDietScore was associated with lower likelihood of having the metabolic syndrome (p<0.001). Stratified analysis by the level of adherence to the Mediterranean diet, revealed that in subjects wit low or moderate adherence to the Mediterranean dietary pattern, an increase in the AST/ALT ratio was associated with a lower likelihood of having the metabolic syndrome (p<0.05 and p<0.09 respectively); however, when we focused in those with greater adherence to the Mediterranean diet, AST/ALT ratio was not associated with the presence of the metabolic syndrome (p=0.55). These findings remained similar even when the quantity of alcohol drinking was taken into account. In people with low adherence to Mediterranean diet, uric acid was correlated with CRP and TNF-α (p=0.007 και p=0.002 respectively), after adjusting for confounders but this relationship was not significant in people with moderate or great adherence to the Mediterranean dietary pattern. Total antioxidant capacity (TAC) was positively associated with diet score. In particular, people in the highest tertile of diet score had on average 11% higher TAC levels as compared to people in the lowest tertile (p<0.01). On the other hand, people in the highest tertile of the diet score had on average 19% lower oxidized-LDL levels as compared to people in the lowest tertile (p<0.01). All these associations were confirmed even after various adjustments were made. Further analysis revealed that TAC was positively correlated with the consumption of fruits, vegetables (rho = 0.34, rho = 0.31, respectively, both up's < 0.001), olive oil (rho = 0.54, P = 0.002), and mono-unsaturated fat (rho = 0.08, P = 0.03), while it was inversely associated with the consumption of red meet (rho = -0.35, P 0.02). ***Conclusions***: An

inverse association was observed between adherence to Mediterranean diet and indices of glucose homeostasis, only in normoglycemic people. A higher consumption of red meat and its products may aggravate hyperinsulinemia and insulin resistance in non-diabetic people. Adherence to Mediterranean diet is modestly associated with a better insulin sensitivity, lower levels of total cholesterol and lower levels of systolic blood pressure in overweight and obese subjects. This may suggest that compared to general population, the beneficial effect of this diet in cardiovascular system of excess body weight people is limited but present. Among subjects with abdominal obesity, low-grade systemic inflammation appears to be associated with the adoption of an unfavorable lifestyle, including physical inactivity and unhealthy dietary habits, as well as increased blood pressure levels and low high-density lipoprotein cholesterol. Aminotransferases ratio constitutes a marker of metabolic syndrome among healthy adults; however, this relationship is moderated when individuals are close to the Mediterranean dietary pattern. Mediterranean diet also affects the relation of uric acid with various inflammatory markers. Hence, uric acid behaves as an inflammatory marker only in people away from m Mediterranean diet. Adherence of the traditional Mediterranean diet seems to increase antioxidant capacity of human body. The cardioprotective effect of Mediterranean diet could partially be explained by the diminution of insulin resistance, of low grade inflammation (even in people with high cardiometabolic risk), by the alteration in inflammatory behavior of some molecules, the dissociation of metabolic syndrome with hepatic processes and the limitation of oxidative process.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Ακολούθως παρουσιάζονται ορισμένοι όροι που αποτελούνται συνήθως από πολλές λέξεις και σε σημεία του κειμένου αλλά κυρίως των πινάκων θα συναντηθούν συντετμημένοι, ή με τα αρχικά τους προς εξυπηρέτηση αισθητικών αλλά κυρίως πρακτικών σκοπών, όπως η εξοικονόμηση χώρου σε πίνακες ή για την αποφυγή κόπωσης του αναγνώστη από την συνεχή επανάληψη κάποιων τέτοιων μακροσκελών όρων. Τέλος, παρατίθεται και η αγγλική ονομασία (και συντομογραφία) ορισμένων όρων, κυρίως εργαστηριακών παραμέτρων, των οποίων η χρήση θεωρείται σαφώς καθιερωμένη.

η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη θα αναφέρεται ως HDL χοληστερόλη.

η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη θα αναφέρεται ως LDL χοληστερόλη.

η πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη θα αναφέρεται ως VLDL χοληστερόλη.

η απολιποπρωτεΐνη Β ως αποΒ

η αλανινικής αμινοτρανσφεράση ως ALT

η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ως AST

η γ-γλουταμυλτρανσπεπτιδάση ως γGT

η C αντιδρώσα πρωτεΐνη ως CRP

ο παράγοντας νέκρωσης όγκων, tumor necrosis factor a ως TNF-α

το μονοξείδιο του αζώτου ως NO

εκτίμηση του μοντέλου ομοιόστασης, Homeostatic model Assessment ως HOMA

(HOMA-R της αντίστασης στην ινσουλίνη και HOMA B της εκκριτικής ικανότητας του β παγκρεατικού κυττάρου)

ο δείκτης μάζας σώματος ως Δ.Μ.Σ.

η περίμετρος μέσης προς περίμετρο ισχίων ως Π.Μ/Π.Ι.

το μεταβολικό ισοδύναμο ανά λεπτό άσκησης, για διάρκεια μίας εβδομάδας ως MET

ο δείκτης αποτίμησης της προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή ως MedDietScore

ο σχετικός λόγος, Odds ratio ως OR

τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης, ως 95% CIs

το τυπικό σφάλμα ως SE.

Ξεκινώντας το πόνημα αυτό και πριν ασχοληθούμε με τους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, ιδιαιτέρως δε τους νεότερους, θα ήταν παράλειψη να μην εκθέσουμε τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αφορούν στην βασική αιτία στεφανιαίας νόσου, την αθηροσκλήρωση, δίδοντας έμφαση στο ρόλο της φλεγμονής, της οξείδωσης αλλά και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου στην όλη διαδικασία.

1.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ

Κατά τον 20ο αιώνα γίναμε μάρτυρες σημαντικών αλλαγών στις θεωρίες τις σχετικές με την παθογένεση της αθηροσκλήρωσης. Μέχρι πρότινος, στη διερεύνηση της φυσιολογίας και παθοφυσιολογίας μεσουρανούσε η μηχανιστική αντίληψη, έτσι ώστε το σώμα γινόταν κυρίως αντιληπτό ως «μηχανή» και τα μέρη του ως «εξαρτήματα». Η εξέλιξη ωστόσο των θετικών επιστημών και οι νέες θεωρίες που αναπτύχθηκαν (θεωρία της σχετικότητας, συστημική θεωρία κ.ά) είχαν ως αντίκτυπο, αλλαγές και στον τρόπο θεώρησης του ανθρωπίνου οργανισμού, έτσι ώστε να θεωρείται πια ως ένα δυναμικό -και όχι στατικό- όλον, αποτελούμενο όχι από ανεξάρτητα μέρη αλλά από υποσύνολα αλληλένδετα και διαρκώς αλληλεπιδρώντα. Σε αυτό το νέο πλαίσιο, η μονοδιάστατη θεώρηση των αγγείων ως απλών υδραυλικών σωλήνων παραχώρησε τη θέση της σε μια αντίληψη όπου το αγγειακό τοίχωμα θεωρείται ένας ζωντανός, ιδιαίτερα δυναμικός ιστός, υψηλής οργάνωσης, με κύτταρα επιφορτισμένα με πολλαπλές λειτουργίες που βρίσκονται σε συνεχή συνδιαλλαγή και διάδραση με κύτταρα και ουσίες του κυκλοφορούντος αίματος.

Πριν τέσσερις δεκαετίες, κατανοούσαμε την αθηροσκλήρωση ως μια εναπόθεση λιπιδίων στην εσωτερική επιφάνεια των αρτηριών, με αποτέλεσμα τη στένωση του αυλού. Όσο περισσότερη εναπόθεση, τόσο σημαντικότερη και η στένωση. Τώρα όμως, γίνεται πλέον κατανοητό ότι οι αθηρωματικές πλάκες δεν πλήττουν μόνο το ενδοθήλιο, δηλαδή την «επένδυση» των αρτηριών αλλά εμπλέκουν και τους υπόλοιπους χιτώνες αυτών. Επιπλέον δε, τα οξέα αγγειακά συμβάματα δεν είναι συνήθως απόρροια μιας βαθμιαίας ανάπτυξης της πλάκας μέχρι του σημείου της απόφραξης, αλλά κυρίως προέρχονται από τη ρήξη μιας, μάλλον όχι και τόσο εκσεσημασμένης, πλάκας και την συνοδό δημιουργία θρόμβου. Αντιλαμβανόμαστε επίσης, ότι αν και η αρτηρία είναι το προσκήνιο όπου διαδραματίζεται η αθηροσκλήρωση, συμβαίνουν παράλληλες πράξεις στα «παρασκήνια» -όπου στην προκειμένη είναι κυρίως α. ο λιπώδης ιστός και οι παραγόμενες από αυτόν ουσίες, αντιποκίνες, β. το ήπαρ και το σύνολο των μεταβολικών διεργασιών που συντελείται σε αυτό και γ. η κυκλοφορία με τα κυτταρικά και μη στοιχεία της- οι οποίες έχουν άμεση επίδραση στην εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής δράσης επί του αγγείου.

Παρόλο που η αθηροσκλήρωση συγκαταλέγεται ανάμεσα στις νόσους του δυτικού πολιτισμού, έχει μακρά ιστορία. Αθηρωματικές πλάκες αναγνωρίστηκαν ακόμα και σε Αιγυπτιακές μούμιες. Γύρω στο 1850, ο σπουδαίος φυσιολόγος Virchow διατύπωσε την υπόθεση ότι η εναπόθεση λιπών στο αγγείο οδηγεί σε κυτταρική υπερπλασία, αναγνωρίζοντας έτσι, τον ρόλο των κυττάρων στην αθηρογένεση και θεωρώντας τη νόσο υπερπλαστική. Από την άλλη, ο von Rokitansky το 1852, πίστευε πως τα αθηρώματα σχετίζονται με τους θρόμβους, δηλαδή, με εναποθέσεις ινικής στις περιοχές των βλαβών. Από τον 19ο αιώνα αναγνωρίζεται και η χοληστερόλη ως το λιπίδιο που ανευρίσκεται στις αθηρωματικές πλάκες, ενώ γύρω στο 1960 εδραιώνεται με επιδημιολογικές μελέτες και η σχέση ανάμεσα στην χοληστερόλη, ειδικά την LDL με την στεφανιαία νόσο [1]. Καθώς τα θύματα των επιπλοκών της αθηροσκλήρωσης -της στεφανιαίας νόσου και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων- υπερπολλαπλασιάστηκαν τον 20ο αιώνα, το ενδιαφέρον για την παθογένεση και τη διερεύνηση των μηχανισμών της

αθηροσκλήρωσης εντάθηκε τόσο, ώστε η έρευνα γύρω από τα καρδιαγγειακά νοσήματα μαζί με τον καρκίνο αποτέλεσαν και συνεχίζουν να αποτελούν, τις αιχμές του δόρατος της έρευνας στις ιατροβιολογικές επιστήμες.

Η αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών είναι προϊούσα, η εξέλιξή της όμως, είναι μη γραμμική. Αν και εξακολουθούμε να αγνοούμε την αιτία της αθηροσκλήρωσης, τις τελευταίες δεκαετίες έχει συντελεστεί σημαντικότατη πρόοδος όσον αφορά στην μελέτη της βιολογίας της αθηροσκληρωτικής νόσου και στην αναγνώριση των μοριακών παραγόντων που εμπλέκονται σε αυτήν. Αφού η επιστήμη προχωρά με υποθέσεις που απορρίπτονται εν μέρει ή καθολικά και άλλες νέες θεωρίες καταλαμβάνουν τη θέση παλαιότερων, είναι εύλογη η διατύπωση διαφόρων υποθέσεων και γύρω από το ζήτημα της αθηροσκλήρωσης. Το 1954 στη διάλεξη Conner, η οποία δημοσιεύτηκε την ίδια χρονιά και στο περιοδικό Circulation, με τίτλο Atherosclerosis: an introduction, ο Page διατύπωσε τη θεωρία της διήθησης του αγγειακού τοιχώματος από λίπη, σύμφωνα με την οποία η συσσώρευση λιποπρωτεϊνών στο αρτηριακό τοίχωμα επηρεάζεται από δύο παράγοντες: την υπερλιπιδαιμία και ανωμαλίες στη θεμέλια ουσία που οδηγούν σε μεγαλύτερη κατακράτηση λιπιδίων [2]. Σύμφωνα με την θεωρία αυτή, τα λίπη μετατρέπονταν σε πιο φλεγμονώδεις μορφές που επέσυραν μια αντίδραση των λευκών αιμοσφαιρίων στην αρτηρία. Το 1964, ο Shimamoto διατύπωσε την θεωρία της «οξείας αγγειακής βλάβης» ως πρωταρχικής αιτίας που οδηγεί σε διήθηση του αγγείου με λίπη και τελικά σε αθηροσκληρωτική βλάβη [3]. Από την θεωρία της αγγειακής βλάβης οδηγηθήκαμε στην υπόθεση της «απάντησης στην αγγειακή βλάβη» που διατυπώθηκε από τον R. Ross, ήδη από το 1976 [4]. Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, η αθηρογένεση αρχικά, γινόταν αντιληπτή ως βλάβη, «πληγή» του ενδοθηλίου. Μετά όμως από την διαπίστωση ότι τις περισσότερες φορές, το αθήρωμα καλύπτεται από ανέπαφο ενδοθήλιο, η επαναδιατύπωση της θεωρίας αναφέρεται πλέον σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Φαίνεται πως ακόμα προτού καν φανεί κάποια δομική αλλαγή στο αγγειακό τοίχωμα, παρατηρείται μία μειονεξία στην εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο χάλαση του αγγείου, η οποία παραστιά την μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του οξείδιου του αζώτου (NO) [5].

Για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα, με τις ανακαλύψεις του αυξητικού παράγοντα προερχόμενου από τα αιμοπετάλια-PDGF από τον Ross, της θρομβοξάνης A2 από τον Samuelsson και της πορστακυκλίνης PGI2 από τον Gryglewski, τα αιμοπετάλια βρέθηκαν στο επίκεντρο της συζήτησης για την αθηροσκλήρωση [6-8]. Είναι βέβαιο, ότι τα αιμοπετάλια και οι παράγοντες πήξης/ινωδόλυσης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επέλευση των οξέων αγγειακών συμβαμάτων, δηλαδή, σε προχωρημένα στάδια της αθηροσκληρωτικής διεργασίας, έτσι που συχνά αντί αθηροσκλήρωσης γίνεται λόγος περί αθηροθρόμβωσης [9]. Αποδεικνύεται μάλιστα, ότι τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται από πολύ νωρίς και εμπλέκονται στις διεργασίες ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου.

Σήμερα, αν και η κατακράτηση τροποποιημένων λιπών από την θεμέλια ουσία του υπενδοθηλιακού χώρου του έσω χιτώνα της αρτηρίας -και μάλιστα όπως διατυπώθηκε από τους Williams και Tabas ως απάντηση στην κατακράτηση-, θεωρείται ως ένα πρώιμο στάδιο της αθηροσκλήρωσης, ωστόσο, αναγνωρίζεται ότι ο καταρράκτης των αθηροσκληρωτικών γεγονότων είναι πολύ πιο πολύπλοκος [10]. Παράλληλα με την διατύπωση αυτών των θεωριών, όλο και περισσότεροι ερευνητές αντιμετωπίζουν την αθηροσκλήρωση ως μία φλεγμονώδη (ινο)υπερπλαστική διεργασία [11-13]. Έτσι, η αντίληψη ότι ο διαταραγμένος μεταβολισμός λιπιδίων είναι ο μόνος καθοριστής της αθηροσκλήρωσης φαντάζει πλέον κοντόφθαλμη. Δεκαετίες πριν εκδηλωθεί ισχαιμία ή και απόφραξη του αγγείου, πρώιμες αθηροσκληρωτικές βλάβες ανευρίσκονται ακόμα και σε παιδιά και εφήβους. Αυτές οι βλάβες, οι λιπώδεις γραμμώσεις, έχουν καθαρά φλεγμονώδη φύση. Ο Ross αναφέρει πως οι βλάβες της αθηροσκλήρωσης παριστούν μία σειρά ειδικών κυτταρικών και μοριακών απαντήσεων, οι οποίες μπορούν ιδανικά να περιγραφούν ως φλεγμονώδης νόσος [14]. Μια σειρά νέων παραγόντων κινδύνου, πέραν των παραδοσιακών, φαίνεται ότι σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με τη φλεγμονή. Η παράμετρος «φλεγμονή» λαμβάνεται δε, σοβαρά υπόψη και στη χάραξη θεραπευτικής στρατηγικής για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, καθώς υπάρχουν αρκετά τεκμήρια, προερχόμενα από πειραματικά δεδομένα τόσο από ζώα όσο και από ανθρώπους, για συμμετοχή της φλεγμονής

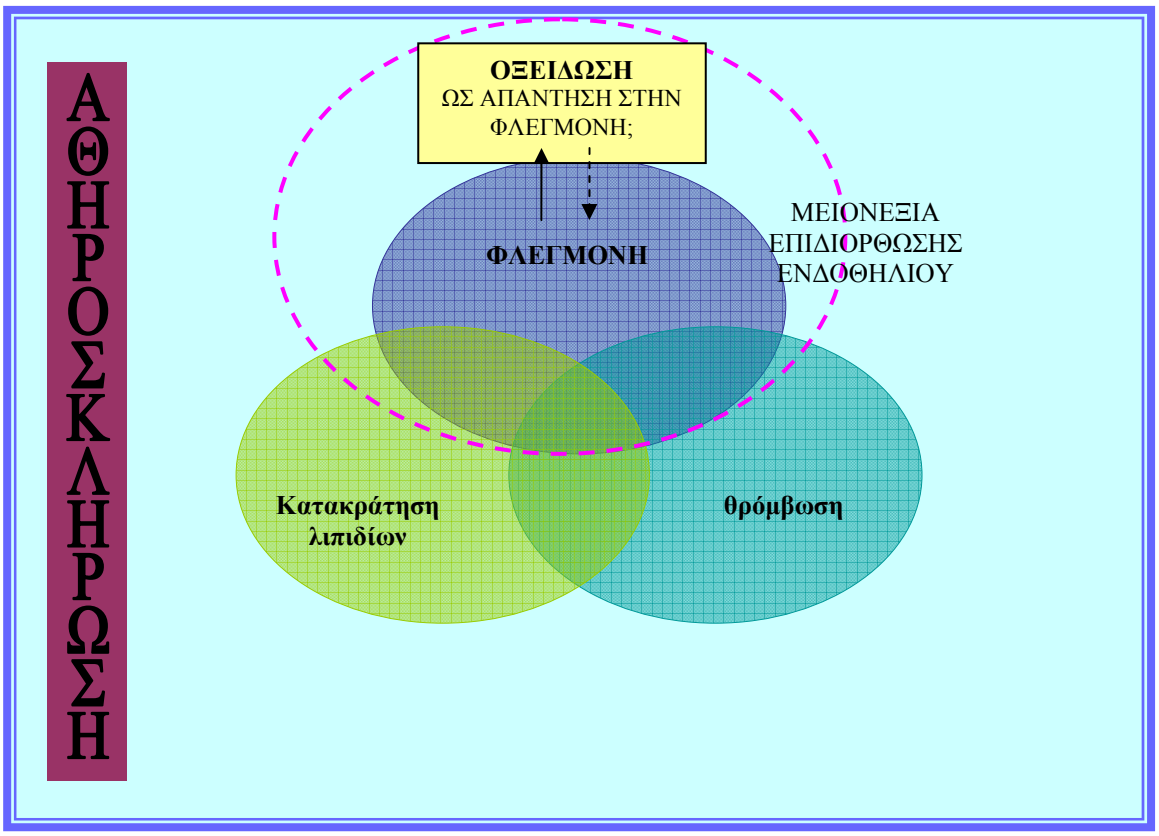
σε όλα τα στάδια της αθηροσκλήρωσης. Ωστόσο, η αποτυχία των συνήθων αντιφλεγμονωδών φαρμάκων να αναχαιτίσουν την αθηροσκληρωτική διεργασία, οδήγησε στο συμπέρασμα πως ακόμα και η προσέγγιση της αθηροσκλήρωσης ως φλεγμονής είναι μονόπλευρη. Έτσι και νέες θεωρίες άρχισαν να συζητούνται όπως αυτή της αποτυχίας της ενδογενούς επιδιόρθωσης του καρδιαγγειακού συστήματος [15]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτή η επιδιόρθωση και αποκατάσταση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου μπορεί τουλάχιστον μερικώς, να συμβεί ως απότοκη της δράσης των επιδιορθωτικών βλαστικών κυττάρων του μυελού και των κυκλοφορούντων «αντιφλεγμονωδών» Τ 2 βοηθητικών κυττάρων (Th2) καθώς και των αιμοποιητικών-ρυθμιστικών κυτταροκινών και χυμοκινών, διαμέσου ανατροφοδοτικών μηχανισμών υπό τον έλεγχο νευροορμονών [16].

Πιο συγκεκριμένα η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η οποία μπορεί να προκληθεί από πάμπολλους παράγοντες δημιουργεί ένα μικροπεριβάλλον που διεγείρει τα ιστικά μονοκύτταρα να αποκοκκιωθούν και να απελευθερώσουν προφελγμονώδεις κυτταροκίνες από Τ1 βοηθητικά κύτταρα (Th1) που καλούν, από τον μυελό στην κυκλοφορία, μονοκύτταρα που θα επάγουν την φλεγμονώδη δράση. Το ενδοθήλιο γίνεται τότε πιο διαπερατό και η φλεγμονή εγκαθίσταται. Παράλληλα, οι Th2-τύπου κυτταροκίνες και χυμοκίνες λειτουργούν ως ενδιάμεσες για την κινητοποίηση των «επιδιορθωτικών» μονοκυττάρων από τον μυελό των οστών, τα οποία θα πρέπει να αντιπαλέψουν την δράση των Th1-τύπου κυτταροκινών. Όταν υπάρξουν αρκετά τέτοια επιδιορθωτικά κύτταρα, η φλεγμονή περιορίζεται και προάγεται η θεραπεία του ενδοθηλίου. Αν τα επιδιορθωτικά μέσα δεν είναι ικανά να εξουδετερώσουν την βλάβη -είτε μέσω φαγοκυττάρωσης είτε με μονοπάτια μέσω κυτταροκινών- η φλεγμονή συνεχίζεται και επέρχεται μία προς τα άνω ρύθμιση των Th1-τύπου κυτταροκινών/χυμοκινών. Φαίνεται δε ότι όλα τα γνωστά ως βλαπτικά ερεθίσματα για την πρόκληση δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, (ηλικία, κάπνισμα, διαβήτης, υπέρταση…) περιορίζουν και την ικανότητα των μηχανισμών επιδιόρθωσης του ενδοθηλίου [17-18]

Άμεσα συνδεδεμένη με την θεώρηση της αθηροσκλήρωσης ως φλεγμονώδους διεργασίας είναι και η ενεργοποίηση διαφόρων προοξειδωτικών και αντιοξειδωτικών μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα στο ενδοθήλιο. Τον τελευταίο καιρό δεν είναι λίγοι και οι θιασώτες της άποψης ότι η αθηροσκλήρωση παριστά μία κατάσταση υψηλού οξειδωτικού στρες που χαρακτηρίζεται από οξείδωση λιπιδίων και πρωτεϊνών του αγγειακού τοιχώματος [19-20]. Σύμφωνα με την υπόθεση οξειδωτικής τροποποίησης, η οξείδωση της LDL- χοληστερόλης είναι ένα πρώιμο γεγονός στην φυσική ιστορία της αθηροσκλήρωσης και συντελεί στην αθηρογένεση. Υπέρ αυτής της θεωρίας είναι η δημιουργία in vitro αφρωδών κυττάρων παρουσία οξειδωμένης LDL, το γεγονός ότι στις αθηροσκληρωτικές βλάβες στον άνθρωπο ανευρίσκονται οξειδωμένα λιπίδια αλλά πλήθος προαθηρογόνων δράσεων που εμφανίζει in vivo η οξειδωμένη LDL [21-22]. Αρκετές εργασίες αναδεικνύουν και τον σημαντικότατο ρόλο των μιτοχονδρίων στα οξειδωτικά φαινόμενα που εμπλέκονται στην αθηροσκλήρωση [23]. Πάντως, παρά τα προαναφερόμενα δεδομένα, δεν είναι ακόμα σαφές αν οι οξειδωτικές διεργασίες αποτελούν αιτία ή μόνο απάντηση σε κάποιο άλλο βλαπτικό ερέθισμα [24]. Οι Stocker and Keaney προκρίνουν την θεωρία της οξειδωτικής απάντησης στην φλεγμονή προκειμένου να συμφιλιώσουν τις θεωρίες της απάντησης στην βλάβη και της υπόθεσης της οξειδωτικής τροποποίησης [25]. Το ζήτημα της παθοφυσιολογικής εξήγησης της αθηροσκλήρωσης παραμένει επομένως ανοιχτό.

Παρόλο που ούτε η έναρξη ούτε η φυσική ιστορία της αθηροσκλήρωσης είναι σε όλες τις λεπτομέρειες τους γνωστές, οι πρωταγωνιστές είναι δεδομένοι: ενδοθηλιακά κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα και εξωκυττάρια θεμέλια ουσία από την μία (δηλαδή στοιχεία του τοιχώματος) και από την άλλη στοιχεία του αίματος όπως τροποποιημένα λιπίδια, κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (κυρίως μονοκύτταρα και Τ λεμφοκύτταρα), αιμοπετάλια, και ένα σωρό μόρια-πληροφοριοδότες που συντονίζουν την ενορχήστρωση της παράστασης με μόρια προσκόλλησης, αυξητικούς παράγοντες, χυμοκίνες, κυτταροκίνες κ.ά Αξίζει πάντως να σημειωθεί πως παρότι η «σκηνή» όπου διαδραματίζεται η διεργασία της αθηροσκλήρωσης είναι το αγγειακό τοίχωμα (ενδοθήλιο και λοιπά τοιχώματα) σε αλληλεπίδραση με τα στοιχεία του ρέοντος αίματος, υπάρχει μια συνεχής διάδραση με όλα τα όργανα του ανθρώπινου οργανισμού: με την καρδιά (εξ΄ού και καρδιαγγειακό σύστημα), τους νεφρούς, το ήπαρ, τον λιπώδη ιστό, τους μυς, τους πνεύμονες, τον

εγκέφαλο. Εστιάζοντας λοιπόν στο ενδοθήλιο και στην αθηροσκλήρωση, ως δέντρο, δεν σημαίνει ότι παραβλέπει κανείς το δάσος που είναι ολόκληρος ο οργανισμός.



Εικόνα 1.1 Οι βασικές θεωρίες της αθηροσκλήρωσης

1.1.1 Φυσική ιστορία αθηροσκλήρωσης

1.1.1.1 Προσαρμοστική πάχυνση του έσω χιτώνα: φυσιολογικό γεγονός ή πρώιμη φάση;

Αν και όλα τα προαναφερόμενα κύτταρα και ουσίες είναι παρόντα σε όλες τις αρτηρίες, εντούτοις οι αθηροσκληρωτικές βλάβες δεν αναπτύσσονται ομοιόμορφα αλλά εντοπίζονται συνήθως σε επιλεγμένες θέσεις του αρτηριακού δικτύου, όπως τα επικαρδιακά τμήματα των στεφανιαίων αγγείων, περιοχές κύρτωσης, σημεία διχασμών και διακλαδώσεων. Σε όλες αυτές τις περιοχές υπάρχει διαταραχή της μορφής της ροής του αίματος (ταλαντώσεις ροής), ιδιαίτερα δε, μεταβολή της τριβής διαχωρισμού (shear stress) μεταξύ αίματος και ενδοθηλιακής επιφάνειας [26]. Για την ακρίβεια, επικρατούν συνθήκες μειωμένης τριβής διαχωρισμού ή αυξημένη περιδίνιση. Όμως, φαίνεται ότι ένα ποσό τοιχωματικού στρες, δηλαδή μια ορισμένου βαθμού πίεση, είναι απαραίτητη για την φυσιολογική μορφολογία και λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων του αρτηριακού τοιχώματος, τα οποία υπό συνθήκες χαμηλού ή ανώμαλου τοιχωματικού στρες, μεταβάλλουν το φαινότυπό τους σε αθηρογόνο, παράγοντας και εκκρίνοντας προφλεγμονώδεις ουσίες και πλειάδα αυξητικών παραγόντων.

Σε διαταραγμένες συνθήκες ροής, παρατηρούνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και αλλαγές έκφρασης γονιδίων, όπως για παράδειγμα των υπεύθυνων για το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1 (ICAM 1), τον προερχόμενο εξ' αιμοπεταλίων αυξητικό παράγοντα B (PDGF-B) και τον ιστικό παράγοντα ενώ υπερεκφράζεται και ο πυρηνικός μεταγραφικός παράγων NFκB. Οι αλλαγές στον φαινότυπο αφορούν και

μεταβολές του κυτταροσκελετού, προσκόλληση λευκών αιμοσφαιρίων και προοξειδωτική/προφλεγμονώδη κατάσταση των ενδοθηλιακών κυττάρων [27]. Από την άλλη, η σταθερή αιμοδυναμική ροή μειώνει την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, μέσω αλλαγών στον κυτταρικό κύκλο, αυξάνοντας τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς (αυξημένη έκφραση του αντιοξειδωτικών ενζύμων-δισμουτάσης και της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου -NOS), διεγείροντας προστατευτικές οδούς εξαρτώμενες από το αγγειοδιασταλτικό NO, το οποίο περιορίζει την γονιδιακή έκφραση του αγγειακού μορίου προσκόλλησης VCAM-1, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του παράγοντα NFκB καθώς και τη δράση του παράγοντα νέκρωσης όγκων TNF-α [28]. Όλες οι παραπάνω αλλαγές σηματοδοτούνται στο κύτταρο με πρωτεϊνικές κινάσες [29].

Στις θέσεις όπου επικρατούν οι προαναφερθείσες συνθήκες, ακόμα και απουσία αθηρώματος, ο έσω χιτώνας είναι παχύτερος. Αυτές οι παχύνσεις, που είναι ασύμμετρες, απαντώνται ακόμα και σε παιδιά, θεωρούνται ως προσαρμοστική απάντηση στο αιμοδυναμικό στρες, γι αυτό και αποκαλούνται προσαρμοστικές παχύνσεις [30-31]. Η ασύμμετρη πάχυνση του έσω χιτώνα, είναι προϊόν αυξημένης παραγωγής θειούχων πρωτεογλυκανών και άλλων μορφών εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας από τα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος. Επομένως, η αρχική αυτή πάχυνση δεν χαρακτηρίζεται από υπερτροφία λείων μυϊκών κυττάρων αλλά από σχετική ακυτταρικότητα. Αυτή η προασαρμοστική πάχυνση διακρίνεται από την πρώιμη παθολογική δύσκολα και μόνο χάρη στην ανεύρεση λιπιδίων υπενδοθηλιακά. Η προσθήκη κάποιου βλαπτικού παράγοντα (π.χ. υπέρταση) μετατρέπει τις προασαρμοστικές παχύνσεις, σε εστίες με παθολογική εξέλιξη προς αθηροσκλήρωση. Καθώς οι προσαρμοστικές φυσιολογικές παχύνσεις δεν εξελίσσονται όλες σε αθηροσκληρωτικές βλάβες κι αφού αθηροσκληρωτικές βλάβες ανευρίσκονται και σε σημεία χωρίς ιδιαίτερο αιμοδυναμικό στρες, οδηγείται κανείς στο συμπέρασμα ότι το αιμοδυναμικό στρες δεν είναι ούτε ικανή ούτε αναγκαία συνθήκη για την παθογένεση της αθηροσκλήρωσης [32]. Μεταξύ της προσαρμοστικής πάχυνσης και της πρώτης στο πλαίσιο της αθηροσκλήρωσης, αναγνωριζόμενης ιστολογικά βλάβης –που είναι η άθροιση προερχόμενων από μονοκύτταρα μακροφάγων στον υπενδοθηλιακό χώρο- τοποθετούνται τα γεγονότα που χαρακτηρίζονται ως εναρκτήρια της αθηρογένεσης. Δύο κύρια φαινόμενα χαρακτηρίζουν αυτήν την φάση: η κατακράτηση των λιπιδίων και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (με την φλεγμονώδη και οξειδωτική διάστασή της).

1.1.1.2. Αθηρογένεση

I. Κατακράτηση λιπιδίων

Αν και υπάρχει διχογνωμία σχετικά με το πρώτο βήμα στην αθηρογένεση, πειραματικά δεδομένα από ζώα αλλά και παθολογοανατομικές παρατηρήσεις υλικών που προέρχονται από νεαρούς ανθρώπους, δείχνουν συσσώρευση μικρών λιποπρωτεϊνικών μορίων στον έσω χιτώνα των αρτηριών. Το ερώτημα που τίθεται λοιπόν, είναι: ποια είναι η καθοριστική παράμετρος για τη συνάθροιση των λιπιδίων; Η αυξημένη είσοδος τους στον υπενδοθηλιακό χώρο ή η μειωμένη έξοδος τους από αυτόν, δηλαδή η κατακράτηση τους; Η πρόκειται απλώς για θέμα ποσότητας; Δηλαδή, όταν τα λιπίδια της κυκλοφορίας είναι πολλά, αθροίζονται και υπενδοθηλιακά; Το φαινόμενο μοιάζει να είναι περισσότερο ποιοτικό παρά ποσοτικό.

Ο Schwenke και οι συνεργάτες του, ιχνηθετώντας λιποπρωτεϊνικά μόρια, διαπίστωσαν σε ζώα ότι η κατακράτηση των λιπιδίων οφείλεται κυρίως σε μειωμένη έξοδο, παρά σε αυξημένη είσοδο και μεγαλύτερη διαπερατότητα [33]. Αν το ίδιο συμβαίνει και στους ανθρώπους, διερωτάται κανείς, τι είναι αυτό που συγκρατεί αυτά τα μόρια υπενδοθηλιακά. Διάφορες πειραματικές μελέτες σε ζώα, έδειξαν ότι η κατακράτηση λιπιδίων συμβαίνει προτού τα μονοκύτταρα μεταναστεύσουν στον έσω χιτώνα. Φαίνεται ότι η συγκράτηση γίνεται σε σημεία που προϋπάρχει πάχυνση του εσωτερικού χιτώνα και εξηγείται από τη μοριακή αλληλεπίδραση των λιπιδίων με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία της περιοχής της πάχυνσης. Οι μοριακές αλληλεπιδράσεις είναι πιθανότατα πρωτίστως ιοντικής φύσης, ανάμεσα σε θετικά φορτισμένες περιοχές των απολιποπρωτεϊνών Β με αρνητικά φορτισμένες πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας όπως

πρωτεογλυκάνες, κολλαγόνο και φιμπρονεκτίνη. Η περιοχή της βλάβης δεν χαρακτηρίζεται μόνο από αύξηση της εξωκυττάριας ουσίας και των πρωτεογλυκανών αλλά και από αλλαγή της δομή των πρωτεογλυκανών (μεγαλύτερες πλάγιες άλυσοι, μεγαλύτερη συνάθροισή τους) και συνοδό αλλαγή της βιοχημικής λειτουργίας και των μεταβολικών ιδιοτήτων τους, με απότοκο διαταραχή στην μεταφορά των ουσιών του πλάσματος και τροποποίηση των αλληλεπιδράσεων με τις λιποπρωτεΐνες. Το ενδιαφέρον είναι ότι η αύξηση αυτή της θεμέλιας ουσίας δεν προέρχεται από κύτταρα-ινοβλάστες, αλλά παράγεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα των αρτηριών [34].

Όλα τα λιποπρωτεϊνικά μόρια δεν έχουν την ίδια ικανότητα σύνδεσης με τα στοιχεία της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Έτσι, η κατακράτηση αφορά κατεξοχήν την LDL χοληστερόλη. Υπάρχουν τουλάχιστον τρεις διαδιακασίες που μπορούν να επιτρέψουν την παρακράτηση των λιποπρωτεϊνών: 1) πρόσδεση λιποπρωτεϊνών (που περιέχουν αποΒ-) σε πρωτεογλυκάνες 2) σύνδεση άλλων λιποπρωτεϊνών, πέραν της LDL (π.χ. της οξειδωμένης LDL ή της λιποπρωτεΐνης α) με άλλες πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας, πέραν των πρωτεογλυκανών. 3) ενδοτοιχωματική συσσώρευση LDL λόγω ευκολότερης παγίδευσής της σε σύγκριση με άλλα μικρότερα μόρια [35].

Πάντως, ενώ η παροδική λιποπρωτεϊνική διήθηση μπορεί να μην συνιστά παθολογικό φαινόμενο, μια πιο παρατεταμένη κατακράτηση φαίνεται να οδηγεί σε τροποποίηση και επαγωγή της φλεγμονής. Διερωτάται, ωστόσο κανείς αν η φλεγμονή αυτή έπεται ή προηγείται της κατακράτησης. Μήπως, λοιπόν, η κατακράτηση των λιπιδίων οφείλεται στις αλλαγές στη δομή της θεμέλιας ουσίας και σε μια φλεγμονώδη αλλαγή του φαινότυπου του ενδοθηλίου που οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα, στην επονομαζόμενη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου;

ΙΙ. Απάντηση στη βλάβη - Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Πραγματική βλάβη με την έννοια της απώλειας επαφής των ενδοθηλιακών κυττάρων συμβαίνει μόνο όψιμα και πολύ περιορισμένα στις αθηροσκληρωτικές βλάβες. Ωστόσο, αυτό που φαίνεται να συμβαίνει πολύς νωρίς είναι η **δυσλειτουργία του ενδοθηλίου**. Ανεξαρτήτως δηλαδή, του όποιου βλαπτικού ερεθίσματος, ο οργανισμός απαντά με έναν ιδιαίτερο τρόπο, ο οποίος μπορεί να δηλωθεί με τον καθολικό όρο, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, στο έντονα δραστήριο ενδοθήλιο, η δυναμική ισορροπία που υφίσταται ανάμεσα στην έκφραση αγγειοδιασυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών (ή προφλεγμονώδων και αντιφλεγμονωδών αλλά και προθρομωτικών και αντιθρομβωτικών) κλίνει προς τα δεύτερα. Όταν όμως, η ομοιόσταση διαταραχτεί (και σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα, όταν οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί δεν λειτουργούν στο ακέραιο) εκδηλώνεται δυσλειτουργία, οπότε υπερισχύει η έκφραση αγγεισυσπαστικών, προφλεγμονωδών και προθρομβωτικών ουσιών από το ενδοθήλιο. Τότε, στο ενδοθήλιο αρχίζουν να προσκολλώνται στοιχεία της κυκλοφορίας, που φυσιολογικά αποτρέπονταν, με προεξάρχοντα τα λευκά αιμοσφαίρια [36].

Αυτό συμβαίνει μέσω μιας προς τα άνω ρύθμισης μορίων συγκόλλησης και της παραγωγής αυξητικών παραγόντων. Ένα μόριο που έχει αναγνωριστεί ότι διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην αλληλεπίδραση ενδοθηλίου-λευκοκυττάρων είναι το αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1 (vascular cell adhesion molecule 1/ VCAM-1), το οποίο προσκολλά μονοκύτταρα και Τ λεμφοκύτταρα, τα είδη δηλαδή των λευκών αιμοσφαιρίων που ανευρίσκονται στις πρώιμες αθηροσκληρωτικές πλάκες. Το ερέθισμα για την έκφραση του VCAM-1 είναι πιθανότατα η άθροιση τροποποιημένων (π.χ.οξειδωμένων) λιποπρωτεϊνών και φωσφολιπιδίων στον έσω χιτώνα του αγγείου και το σήμα δίδεται πιθανότατα από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (π.χ. ιντερλευκίνη 1β, IL-1β/ παράγοντα νέκρωσης όγκων-α: tumor necrosis factor TNF-a) μέσω ενός μεταβολικού δρόμου όπου μεσολαβεί ο πυρηνικός μεταγραφικός παράγοντας –κΒ (nuclear factor –κΒ, NFκΒ). Άλλα μόρια υπεύθυνα για την προσκόλληση στο ενδοθήλιο μονοκύτταρων και Τ λεμφοκυττάρων, είναι το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης ICAM-1 και η ομάδα των σελεκτινών (κυρίως η p-σελεκτίνη). Αφού προσκολληθούν στο ενδοθήλιο, τα μονοκύτταρα μεταναστεύουν στον έσω χιτώνα με διαπήδηση μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η διαδικασία αυτή απαιτεί χυμειοελκτικό πρανές που σε μεγάλο βαθμό προσφέρεται από μια χυμοκίνη, την χυμειοελκτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων 1 (monocyte

chemoattractant protein-1, MCP-1). Άλλα μόρια που εμπλέκονται είναι η οξειδωμένη LDL, η ιντερλευκίνη 8, ο εξ αιμοπεταλίων αυξητικός παράγοντας- PDGF, ο MCSF- παράγοντας διέγερσης αποικίας μακροφάγων (macrophage colony-stimulating factor) και η οστεοποντίνη. Επιπλέον, μια άλλη τάξη μορίων, οι ντισιντεγκρίνες, διαμεμβρανικές πρωτεΐνες (metalloproteinase like, didintegrin like, cysteine rich proteins MDCs) ταυτοποιήθηκαν στο ενδοθήλιο αλλά και στα λεία μυϊκά κύτταρα και στα μακροφάγα και φαίνεται ότι εμπλέκονται στις διακυτταρικές αλληλεπιδράσεις, αφού στο εξωκυττάριο άκρο τους περιέχουν μια αλληλουχία μεταλλοπρωτεϊνάσης, που επιτρέπει να ενεργοποιήσουν μόρια όπως ο παράγων νέκρωσης των όγκων α (TNF a). Δεν ανευρίσκονται σε φυσιολογικές αρτηρίες αλλά σε περιοχές με αθηροσκλήρωση [37].

Στο ενδοθήλιο προσκολλώνται επίσης και αιμοπετάλια.

Η σύνδεση ενδοθηλίου-αιμοπεταλίων γίνεται με τη μεσολάβηση γλυκοπρωτεϊνών που εκφράζουν τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια όπως η p-σελεκτίνη, το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης αιμοπεταλίων-ενδοθηλίου-PECAM 1, ο παράγων von Willebrandt, και η γλυκοπρωτείνη IIb/IIIa (της οικογένειας των β3 ιντεγρκινών). Πάντως τα αιμοπετάλια έχουν την ικανότητα να προσκολλώνται και σε εκτεθειμένες κολλαγόνες ίνες και σε λευκά αιμοσφαίρια ήδη προσκολλημένα στο αγγειακό τοίχωμα. Υπάρχουν πλέον αρκετά τεκμήρια ότι τα αιμοπετάλια δεν ευθύνεται μόνο για την αιμόσταση και θρόμβωση αλλά και ότι τροποποιούν τη φλεγμονή, ανάλογα με τις ουσίες που απελευθερώνουν. Ανάμεσα στα προφλεγμονώδη μόρια που εκκρίνονται ή εκφράζονται από τα αιμοπετάλια είναι ο παράγων ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων-PAF, η θρομβοξάνη Α2, η ιντερλευκίνη 1, χυμοκίνες, μόρια προσκόλλησης (π.χ. p-σελεκτίνη και η γλυκοπρωτεΐνη IIB/IIIa) και διαμεμβρανικές πρωτεΐνες όπως η CD240 [38]. Επιπλέον, τα αιμοπετάλια βρίσκονται σε διαρκή «διάλογο» με άλλα έμμορφα στοιχεία του αίματος όπως τα λεμφοκύτταρα. Αυτή η διάδραση, η οποία εμπλέκεται στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς θρόμβωσης, φλεγμονής, ανοσίας και αθηροσκλήρωσης, επιτυγχάνεται και μέσω άμεσης κυτταρικής επαφής αλλά και με την διαμεσολάβηση διαλυτών μορίων. Έτσι, τα αιμοπετάλια προκαλούν προσκόλληση και μετανάστευση διαφόρων τάξεων λεμφοκυττάρων (Τ βοηθητικών κυττάρων, Τ κυτταρολυτικών, ΝΚ –κυττάρων φυσικών φονέων και Β λεμφοκυττάρων). Από την άλλη και τα λεμφοκύτταρα με την σειρά τους, ρυθμίζουν την συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, την έκκριση ουσιών από τα τελευταία και την ανοσολογική τους δράση [39].

Το ενδοθήλιο γίνεται πιο διαπερατό και για τις λιποπρωτεΐνες καθώς και άλλα στοιχεία του πλάσματος. Επιπλέον, αρχίζει να παράγει μια σειρά αγγειοδραστικών ουσιών και κυρίως προθρομβωτικές ουσίες. Τα κύρια αγγειοσυσπαστικά μόρια που εκκρίνει το ενδοθήλιο είναι η θρομβοξάνη Α2, προσταγλαδίνη Η2 και ενδοθηλίνη 1 ενώ τα αγγειοδιασταλτικά είναι το μονοξείδο του αζώτου (ΝΟ), ο εξ ενδοθηλίου υπερπολωτικός παράγοντας (EDHF) και η προστακυκλίνη. Ο αγγειακός τόνος καθορίζεται από την ισορροπία αγειοσυσπατικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών. Το προεξάρχον πάντως στην δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι ο περιορισμός της βιοδιαθεσιμότητας των αγγειοδιασταλτικών ουσιών, κυρίως του μονοξειδίου του αζώτου, ΝΟ.

Το μονοξείδιο του αζώτου ή ο εξ ενδοθηλίου παραγόμενος παράγοντας χάλασης (EDRF), είναι ένα μόριο το οποίο ανακηρύχτηκε μόριο της χρονιάς το 1996 και για το οποίο δύο χρόνια αργότερα έλαβαν το βραβείο Νόμπελ οι R. Furchgott, L. Ignarro και F. Murad. Συντίθεται από την L-αργινίνη, μέσω της συνθάσης του οξειδίου του αζώτου (eNOS) και αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων (μέσω της γουανυλ-κυκλάσης), την συγκόλληση μονοκυττάρων, τροποποιεί τις αλληλεπιδράσεις ενδοθηλίου-λευκών αιμοσφαιρίων (μέσω των μορίων προσκόλλησης) και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών. Η αντιφλεγμονώδης δράση του επιτυγχάνεται κυρίως μέσω αναστολής του NF-κB και προκαλεί προς τα κάτω ρύθμιση της έκφρασης πολλών προφλεγμονωδών γονιδίων. Έχει επίσης έναν διττό ρόλο στο φαινόμενο της απόπτωσης, έχοντας τις περισσότερες φορές αντιαποπτωτική δράση. Το ΝΟ είναι αναστολέας του σύμπλοκου IV στην οξειδωτική αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια και έτσι τροποποιεί τον οξειδωτικό μεταβολισμό τόσο στα ενδοθηλιακά κύτταρα όσο και στα καρδιομυοκύτταρα [40-41]. Η ρύθμιση της παραγωγής ΝΟ μπορεί να συμβεί: α. σε επίπεδο γονιδιακής έκφρασης της eNOS, β. σε επίπεδο ενζυματικής δραστηριότητας της eNOS και γ. σ' αυτήν καθ' αυτήν την σφαίρα του ΝΟ, μέσω αποδόμησής του. Η συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου ενεργοποιείται μέσω αλλαγών στο ενδοκυττάριο ασβέστιο ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα. Έτσι, το τοιχωματικό στρες, η ινσουλίνη, ο παράγων VEGF, τα οιστρογόνα και οι στατίνες αυξάνουν την γονιδιακή έκφραση της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου ενώ ουσίες όπως η θρομβίνη, ο TNF-α, η οξειδωμένη LDL και η υποξία καταστέλλουν την έκφραση της

eNOS. Στο επίπεδο ενζυματικής δραστηριότητας της eNOS, παρατηρούνται διάφοροι πολυμορφισμοί και η ρύθμιση ασκείται από μετά-μεταγραφικούς και μετά–μεταφραστικούς παράγοντες και λοιπές κυτταρικές ουσίες και μηχανισμούς, π.χ. φωσφορυλιώσεις και αποφωσφορυλιώσεις του ενζύμου. Η ενζυματική δραστηριότητα της eNOS μπορεί επίσης να περιοριστεί από έλλειμμα στην διαθεσιμότητα συνενζύμων όπως η τετραϋδοβιοπτερίνη BH4, το νικοτιναμίδιο-αδενίνο- νουκλεοτίδιο NADH, το φλαβίνο-αδενίνο-δινουκλεοτίδιο FAD και στο υπόστρωμα της L-αργινίνης. Η βιοδιαθεσιμότητα τέλος του NO, μειώνεται όταν αυξάνεται η ενδογενής παραγωγή ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης ADMA και όταν επιτείνεται το οξειδωτικό στρες. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να είναι απόρροια ενδογενών παραγόντων ή και περιβαλλοντικών όπως το κάπνισμα και το αρσενικό [42-43]. Πάντως, εκτός από τις per se αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες του, το NO ανταγωνίζεται και την δράση των αγγειοσυσπαστικών ουσιών αγγειοτενσίνης II και ενδοθηλινών καθώς και των ενεργών ριζών οξυγόνου.

Σύμφωνα με την υπόθεση του δυσλειτουργούντος-φλεγμαίνοντος ενδοθηλίου, μία πλειάδα βλαπτικών παραγόντων είναι δυνατό να πυροδοτήσουν το φαινόμενο και οι περισσότεροι –αν όχι όλοι- συνδέονται με υπερπαραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου και αυξημένο οξειδωτικό στρες, έτσι που το τελευταίο να θεωρείται βασικός μηχανισμός της παθογένεσης της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου.

III. Το ζήτημα του βλαπτικού παράγοντα

Οι περισσότεροι ερευνητές αναφέρονται πράγματι σε πλειάδα βλαπτικών παραγόντων όπως τα λιπίδια, η υπέρταση, ο διαβήτης, το οξειδωτικό στρες κ.ά. Ωστόσο, από αρκετούς αμφισβητείται κατά πόσο μπορούν αυτοί να θεωρηθούν το πρωταρχικό βλαπτικό ερέθισμα, αφού δεν αποτελούν ούτε ικανή ούτε αναγκαία συνθήκη για την παρουσία αθηροσκλήρωσης. Επειδή δεν υπάρχουν παθογνωμονικοί ιστολογικοί χαρακτήρες που να διαφοροποιούν αν η βλάβη προέρχεται από τον α ή β παράγοντα και από την άλλη φαίνεται πως οι κυτταρικές αλλαγές (π.χ. των λείων μυϊκών κυττάρων) είναι μονοκλωνικές, προέρχονται δηλαδή, από την μετάλλαξη ενός μόνο κυττάρου, ορισμένοι ερευνητές τείνουν να υποθέσουν ότι είναι πιθανότερο ο βλαπτικός παράγοντας να είναι ένας παρά πολλοί [44]. Η προοδευτική αύξηση και επέκταση της αθηροσκληρωτικής βλάβης θα μπορούσε να εξηγηθεί μόνο από έναν παράγοντα που είναι «βιολογικά ενεργός». Κατά τον Lee και τους συνεργάτες, ακόμα και τα λιπίδια μπορούν να θεωρηθούν βιολογικά ενεργά [45]. Ωστόσο, ορισμένοι αντιτείνουν ότι μια εξωκυττάρια τοξίνη, χημική ή μεταβολική όπως η οξειδωμένη LDL, μάλλον θα φόνευε το κύτταρο, παρά θα οδηγούσε σε διαφοροποίηση των ενδοκυττάριων λειτουργιών του, έτσι που να έχουμε κύτταρο δυσλειτουργικό μεν, ζωντανό δε. Για τούτο, μερίδα ερευνητών υποστηρίζει την λοιμώδη φύση του βλαπτικού παράγοντα, θεωρώντας μάλιστα ότι πρέπει να πρόκειται για μικροοργανισμό υποχρεωτικά ενδοκυττάριο (ιό ή ενδοκυττάριο μικρόβιο). Από την άλλη θα ήταν πιο εύστοχο να εικάσει κανείς πως όπως και σε άλλες περιπτώσεις στους έμβιους οργανισμούς, δηλαδή, όπου παρατηρείται αυτοοργάνωση, συχνά τα ποικιλότροπα βλαπτικά ερεθίσματα (είτε π.χ. πρόκειται για μηχανικό είτε για χημικό ερεθισμό) οδηγούν σε μια ειδική απάντηση και καταρράκτη αντιδράσεων που σχετίζονται περισσότερο με τα ενδογενή δεδομένα παρά με τις εξωτερικές συνθήκες [46]. Σε κάθε περίπτωση, οι παράγοντες που έχουν προταθεί ότι προκαλούν την φλεγμονώδη απάντηση και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι οι ακόλουθοι:

1. Λιποπρωτεΐνες και λιπίδια: Όταν η LDL-χοληστερόλη τροποποιηθεί (με οξείδωση, γλυκοζυλίωση, σύνδεση με πρωτεογλυκάνες, ενσωμάτωση σε ανοσοσυμπλέγματα), τότε γίνεται τοξική τόσο για το ενδοθήλιο όσο και για τα λεία μυϊκά κύτταρα [47-48].
2. Ομοκυστεΐνη: Είναι τοξική για το ενδοθήλιο, προθρομβωτική, αυξάνει την παραγωγή κολλαγόνου και μειώνει την βιοδιαθεσιμότητα του NO [49].
3. Ελεύθερες ρίζες (εξαιτίας π.χ. καπνίσματος, διαβήτη, υπέρτασης) [50-51] .
4. Υπέρταση: Συνδέεται με μεταβολές του τοιχωματικού στρες. Η βλαπτική επίδραση της υπέρτασης στο ενδοθήλιο, ενδεχομένως να εξηγείται και μέσω της φλεγμονώδους δράσης της αγγειοτενσίνης II. Επιπλέον, αυξάνει στα λεία μυϊκά κύτταρα την δραστικότητα της

λιποοξυγενάσης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή και οξείδωση της LDL και αύξηση ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Η υπέρταση έχει επίσης προφλεγμονώδεις δράσεις, αυξάνοντας τον σχηματισμό υπεροξειδίου του υδρογόνου και ελευθέρων ριζών, που οδηγούν σε μείωση της παραγωγής NO στο ενδοθήλιο, αυξάνοντας την περιφερική αντίσταση αλλά και την συγκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων [52].

5. Διαβήτης: Η υπεργλυκαιμία, η συνοδός δυσλιπιδαιμία του διαβήτη καθώς και τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), τα οποία ενώνονται σε ειδικούς υποδοχείς και αυξάνουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και άλλων μορίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα δύνανται να δράσουν ως βλαπτικά ερεθίσματα. Επιπλέον, στον διαβήτη παρατηρείται αυξημένο οξειδωτικό στρες [53-54].
6. Παχυσαρκία: Μέσω τοξικής δράσης αντιποκινών που επάγουν την έκφραση οξειδωμένης LDL, όπως ο TNF-α και η ιντερλευκίνη 1β. Επίσης, μέσω της ινσουλινοαντίστασης, διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης [55].
7. Πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs): Μπορεί να ενεργοποιήσουν τόσο το αγγειακό ενδοθήλιο όσο και τα μακροφάγα, οδηγώντας στην έκκριση ιντερλευκίνης-6 και TNF-α [56-57].
8. Λοίμωξη: Οι μικροοργανισμοί που έχουν συσχετιστεί με την αθηροσκλήρωση (αυξημένοι τίτλοι αντισωμάτων ή παρουσία μικροοργανισμών σε αθηρωματικές βλάβες υλικών νεκροψίας) είναι ο κυτταρομεγαλοϊός, ο εντερικός coxsackie B, ο έρπητος τύπου 1, το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και τα μικρόβια: χλαμύδια της πνευμονίας, Porphyromonas gingivalis fimbriae, Bacteroides forsynthus, Streptococcus mutans. Ωστόσο, δεν υπάρχει άμεση απόδειξη ότι αυτοί οι μικροοργανισμοί προκαλούν αθηρσκληρωτικές βλάβες, ούτε έχει καταστεί εφικτό να προκληθούν τέτοιες βλάβες σε πειραματικά μοντέλα με την εμφύτευση των μικροοργανισμών αυτών [58-63]. Άρα, η αθηροσκλήρωση –εκτός των άλλων- έχει και ανοσολογικό χαρακτήρα αφού εντοπίζεται στην φυσική της πορεία: αντιγονικός ερεθισμός από λοιμώδεις παράγοντες, μη ειδικές ανοσολογικές απαντήσεις, εμπλοκή ειδικών ανοσολογικών μηχανισμών με συμμετοχή κυρίως των Τ λεμφοκυττάρων, παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων και αυτοαντισωμάτων κ.ά.
9. ισχαιμία-υποξία-οξέωση: μέσω των μιτοχονδρίων που λειτουργούν ως ανιχνευτές της τάσης οξυγόνου [64-65].
10. λιποπρωτεΐνη α: Εκτός των άλλων δράσεων, φαίνεται ότι δρα βλαπτικά και στο ενδοθήλιο, προάγοντας -τουλάχιστον in vitro- την έκφραση μορίων προσκόλλησης όπως το αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1 (VCAM-1) και Ε-σελεκτίνη ενώ φαίνεται ότι επιτείνει το φαινόμενο της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων [66-67].

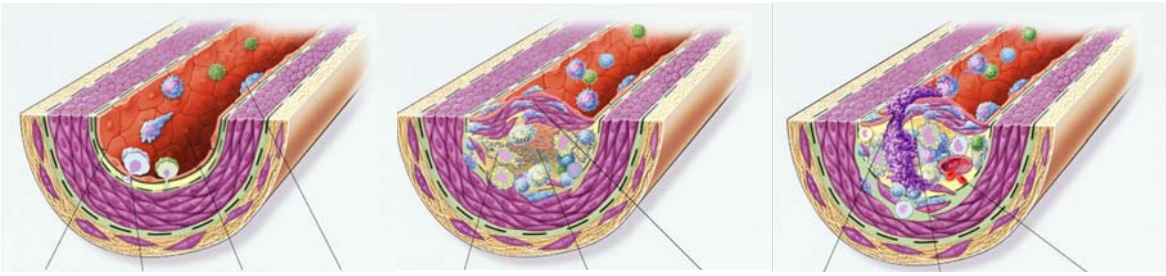
Θα πρέπει εδώ να τονιστεί, ότι υπό το βλαπτικό ερέθισμα, δεν αλλάζει φαινότυπο μόνο το ενδοθήλιο αλλά και τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα οποία αρχίζουν και υπερπλάσσονται, παράγουν τροποποιημένα μόρια και μεταναστεύουν, παράγουν κυρίως κολλαγόνες ίνες και διατάσσονται με ιδιαίτερη αρχιτεκτονική.

Σήμερα, επικρατεί προβληματισμός σχετικά με τα φαινόμενα που κρίνονται ως πραγματικές συνιστώσες στην διαδικασία της αθηροσκλήρωσης και με εκείνα που ενδεχομένως αποτελούν απάντηση σε αυτήν, οπότε είναι δυνητικώς προστατευτικά. Ανεξαρτήτως πάντως από το ποιο πραγματικά είναι το εναρκτήριο λάκτισμα στην διαδικασία αυτή, το πρώτο αντικειμενικό σημείο αθηροσκλήρωσης είναι η λιπώδης γράμμωση (fatty streak) [68]. Επομένως, παρά τα όποια ερωτήματα που αναφύονται γύρω από τη χρονική αλληλουχία των γεγονότων, οι βασικές πράξεις αυτού του έργου είναι γνωστές.

1.1.1.3 Στάδια αθηροσκλήρωσης

Οι «πράξεις» λοιπόν του έργου της αθηροσκλήρωσης είναι οι εξής:
Πράξη Ι: μεμονωμένα μακροφάγα αφρώδη κύτταρα
Πράξη ΙΙ: πολλαπλά στρώματα αφρωδών κυττάρων
Πράξη ΙΙΙ: προστίθενται μεμονωμένες εξωκυττάριες λίμνες λιπιδίων

Πράξη IV: από τη συμβολή τους δημιουργείται εξωκυττάριος πυρήνας λιπιδίων
Πράξη V: προστίθενται στρώματα ινώδους ιστού
Πράξη VI: προστίθενται συρίγγια, αιμάτωμα ή θρόμβωση
Πράξη VII: κυριαρχεί η ασβέστωση
Πράξη VIII: κυριαρχεί ο ινώδης ιστός



Εικόνα 1.2: Εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης: α. προσκόλληση λίγων πρώτων κυττάρων στο ενδοθήλιο και λιπώδης γράμμωση, β. άθροιση αφρωδών κυττάρων και λιπών υπενδοθηλιακά, με ημισεληνοειδή ινώδη κάψα και γ. ρήξη πλάκας (από τον Libby) [9]

Αναφέρθηκε ήδη ότι η άθροιση λιπιδίων υπενδοθηλιακά συμβαίνει κυρίως σε περιοχές υψηλής παρά μέτριας προδιάθεσης. Σημειώνεται ότι οι αλλαγές από το στάδιο I ως III μπορούν να παλινδρομήσουν στο φυσιολογικό, αλλαγές ή περιορισμός των λιποειδικών βλαβών τύπου IV ή VI μπορεί να οδηγήσουν σε βλάβες τύπου VII ή VIII, ενώ επανειλημμένα επεισόδια τύπου VI ενδέχεται να οδηγήσουν γοργά σε απόφραξη.

Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται οι αθηροσκληρωτικές βλάβες, κατά την εξέλιξη τους από ελαφρύτερες σε σοβαρότερες όπως διακρίνονται ιστολογικά, σύμφωνα με την Επιτροπή για τις αγγειακές βλάβες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας, τροποποιημένες κατά Fuster[69-70].

Πίνακας 1

Ιστολογική ταξινόμηση και ορολογία αθηρωσκληρωτικών βλαβών		Επιπλέον ορολογία
Βλάβη τύπου I	Αρχική αλλαγή	Λιπώδης γράμμωση (λωρίδα)
Βλάβη τύπου II	IIa: με τάση προς εξέλιξη IIb: ανθίσταται στην εξέλιξη	
Βλάβη τύπου III	Προαθήρωμα	Ενδιάμεση ή μεταβατική βλάβη
Βλάβη τύπου IV	Αθήρωμα	Ινολιπώδης πλάκα, ινώδης πλάκα, πλάκα
Βλάβη τύπου V	Ινοαθήρωμα	
Βλάβη τύπου VI	Βλάβη με συρίγγιο/ εξελκωμένη/ αιμορραγική/ θρομβωτική	Επιπλεγμένη βλάβη
Βλάβη τύπου VII	Ασβεστωμένη βλάβη	Ασβεστωμένη πλάκα
Βλάβη τύπου VIII	Ινωτική βλάβη	ινώδης πλάκα, πλάκα

I. Ο σχηματισμός της λιπώδους γράμμωσης

Η υπενδοθηλιακή συγκέντρωση αφρωδών κυττάρων χαρακτηρίζει τις πρώιμες λιπώδες γραμμώσεις που αποτελούν την πρώτη αναγνωρίσιμη μακροσκοπικά αθηρωματική βλάβη, ελαφρώς κίτρινη και με επιμήκη διάταξη. Η υπενδοθηλιακή συγκέντρωση μονοκυττάρων που τώρα έχουν μετατραπεί σε μακροφάγα παρέχει τεράστια οξειδωτική ικανότητα για περαιτέρω οξείδωση της LDL. Η πλήρως οξειδωμένη LDL αναγνωρίζεται από τον εκκαθαριστικό υποδοχέα των μακροφάγων, που την φαγοκυτταρώνουν αδηφάγα και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα [71]. Τα μακροφάγα πολλαπλασιάζονται και απελευθερώνουν διάφορους αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες, συντηρώντας και ενισχύοντας τα προφλεγμονώδη σήματα και οδηγώντας τα λεία μυικά κύτταρα του μέσου χιτώνα να μεταναστεύσουν στην περιοχή της βλάβης όπου πολλαπλασιάζονται, αλλάζουν φαινότυπο και αρχίζουν να συνθέτουν θεμέλιο ουσία [72-74].

Σε αυτήν την «μεταμόρφωση» των μακροφάγων σημαντικό ρόλο κατέχει ο ο παράγοντας διέγερσης αποικίας μακροφάγων M-CSF. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα παρουσιάζουν αντιγόνα στα Τ λεμφοκύτταρα και τότε κι αυτά ενεργοποιούνται και εκκρίνουν με τη σειρά τους πληθώρα ουσιών. Καθώς η βλάβη εξελίσσεται, μια τριάδα χυμοκινών επαγομένων από την ιντερφερόνη-γ, αλληλεπιδρώντας με τον υποδοχέα CXCR3 των Τ λεμφοκυττάρων, οδηγούν τα τελευταία να εισέλθουν στον έσω χιτώνα και επιτόπου να εκκρίνουν κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες που προάγουν την μετανάστευση και υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων των αρτηριών. Αν και τα τελευταία χρόνια και άλλα μόρια προσκόλλησης, χυμοκίνες, κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες αναγνωρίζονται ως συμμετέχοντα στον σχηματισμό της λιπώδους γράμμωσης -όπως για παράδειγμα η ιντερλευκίνη 8 ή η ειοταξίνη, η οποία συνδέεται παραδοσιακά με την ηωσινοφιλικό χημειοτακτισμό και πιθανώς εξηγεί την παρουσία μικρού αριθμού μαστοκυττάρων στην αθηροσκληρωτική βλάβη-, το αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1 VCAM-1, η (χυμειοελκτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων 1 MCP-1, και παράγοντας διέγερσης αποικίας μακροφάγων M-CSF φαίνεται να είναι οι σπουδαιότεροι μεσολαβητές για την έναρξη και εξέλιξη της αρχικής αθηροσκληρωτικής βλάβης [75].

Οι λιπώδεις γραμμώσεις ανευρίσκονται στο 50% των νεκροψιών σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10-14 ετών, τυπικά δεν προκαλούν θρομβωτικές επιπλοκές, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις εξελίσσονται σε ενδιάμεσες ή προχωρημένες βλάβες.

II. Εξέλιξη προς σημαντικότερες βλάβες

Από τις αυτοψίες αρχικά στους νεαρούς στρατιώτες στην Κορέα και στο Βιετνάμ αλλά και με κατοπινά δεδομένα, φάνηκε ότι υπάρχει μια εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης από την λιπώδη γράμμωση που διαπιστώνεται σε νεαρά άτομα, μέχρι τις εκσεσημασμένες αθηρωματικές πλάκες που ανευρίσκονται στους ενήλικες [76]. Έτσι, από την λιπώδη γράμμωση, σε αρκετές των περιπτώσεων θα οδηγηθούμε στο προαθήρωμα, το αθήρωμα και το ινοαθήρωμα, που παριστά την τυπική αθηρωματική πλάκα, όπως την γνωρίζουμε [77]. Η εξέλιξη δημιουργείται ως εξής: Όταν τα αφρώδη κύτταρα, κάποια στιγμή κορεστούν από την φαγοκυττάρωση της οξειδωμένης LDL, αρχίζουν και νεκρώνονται. Οπότε, αρχίζει τότε η εξωκυττάρια άθροιση λίπους. Ωστόσο, σε αυτή την φάση κινητοποιείται παράλληλα και ένας επιδιορθωτικός αντιαποπτωτικός μηχανισμός αυτοφαγίας, ο οποίος αποδομεί βλαμμένο ενδοκυττάριο υλικό [78]. Κάποια ποσότητα λίπους ενδέχεται να φαγοκυτταρωθεί από τα λεία μυικά κύτταρα που μετατρέπονται και αυτά σε αφρώδη κύτταρα. Καθώς, όλο και περισσότερα αφρώδη κύτταρα οδηγούνται σε απόπτωση, βαθμιαία δημιουργείται ένας νεκρωτικός ακυτταρικός πυρήνας. Εν τω μεταξύ, η άθροιση λείων μυικών κυττάρων, που όπως προαναφέρθηκε έχουν μεταβάλλει φαινότυπο και μιμούνται τη λειτουργία των ινοβλαστών παράγοντας εξωκυτάρια θεμέλια ουσία, δημιουργούν υπενδοθηλιακά μια ινώδη κάψα [79]. Τα τροποποιημένα λεία μυικά κύτταρα παίρνουν μεν και αυτά μορφή αντίστοιχη με των αφρωδών κυττάρων που προέρχονται από μακροφάγα, αλλά δεν είναι τόσο αποτελεσματικά όσο τα τελευταία στην πέψη των λιπών, ενδεχομένως γιατί δεν εκφράζουν

φυσιολογικά τόσους εκκαθαριστικούς υποδοχείς, όσους τα μονοκύτταρα. Φαίνεται ότι υπάρχει μία μονοκλωνικότητα σ αυτές τις αλλαγές που συμβαίνουν στα λεία μυϊκά κύτταρα· όλες οι αλλαγές είναι προς μια ορισμένου κατεύθυνση, εξυπηρετούν συγκεκριμένη λογική σχηματισμού ιστού και κατά τον Benditt αλλά και άλλους ερευνητές, προέρχονται από την τροποποίηση ενός μόνο αρχικού κυττάρου [44]. Από τα συνεχιζόμενα φλεγμονώδη σήματα, η βλάβη μεγεθύνεται περαιτέρω, με την είσοδο και πολλαπλασιασμό περισσοτέρων μονοκυττάρων και λείων μυικών κυττάρων αλλά και Τ λεμφοκυττάρων.

Σε αυτή τη φάση ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος των Τ λεμφοκυττάρων που ενισχύουν την φλεγμονή, είτε μέσω κυτταρικών σημάτων είτε μέσω της σύνδεσης με CD40. Φαίνεται ότι η προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, λιγκάνη CD40(CD154), παρότι εμπλέκεται και στην έναρξη της αθηρογένεσης, συμμετέχει πολύ ενεργά και στην εξέλιξη προς τον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας. Αλλά και αργότερα, ενεργοποιεί την παραγωγή ιστικού παράγοντα από τα μακροφάγα, με τον οποίο αρχίζει ο καταρράκτης της εξωγενούς πήξης [80].

Η συνεχιζόμενη πέψη λιπώδους τοξικού υλικού από τα λεία μυικά κύτταρα, προάγει την απόπτωση τους. Ο θάνατος τους οδηγεί σε απελευθέρωση του λιπώδους περιεχομένου εξωκυτταρίως και σε εκφύλιση του ινώδους ιστού. Μικρότερες λιπώδεις λίμνες συνενώνονται σε μεγαλύτερες. Η εκφύλιση και νέκρωση του ινώδους ιστού, οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση του εξωκυττάριου λιπώδους περιεχομένου και τελικά στον σχηματισμό νέου λιπώδους πυρήνα. Πάνω από αυτόν τον λιπώδη πυρήνα, ο ινώδης σχηματισμός θυμίζει ανεστραμμένη κούπα και περιβάλλει τον λιπώδη πυρήνα ως προστατευτική κάψα. Η βλάβη, λοιπόν με την ημισεληνοειδή αυτή διάταξη, έχει την τάση να επεκτείνεται επιμήκως, προς τους ώμους της δηλαδή, κι όταν η τάση πλέον γίνει μεγάλη μπορεί και να ραγεί [81].

Ένα ακόμα στοιχείο ενδεικτικό της φλεγμονώδους φύσης της αθηροσκλήρωσης είναι το ότι η ινολιπώδης πλάκα έχει χαρακτήρες αποστήματος. Η ινώδης κάψα χαρακτηρίζεται από ένα κυτταρικό περίβλημα, που συντίθεται από λεία μυϊκά κύτταρα, μακροφάγα και Τ λεμφοκύτταρα, επομένως χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη διήθηση που αυξάνει σταδιακά σε μέγεθος. Από την άλλη υπάρχει ένα νεκρωτικό κέντρο από υλικό άμορφο, μη κυτταρικό, με περιεχόμενο τοξικό και αντιγονικό (οξειδωμένη LDL). Η αθηρωματώδης εκφύλιση θα μπορούσε να παρομοιαστεί με την τυροειδοποίηση που παρατηρείται, για παράδειγμα στην φυματίωση. Επιπλέον, όπως και το απόστημα, έτσι και η αθηρωματική πλάκα έχει την τάση να λεπταίνει στην περιφέρεια και κάποια στιγμή ενδεχομένως να ραγεί προκειμένου να παροχετεύσει το περιεχόμενο της, εξαιτίας αυξημένου όγκου και πίεσης του νεκρωτικού πυρήνα ή/ και δράσης πρωτεολυτικών ενζύμων από τους γείτονες ιστούς. Το νεκρωτικό υλικό μπορεί να βρει διέξοδο μόνο προς τον αυλό του αγγείου αφού ο εξωτερικός χιτώνας των αγγείων, ο οποίος αποτελείται κυρίως από ινώδη ιστό και είναι ο πλέον ισχυρός φαίνεται ότι αποτελεί τον τελικό φραγμό στον βλαπτικό παράγοντα [82].

III. Ασβέστωση της πλάκας

Στις αθηροσκληρωτικές πλάκες, τα εκφυλισμένα λεία μυϊκά κύτταρα δρουν ως πυρήνες οστέωσης για την εναπόθεση αλάτων ασβεστίου, με μια διαδικασία ανάλογη με την οστεοποίηση στα οστά. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται η ασβέστωση της πλάκας, διαδικασία αναστρέψιμη που ωστόσο, μπορεί να συμβάλλει κι αυτή στην αύξηση του αθηρώματος, αφού τα υποπροϊόντα αυτής της μεταβολικής διεργασίας, προστίθενται στον νεκρωτικό πυρήνα της πλάκας.

Η ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών φαίνεται ότι αποτελεί συστατικό στοιχείο της αθηροσκλήρωσης και όχι επιπλοκή της, όπως παλαιότερα νομιζόταν και πιθανότατα, ενδέχεται να εξασφαλίζει σε ένα βαθμό την ακεραιότητα του αρτηριακού τοιχώματος και να επιβραδύνει την εξάπλωση του βλαπτικού παράγοντα. Αν και σχετίζεται με την έκταση και σοβαρότητα της βλάβης και αντανακλά το μέγεθος της πλάκας, μάλλον δεν αποτελεί ικανό προγνωστικό στοιχείο για την σοβαρότητα της στένωσης. Κι εφόσον δεν σχετίζεται με ενεργότητα της νόσου, η κλινική της σημασία είναι μάλλον περιορισμένη. Πάντως η ασβέστωση περιοχών της πλάκας, φαίνεται ότι ξεκινά από νωρίς και όχι τόσο όψιμα, όσο πιστευόταν αρχικά [83].

IV. Επιπλοκές αθηροσκλήρωσης/Ρήξη και αστάθεια πλάκας

Προαναφέρθηκε ότι η ινωλιπώδης βλάβη έχει αρχικά σχήμα ημισελινοειδές. Καθώς αυξάνει ο λιπώδης πυρήνας και σχηματίζεται η ινώδης κάψα, προβάλλει μέσα στον αυλό ως μία διόγκωση. Έχει διαπιστωθεί ότι τα συχνότερα σημεία σχάσης της κάψας είναι στη βάση-αυχένα της διόγκωσης. Η θέση αυτή φαίνεται πως είναι σημείο μεγίστης καταπόνησης, από τη τριβή διαχωρισμού της ροής του αίματος. Στο ίδιο σημείο εξασκείται και η μεγίστη εσωτερική τάση εφελκυσμού, ιδιαίτερα όταν υπάρχει μαλακός λιπώδης πυρήνας. Έτσι, καθώς αυξάνεται συνέχεια η πίεση εκ των έσω και ενώ ο ινώδης ιστός που συγκρατεί την ακεραιότητα της δομής της βλάβης, εξασθενεί, κάποια στιγμή δημιουργείται μια λύση της συνέχειας της ινώδους κάψας.

Η ακεραιότητα της ινώδους κάψας εξαρτάται βασικά από τα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας που στην προκειμένη περίπτωση, είναι κυρίως κολλαγόνες ίνες τύπου 1 και 3 και σε μικρότερο βαθμό ελαστίνη και πρωτεογλυκάνη. Ο μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας β (transforming growth factor) TGF-β και ο αυξητικός παράγοντας προερχόμενος από τα αιμοπετάλια PDFG διεγείρουν τη σύνθεση κολλαγόνων ινών από τα λεία μυικά κύτταρα ενώ η γ-ιντερφερόνη προερχόμενη από τα Τ λεμφοκύτταρα, μειώνει τη σύνθεση κολλαγόνου. Εκτός από την διαταραγμένη σύνθεση της θεμέλιας ουσίας, ρόλο στην ευπάθεια της πλάκας παίζει πρωτίστως η αυξημένη αποδόμηση αυτής, μέσω των μεταλλοπωτεϊνάσων (matrix metalloproteinase, Οικόγενεια MMP), που ανευρίσκονται όχι σε φυσιολογικές αρτηρίες, αλλά σε σημεία αθηροσκληρωτικών βλαβών [84-85]. Επιπλέον, τα μαστοκύτταρα που βρίσκονται στην πλάκα είναι δυνατό να απελευθερώσουν παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF-α (που επάγει τις μεταλλοπρωτεϊνάσες) καθώς και πρωτεϊνάσες σερίνης, τρυπτάσες και χυμάση, οι οποίες επίσης μπορούν να ενεργοποιήσουν τα MMP προένζυμα. Πλάκες που υπόκεινται συχνότερα σε ρήξη είναι μικρού μεγέθους με πλούσιο λιπώδη, μαλακό πυρήνα και λεπτή ινώδη κάψα. Η φλεγμονώδης διήθηση της κάψας με συγκέντρωση πολλών φαγοκυττάρων και Τ - λεμφοκυττάρων προδιαθέτει επίσης σε ρήξη. Αντίθετα, σταθερή, ανθεκτική στη διάσπαση πλάκα είναι η πλάκα με έντονη επουλωτική διεργασία με μεγάλο αριθμό λείων μυϊκών κυττάρων που σχηματίζουν ισχυρή ινώδη κάψα. Ο χρόνος πυροδότησης και επέλευσης του συμβάματος της ρήξης της πλάκας εξαρτάται τόσο από το αιμοδυναμικό στρες όσο και από την αδρενεργική διέγερση (εξ ου και η πρωινή αιχμή των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων) [86].

Τότε η βλάβη χαρακτηρίζεται επιπεπλεγμένη ή τύπου VI. Ανάλογα με το μέγεθος και βάθος της λύσης και την ισορροπία των παραγόντων πήξης/ινωδόλυσης (π.χ. του ινωδογόνου, του κυκλοφορούντος αναστολέα ενεργοποίησης πλασμινογόνου 1/PAI-1 και του ιστικού ενεργοποιητή πλασμινογόνου/t-PA αλλά και των τοπικών σε στερεή φάση παραγόντων όπως του ιστικού παράγοντα, του u-PA κυτταρικής επιφανείας και του PAI-1, του προσδεδεμένου σε φιμπρονεκτίνη) θα εκδηλωθούν οι διάφορες επιπλοκές: εξελκώσεις, συρίγγια, θρόμβοι. Μικρές επιφανειακές ρήξεις μπορεί να προκαλέσουν τον σχηματισμό εύθραυστου θρόμβου που παρασύρεται από την κυκλοφορία του αίματος, ενώ βαθιές ρήξεις που προκαλούν εξέλκωση και έκθεση του κολλαγόνου οδηγούν σε ισχυρούς, πλούσιους σε αιμοπετάλια, θρόμβους που δεν διασπώνται εύκολα [87-88]. Κατά τη ρήξη φανερώνεται υλικό ισχυρά θρομβογονικό, όπως ο ιστικός παράγοντας, σπαράγματα κολλαγόνου και κρυσταλλικές επιφάνειες χοληστερόλης. Υπάρχουν πάντως ισχυρές ενδείξεις ότι ο ιστικός παράγων που εκφράζεται στα μακροφάγα, είναι ο κύριος θρομβογόνος παράγοντας του πλούσιου λιπώδους πυρήνα, που είναι έξι φορές πιο θρομβογόνος από οποιοδήποτε άλλο στοιχείο της περιοχής.

Εξαιτίας του ιστικού παράγοντα αρχίζουν και συσσωρεύονται αιμοπετάλια και δημιουργείται ο αρχικός θρόμβος. Σε περίπτωση μεγάλης ρήξης, εξόδου περιεχομένου λιπώδους πυρήνα, αγγειόσπασμου (συνεπεία δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και των αγειοδραστικών ουσιών που εκλύονται από τα κύτταρα στο σημείο της ρήξης της πλάκας), χαμηλής ροής, μειωμένης ινωδολυτικής δραστηριότητας, προθρομβωτικής κατάστασης και αυξημένης δραστηριότητας ιστικού παράγοντα, υψηλών ποσών ινωδογόνου και ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, ο θρόμβος επεκτείνεται, αυξάνεται και συνδέεται με ινική και ερυθρά αιμοσφαίρια, παρουσία θρομβίνης.

Ο ενδοτοιχωματικός θρόμβος μπορεί να επεκταθεί και να προκαλέσει πλήρη απόφραξη ή μπορεί να λυθεί. Η πορεία εξαρτάται από την ισορροπία των παραγόντων πήξης/ινωδόλυσης αλλά και από τη δράση των λευκοκυττάρων της περιοχής. Τα λευκοκύτταρα περιέχουν ένα

αριθμό πρωτεασών, όπως ενεργοποιητές παλσμινογόνου, μεταλλοπρωτεϊνάσες και πρωτεάσες σερίνης καθώς επίσης και ουροπλασμινογόνο που προάγει την αυτόματη λύση του θρόμβου.

Άρα, ο κίνδυνος που διατρέχει ένα άτομο να υποστεί ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο εξαρτάται όχι από τον αριθμό των βλαβών ή τον βαθμό της στένωσης αλλά κύρια από τον αριθμό των ευπαθών βλαβών [89-91].

V. Στένωση και κλινικές συνέπειες

Παρατηρήθηκε ότι στα πρώτα στάδια της αθηροσκλήρωσης, παρά την επιμήκη διόγκωση, τα αγγεία έχουν την ικανότητα μιας δομικής αναδιάρθρωσης- remodeling (σημαντικός είναι εδώ ο ρόλος των καθεψινών κυστεϊνικών πρωτεασών), οπότε οι πλάκες μπορούν να εξελίσσονται χωρίς να στενεύουν τον αυλό [92]. Ωστόσο, καθώς οι βλάβες αρχίζουν να επιπλέκονται τότε μπορεί να αρχίσει να παρατηρείται στένωση.

Η στένωση του αυλού συνήθως δεν είναι συνέπεια μιας μεγάλης θρόμβωσης αλλά μάλλον προκαλείται από μικρότερα επεισόδια. Έτσι, για παράδειγμα, όταν οι βλάβες στο ενδοθήλιο προκαλούν πολύ περιορισμένη απογύμνωση της κάψας και σχηματισμό μικροθρόμβου μπορεί να μην προκαλούν κλινικές εκδηλώσεις, αλλά σιωπηλά να προάγουν την αύξηση της πλάκας, μέσω τοπικής παραγωγής θρομβίνης και PDGF, που διεγείρουν περαιτέρω τις λείες μυϊκές ίνες και τον σχηματισμό θεμέλιας ουσίας. Επομένως, ο δημιουργηθείς τοιχωματικός θρόμβος ενδέχεται κάποια στιγμή να ενσωματωθεί στην αθηροσκληρωτική πλάκα, όπου μετά από ινώδη μεταμόρφωση, θα οδηγήσει σε περαιτέρω αύξηση του μεγέθους της πλάκας. Η ινώδης αυτή υπερπλασία επάγεται από τον ιστικό παράγοντα.

Συνήθως, αυτή είναι η διαδικασία που οδηγεί σε στένωση. Μικρές στενώσεις συνήθως είναι ασυμπτωματικές αλλά ενδέχεται να λειτουργήσουν ως επιφάνειες θρομβογονικές, αν εξελκωθούν εκ νέου. Μεγάλες στενώσεις δημιουργούν συμπτώματα συνεπεία της μειωμένης άρδευσης του οργάνου. Όταν η στένωση αφορά στις στεφανιαίες αρτηρίες, η κλινική συνέπεια της στένωσης μεγάλου βαθμού είναι η ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Εξετάζοντας λοιπόν την αθηροσκληρωτική διαδικασία κατά στάδια, διαπιστώσαμε ότι η φλεγμονή προάγει την έναρξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, τον σχηματισμό λιπώδους γράμμωσης, την πρόοδο αυτού σε αθηρωματική πλάκα αλλά και την λέπτυνση της ινώδους κάψας, οπότε και την τάση για ρήξη της πλάκας. Τέλος, ενισχύει την θρομβογονικότητα του λιποεδικού πυρήνα της πλάκας.

1.2 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

1.2.1 Τρόφιμα, ομάδες τροφών και στεφανιαία νόσος

Η σχέση της διατροφής με τη στεφανιαία νόσο έχει μελετηθεί εντατικά εδώ και περίπου έναν αιώνα. Το 1908, ο Ignatowski προκάλεσε αθηροσκλήρωση σε ποντίκια, χορηγώντας τους δίαιτα πλούσια σε χοληστερόλη και κορεσμένο λίπος [93]. Η αθηρογόνος δράση κυρίως των κορεσμένων λιπών της διατροφής αποδείχτηκε και στον άνθρωπο, στις αρχές της δεκαετίας του ’50 [94]. Αν λοιπόν, στην αρχή, η μελέτη είχε στραφεί κύρια στην επίδραση των διαφορετικών λιπών της διατροφής στην στεφανιαία νόσο, τις δύο τελευταίες δεκαετίες, ο όγκος των πληροφοριών σχετικά με τα στοιχεία της διατροφής αυξήθηκε κι έτσι ο ορίζοντας διευρύνθηκε, με αποτέλεσμα οι ερευνητές να αναζητούν την ιδανική καρδιοπροστατευτική δίαιτα.

Προς τα παρόν ωστόσο, η επιστημονική κοινότητα δεν μπορεί να ισχυριστεί ότι διαθέτει την τέλεια καρδιοπροστατευτική δίαιτα [95]. Υπάρχουν πάντως ισχυρά τεκμήρια ότι ορισμένες τροφές δρουν ευεργετικά, συμπεριλαμβανομένων των λαχανικών, των ξηρών καρπών (καρυδιών) και των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων ενώ κάποιες άλλες όπως τα τρανς-λιπαρά οξέα και οι τροφές με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη ή φορτίο, δρουν ιδιαίτερα βλαπτικά. Αρκετές είναι οι ενδείξεις για την προστατευτική δράση της κατανάλωσης ιχθύος και της λήψης ω-3 λιπαρών οξέων, φυλλικού οξέος, πλήρων δημητριακών, βιταμίνης Ε, C και β-καροτίνης –μέσω των τροφών-, φρούτων και ινών, αλκοόλ ενώ η δράση της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης Ε και C, των κορεσμένων, πολυακόρεστων και ολικών λιπών, του α-λινολενικού οξέος, του γάλακτος και των αυγών χρήζει περαιτέρω διερεύνησης [96]. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τα λίπη και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, έχει διαπιστωθεί ότι:

- Τα τρανς λιπαρά οξέα φάνηκε ότι αυξάνουν την LDL και μειώνουν την HDL, ενώ επηρεάζουν δυσμενώς και την ισορροπία των προσταγλαδινών. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η κατανάλωση trans λιπαρών οξέων συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Η σχέση αυτή επιβεβαιώθηκε κα με έρευνες παρέμβασης [97].
- Ενώ για τα τρανς λιπαρά οξέα υπάρχουν σοβαρές τεκμηριώσεις για τον αθηρογόνο ρόλο τους, δεν έχει απολύτως αποσαφηνιστεί η επίδραση των κορεσμένων, πολυακόρεστων και ολικών λιπών στο καρδιαγγειακό σύστημα. Δεδομένα από την μελέτη των Επτά Χωρών είχαν δείξει σχέση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τα κορεσμένα λίπη αλλά μικρή με το ολικό λίπος [98]. Πάντως πρόσφατες έρευνες παρέμβασης δεν έδειξαν καρδιαγγειακή ωφέλεια από τον περιορισμό του ολικού λίπους ενώ η αντικατάσταση του κορεσμένου λίπους από υδατάνθρακες δεν είχε την αναμενόμενη ωφέλεια αφού μείωνε εξίσου την LDL και HDL χοληστερόλη και έτσι δεν τροποποιούσε τον λόγο αυτών [99,100]. Φαίνεται πάντως ότι τα κορεσμένα λίπη αυξάνουν ενώ τα πολυακόρεστα μειώνουν την LDL χοληστερόλη. Επιπλέον, και οι τρεις τάξεις λιπών (πολυακόρεστα, μονοακόρεστα, κορεσμένα) αυξάνουν την HDL χοληστερόλη, όταν αντικαθιστούν μέρος των υδατανθράκων της διατροφής ενώ η αύξηση του ολικού λίπους μειώνει τα τριγλυκερίδια [101].
- Τα ω-3 λιπαρά οξέα σχετίζονται με μείωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο μέσω μείωσης των καρδιακών αρρυθμιών, της τάσης για θρόμβωση, της μείωσης της φλεγμονής και βελτιώνοντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων σχετίζεται με πρωτογενή αλλά κυρίως με δευτερογενή πρόληψη στεφανιαίας νόσου. Λιγότερες είναι οι μελέτες με ω-3 προερχόμενα από φυτικές πηγές και από α-λινολενικό οξύ [102-104].
- Η κατανάλωση ξηρών καρπών, σε μεγάλες μελέτες, φάνηκε να σχετίζεται με μείωση των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου [105].

Όσον αφορά στους υδατάνθρακες έχουν διαπιστωθεί τα εξής:

Οι υδατάνθρακες και ειδικά τα δημητριακά, μπορούν να διακριθούν σε επεξεργασμένα και πλήρη. Τα πλήρη δημητριακά έχουν μεγαλύτερα ποσά απαραίτητων λιπαρών οξέων, φυτοχημικών και είναι πλούσια σε βιταμίνες και μέταλλα. Υπάρχουν αρκετές προοπτικές μελέτες αλλά και μελέτες οικολογικές που ανέδειξαν μια σχέση μεταξύ της πρόσληψης ινών και του κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Η σχέση αυτή μόνο εν μέρει μπορεί να εξηγηθεί από την αντιλιπιδαιμική δράση των φυτικών ινών. Μια πρόσφατη μετανάλυση, έδειξε ανεξάρτητη μείωση της στεφανιαίας νόσου κατά 27% σχετιζόμενη με την κατανάλωση πλήρων δημητριακών. Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες στηρίχτηκαν στον γλυκαιμικό δείκτη, αν και η χρήση του τελευταίου ως μέτρου της ταχύτητας ανόδου του σακχάρου πλάσματος (που θα επιφέρει και άνοδο της ινσουλίνης) μεταγευματικά, παραμένει αμφιλεγόμενη. Μελέτες παρέμβασης δεν κατάφεραν να αναδείξουν την ευεργετική επίδραση της χρήσης τροφών με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη στην στεφανιαία νόσο, όπως είχε διαφανεί από μεταβολικές μελέτες. Αν και διαφαίνεται μία σχέση μεταξύ υψηλού γλυκαιμικού δείκτη και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου όπως υψηλότερα τριγλυκερίδια και χαμηλότερη HDL χοληστερόλη, υπάρχει ενδεχόμενο η κάθε τροφή με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη να μην είναι εξίσου ωφέλιμη στο καρδιαγγειακό σύστημα. Στη συνέχεια εξετάστηκε το γλυκαιμικό φορτίο μιας τροφής, δηλαδή, το γινόμενο του γλυκαιμικού δείκτη μιας τροφής ή γεύματος επί το συνολικό ποσό των περιεχόμενων στο γεύμα υδατανθράκων. Αν και η χρήση τροφών, με μειωμένο γλυκαιμικό φορτίο βελτιώνει πιθανότατα την ινσουλινοευαισθησία, δεν έχει προς το παρόν καθιερωθεί, ως διατροφικό καρδιοπροστατευτικό μέτρο για τον γενικό πληθυσμό [106].

- Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, ιδίως πράσινων φυλλωδών λαχανικών, πλούσιων σε καροτενοειδή αλλά και διαλυτές ίνες, συνδυάζεται με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτό αναδείχτηκε εκτός των άλλων και από τη μελέτη *DASH* (dietary approach to stop hypertension trial), οπότε υπάρχει πλέον η σύσταση για κατανάλωση τουλάχιστον 5 μερίδων από ποικιλία φρούτων και λαχανικών καθημερινά [107-110].
- Όσον αφορά τα όσπρια (συμπεριλαμβανομένης της σόγιας), αν και φαίνεται να έχουν μια ευεργετική δράση, δεν υπάρχουν καταληκτικά συμπεράσματα για την άμεση επίδρασή τους στον καρδιαγγειακό κίνδυνο [111].

Όσον αφορά στα μικροθρεπτικά στοιχεία, έχουν διαπιστωθεί τα εξής:

1. Υπάρχει όγκος στοιχείων (προοπτικές μελέτες αλλά και έρευνες παρέμβασης) που δείχνουν ότι η αυξημένη πρόσληψη φυλλικού οξέος σχετίζεται με μείωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο αν και πρόσφατη μετανάλυση δεν έδειξε μείωση της ολικής θνησιμότητας παρά την μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης [112].
2. Ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ανάστροφη σχέση του μαγνησίου με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όμως τα αποτελέσματά τους πρέπει να επιβεβαιωθούν από μελέτες παρέμβασης.
3. Μελετάται ακόμα ο ρόλος των πολυφαινολών και άλλων φυτοχημικών και αντιοξειδωτικών των τροφών [113]. Τέλος, υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, περιορίζει τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο [114].

Άρα, το συμπέρασμα που εξάγεται από τις περισσότερες έρευνες όσον αφορά στην πρόληψη και περιορισμό της στεφανιαίας νόσου είναι ότι απαιτείται μια διατροφή: πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, πλήρη δημητριακά, ξηρούς καρπούς και όσπρια, ψάρι (κυρίως λιπαρό), γαλακτοκομικά προϊόντα με χαμηλά λιπαρά και έλαια. Δηλαδή, μια διατροφή που χαρακτηρίζεται από υψηλά πυκνότητα μικροθρεπτικών (κυρίως αντιοξειδωτικών βιταμινών), ινών, μέτρια ποσά πολυακόρεστων (συμπεριλαμβανομένων των ω-3 λιπαρών οξέων) ή/και μονοακόρεστων λιπών και όσο μεγαλύτερο περιορισμό των έτοιμων, τυποποιημένων φαγητών, πλούσιων σε κορεσμένα και ιδίως trans λιπαρά οξέα, απλά εξευγενισμένα σάκχαρα και υδατάνθρακες με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη και φορτίο.

Μπορεί επομένως κανείς να υποθέσει ότι αν αντί να τροποποιήσει τη διατροφή του ως προς ένα μόνο συστατικό, υιοθετήσει μια συνολικότερη αλλαγή τρόπου διατροφής (αλλά και εν γένει τρόπου ζωής, συνδυάζοντας άσκηση και διακοπή καπνίσματος), βασιζόμενος στα συμπεράσματα σε σχέση με τα ευεργετικά τρόφιμα, θα πρέπει να αναμένει πολύ μεγαλύτερα οφέλη.

1.2.2 Η υπεροχή των διατροφικών προτύπων

Με αυτό το σκεπτικό, πολλοί μελετητές στράφηκαν από τα μεμονωμένα τρόφιμα στις ομάδες τροφίμων και από τις ομάδες τροφίμων στα διαιτητικά πρότυπα. Η χρήση βέβαια, των ομάδων αντί των μεμονωμένων τροφίμων, δίδει ορισμένες επιπλέον απαντήσεις, αλλά ούτε αυτή μπορεί να υπερκεράσει το πρόβλημα των αλληλεπιδράσεων στο σύνθετο φαινόμενο της διατροφής. Έτσι, για παράδειγμα, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση πλήρων δημητριακών σχετίζεται θετικά με την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και ανάστροφα με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος. Όμως, σε μελέτες που αφορούν στον πληθυσμό, είναι εξαιρετικά δύσκολο να απομονώσουμε από όλο το διατροφικό φάσμα και να αποδώσουμε σε συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων, πρωτογενή και ανεξάρτητη επίδραση σε βιολογικές παραμέτρους ή νοσήματα. Η στατιστική μεθοδολογία παρέχει μεν βοηθήματα, ώστε να ληφθούν υπόψη οι τυχόν αλληλεπιδράσεις και να υπάρξει διόρθωση των αποτελεσμάτων ως προς αυτές. Ωστόσο, αν οι συσχετίσεις αυτές είναι πολύ ισχυρές, όπως στην περίπτωση του κόκκινου κρέατος και του σιδήρου, παρά την εφαρμογή αυτών των βοηθημάτων, δεν μπορεί κανείς να αποφανθεί οριστικά, για το ποια είναι η πρωτογενής συσχέτιση. Ενδεχομένως δε, να διαφύγει σε κάποιον η πιθανή συσχέτιση μιας ολόκληρης διατροφής με μία ορισμένη ασθένεια, όταν επιχειρεί να εντοπίσει τη δράση ενός μόνο συστατικού μιας διατροφής. Σ' αυτήν την περίπτωση, ακόμα και αν γίνει στατιστική διόρθωση, το κέρδος δεν θα είναι ιδιαίτερο. Επιπλέον, οι αναλύσεις μεμονωμένων τροφίμων συχνά αγνοούν τις δυνητικές αλληλεπιδράσεις διατροφής και κίνδυνου για το νόσημα που εξετάζεται. Ο περιορισμός που υπάρχει στην ανάλυση μεμονωμένων συστατικών και τροφίμων έχει αναδειχτεί και από το γεγονός ότι παρά την ύπαρξη ερευνών παρατήρησης σε μεγάλη κλίμακα για την ευνοϊκή επίδραση συγκεκριμένων συστατικών στη μείωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο (π.χ. αντιοξειδωτικές βιταμίνες), μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες δεν μπόρεσαν να αποδείξουν τα υποτιθέμενα οφέλη αυτών των συστατικών. Από την άλλη, μελέτες όπως η *DASH* αλλά και η *LYON Diet Heart study*, η οποία εξέταζε το ρόλο μιας συνολικής διατροφικής συμπεριφοράς, κοντά στο μεσογειακό πρότυπο επέτυχε να καταδείξει ισχυρά οφέλη από την τροποποίηση της διατροφικής συμπεριφοράς [108,115].

Καθώς κανείς δεν τρώει συστατικά αλλά τρόφιμα, μα κι ούτε μεμονωμένα τρόφιμα αλλά γεύματα από σύμπλεγμα τροφίμων -που ενδεχομένως αλληλεπιδρούν ή δρουν συνεργικά-, η εξέταση διατροφικών προτύπων έναντι μεμονωμένων τροφίμων μοιάζει να βρίσκεται εγγύτερα στην πραγματικότητα. Η χρήση των διατροφικών προτύπων δεν είναι κάτι καινοφανές, ωστόσο, μέχρι πρόσφατα δεν είχε λάβει προσοχή ανάλογη με αυτήν που δόθηκε στην ανάλυση τροφίμων ανά ομάδες ή με βάση τα συστατικά τους. Κατά την ανάλυση διατροφικών προτύπων έναντι μεμονωμένων τροφίμων, η συγγραμικότητα των συστατικών ή των τροφίμων μπορεί να αποδειχτεί επωφελής, αφού τα πρότυπα δομούνται στη βάση της συνήθους χρήσης τροφών. Επιπλέον, οι διατροφικές παρεμβάσεις μπορούν να διενεργηθούν ευκολότερα και να είναι αποτελεσματικότερες όταν εδράζονται σε μια καθολική τροποποίηση του διατροφικού μοντέλου (π.χ. απόρριψη του δυτικοποιημένης δίαιτας και υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής). Τα διατροφικά πρότυπα, τέλος, είναι χρήσιμα γιατί διατροφικές συστάσεις για τον γενικό πληθυσμό που βασίζονται σε αυτά, είναι ευκολότερο να μεταφραστούν σε δίαιτες για τον γενικό πληθυσμό [116,117].

Η δυσκολία που υπάρχει στην μελέτη των διατροφικών προτύπων σε σχέση με διάφορα νοσήματα, συνίσταται κυρίως στο γεγονός ότι τα πρώτα δεν μετρώνται άμεσα. Συνήθως, τα διατροφικά πρότυπα βασίζονται σε ανάλυση παραγόντων, μια πολυπαραγοντική ποσοτική μέθοδο, που χρησιμοποιεί στοιχεία προερχόμενα από ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης

τροφίμων ή ημερολόγια. Δίδεται, λοιπόν, μια βαθμολογία, βάσει της οποίας το άτομο τοποθετείται εγγύς ή μακριά από το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο. Αν και αυτή η μέθοδος φαίνεται ότι επηρεάζεται από υποκειμενικές αναλυτικές αποφάσεις, (καθώς ο αριθμός των παραγόντων βασίζεται συνήθως σε εμπειρικά δεδομένα) οι Hu, Willett και οι συνεργάτες κατόρθωσαν να δείξουν ότι μια τέτοια μέθοδος μπορεί να έχει ικανοποιητική επαναληψιμότητα και εγκυρότητα στον καθορισμό των μειζόνων διατροφικών προτύπων [118].

Κι άλλες ωστόσο, μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για την συσχέτιση διατροφικών παραγόντων με συγκεκριμένα νοσήματα, όπως η ανάλυση δέσμης (*cluster analysis*) σύμφωνα με την οποία, τα άτομα τοποθετούνται σε διαφορετικές ομάδες προτύπων και διαχωρίζονται σε έναν πολυδιάστατο χώρο σύμφωνα με τις εισαγόμενες μεταβλητές. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να οδηγήσει σε ομαδοποιήσεις, όπου η κάθε μία μπορεί να περιγραφεί και να διαφοροποιείται από τις υπόλοιπες αλλά και να σχετίζεται με άλλους δείκτες υγείας ή διατροφικής συμπεριφοράς. Ωστόσο, όπως και η ανάλυση παραγόντων, έτσι και η ανάλυση δέσμης εμπεριέχει ένα στοιχείο υποκειμενικότητας. Η ανάλυση παραγόντων και η ανάλυση δέσμης μπορεί να βοηθήσουν στην ταυτοποίηση των διατροφικών προτύπων σε έναν συγκεκριμένο πληθυσμό. Ωστόσο, τα διατροφικά αυτά πρότυπα, δεν συνιστούν υποχρεωτικά ιδανικές δίαιτες. Επιπλέον, υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την σταθερότητα του διατροφικού προτύπου από πληθυσμό σε πληθυσμό (Είναι για παράδειγμα η Μεσογειακή διατροφή, σταθερή ως πρότυπο στις λεπτομέρειές του ή παραλλάσσει αν μεταφερθούμε από την Ελλάδα στην Ισπανία ή στο Μαρόκο;) [118].

Μια τρίτη προσέγγιση είναι η χρήση δεικτών που αφορούν στην ποιότητα μιας διατροφής και βασίζονται σε διαιτητικές συστάσεις, όπως για παράδειγμα ο δείκτης υγιεινής διατροφής, ο οποίος συνδυάζει πολλές όψεις της διατροφής σε σχέση με τις συστάσεις μίας μόνο βαθμολογίας. Τα διατροφικά πρότυπα, καθώς φαίνεται, είναι απόρροια της πολιτισμού και της εθνικής κληρονομιάς κάθε τόπου και εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες όπως το φύλο, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση αλλά και πλείστους άλλους περιβαλλοντικούς όπως η διαθεσιμότητα μιας τροφής (κόστος, εποχή, παραγόμενη επί τόπου ή εισαγόμενη) η ευκολία παρασκευής της, οι διαφημίσεις, η ύπαρξη διατροφικής πολιτικής κ.λ.π. Αφού το διατροφικό πρότυπο συνδέεται με εθνικά, γεωγραφικά, πολιτισμικά στοιχεία, συμπεράσματα που απορρέουν από την αξιολόγησή του δεν θα πρέπει απλουστευτικά να μεταφέρονται σε άλλους πληθυσμούς, χωρίς προηγούμενη μελέτη των ιδιαιτεροτήτων του κάθε πληθυσμού. Εφόσον οι διατροφικές συνήθεις διαφέρουν από πληθυσμό σε πληθυσμό, αντιλαμβάνεται κανείς ότι αυτά τα πρότυπα δεν είναι εύκολα αναπαραγώγιμα.

Επομένως, η χρήση διατροφικών προτύπων μπορεί να βοηθήσει στην περαιτέρω κατανόηση μας σχετικά με το ρόλο της διατροφής σε χρόνια νοσήματα όπως είναι η στεφανιαία νόσος.

1.2.3 Διατροφικά πρότυπα και στεφανιαία νόσος

Πράγματι υπάρχουν αρκετά ισχυρά τεκμήρια για συσχέτιση ορισμένων διατροφικών προτύπων με την στεφανιαία νόσο [119]. Η ομάδα των Slattery και συνεργατών αλλά και των Hu, Willett, Rimm και συνεργατών από το τμήμα Επιδημιολογίας και διατροφής του Harvard, χρησιμοποιώντας ως όχημα τις μελέτες *Health Professionals follow up study (HPFS)* στους άνδρες και την *Nurses health study* στις γυναίκες συνέκρινε δύο διατροφικά πρότυπα. Το «δυτικό» πρότυπο με το «συνετό» (prudent) -όπως το αποκάλεσε- πρότυπο, χρησιμοποιώντας στοιχεία που προέρχονταν από ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, που αφορούσε σε 131 ξεχωριστά τρόφιμα και διενεργώντας ανάλυση παραγόντων. Η δυτική διατροφή χαρακτηριζόταν από υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένου κρέατος, εξευγενισμένων υδατανθράκων, γλυκών κι επιδορπίων, τηγανητές πατάτες και γαλακτοκομικά πλούσια σε λιπαρά. Από την άλλη η επονομαζόμενη συνετή δίαιτα χαρακτηριζόταν από υψηλότερη λήψη λαχανικών, φρούτων, οσπρίων, πλήρων δημητριακών, ψαριού, κοτόπουλου. Διαπίστωσαν ότι οι τα δύο διατροφικά αυτά πρότυπα προέβλεπαν τον κίνδυνο για στεφανιαία

νόσο, ανεξάρτητα από τη γνωστή ευεργετική ή βλαπτική δράση μεμονωμένων διατροφικών συστατικών. Η συνετή δίαιτα σχετιζόταν με μείωση της ολικής θνησιμότητας τόσο στον ανδρικό όσο και στον γυναικείο πληθυσμό, την μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα και ειδικά στεφανιαία νόσο, επιπλέον δε σχετιζόταν θετικά με τις συγκεντρώσεις φυλλικού οξέος και αρνητικά με τις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης. Η δυτική δίαιτα τώρα, σχετιζόταν με τα επίπεδα ινσουλίνης, την C αντιδρώσα πρωτεΐνη, την λεπτίνη, την E-σελεκτίνη, τα διακυτταρικά και αγγειακά μόρια προσκόλλησης sICAM-1 και sVCAM-1 και την ομοκυστεΐνη, δείκτες δηλαδή καρδιαγγειακής νόσου, παχυσαρκίας και φλεγμονής [120-122].

Τα δεδομένα αυτά είναι σε συμφωνία με δεδομένα που προέρχονται από μελέτες οικολογικές. Διακριτά διατροφικά πρότυπα αντανακλούν διαφορετικές διατροφικές παραδόσεις και συνδέονται με τον επιπολασμό των ποικίλων νοσημάτων σε διάφορες χώρες. Η Μεσογειακή διατροφή καθώς και διατροφικά ασιατικά πρότυπα έλκυσαν το ενδιαφέρον των μελετητών ως εναλλακτικά διατροφικά πρότυπα, στην καθιερωμένη στη Δύση διατροφή, κυρίως εξαιτίας των εξαιρετικά χαμηλών ποσοστών της στεφανιαίας νόσου στην Ελλάδα και την Ιαπωνία, όπως φάνηκε ήδη από την μελέτη του Keys, των Επτά Χωρών [98]. Σε σχέση με την τυπική Αμερικανική διατροφή, τα παραδοσιακά διατροφικά πρότυπα της Μεσογείου και Ασίας χαρακτηρίζονται από περισσότερα πλήρη δημητριακά, όσπρια, λαχανικά και φρούτα, ψάρι και λιγότερο κόκκινο κρέας, πλήρη γαλακτοκομικά και άλλα ζωικά προϊόντα. Επιπλέον, φαίνεται ότι υπάρχει αρκετή αλληλοεπικάλυψη ανάμεσα στη Μεσογειακή και στη συνετή δίαιτα. Παραλλαγή της Μεσογειακής διατροφής θεωρείται και η ινδο-μεσογειακή Διατροφή, που εκτιμήθηκε από την *Indo-Mediterranean Diet Heart Study*. Τέλος, ο Huijbregts και συνεργάτες πρότειναν επίσης, έναν διατροφικό δείκτη για την ταυτοποίηση μιας «υγιεινής διατροφής» βασισμένης στις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για πρόληψη των χρόνιων νοσημάτων και διαπίστωσαν ότι και αυτός ο δείκτης σχετιζόταν με μείωση της συνολικής θνησιμότητας στην μελέτη των Επτά Χωρών. Αυτά είναι τα κύρια διατροφικά πρότυπα που έχουν εξεταστεί ως προς το ρόλο τους στην στεφανιαία νόσο [123].

1.2.4 Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο και στεφανιαία νόσος

Αν και διαφορετικές περιοχές στην λεκάνη της Μεσογείου, έχουν η κάθε μία την ιδιαίτερη της διατροφή, δικαιούται κανείς να θεωρήσει πως όλες αυτές οι ποικιλίες συνιστούν μία οντότητα, την Μεσογειακή διατροφή [124]. Το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο δεν αντικατοπτρίζει τόσο τις διατροφικές συνήθειες των σύγχρονων μεσογειακών λαών, αλλά περισσότερο την διατροφή που ήταν διαδεδομένη στους τόπους αυτούς προηγούμενες δεκαετίες, όπως αυτή του ’50 και του ’60.

Η Μεσογειακή διατροφή έχει συνδεθεί με μείωση τόσο του κινδύνου για καρδιαγγειακά

Η Μεσογειακή λοιπόν, διατροφή χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου (από το οποίο, στην Ελλάδα προέρχεται > 40% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης ενώ στην Ιταλία γύρω στο 30%), υψηλό λόγο μονοακόρεστων προς κορεσμένα λίπη (>2), κατανάλωση μεγάλης ποσότητας φρούτων, λαχανικών, από κατανάλωση οσπρίων και πλήρων δημητριακών ενώ η κατανάλωση κόκκινου κρέατος είναι περιορισμένη, σε αυτό το διατροφικό πρότυπο. Η Μεσογειακή διατροφή, χαρακτηρίζεται επίσης και μέτρια ποσότητα κατανάλωσης αλκοόλης, κυρίως υπό τη μορφή οίνου.

νοσήματα όσο και με μείωση του καρκίνου. Από τότε που η *Lyon Heart Study* έδειξε τα ευεργετικά αποτελέσματα της Μεσογειακής διατροφής στην καρδιοπροστασία, πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση της στο καρδιαγγειακό σύστημα αλλά και στους

καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου [115, 125-127]. Πρόσφατη μετανάλυση που δημοσιεύτηκε στην έγκριτη British Journal of Medicine (BMJ) έδειξε ότι η προσήλωση στο Μεσογειακό πρότυπο συνδέεται με σημαντική μείωση της ολικής θνησιμότητας κατά 9% και της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά κατά 9%) επίσης [128]. Από μελέτες προερχόμενες από την Ελλάδα, η ομάδα των Τριχοπούλου και συνεργατών διαπίστωσε σε μελέτη που διεξήγαγε σε 22.043 ενήλικα άτομα από την Ελλάδα, ότι η προσήλωση στη Μεσογειακή διατροφή συνδέεται με σημαντική μείωση της συνολικής θνησιμότητας [129]. Η ομάδα των Πίτσαβου, Παναγιωτάκου και συνεργατών, με τη μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ» σε δείγμα 3042 ατόμων, έδειξε ότι η Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με ευνοϊκό προφίλ διαφόρων παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο [130-132]. Παρότι υπάρχουν αρκετά στοιχεία για τον καρδιοπροστατευτικό ρόλο της Μεσογειακής διατροφής, ότι δηλαδή μειώνει τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (πρωτογενής πρόληψη) αλλά και τα καρδιαγγειακά συμβάματα και σχετιζόμενη με αυτά θνησιμότητα (δευτερογενής πρόληψη), δεν είναι απολύτως διευκρινισμένοι όλοι οι μηχανισμοί που εξηγούν τον ρόλο αυτό. Οι ενδεχόμενοι μηχανισμοί που μπορούν να ερμηνεύσουν την αθηροπροστατευτική δράση της Μεσογειακής διατροφής, θα αποτελέσουν μέρος του αντικειμένου αυτού του πονήματος.

1.3 Η ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Υπολογίζεται ότι περίπου 17 εκατομμύρια άνθρωποι τον χρόνο, πεθαίνουν παγκοσμίως, από καρδιαγγειακά νοσήματα, κυρίως εμφράγματα και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Παρόλο, που τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν λοιπόν, την πρώτη αιτία θανάτου, κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες και παρά την πρόοδο των γνώσεών μας, στον τομέα της παθολογικής φυσιολογίας της αθηροσκλήρωσης, η συσχέτιση συγκεκριμένων παραγόντων με την στεφανιαία νόσο, ουσιαστικά καθιερώνεται μόλις με την μελέτη *Framingham Heart Study*. Μέσω αυτής της μελέτης, εισάγεται στο λεξιλόγιο της καρδιολογίας και της επιδημιολογίας ο όρος «παράγοντας κινδύνου», όταν το 1961 ο Kannel και οι συνεργάτες του, πρωτοπεριγράφουν τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Αν και σε ένα πρώτο επίπεδο, ο παράγοντας κινδύνου αναφέρεται σε κάθε παράμετρο που μπορεί να προβλέψει μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα, στην πραγματικότητα και σε αντιδιαστολή με τον δείκτη κινδύνου (risk marker), ο παράγοντας κινδύνου (risk factor) είναι αυτός που όταν τροποποιηθεί, τροποποιείται αντιστοίχως και η πιθανότητα για το σύμβαμα [133].

Οι παράγοντες κινδύνου μπορούν να ταξινομηθούν με διαφόρους τρόπους. Έτσι, μπορούν να διακριθούν σε προδιαθεσικούς παράγοντες (π.χ. ηλικία, φύλο, οικογενειακό ιστορικό, γονίδια), παράγοντες που σχετίζονται με τροποποιήσιμες συμπεριφορές (π.χ. κάπνισμα, αθηρογόνος διατροφή, πρόσληψη αλκοόλ, φυσική δραστηριότητα), μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου (π.χ. δυσλιπιδαιμίες, υπέρταση, παχυσαρκία, διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο) και καρδιαγγειακούς δείκτες (π.χ. μικροαλβουμινουρία, αριστερά υπερτροφία, κ.λ.π.) Ο συνήθης διαχωρισμός τους, τον οποίο θα ακολουθήσουμε και εμείς, είναι σε **κλασικούς παράγοντες κινδύνου** και σε **νεότερους.** Ανάμεσα σε αυτούς τους παράγοντες υπάρχουν κάποιοι που δεν τροποποιούνται (π.χ. φύλο, ηλικία) αλλά και άλλοι που δύναται να τροποποιηθούν (δυσλιπιδαιμία, υπέρταση κ.ά). Υπάρχει ένα μεγάλο ενδιαφέρον, σχετικά με τις μεθόδους που πρέπει να υιοθετηθούν ώστε οι τροποποιήσιμοι παράγοντες, όντως να μεταβληθούν. Ένας σημαντικός τρόπος παρέμβασης είναι η διατροφή. Κι αυτό, θα εξεταστεί ευθύς αμέσως: η σχέση της διατροφής με τους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, κυρίως δε με τους νεότερους (που δεν είναι τόσο ενδελεχώς μελετημένοι όσο οι πρώτοι) και η δυνατότητα τροποποίησης αυτών.

1.3.1 Κλασικοί παράγοντες κινδύνου

1.3.1.1 Δυσλιπιδαιμία

Σύμφωνα με το επικρατές μοντέλο αθηρογένεσης, τρεις παράμετροι συντελούν σε αυτήν: διαταραχές των λιπιδίων, φλεγμονή και θρόμβωση. Αν και δεν αναγνωρίζεται από όλους ότι οι διαταραχές των λιπιδίων αποτελούν τον κύριο βλαπτικό παράγοντα για αθηροσκλήρωση (κυρίως οι λιποπρωτεΐνες που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη Β, η LDL και η οξειδωμένη LDL χοληστερόλη), υπάρχει ομοφωνία ότι η δυσλιπιδαιμία/υπερλιπιδαιμία παριστά σημαντικότατο και μάλιστα τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου [134]. Οι επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες αποκάλυψαν, αρχικά, την σχέση της ολικής χοληστερόλης με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Ωστόσο, τώρα πλέον, υπάρχει ένας αξιοσημείωτος όγκος πληροφοριών σχετικά με την κατανομή και προγνωστική αξία και άλλων λιπιδίων του αίματος και λιποπρωτεϊνών στην στεφανιαία νόσο [135-137].

Τα λιπίδια σχετίζονται με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τροποποιούνται από αυτούς [138,139]. Η μελέτη *Framingham,* πρώτη ανακοίνωσε ότι η διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη, τα επίπεδα της αρτηριακής πιέσεως και το κάπνισμα μπορούν

να τροποποιήσουν την επίδραση της χοληστερόλης στον στεφανιαίο κίνδυνο. Επιπρόσθετα, κοινωνικοοικονομικές μελέτες προτείνουν μία ανάστροφη συσχέτιση μεταξύ της κοινωνικής κατάστασης και του ύψους των διαφόρων λιπιδίων αίματος [140]. Είναι επίσης, γνωστό πως η ηλικία είναι ένας παράγοντας που σχετίζεται καλώς με τα επίπεδα λιπιδίων αίματος.

Τα πιο πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα, όσον αφορά τα λιπίδια, στον Ελληνικό πληθυσμό προέρχονται από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ [141]

Από αυτή τη μελέτη σε δείγμα αντιπροσωπευτικό για τον Ελληνικό ενήλικο πληθυσμό διαπιστώθηκε ότι το 46% των ανδρών και 40% των γυναικών είχαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης άνω των 200 mg/dl. 21% των ανδρών και 7% των γυναικών είχαν επίπεδα HDL – χοληστερόλης κάτω των 35 mg/dl. 28% των ανδρών και 13% των γυναικών είχαν επίπεδα τριγλυκεριδίων άνω των 150 mg/dl. 15% των ανδρών και 12% των γυναικών είχαν επίπεδα LDL χοληστερόλης > 160 mg/dl ενώ 52% των ανδρών και 48% των γυναικών είχαν LDL > 130 mg/dl. Από εκείνους που ενήμεροι ότι τα λιπίδια του αίματος τους ήταν παθολογικά, 36% των αδρών και 33% των γυναικών ακολουθούσαν διαιτητική αγωγή, 31% των ανδρών και 20% των γυναικών βρίσκονταν υπό φαρμακευτική αγωγή (κυρίως με στατίνες) ενώ οι υπόλοιποι δεν λάμβαναν ουδεμία αγωγή. Τα ευρήματά αυτά είναι ελαφρώς διαφορετικά από αυτά που αναφέρει η Μελέτη Εθνικής Υγείας και Διατροφικής Εξέτασης (NHANES) III, όπου το 52% των μη ισπανόφωνων λευκών ενήλικων ανδρών και το 49% των γυναικών στις Η.Π.Α. είχαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης άνω των 200 mg/dl, ενώ το 18% των ανδρών και το 20% των γυναικών είχαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης άνω των 240 mg/dl[142].

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων, οι διαταραχές των λιπιδίων οδηγούν σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι η τοξική δράση της LDL στο ενδοθήλιο, η παγίδευση των λιπιδίων υπενδοθηλιακά και ο σχηματισμός αθηρώματος, αλλά και η συμμετοχή τους στη φλεγμονή [143,144].

Η τροποποιημένη LDL, ως γνωστό φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα, τα οποία μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, στα πρώτα στάδια εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης. Ωστόσο, η τροποποιημένη LDL προκαλεί επιπλέον, χημειοτακτισμό μονοκυττάρων και ρυθμίζει προς τα πάνω την έκφραση των γονιδίων των σχετικών με τον παράγοντα διέγερσης αποικίας μακροφάγων MCSF και την χυμειοελκτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων 1 MCP-1. Αλλά και οι φλεγμονώδεις παράγοντες όπως ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων TNF-a, η ιντερλευκίνη 1,και ο παράγοντας διέγερσης αποικίας μακροφάγων, αυξάνουν με τη σειρά τους την σύνδεση της LDL στο ενδοθήλιο και στα λεία μυϊκά κύτταρα. και την μεταγραφή του γονιδίου του υποδοχέα της LDKL. Οπότε ένας φαύλος κύκλος φλεγμονής, τροποποίησης λιποπρωτεϊνών και περαιτέρω φλεγμονής διατηρείται στην αρτηρία με την παρουσία αυτών των λιπιδίων. Και άλλα λιπίδια έχουν ενδεχομένως ανάλογη δράση. Ανακαλύφθηκαν υποδοχείς στα μακροφάγα και για απο-Ε που προέρχεται από την VDLD (άπο-Β480). Και αυτά τα μόρια μπορούν, πιθανότατα να υποστούν οξείδωση όπως η LDL. Από την άλλη, η HDL έχει προστατευτική δράση, αφού μπορεί να μεταφέρει αντιοξειδωτικά ένζυμα, όπως η ακετυλυδρολάση και η απαοξονάση του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων PAF, τα οποία είναι σε θέση να διασπάσουν τα οξειδωμένα λίπη και να εξουδετερώσουν τις προφλεγμονώδεις δράσεις.

LDL χοληστερόλη: Σύμφωνα με αρκετές έρευνες παρατήρησης και κλινικές έρευνες, επίπεδα LDL χοληστερόλης άνω των 160 mg/dl έχουν μία σημαντική συνεισφορά στην ανάπτυξη και εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου. [134] Στη μελέτη NHANES III το 22% των ανδρών and 17% των γυναικών είχαν επίπεδα LDL χοληστερόλης άνω των 160 mg/dl. % [142]. Πλέον, τα κριτήρια έναρξης και οι θεραπευτικοί στόχοι για διαιτητική και φαρμακευτική αγωγή βασίζονται όχι στην ολική χοληστερόλη, αλλά στα επίπεδα LDL χοληστερόλης, σε συνάρτηση με τον αριθμό προϋπαρχόντων παραγόντων κινδύνου και το ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

Παρόλο που η μείωση της LDL χοληστερόλης μέσω διατροφικής παρέμβασης, δεν έδειξε σαφή μείωση του στεφανιαίου κινδύνου, είναι εύλογο να επιμένει κανείς στην τακτική της μείωσης της πρώτης μέσω της διατροφής, έχοντας υπόψη του τα οφέλη της υπολιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής. Παράγοντες που είναι γνωστό ότι αυξάνουν την LDL χοληστερόλη είναι τα κορεσμένα και τα trans λιπαρά οξέα και το αυξημένο σωματικό βάρος. [145,146] όσον αφορά την χοληστερόλη που προσλαμβάνεται από τις τροφές, αν η ενεργειακή πρόσληψη είναι περιορισμένη, ενδεχομένως να μην επηρεάζει την LDL χοληστερόλη, όπως αρχικά πιστευόταν

[147]. Ακόμα, μελέτες έδειξαν ότι η αύξηση της πρόσληψης του ποσοστού πολυακόρεστου ή της αντικατάστασης των κορεσμένων λιπών από υδατάνθρακες είναι στρατηγικές που μειώνουν την LDL [148,149]. Έτσι, οι συστάσεις προς τον γενικό πληθυσμό είναι η πρόσληψη των κορεσμένων λιπαρών οξέων να μην ξεπερνά το 10% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Όσον αφορά στη λήψη μονοακόρεστων λιπών, δεν αυξάνει την συγκέντρωση της LDL στο πλάσμα.

Η μείωση της LDL που συνεπάγεται η υιοθέτηση μιας διατροφής χαμηλής σε λιπαρά και χοληστερόλη κυμαίνεται από 5% ως 10%. Η επίδραση της δίαιτας, προσεγγίζει το μέγιστο των δυνατοτήτων της περίπου σε 3-4 εβδομάδες. Άλλα μέτρα που μειώνουν την LDL χοληστερόλη είναι η απώλεια βάρους και η χρήση τροφών με στερόλες/στανόλες (κυρίως η β-γλυκάνη, συστατικό του πίτουρου βρώμης), η σόγια αλλά και οι ξηροί καρποί, για παράδειγμα τα καρύδια, όπως έδειξε και πρόσφατη μετανάλυση [150,151]. Μια διατροφή που συνδυάζει τα παραπάνω, έδειξε να μειώνει την LDL χοληστερόλη κατά 28%, εξίσου αποτελεσματικά με τη χρήση της λοβαστατίνης σε δόση 10mg/d ημερησίως.

HDL χοληστερόλη*:* Πλήθος επιστημονικών δεδομένων υποδεικνύουν ότι η HDL χοληστερόλη διαδραματίζει συγκεκριμένο ρόλο στην ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου. Η μελέτη NHANES III ανέφερε ότι 18% των ανδρών και 6% των γυναικών είχαν επίπεδα HDL χοληστερόλης κάτω των 35 mg/dl [142]. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της «ΑΤΤΙΚΗ», στον ελληνικό πληθυσμό [141]. Οι έρευνες υποδεικνύουν ότι ακόμα και για αυτούς με φυσιολογικά επίπεδα ολικής χοληστερόλης, ο κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι υψηλός όταν η HDL χοληστερόλη είναι χαμηλή. Παρά πάντως την ανεξάρτητη σχέση HDL-στεφανιαίας νόσου, είναι αμφίβολο αν η αύξηση της πρώτης, με διατροφικά μέσα, οδηγεί πράγματι σε μείωση του κινδύνου. Υπάρχουν δύο είδη διατροφικών παρεμβάσεων που μπορούν να επιδράσουν στα επίπεδα HDL: τα διατροφικά λίπη (τα οποία πρέπει να εξετάσουμε σε συνάρτηση με την επίδρασή τους στην LDL) και οι παρεμβάσεις εκείνες, που διαφοροποιούν ταυτόχρονα και τα τριγλυκερίδια (δηλαδή, που αναφέρονται στην δυσλιπιδαιμία του τύπου που παρατηρείται στο διαβήτη, την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο και χαρακτηρίζεται από υψηλά τριγλυκερίδια και χαμηλή HDL).[152,153] Μια ανασκόπηση 60 μελετών, έδειξε ότι η αντικατάσταση του ποσού κορεσμένων λιπαρών οξέων από ισοθερμιδική ποσότητα υδατανθράκων, δεν μετέβαλε το λόγο LDL ή ολικής προς HDL χοληστερόλη [100]. Ο λόγος αυτός βελτιωνόταν αν ποσό κορεσμένων αντικαθιστούταν από ανάλογο ποσό πολυακόρεστων λιπών. Οι δίαιτες τώρα, χαμηλής πρόσληψης υδατανθράκων, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα αυξάνουν την HDL, ενώ δεν έχουν επίδραση στην LDL[154-156]. Η προσθήκη τέλος καρυδιών σε μια διατροφή με χαμηλά λιπαρά βελτίωσε τον λόγο HDL προς ολική χοληστερόλη [157].

Τριγλυκερίδια: Οι εμπειρογνώμονες της ATP III πρότειναν ως όριο τα 150 mg/dl, πάνω από τα οποίο τα τριγλυκερίδια ορίζονται ως παθολογικά. Πριν λίγα χρόνια, μία μεγάλη μετανάλυση έδειξε ότι η παθολογική άνοδος των τριγλυκεριδίων σχετιζόταν ανεξάρτητα με αυξημένο στεφανιαίο κίνδυνο σε άνδρες και γυναίκες, ωστόσο η σχέση αυτή δεν ήταν ιδιαίτερα ισχυρή [158]. Στην μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, σχεδόν ένα τρίτο των ανδρών και μόνο το 13% των γυναικών είχε επίπεδα τριγλυκεριδίων άνω των 150 mg/dl [141]. Η υπερτριγλυκεριδαιμία, όπως προαναφέρθηκε συνιστά συχνά συνιστώσα ενός τύπου δυσλιπιδαιμίας που απαντάται στην παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο και τον διαβήτη. Λοιπές συνιστώσες αυτού του τύπου δυσλιπιδαιμίας είναι η μειωμένη HDL, και η αυξημένη LDŁ, κυρίως η μικρή πυκνή, που είναι και η πλέον αθηρογόνος.

Η απώλεια βάρους είναι το κύριο μέτρο για την αντιμετώπιση αυτού του είδους της δυσλιπιδαιμίας. Αλλά φαίνεται ότι πέραν από την ποσότητα της τροφής, σημαντικό ρόλο παίζει και η σύνθεσή της σε μακροθρεπτικά. Ο βασικός παράγοντας που καθορίζει αυτήν τη δυσλιπιδαιμία είναι οι υδατάνθρακες. Φαίνεται ότι δίαιτες που βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, διορθώνουν, τουλάχιστον σε ένα βαθμό, και αυτού του είδους την δυσλιπιδαιμία.

[159,160] Τέτοιες διατροφικές προσεγγίσεις συζητούνται εκτενώς στο κεφάλαιο της αντίστασης στην ινσουλίνη.

1.3.1.2. Υπέρταση

Η υπέρταση είναι ένας ακόμα τεκμηριωμένος, κλασικός πλέον παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο αλλά και για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η υπέρταση ορίζεται ως πίεση ίση ή μεγαλύτερη από 140mmHg/90mmH, ενώ ανάλογα με το ύψος της κατατάσσεται σε τρία στάδια. Η μείωση λοιπόν, της υπέρτασης αποτελεί στρατηγική πρώτης αιχμής στον περιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ η παρέμβαση γίνεται πιο επιθετική σε άτομα που φέρουν και άλλο παράγοντα κινδύνου (είναι για παράδειγμα διαβητικά). Στο πλαίσιο της αύξησης της στόχευσης αυτού του παράγοντα κινδύνου, τα άτομα που προηγουμένως χαρακτηρίζονταν από πιέσεις στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, με πίεση δηλαδή 120-139mmHg/ 80-89mmHg, τώρα εμπίπτουν στην κατηγορία της προϋπέρτασης, που αν και δεν έχει τον ίδιο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο με τα υπερτασικά άτομα, εντούτοις βρίσκεται σε δυσμενέστερη θέση από άτομα με πιο χαμηλές πιέσεις [161]. Η υπέρταση σχετίζεται όχι μόνο με στεφανιαία νόσο αλλά και με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Έτσι, η συνύπαρξη υπέρτασης και διαβήτη γίνεται όλο και συχνότερη, ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη χαρακτηρίζει πολλά υπερτασικά άτομα. Επιπλέον, τα υπερτασικά άτομα (αλλά ακόμα και τα υπερτασικά) παρουσιάζουν αυξημένους δείκτες φλεγμονής, έτσι που τώρα και η υπέρταση να περιλαμβάνεται στον κατάλογο των νοσημάτων ήπιας φλεγμονώδους φύσης [162,163]. Οι μηχανισμοί που συνδέουν την υπέρταση με τη στεφανιαία νόσο περιλαμβάνουν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μέσω αδρενεργικής διέγερσης και λειτουργίας του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης αλλά ενδεχομένως, και μέσω της συνυπάρχουσας φλεγμονής ή παχυσαρκίας ή αντίστασης στην ινσουλίνη.

Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για την μείωση των επιπέδων πιέσεως περιλαμβάνουν την μείωση του βάρους και το μετριασμό της λήψης αλκοόλ. Πολυάριθμες κλινικές μελέτες πιστοποίησαν μια σημαντική σχέση της υπέρτασης με την παχυσαρκία. Μάλιστα, φαίνεται ότι για κάθε απώλεια κιλού, μπορεί κανείς να αναμένει μείωση 1 mmHg στη συστολική και διαστολική του πίεση. [164] Εδώ και χρόνια μελετάται και ο ρόλος του άλατος στην υπέρταση, που από ορισμένους θεωρείται ακόμα και αιτιολογικός. Πλήθος μελετών παρατήρησης αλλά και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η αυξημένη πρόσληψη άλατος μπορεί να σχετίζεται με υπέρταση. Μεταναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μείωση του προσλαμβανόμενου άλατος κατά 1,8 g/d μπορεί να επιφέρει μειώσεις στην συστολική και διαστολική πίεση κατά 4mmHg και 2mmHg αντίστοιχα, και μικρότερες σε νορμοτασικά άτομα[165]. Εδώ, πρέπει να διευκρινιστεί ότι υπάρχουν πιθανότατα δύο πληθυσμοί, γενετικά αφοριζόμενοι, αυτοί που «απαντούν στο αλάτι» (και χαρακτηρίζονται ως ογκοεξαρτώμενοι) κι αυτοί που δεν απαντούν. Μεγαλύτερες μειώσεις επιτεύχθηκαν με μεγαλύτερο ακόμα περιορισμό άλατος (όπως αυτόν που συνέστησε η *DASH*). Όσον αφορά στη λήψη αλκοόλ, φάνηκε με αρκετά δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από μελέτες παρατήρησης ότι, οι βαρείς πότες είχαν αυξημένες πιθανότητες για εμφάνιση υπέρτασης. [166] Τα αντίστοιχα ευρήματα κλινικών μελετών δεν ήταν το ίδιο σαφή. Επίσης, η κατανάλωση καφέ σε μεγάλες ποσότητες σχετίζεται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, δυσκαμψία του αγγείου και οξεία άνοδο των επιπέδων πίεσης. Ευεργετική φάνηκε να είναι και η επίδραση του καλίου στα επίπεδα της πίεσης, καθώς και του μαγνησίου (το τελευταίο, όχι τόσο επαρκώς τεκμηριωμένο). Λόγω της αφθονίας αυτών των μετάλλων στα τρόφιμα, συστήνεται η λήψη τους μέσω της τροφής και όχι μέσω συμπληρωμάτων [167] Τελευταία συζητείται ο ρόλος των πολυφαινολών (π.χ της μαύρης σοκολάτας) στην αρτηριακή πίεση[168]. Εκτός, όμως, από την επίδραση αυτών των μεμονωμένων συστατικών, διερευνήθηκε και ο ρόλος ορισμένων διατροφικών προτύπων σε σχέση με την υπέρταση. Η μελέτη DASH, ήταν μια κλινική μελέτη που ήθελε να αναδείξει ενδεχόμενα οφέλη από την υιοθέτηση ενός διατροφικού μοντέλου, χωρίς φαρμακολογική παρέμβαση [169]. Σε σχέση με την κλασική διατροφική πυραμίδα της Αμερικάνικής Διαιτολογικής Εταιρείας, η DASH δίαιτα εμπεριείχε σε

μεγαλύτερη αναλογία φρούτα, λαχανικά, ίνες και βασιζόταν σε χαμηλή πρόσληψη άλατος. Αυτή η μελέτη κατάφερε πράγματι να αναδείξει ότι η υιοθέτηση της εν λόγω δίαιτας, συντέλεσε στη μείωση των επιπέδων της πίεσης. Μελέτες όπως η *PREMIER* έδειξαν ότι μια προσέγγιση που περιλαμβάνει περιορισμό του άλατος (<6 g/ημερησίως), μετριασμό του αλκοόλ, απώλεια βάρους -σε περίπτωση παχυσαρκίας-, άσκηση και υιοθέτηση της διατροφής DASH, μπορεί να μειώσει κατά 10 ως 15 mm Hg τα επίπεδα αρτηριακής πιέσεως [170]. Πάντως εκτός από την διατροφή *DASH* και η Μεσογειακή διατροφή φάνηκε να μειώνει τα επίπεδα αρτηριακής πιέσεως. Αυτό φάνηκε και από την μελέτη ΑΤΤΙΚΗ αλλά και στα ευρήματα της Ελληνικής Ευρωπαϊκής Προοπτικής Έρευνας για τον καρκίνο και την διατροφή (*EPIC)* για τον ελληνικό πληθυσμό [171,172].

1.3.1.3 Κάπνισμα

Το κάπνισμα παραμένει ο σημαντικότερος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκλήρωση, στεφανιαία νόσο αλλά και εν γένει για τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Πέραν από τις οξείες επιδράσεις του καπνίσματος στον αγγειακό τόνο, οι μακροχρόνιες επιδράσεις του καπνού στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, φαίνεται ότι πραγματοποιούνται κυρίως μέσω ελευθέρων ριζών, που από τη μία συμβάλλουν στην οξείδωση της LDL χοληστερόλης και από την άλλη επιδρούν στη βιοσυνθετική οδό του μονοξείδιου του αζώτου, με αποτέλεσμα την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Επιπλέον, το κάπνισμα φαίνεται ότι προάγει μια προφλεγμονώδη και προθρομβωτική κατάσταση στις αρτηρίες και έχει συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης, ινωδογόνου, ομοκυστεΐνης, και του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης ICAM-1. Ακόμα, ευνοεί τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, την προσκόλληση μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και προκαλεί ανεπιθύμητες μεταβολές στα επίπεδα ινωδολυτικών και αντιθρομβωτικών παραγόντων, όπως στον ιστικό ενεργοποιητή πλασμινογόνου (tPA) και στον αναστολέα του παράγοντα της ιστικής οδού (TPFI). Τέλος, η αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη έχει τελευταίως συνδεθεί με το κάπνισμα και ενδεχομένως παριστά έναν ακόμα παθοφυσιολογικό μηχανισμό που συνδέει το τελευταίο με την αθηροσκλήρωση.

Στις αναπτυγμένες χώρες, το κάπνισμα θεωρείται ως πρώτιστη αποτρέψιμη αιτία θανάτου (εξαιτίας κυρίως των χρόνιων καρδιαγγειακών νοσημάτων, διάφορων μορφών καρκίνου και των χρόνιων αναπνευστικών παθήσεων που προκαλεί). Πέραν του εμφράγματος του μυοκαρδίου, το κάπνισμα έχει συσχετιστεί με όλο σχεδόν το φάσμα των καρδιαγγειακών νοσημάτων π.χ. ισχαιμικό αλλά πρόσφατα και με αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιφνίδιο θάνατο, αορτικό ανεύρυσμα, περιφερική αγγειακή νόσο. Επιπλέον, η συνέχιση του καπνίσματος σχετίζεται με περαιτέρω επιδείνωση της στεφανιαίας νόσου και με επέλευση και άλλου συμβάματος. Το κάπνισμα δρα επίσης, συνεργικά με την λήψη αντισυλληπτικών από του στόματος χαπιών στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου [173].

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας 4,9 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως σχετίζονται με το κάπνισμα ενώ μέχρι το 2020 αναμένεται ο αριθμός αυτός να διπλασιαστεί [174]. Στις Η.Π.Α. οι σχετιζόμενοι με κάπνισμα θάνατοι ανέρχονται σε 400.000 ετησίως κι από αυτούς ένα 35-40% οφείλεται σε ισχαιμία μυοκαρδίου ενώ το ποσοστό των καπνιστών διατηρείται σταθερό (περί το 25%) και αφορά περισσότερο άτομα χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. Από την άλλη, (στοιχεία του πίνακα του WHO) η Ελλάδα παρουσιάζει από τους υψηλότερους επιπολασμούς καπνίσματος στην Ευρώπη. Στους άνδρες, το κάπνισμα επιπολάζει στο 53, 5%, ποσοστό που υπερβαίνουν χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης (Αρμενία 67%, Γεωργία 61%) και της Βαλτικής (Εσθονία 57%). Στις γυναίκες ο επιπολασμός του καπνίσματος (33, 6%) μας κατατάσσει στην 3η θέση πίσω από τη Μεγάλη Βρετανία (34,4%) και τη Γαλλία (33, 9%). Στην Ελλάδα, σε σύνολο 10.970.000 ατόμων (απογραφή 2001) σημειώθηκαν 16.285 θάνατοι από ολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Οι πρώτες έρευνες που συσχέτιζαν ισχυρά το κάπνισμα με την στεφανιαία νόσο, πραγματοποιήθηκαν στις αρχές του 50 [175]. Ακολούθησε μια σειρά προοπτικών ερευνών που τεκμηρίωσαν πέραν αμφιβολίας, την ισχυρά θετική συσχέτιση καπνίσματος και στεφανιαίας

νόσου [176-178]. Έτσι, σύμφωνα με αυτές τις έρευνες, οι καπνιστές 20 και πλέον τσιγάρων ημερησίως, συγκρινόμενοι με τους μη καπνιστές έχουν 2 με 3 φορές μεγαλύτερα ποσοστά στεφανιαίας νόσου. Η επίδραση του καπνού φάνηκε ότι είναι δοσοεξαρτώμενη. Ακόμα και το κάπνισμα λίγων μόνο τσιγάρων φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο για αθηροσκλήρωση.

Η Copenhagen City Heart Study, που παρακολούθησε 12.149 άνδρες και γυναίκες επί 22 χρόνια, έδειξε ότι ακόμα και το «ελαφρύ» κάπνισμα (1-4 τσιγάρα ημερησίως) επιτείνει τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου και την ολική θνησιμότητα, ακόμα και σε εκείνους τους καπνιστές που αναφέρουν «ότι δεν κατεβάζουν τον καπνό». Στις γυναίκες, το κάπνισμα 1-4 τσιγάρων ημερησίως συνδέεται με διπλάσιο κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας σε σχέση με τις μη καπνίστριες ενώ κάπνισμα πλέον των 35 τσιγάρων εκτινάσσει την αύξηση του κινδύνου στις 5,5 φορές. Επομένως, δεν υπάρχει ουδός, κάτω από τον οποίο το κάπνισμα να θεωρείται ασφαλές [179].

Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζεται ότι όχι μόνο το «ελαφρύ» κάπνισμα αλλά ακόμα και το επονομαζόμενο παθητικό κάπνισμα (second hand smoking, passive smoking exposure), αυξάνει τον στεφανιαίο κίνδυνο, που σύμφωνα με τον Glantz έχει υποεκτιμηθεί [180]. Με βάση στοιχεία του 1995, το παθητικό κάπνισμα ήταν υπεύθυνο για 30.000-60.000 θανάτους ετησίως στις ΗΠΑ αλλά και για 90.000-180.000 περιπτώσεις μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων [181]. Μεταναλύσεις και άλλες μεγάλες έρευνες που δημοσιεύτηκαν περί το 2000 εδραιώνουν την σχέση του παθητικού καπνίσματος με την αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο, όπως για παράδειγμα η μετανάλυση των He και συνεργατών στο N. Engl. J. Med. και η συγχρονική μελέτη των Janson και συνεργατών στο περιοδικό Lancet [182,183]. Ο σχετικός κίνδυνος στεφανιαίας νόσου σε παθητικούς καπνιστές αυξάνεται όσο αυξάνει το επίπεδο και η χρονική διάρκεια της έκθεσης.

Στον ελλαδικό χώρο, η μελέτη CARDIO2000 έδειξε ότι έκθεση σε καπνό του περιβάλλοντος σχετίζεται με 47% αύξηση στους άνδρες και 56% στις γυναίκες, του σχετικού κινδύνου για εκδήλωση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων ενώ ακόμα και η περιστασιακή έκθεση σχετίζεται με στατιστικά σημαντική αύξηση ίση με 25% στους άνδρες και 29% στις γυναίκες [184].

Εκτός από τις συγχρονικές μελέτες, τις προοπτικές και τις πειραματικές μελέτες σε επίπεδο μηχανισμού, η σχέση καπνίσματος και στεφανιαίας νόσου μελετήθηκε και επιβεβαιώθηκε και με πολλές μελέτες παρέμβασης. Σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση δημοσιευμένη στο JAMA το 2003, η διακοπή του καπνίσματος μείωσε τη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο κατά 36%, αποτέλεσμα που δεν μεταβαλλόταν με την ηλικία, το φύλο ή την χώρα καταγωγής [185]. Ανάλογα οφέλη από τη διακοπή του καπνίσματος αποκομίζει κανείς όχι μόνο σε προχωρημένη αλλά και σε ήπια αθηροσκλήρωση. Ενώ η μείωση του καπνίσματος φαίνεται ότι έχει περιορισμένο αντίκτυπο, η διακοπή του καπνίσματος έχει εμφανές όφελος, -τουλάχιστον ανάλογο με άλλες παρεμβάσεις, φαρμακευτικές (π.χ. χρήση ασπιρίνης, στατινών, β-αποκλειστών) αλλά λόγω πιθανώς της προσωπικής ενεργοποίησης που απαιτεί, δεν έχει λάβει ως παρέμβαση την προβολή που της αρμόζει.

Σε χώρες που η διακοπή του καπνίσματος σε δημόσιους χώρους προωθείται, διαπιστώνεται μια γενικότερη ύφεση της συνήθειας αυτής, όπως για παράδειγμα στην Ιταλία, όπου καταγράφηκε μείωση του καπνίσματος κατά 8%. Είναι πάντως ανησυχητικό ότι παρά αυτές τις εθνικές και διεθνείς προσπάθειες παρέμβασης και την αναγνώριση -από χρόνια- του καπνίσματος ως σημαντικότατου παράγοντα κινδύνου, στις αναπτυσσόμενες χώρες ο επιπολασμός του καπνίσματος αυξάνει αντί να μειώνεται ενώ ακόμα και σε πολλές από τις αναπτυγμένες χώρες, παρατηρείται αύξηση του, κυρίως ανάμεσα στα νεαρά άτομα.

Το κάπνισμα δεν σχετίζεται βεβαίως άμεσα, μέσω κάποιου παθοφυσιολογικού μηχανισμού με την διατροφή. Ωστόσο, η συνήθεια αυτή φαίνεται ότι σχετίζεται με μια γενικότερη «ανθυγιεινή» συμπεριφορά π.χ. υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, ανθυγιεινή διατροφή κ.λ.π. Επιπλέον, τρόφιμα ή και συνολικά διατροφικά πρότυπα που φαίνεται να ασκούν ευνοϊκή επίδραση π.χ. στην κατάσταση οξείδωσης του οργανισμού, αναμένεται να είναι

ωφελιμότερες για τον καπνιστή, σε σχέση με μια συμβατική δίαιτα. Ωστόσο, δεν φαίνεται να μπορούν να αντισταθμίσουν τις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος και την επίπτωση του στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Άρα, η τροποποίηση που πρέπει οπωσδήποτε να συσταθεί είναι διακοπή του καπνίσματος.

1.3.1.4 Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης, τόσο ο τύπου 1 όσο και ο τύπου 2, έχει από μακρόν, αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου. Θεωρείται δε τόσο σημαντικός, έτσι ώστε σήμερα αντιμετωπίζουμε θεραπευτικά τον διαβητικό ασθενή, το ίδιο επιθετικά με ένα άτομο που έχει ήδη υποστεί στεφανιαίο επεισόδιο. Ο σακχαρώδης διαβήτης συνδέεται με αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά και χειρότερη πρόγνωση μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Πέραν από τη στεφανιαία νόσο συνδέεται και με άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα όπως αγγειακό εγκεφαλικό και περιφερική αρτηριακή νόσο. [186]

Η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη, μπορεί να τεθεί είτε μέσω της γλυκόζης νηστείας είτε μέσω των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης, 2 ώρες μετά τη φόρτιση με 75 γραμμάρια γλυκόζης από του στόματος. Όσον αφορά, τα επίπεδα νηστείας, τιμές >126 mg/d χαρακτηρίζουν τον διαβητικό ενώ τιμές μεταξύ 110-125mg/dl (και σύμφωνα με πιο πρόσφατα κριτήρια 100-125 mg/dl) χαρακτηρίζονται ως διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG). Όσον αφορά τις μεταγευματικές τιμές, πάνω από 200mg/dl τίθεται η διάγνωση του διαβήτη ενώ από 140-200mg/dl, ομιλούμε για διαταραγμένη ανοχή της γλυκόζης (IGT). Οι οντότητες IFG και IGT, ενδέχεται να καθορίζουν άτομα με διαφορετικό κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη και στεφανιαίας νόσου, ωστόσο, επειδή και οι δύο ομάδες παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο, αναφέρονται μαζί ως προδιαβήτης [187,188]

Καθώς αυξάνεται η παχυσαρκία, αυξάνονται και τα ποσοστά σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και προδιαβήτη κι έτσι, η συνισταμένη τους αναφέρεται ως diabesity, από τα αρχικά των λέξεων diabetes και obesity [189,190]. Ο σακχαρώδης διαβήτης δεν συνυπάρχει μόνο με παχυσαρκία, αλλά όχι σπάνια και με υπέρταση. Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, προεξάρχον ζήτημα δεν είναι τόσο η έκπτωση της λειτουργίας των νησιδίων του Langerhans, αλλά η υπερινσουλιναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη, δηλαδή, η μη ανταπόκριση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Αυτή η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένα κομβικό σημείο, που εξηγεί γιατί ο σακχαρώδης διαβήτης αν και παραδοσιακά θεωρείται διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, στην πραγματικότητα είναι μια καθολικότερη διαταραχή του μεταβολισμού. Έτσι, εκτός από την υπεργλυκαιμία, άλλες διαταραχές που παρατηρούνται είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η διαβητική δυσλιπιδαιμία [191]. Ο διαβήτης λοιπόν, συνδέεται με τη στεφανιαία νόσο μέσω πολλών παθοφυσιολογικών μονοπατιών: παραγωγή γλυκοτοξινών που προάγει τη δημιουργία ελευθέρων ριζών οξυγόνου, γλυκοζυλίωση της LDL χοληστερόλης, μειωμένη προστασία λόγω έλλειψης HDL, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, μέσω της δράσης κυτταροκινών συνεπεία αντίστασης στην ινσουλίνη ή δράσης ελεύθερων λιπαρών οξέων, κυκλοφορία αυξημένων ποσών αντιποκινών, αύξηση φλεγμονώδους απάντησης, διαταραγμένος μεταβολισμός του ήπατος που προάγει περαιτέρω τη φλεγμονώδη απάντηση και την προθρομωτική τάση. Τώρα και ο σακχαρώδης διαβήτης, συμπληρώνεται στη λίστα των νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από μακροχρόνια ήπια φλεγμονώδη αντίδραση, ενώ η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη φαίνεται ότι προβλέπει την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη, χρόνια πριν την εκδήλωσή του. [192-194]

Πολλές από τις προαναφερόμενες διεργασίες βρίσκονται υπό τον έλεγχο των υποδοχέων που ενεργοποιούνται από επαγωγείς υπεροξειδιοσωμάτων, PPARs (peroxisome proliferator activated receptors), που πλέον αποτελούν φαρμακευτικό στόχο στον σακχαρώδη διαβήτη, καθώς φαίνεται ότι η ευεργετική τους δράση δεν περιορίζεται στη βελτίωση της υπεργλυκαιμίας αλλά σε μια γενικότερη ευνοϊκή επίδραση στο ενδοθήλιο και βελτίωσης της ινσουλινοευαισθησίας.

Υποδοχείς που ενεργοποιούνται από επαγωγείς υπεροξειδιοσωμάτων PPARs: Έχουν αναγνωριστεί οι α, γ και β/δ υποδοχείς με τροποιητικές δράσεις -εκτός των άλλων- και στα αγγειακά κύτταρα. Οι α ενεργοποιούνται από πολυακόρεστα λίπη και οξειδωμένα παράγωγά τους καθώς και από τις φιμπράτες. Ελέγχουν την έκφραση γονιδίων σχετικών με μεταβολισμό λιπιδίων. Στο ήπαρ οδηγούν σε αύξηση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων, μείωση των VLDL, αύξηση της HDL, επομένως σε ένα ελκυστικό λιποπρωτεϊνικό προφίλ. Οι γ είναι το κλειδί για τον μεταβολισμό της γλυκόζης, οδηγούν σε αυξημένη ινσουλινοευαισθησία, αλλά έχουν δράση και στα αγγεία μέσω παραγωγής ελεύθερων λιπαρών οξέων και παραγωγής κυτταροκινών. Αυτά ρυθμίζονται από τα φάρμακα που καλούνται γλιταζόνες και εντός του οργανισμού ρυθμίζονται φυσιολογικά από παράγωγα λιπαρών οξέων όπως το υδροξυ-οκταδεκα-ιεδνικό οξύ (HODEs) και παράγωγα προσταγλαδινών. Οι β/δ διεγείρουν την οξείδωση των λιπαρών οξέων, δρώντας κυρίως στους μυς, μπορούν να μειώσουν το βάρος και να αυξήσουν την ινσουλινοευαισθησία οπότε είναι και αυτά αθηροπροστατευτικά. Όλοι οι υποδοχείς που ενεργοποιούνται από επαγωγείς υπεροξειδιοσωμάτων PPARs εκφράζονται στα αγγειακά κύτταρα (ενδοθηλιακά, λεία μυϊκά κύτταρα και Τ λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, όπου έχουν αντιφλεγμονώδη και αντιθηρογόνο δράση) [195].

Είναι γνωστό από χρόνια και έχει υιοθετηθεί τόσο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, τη Διεθνή Διαβητολογική Ένωση όσο και από την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία, ότι η κορωνίδα της πρόληψης και ρύθμισης καθώς και της αποφυγής των επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη είναι η επίτευξη του ιδανικού βάρους, η κατάλληλη διατροφή και η άσκηση. Η μελέτη *UKPDS* έδειξε ότι η σωστή γλυκαιμική ρύθμιση συνδυάζεται με αποφυγή επιπλοκών. Και αν στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, που είναι ινσουλινοεξαρτώμενος, η βασικότερη προσέγγιση είναι η ινσουλινοθεραπεία, στο διαβητικό τύπου 2 αλλά και στον προδιαβητικό, η πρόληψη και ρύθμιση έγκειται στην εφαρμογή κατάλληλου διαιτολογίου και στη συστηματική άσκηση [196]. Η μελέτη *Oslo Diet and Exercise Study (ODES)* ανέφερε σημαντικές μειώσεις την αντίσταση στην ινσουλίνη, στην ινσουλίνη νηστείας, το C πεπτίδιο και τα λιπίδια του αίματος ύστερα από παρέμβαση με διατροφή και άσκηση. Πάντως δεν υπάρχουν υψηλής ποιότητας μακρόχρονες καλά σχεδιασμένες μελέτες όσον αφορά την καταλληλότερη παρέμβαση σε ενήλικους διαβητικούς τύπου 2 [197].Έχει αποδειχτεί με πλήθος μελετών, ότι η απώλεια βάρους σε παχύσαρκους διαβητικούς συνδυάζεται με βελτίωση της ρύθμισης. Σπουδαία ωστόσο είναι και η επίδραση της σύνθεσης του διαιτολογίου στη ρύθμιση ή και πρόληψη του διαβήτη. Έχει διαπιστωθεί και με μεταναλύσεις ότι πιθανότατα η υψηλή πρόσληψη λίπους (ακόμα κι όταν αυτή προέρχεται από μονοακόρεστα) έχει τις ίδιες δυσμενείς επιδράσεις στη γλυκαιμική ρύθμιση όπως και οι αυξημένοι υδατάνθρακες [198-200]. Όσον αφορά στην επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων, είναι προς το παρόν αμφιλεγόμενη [201,202]. Επειδή, όπως προαναφέρθηκε η βασική συνιστώσα αυτής της διαταραχής είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, διατροφικές πρακτικές που βελτιώνουν την ινσουλινοευαισθησία (π.χ. πρόσληψη ινών), συστήνονται και για την πρόληψη και ρύθμιση του διαβήτη. Αυτές θα αναφερθούν εκτενώς στο κεφάλαιο της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η κατανάλωση κόκκινου κρέατος και ειδικά επεξεργασμένου αυξάνει τον κίνδυνο για αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτη τύπου 2. (λόγω γλυκοτοξινών, σιδήρου και νιτρικών προερχόμενων από την επεξεργασία) [203-205]. Επίσης, η *Health Professional Study*, έδειξε ότι η πρόσληψη γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά, συνδέεται με μικρότερο κίνδυνο για διαβήτη και αντίσταση στην ινσουλίνη ενώ η μελέτη *British Women s Heart* έδειξε ότι η αποφυγή του γάλακτος είναι αυτή που συνδυάζεται με ινσουλινοευαισθησία [206,207]. Γενικά, είναι αποδεκτό ότι η κατανάλωση λαχανικών και ινών συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη [208,209].

Παρότι η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία συστήνει για τους διαβητικούς μια διατροφή, που βασίζεται σε παραλλαγή της κλασικής πυραμίδας, φαίνεται ότι και άλλα διατροφικά πρότυπα μπορεί να σχετιστούν με πρόληψη ή ρύθμιση σακχαρώδους διαβήτη [210-214] Έτσι και η Μεσογειακή διατροφή, έχει ενδεχομένως συστατικά ωφέλιμα για τη γλυκαιμική ρύθμιση και όπως φάνηκε και στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, σχετίζεται με μικρότερο επιπολασμό σακχαρώδους διαβήτη [215-217]. Δεν είναι ωστόσο γνωστό αν η Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με καλύτερους δείκτες ομοιόστασης γλυκόζης στον γενικό πληθυσμό.

1.3.1.5 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία θεωρείται ως παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο, αν και υπάρχει ευρεία συζήτηση, σχετικά με το κατά πόσο παριστά ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Ως παχυσαρκία ορίζουμε δείκτη μάζας σώματος >30 Kg/m^2, ενώ άτομα με δείκτη μάζας σώματος μεταξύ 25 και 29,9 Kg/m^2 χαρακτηρίζονται υπέρβαρα [218,219]. Η παχυσαρκία, εξαιτίας του καθιστικού τρόπου ζωής και της ακατάλληλης συχνά διατροφής, τείνει να λάβει διαστάσεις επιδημίας, ιδιαίτερα στον αναπτυγμένο κόσμο. Αλλά και στην Ελλάδα, τα ποσοστά της παχυσαρκίας, τόσο σε ενήλικους άνδρες και γυναίκες, αλλά δυστυχώς και σε νεαρά άτομα είναι υψηλά. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, υπέρβαροι χαρακτηρίζονται το 53% των ανδρών και 31% των γυναικών ενώ παχύσαρκοι το 20 % και 15% αντίστοιχα [220, 221]. Η παχυσαρκία συνδυάζεται με πλήθος νοσημάτων και πέραν των καρδιαγγειακών, παρουσιάζει εκσεσημασμένη συννοσηρότητα και συνοδεύεται συχνά από άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης (ή η αντίσταση στην ινσουλίνη) και το μεταβολικό σύνδρομο [222-224]. Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον, μετατοπίστηκε από την καθολική παχυσαρκία στην κεντρική ή κοιλιακή παχυσαρκία που ορίζεται με βάση την περίμετρο μέσης ή το λόγο περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων. Για τους άντρες κεντρική παχυσαρκία θεωρείται περίμετρος μέσης ≥94cm και για τις γυναίκες ≥80cm καθώς και ο λόγος περίμετρος μέσης προς περίμετρο ισχίων ≥0,95 και ≥ 0,8 αντίστοιχα [225].

Τα τελευταία χρόνια γνωρίζουμε ότι, ο λιπώδης ιστός της περιοχής της κοιλιάς, όταν επιπλακεί με φλεγμονή, γίνεται ιδιαίτερα δραστήριος και παράγει μια σειρά ουσιών, τις αντιποκίνες που δρουν στο μεταβολισμό (προκαλώντας αλλαγές που χαρακτηρίζουν το μεταβολικό σύνδρομο), προάγουν τη φλεγμονή αλλά δρουν και επί του ενδοθηλίου, όπου προκαλούν δυσλειτουργία. Στον λιπώδη ιστό αναγνωρίζονται δύο διαμερίσματα: το υποδόριο και το σπλαχνικό λίπος και ορισμένες αντιποκίνες συνδέονται περισσότερο με το ένα ή το άλλο. Επιπλέον, τα άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία, παρουσιάζουν συχνά και λίπος στο ήπαρ, το οποίο ενδέχεται να επιπλέκει περισσότερο την διαταραχή του μεταβολισμού. Η σχέση της φλεγμονής, με την κεντρικού τύπου παχυσαρκία θεωρείται εύλογη και την έχουν επιβεβαιώσει και τα αποτελέσματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ [226-229].

Παρά την πρόοδο που υπήρξε τα τελευταία χρόνια στην φαρμακευτική και χειρουργική αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, η σημαντικότερη παρέμβαση εξακολουθεί να είναι ο θερμιδικός περιορισμός της καταναλωμένης τροφής και η αύξηση της καταναλισκόμενης ενέργειας μέσω της φυσικής δραστηριότητας. Αυτά τα δύο για να αποδώσουν πρέπει να ενταχθούν σε ένα πρόγραμμα αλλαγής του τρόπου ζωής και να μην εφαρμοστούν ευκαιριακά. Υπάρχουν πολλές δίαιτες που θεωρούνται δημοφιλείς, όπως η *Atkins*, η *Ornish* και άλλες, αλλά μόνο πρόσφατα, αυτές άρχισαν να ερευνούνται με κλινικές μελέτες, ελεγχόμενες και τυχαιοποιημένες [230-232]. Η Μεσογειακή διατροφή, καθώς είναι πλούσια σε ελαιόλαδο και εύγευστη, θα μπορούσε να παριστά μια διατροφή στην οποία μπορεί να συμμορφωθεί κανείς, επί μακρόν. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ μεταξύ άλλων μελετών, κατάφερε να δείξει ότι η Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με μειωμένο επιπολασμό καθολικής και κεντρικής παχυσαρκίας [233,234]. Υπάρχουν και ορισμένες μικρές μελέτες παρέμβασης, που δείχνουν ότι η απώλεια βάρους είναι εφικτή με μία υποθερμιδική δίαιτα Μεσογειακού τύπου.

Πάντως σε άτομα με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, παραδόξως τα παχύσαρκα άτομα έχουν καλύτερη πρόγνωση [235]. Έτσι, εγέρθηκε το ζήτημα αν υπάρχουν δύο τύποι παχυσαρκίας, όπου η μία είναι καλοηθέστερη μεταβολικά της άλλης [236]. Σε αυτό το σημείο εντοπίζεται ένα βιβλιογραφικό κενό, μιας και δεν έχει διερευνηθεί αν η Μεσογειακή διατροφή συνδέεται με μια παχυσαρκία «μεταβολικά καλοηθέστερη».

1.3.1.6 Καθιστική ζωή

Ο σύγχρονος δυτικός τρόπος ζωής έχει συνδυαστεί με πολλές ώρες καθιστικής ζωής και μείωσης της φυσικής δραστηριότητας. Η έλλειψη αυτή φυσικής δραστηριότητας συνδυάζεται με

αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο ενώ πολλές προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η άσκηση συνδυάζεται με βελτίωση της συνολικής και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Όπως ήδη αναφέρθηκε, σε προηγούμενο κεφάλαιο, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας είναι μία από τις δύο συνιστώσες που ευθύνεται για την παχυσαρκία. Έτσι, υπήρξαν ορισμένοι ερευνητές, θιασώτες της άποψης ότι η σύνδεση της άσκησης με τη στεφανιαία νόσο συμβαίνει λόγω του αντίκτυπου που έχει η πρώτη στο βάρος. Ωστόσο, σήμερα γνωρίζουμε πως η άσκηση συνδέεται όχι μόνο με την παχυσαρκία, αλλά και με βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας, καλύτερη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη, βελτίωση λιπιδίων και επιπέδων πίεσης, αλλά και βελτίωση δεικτών φλεγμονής και ρεολογικών δεικτών [237,238].

Εξαιτίας της καρδιοπροστατευτικής δράσης της άσκησης, η σύσταση όλης της επιστημονικής κοινότητας είναι αυτή να αποτελεί μέρος της καθημερινότητας, κι έτσι, για καιρό επικράτησε η σύσταση για καθημερινή άσκηση (κυρίως αεροβική: περπάτημα, τροχάδην ή κολύμβηση κ.ά). Η σύσταση για καθημερινή άσκηση 30 λεπτών δεν είναι εύκολα εφαρμόσιμη από τον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, παρατηρήσεις από μεγάλες έρευνες έδειξαν ότι δεν είναι απαραίτητο η άσκηση να είναι πολύ έντονη για να έχει θετικά αποτελέσματα. Ειδικές κλίμακες έχουν δημιουργηθεί, που συνδέουν την ένταση, ταχύτητα και συχνότητα της άσκησης (φυσικής δραστηριότητας) με την σχετική δαπάνη ενέργειας, έτσι ώστε η δραστηριότητα ενός ατόμου εμπίπτει σε μία από τις ακόλουθες κατηγορίες: αυξημένη, μέτρια ή χαμηλή φυσική δραστηριότητα ή ανενεργό. Έτσι, αντί για άσκηση, σήμερα γίνεται περισσότερο λόγος για φυσική δραστηριότητα, η οποία ενθαρρύνεται και μπορεί να λάβει όχι μόνο τη μορφή της κλασικής άσκησης αλλά να ενταχθεί για παράδειγμα, στο πλαίσιο μια εργασίας, απασχόλησης ή διασκέδασης (πχ. πλύσιμο αμαξιού, κλάδεμα κήπου, χορός). Τέτοια διαστήματα αυξημένης φυσικής δραστηριότητας, όταν είναι ενταγμένα συστηματικά στην καθημερινότητά μας, ασκούν καρδιοπροστατευτική δράση [239]. Έχει πάντως διαπιστωθεί ότι τα οφέλη από την άσκηση ή φυσική δραστηριότητα πολλαπλασιάζονται αν συνδυαστούν με μια ισορροπημένη διατροφή, όπως είναι η Μεσογειακή.

1.3.1.7 Στρες, κατάθλιψη και άλλες ψυχολογικές παράμετροι

Τόσο το στρες όσο και η κατάθλιψη προδιαθέτουν για στεφανιαία νόσο και θεωρούνται τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου και βρίσκονται στο μεταίχμιο μεταξύ κλασικών και νεότερων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα. Εκτός από το οξύ στρες που συνδέεται και με αυξημένη συχνότητα οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων και ο θυμός ή η επιθετική συμπεριφορά φαίνεται ότι συνδυάζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [240].

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων όλες αυτές οι ψυχολογικές καταστάσεις συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, περιλαμβάνουν παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς π.χ. αδρενεργική διέγερση, στεφανιαίο αγγειόσπασμο, αλλά και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μία γενικότερη θρομβωτική και φλεγμονώδη τάση, αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών αλλά και αυξημένη εκδήλωση αρρυθμιών αλλά και συσχέτιση με συμπεριφορές (κάπνισμα, διατροφή, έλλειψη φυσικής δραστηριότητας) [241]. Πρόσφατα και σε δείγμα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗς, διάφορες ψυχολογικές συνιστώσες συσχετίστηκαν με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών και δεικτών αιμόστασης [242]. Ειδικά η σχέση της κατάθλιψης με τη στεφανιαία νόσο, τεκμηριώθηκε και από δύο μεταναλύσεις [243,244]. Η κατάθλιψη εκτός των άλλων συνδυάζεται και με μεγαλύτερο επιπολασμό υπέρτασης, κάπνισμα, έλλειψη φυσικής δραστηριότητας. Εκτός από τις τεχνικές μείωσης του άγχους και τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης φαίνεται ότι και η διατροφή μπορεί να επηρεάσει ευμενώς το ζήτημα των ψυχολογικών αυτών παραμέτρων. Έτσι, έχει βρεθεί για παράδειγμα ότι η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων σχετίζεται αρνητικά με την κατάθλιψη [245]. Πρόσφατα, ερευνητές της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, διαπίστωσαν ότι η Μεσογειακή διατροφή σχετιζόταν με καλύτερες παραμέτρους μέτρησης του άγχους και της επιθετικής συμπεριφοράς [246].

1.3.2. Νεότεροι παράγοντες κινδύνου

1.3.2.1.C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και λοιποί φλεγμονώδεις παράγοντες

Η φλεγμονή χαρακτηρίζει όλες τις φάσεις της αθηροθρόμβωσης. Στα διάφορα στάδια της αθηροσκλήρωσης εμπλέκονται φλεγμονώδη μόρια, όπως λευκά αιμοσφαίρια, προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, χυμοκίνες, μόρια προσκόλλησης. Ανάμεσα, σε όλες αυτές τις ουσίες που σχετίζονται με τη φλεγμονή, η C αντιδρώσα πρωτεΐνη σχετίζεται με την στεφανιαία νόσο, ανευρίσκεται στις αθηροσκληρωτικές βλάβες και δεν θεωρείται απλός δείκτης αλλά συγκαταλέγεται στους νεότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, παρότι η συζήτηση περί της αιτιότητας της σχέσης δεν έχει τελεσφορήσει [247-250]. Η C αντιδρώσα πρωτεΐνη ανήκει στα κυκλοφορούντα μέλη της οικογένειας των πεντραξινών, αποτελείται από πέντε υποενότητες των 23 κD, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση, παράγεται ως επί τω πλείστον στο ήπαρ, ως πρωτεΐνη οξείας φάσης αλλά -σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, κι από κύτταρα στις περιοχές των αθηροσκληρωτικών βλαβών-. Η C αντιδρώσα πρωτεΐνη μπορεί να δράσει άμεσα στο αγγείο, μέσω διαφόρων μηχανισμών π.χ. αυξημένη έκφραση τοπικών μορίων προσκόλλησης, αυξημένη έκφραση ενδοθηλιακού αναστολέα ενεργοποίησης πλασμινογόνου 1 PAI-1, μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου, αλλαγή στην πρόσληψη LDL από τα μακροφάγα και σύνδεση με άλλα μόρια στους βλαμμένους αθηροσκληρωτικούς ιστούς. Επιπλέον, σε διαγονιδιακά ποντίκια, φάνηκε ότι η έκφραση ανθρώπινης C αντιδρώσας πρωτεΐνης επάγει άμεσα την ενδαγγειακή θρόμβωση. Παρότι η C αντιδρώσα πρωτεΐνη σχετίζεται και με οξείες και με χρόνιες φλεγμονές και λοιμώξεις, παρουσιάζει σταθερότητα ως δείκτης και αποδεκτή μεταβλητότητα. Είναι ο δείκτης με τη μεγαλύτερη σημασία και ο πιο εύχρηστος για κλινική χρήση από όλους τους άλλους φλεγμονώδεις δείκτες που φαίνεται ότι συνδέονται με την στεφανιαία νόσο και τους σχετιζόμενους με αυτήν παράγοντες κινδύνου. Άλλα μόρια που απαντώνται στις μελέτες είναι η ιντερλευκίνη 6, ο παράγων νέκρωσης των όγκων α (TNF-α), διακυτταρικά μόρια προσκόλλησης όπως το sICAM αλλά και σελεκτίνες, η CD40 λιγκάνη καθώς και δείκτες ενεργοποίησης των λευκοκυττάρων (π.χ. μυελοϋπεροξειδάση) και το αμυλοειδές Α του ορού [251-254].

Το αμυλοειδές Α είναι επίσης μια φλεγμονώδης πρωτεΐνη που μεταφέρεται στο πλάσμα κυρίως με HDL μόρια, και συχνά αντικαθιστά την απολιπορωτεΐνη Α1 με αποτέλεσμα την αύξηση της απολιπορωτεΐνης Β. Το αμυλοειδές Α αυξάνεται στα ποντίκια που τους χορηγούνται υπερχοληστερολαιμικές δίαιτες. Πρόκειται για μια προφλεγμονώδη και λιπολυτική αντιποκίνη, που αυξάνει η έκφρασή της στον λιπώδη ιστό στην παχυσαρκία και ενδεχομένως διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη σύνδεση της τοπικής με την συστηματική φλεγμονή και παραγωγή ελευθέρων λιπαρών οξέων [255].

Σε μεγάλες προοπτικές μελέτες που αφορούσαν σε πρωτογενή πρόληψη, διαπιστώθηκε ότι η υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη συνδέεται ανεξάρτητα και ισχυρά και προβλέπει τη στεφανιαία νόσο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την περιφερική αρτηριακή νόσο και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, σε διάφορους πληθυσμούς [256-259]. Εκτός από τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η C αντιδρώσα πρωτεΐνη σχετίζεται και με σχεδόν όλους τους παράγοντες κινδύνου, τόσο τους κλασικούς όσο και τους νεότερους. Η σχέση αυτή μπορεί να εξηγηθεί από την δράση των κυτταροκινών και άλλων ορμονών. Η ιντερλευκίνη- 6 για παράδειγμα, αυξάνει τη σύνθεση παραγόντων πήξης στο ήπαρ, καθώς και την ηπατική νεογλυκογένεση και ηπατική σύνθεση τριγλυκεριδίων και διεγείρει γενικώς την αιμοποίηση. Ο παράγων νέκρωσης των όγκων-α εμπλέκεται στενά στην παθογένεση της αντίστασης στην ινσουλίνη [260]. Επίσης, σε ποντίκια αναστέλλει τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και διεγείρει την ηπατική λιπογένεση [261]. Έτσι, η C αντιδρώσα πρωτεΐνη σχετίζεται και προβλέπει την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 και τα επίπεδα της, σχετίζονται με τα επίπεδα ινσουλίνης και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, σχετίζονται με παχυσαρκία και δη κεντρικού τύπου [262-264]. Η πιθανότερη εξήγηση είναι η μεγαλύτερη απελευθέρωση αντιποκινών που οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής C

αντιδρώσας πρωτεΐνης από το ήπαρ [265]. Επίσης, πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η C αντιδρώσα πρωτεΐνη σχετίζεται και με το μεταβολικό σύνδρομο και έτσι το ερώτημα που τίθεται είναι, αν το πρώτο βήμα για την κατάσταση δυσμεταβολισμού δεν είναι παρά ο φλεγμένων λιπώδης ιστός (αν και μελέτες σε νεαρά άτομα δείχνουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να προηγείται της ανόδου της C αντιδρώσας πρωτεΐνης. Επιπλέον, η C αντιδρώσα πρωτεΐνη έχει σχετιστεί και με μη κλασσικούς παράγοντες σχετιζόμενους με το μεταβολικό σύνδρομο, όπως η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση και η υπερουριχαιμία [266,267]. Αν και τα λιπίδια του αίματος, δεν έχει αποσαφηνιστεί αν σχετίζονται άμεσα με την C αντιδρώσα πρωτεΐνη, εντούτοις η θεραπεία με στατίνες και άλλα υπολιπιδαιμικά φάρμακα (φιμπράτες, νιασίνη) φαίνεται να μειώνει και τα επίπεδα αυτής. Άλλα φάρμακα που μειώνουν την C αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι οι θειαζολιδινεδιόνες, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και η ασπιρίνη ενώ η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων [268-270]. Τα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης έχουν συσχετιστεί επίσης με υπέρταση και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Το κάπνισμα επίσης, φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα της, τα οποία δείχνουν να συνδέονται ανάστροφα με την αντιοξειδωτική ικανότητα αλλά και την ομοκυστεΐνη, όπως επίσης και τα χαμηλά κυκλοφορούντα επίπεδα βιταμίνης Β6. Ο Bermudez και οι συνεργάτες βρήκαν ότι η συχνότητα της άσκησης σχετίζεται ανάστροφα με τα επίπεδα ιντερλευκίνης 6, σε γυναίκες που προέρχονταν από τον πληθυσμό της *Women Health study*. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε και από την πολυπληθέστερη μελέτη *NHANES III*, που έδειξε παρούσες ολιγότερες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες σε άτομα που έτρεχαν ή συμμετείχαν σε πρόγραμμα αεροβικού χορού [271]. Παρόλα αυτά, αυτό που συμβαίνει οξέως μετά την άσκηση είναι μία αύξηση της εξόδου ιντερλευκίνης 6 και παράγοντα νέκρωσης των όγκων α στο πλάσμα.

Σύμφωνα με παλαιότερη μελέτη η υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη κρίθηκε σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης κι από την LDL για τον ολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο όπως εκτιμάται από το *Framhingham Risk Score*, όμως μια τελευταία ανασκόπηση 31 προοπτικών μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν συμβάλλει στην καλύτερη εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου [272-274]. Η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία μαζί με το Κέντρο ελέγχου ασθενειών (*AHA/CDC Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease*) πρόσφατα εξέδωσε τις πρώτες οδηγίες που αφορούν στην C αντιδρώσα πρωτεΐνη και αντιστοιχίζει τις τιμές<1mg/l, 1-3mg/l ,και >3mg/l με μικρό, μέτριο και μεγάλο αγγειακό κίνδυνο. Τιμές πάνω από δέκα μπορεί να σχετίζονται με άλλους είδους οξείες φλεγμονές και δια τούτο θα πρέπει να επαναλαμβάνονται μετά από 2-3 εβδομάδες. Πρέπει να λαμβάνονται ιδιαιτέρως υπόψη οι τιμές C αντιδρώσας πρωτεΐνης σε άτομα που χαρακτηρίζονται ως ενδιαμέσου κινδύνου για καρδιαγγειακά (δηλ. με 10-20% κίνδυνο για στεφανιαία νόσο τα επόμενα δέκα χρόνια) [275]. Τιμές που επίμονα είναι πάνω από 3mg/l δείχνουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και πρωτογενώς αλλά και σε άτομα ήδη διαγνωσμένα με στεφανιαία νόσο, είναι δυνατό να σχετίζονται με θρομβωτικά επεισόδια και επαναστένωση μετά από αγγειοπλαστική.

Πάντως θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι η μείωση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης per se, μπορεί να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ωστόσο, φαίνεται ότι μείωση της φλεγμονώδους διεργασίας συνοδεύει σε ένα βαθμό όλες τις θετικές παρεμβάσεις σε σχέση με τη στεφανιαία νόσο π.χ διακοπή του καπνίσματος, απώλεια βάρους κ.ά Επομένως άτομα με αυξημένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη, βρίσκονται στο επίκεντρο της στόχευσης για υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις και αλλαγή του τρόπου ζωής. Έτσι, για παράδειγμα αυτό που προτείνεται στα παχύσαρκα άτομα είναι η απώλεια βάρους. Η σχέση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης με τον δείκτη μάζας σώματος έχει επιβεβαιωθεί από πολλές μελέτες. Η απώλεια βάρους, ανεξαρτήτως αν θα επιτευχθεί με δίαιτες υψηλές ή χαμηλές σε υδατάνθρακες, θα οδηγήσει και σε μείωση της φλεγμονώδους διεργασίας, όπως αυτή αντανακλάται στην C αντιδρώσα πρωτεΐνη. Η σχέση της απώλειας βάρους με τη μείωση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης, ενδεχομένως να εξηγείται μερικώς και από τη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας [276]. Ανεξάρτητα και πέρα από την απώλεια βάρους, δεν υπάρχουν τόσες πολλές δημοσιευμένες μελέτες που να διερευνούν τη σχέση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης με τη διατροφή, π.χ. με την

αναλογία των μακροθρεπτικών. Ωστόσο, έχοντας υπόψη του κανείς, την προαναφερθείσα συσχέτιση της με την αντίσταση στην ινσουλίνη, θα ανέμενε δίαιτες που μειώνουν τη μεταγευματική αιχμή της γλυκόζης και της ινσουλίνης να περιορίζουν και τους δείκτες φλεγμονής. Πράγματι, από μία υπομελέτη της *Women Health Study* φάνηκε ότι υπήρχε συσχέτιση ανάμεσα στο γλυκαιμικό φορτίο και την C αντιδρώσα πρωτεΐνη. Δεν υπάρχουν, εντούτοις, αλλά δεδομένα που να επιβεβαιώνουν το συμπέρασμα αυτό. Αν και το λίπος, ειδικά το κορεσμένο έχει συνδεθεί με την χρόνια υποκλινική φλεγμονή, δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες στον πληθυσμό που να διερευνούν την σχέση αυτή. Σε υγιείς εθελοντές, διαπιστώθηκε ότι ένα λιπαρό γεύμα προκαλεί οξείες άμεσες αλλαγές που σχετίζονται με αύξηση της ιντερλευκίνης 6,του παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF-α, του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης ICAM-1, του αγγειακού κυτταρικού μορίου προσκόλλησης VCAM-1, κάτι που δεν συμβαίνει αντίστοιχα μετά από πρόσληψη γεύματος με υδατάνθρακες. Αυτές οι αλλαγές μπορούσαν να αποτραπούν από αντιοξειδωτικές βιταμίνες. Σε διαβητικούς τώρα, οι αλλαγές αυτές στις κυτταροκίνες παρατηρήθηκαν τόσο μετά από τη λήψη λιπαρού γεύματος όσο και μετά από τη λήψη υδατανθράκων [277]. Η κατανάλωση ξηρών καρπών φαίνεται να συνδέεται με χαμηλότερα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης και ιντερλευκίνης 6 [278]. Τα ω-3 λιπαρά οξέα τώρα, από πολλές έρευνες έχει επιβεβαιωθεί ότι έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και συνδέονται με μειωμένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη αλλά και ιντερλευκίνη 6. Ωστόσο, στην εργασία τους ο Chan και οι συνεργάτες, χορηγώντας 4g/d ιχθυέλαιο στην ομάδα των παχύσαρκων στην οποία παρατήρησαν υψηλά επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης, δεν κατάφεραν να μειώσουν τα επίπεδα αυτά, τη στιγμή που η ατορβαστατίνη τα μείωσε κατά 20%. Στη μελέτη πάντως των Jenkins και συνεργατών που δημοσιεύτηκε στο *JAMA*, σειρά ουσιών με αντιλιπιδαιμική δράση φάνηκε να έχει παράλληλα επίδραση και στην C αντιδρώσα πρωτεΐνη, ανάλογη της υπολιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής [279, 280]. Οι αντιοξειδωτικές ουσίες έχει επίσης παρατηρηθεί ότι σχετίζονται ανάστροφα με τους δείκτες φλεγμονής. Σε μια εργασία των Rowley και συνεργατών η C αντιδρώσα πρωτεΐνη παρουσίαζε αντίστροφη γραμμική σχέση με τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα αντιοξειδωτικών ουσιών όπως το λυκοπένιο, η ρετινόλη, η β-καροτίνη και η κρυπτοξανθίνη ενώ και η μελέτη *MONICA* έδειξε σχέση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης με την πρόσληψη βιταμινών και ιχνοστοιχείων [281]. Αν και η χορήγηση βιταμίνης Ε, σε άλλη εργασία, έδειξε ότι μπορεί να μειώσει τα μόρια προσκόλλησης sICAM-1 (διακυτταρικό), sVCAM-1 (αγγειακό), sE-σελεκτίνη, δεν επηρέασε τα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης. Από την άλλη η μελέτη *AIR* έδειξε ότι η C αντιδρώσα πρωτεΐνη σχετίζεται και με την οξειδωμένη LDL. Ο Albert και οι συνεργάτες βρήκαν ότι η πρόσληψη αλκοόλ σχετιζόταν με μειωμένα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 2800 άτομα. Παρόμοιο ήταν και το αποτέλεσμα της μελέτης του Stewart και των συνεργατών από τον πληθυσμό της μελέτης *NHANES III*. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη ο Imhof και οι συνεργάτες διαπιστώνουν ότι η καμπύλη της σχέσης πρόσληψης αλκοόλ και C αντιδρώσα πρωτεΐνη είναι σχήματος παραβολικό U [282]. Όσον αφορά τη σχέση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης με τα φυτοοιστρογόνα, οι μελέτες του Jenkins και συνεργατών όπου υπέβαλαν 41 υπερχοληστεριναιμικές γυναίκες σε τρεις διαφορετικές δίαιτες για ένα μήνα δε έδειξε υπεροχή της υψηλής σε ισοφλαβόνες δίαιτας, όσον αφορά στους φλεγμονώδεις παράγοντες [283]. Σε μια συγχρονική μελέτη σε 600 περίπου ηλικιωμένους έδειξε ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συνδέεται με μειωμένα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης. Και άλλες μελέτες πέραν της *NHANES*, έχουν συσχετίσει αρνητικά διάφορους δείκτες φλεγμονής με την κατανάλωση ινών [284]. Για άλλες ομάδες τροφίμων δεν υπάρχουν δεδομένα από τη διεθνή και εγχώρια βιβλιογραφία.

Μέχρις στιγμής έχουν σπάνια διερευνηθεί οι επιδράσεις ολοκληρωμένων διατροφικών προτύπων στην C αντιδρώσα πρωτεΐνη και σε άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες. Ο Erlinger και οι συνεργάτες του, έδειξαν σε άτομα με υψηλή C αντιδρώσα πρωτεΐνη, η *DASH* διατροφή που αποσκοπεί στη μείωση της υπέρτασης, (πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, με λιγότερο νάτριο) απέτυχε να έχει επωφελή επίδραση επί των λιπιδίων [285]. Υπάρχουν δε ενδείξεις ότι σε άτομα με φλεγμονή, μια υπολιπιδαιμική δίαιτα όχι μόνο δε επιτυγχάνει να μειώσει τα λιπίδια αλλά ενδεχομένως και να τα αυξάνει [286]. Η ομάδα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ έδειξε ότι η Μεσογειακή

διατροφή σχετίζεται με ένα ελκυστικότερο προφίλ φλεγμονωδών δεικτών στο γενικό πληθυσμό, ενώ σε έρευνα παρέμβασης των Esposito και συνεργατών, φάνηκε ότι σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο η Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με μείωση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης και ιντερλευκίνης-6 [287,288]. Η σχέση λοιπόν του διατροφικού αυτού μοντέλου έχει μελετηθεί στον γενικό πληθυσμό και σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο αλλά όχι σε άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως για παράδειγμα στα άτομα με κεντρική παχυσαρκία ή σακχαρώδη διαβήτη.

1.3.2.2. Αντίσταση στην ινσουλίνη

Αρχικά η ινσουλίνη πλάσματος και μετά η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέθηκαν πέραν από τον σακχαρώδη διαβήτη, κυρίως τύπου 2 και με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και την υπέρταση κι έτσι, ένα ζωηρό ενδιαφέρον αναπτύχθηκε σχετικά με την επίδραση διαιτητικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στις σχέσεις αυτές [289]. Σύμφωνα με πολλές έρευνες οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης πλάσματος νηστείας σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας κι έτσι από καιρό έχει τεθεί το ερώτημα αν η υπερινσουλιναιμία σε μη διαβητικούς αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ή η συσχέτιση είναι έμμεση, λόγω υπερτριγλυκεριδαιμίας και χαμηλών συγκεντρώσεων HDL-χοληστερόλης αλλά και συχνά ταυτόχρονης παρουσίας υπέρτασης. Ο Fontbonne και συνεργάτες καθώς και τα αποτελέσματα της *Caerphilly* προοπτικής μελέτης θεωρούν ότι ο κίνδυνος, ο σχετικός με την υπερινσουλιναιμία δεν είναι ανεξάρτητος από τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων [290]. Ωστόσο, η «καρδιαγγειακή μελέτη Quebec», έδειξε ότι παρά τις σχέσεις ινσουλίνης πλάσματος και λιποπρωτεϊνών, ο κίνδυνος για ισχαιμική καρδιοπάθεια που οφείλεται σε υπερινσουλιναιμία ήταν ανεξάρτητος από τη συνοδό δυσλιπιδαιμική κατάσταση [291]. Ως άλλη μεταβολική διαδικασία πέραν της δυσλιπιδαιμίας συζητείται η αύξηση των συγκεντρώσεων του αναστολέα ενεργοποίησης πλασμινογόνου PAI1, σε ινσουλινοαντιστασιακά άτομα που οδηγεί σε αυξημένη τάση για θρομβώσεις. Αν μία ακόμα οδός είναι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω.

Η επίδραση της διατροφής στον μεταβολισμό της γλυκόζης βρέθηκε στο επίκεντρο των ερευνών επί πολλές δεκαετίες. Ήδη από το 1953 με την εργασία του Himsworth, αναγνωρίστηκε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη διαδραματίζει βασικό ρόλο στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [292]. Υπάρχουν ωστόσο προβλήματα όσον αφορά στην εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Μια αρχική βασική προσέγγιση ήταν η μέτρηση της ινσουλίνης πλάσματος νηστείας. Αυτή η προσέγγιση είναι μεν αποδεκτή για μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, αλλά όχι για μικρότερες μελέτες παρέμβασης. Επιπλέον, φαίνεται ότι περισσότερο από την αντίσταση στην ινσουλίνη εκτιμά την εκκριτική ικανότητα των β-παγκρεατικών κυττάρων, κι έτσι σε προχωρημένο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όταν αυτή η εκκριτική ικανότητα εκπίπτει, η ινσουλίνη παύει να αντανακλά καλώς την αντίσταση στην ινσουλίνη. Πάντως, παρά τους περιορισμούς της προσέγγισης αυτής, η υπερινσουλιναιμία συγκαταλέγεται πλέον ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, ανεξαρτήτως της ενδεχόμενης συνοδού υπερτριγλυκεριδαιμίας και χρησιμοποιείται ως ένας αξιόπιστος εκτιμητής της ινσουλινοαντίστασης, σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες [293]. Συχνότερα, ωστόσο, σε τέτοιου είδους μελέτες, χρησιμοποιείται η εκτίμηση του μοντέλου ομοιόστασης (Homeostatic model Assessment, HOMA), όπως προτάθηκε από τον Mathwes με τύπο που χρησιμοποιεί τόσο την γλυκόζη όσο και την ινσουλίνη νηστείας [294]. Εκτός από το HOMA, ένας ανάλογος τύπος που έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί είναι και ο Quicki [295]. Η κριτική τόσο για το μοντέλο ομοιόστασης όσο και για λοιπούς ανάλογους τύπους έγκειται κυρίως στο γεγονός ότι όλοι τους αναφέρονται σε γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας, δηλαδή σε μια βασική ανερέθιστη κατάσταση ενώ, στις πραγματικές συνθήκες ζωής, η δράση της ινσουλίνης είναι ως επί τω πλείστον μεταγευματική [296]. Παρόλ' αυτά, η χρήση του μοντέλου ομοιόστασης έχει καθιερωθεί πλέον σε όλες τις μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, ενώ παράλληλα έχει επιβεβαιωθεί επανειλημμένως ότι σχετίζεται καλώς με το χρυσό πρότυπο εκτίμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη που είναι η μέθοδος της ευγλυκαιμικής/υπερινσουλιναιμικής αντλίας [297,298]. Κι όπως συμβαίνει και με

πολλές άλλες πρότυπες μεθόδους, έτσι κι αυτή είναι ιδιαίτερα εξεζητημένη, με αποτέλεσμα η χρήση της να περιορίζεται σε μικρές έρευνες παρέμβασης και πειράματα μεταβολισμού, ενώ θεωρείται ασύμφορη και δύσχρηστη για ευρέως κλίμακας επιδημιολογικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη, με όποια μέθοδο κι αν εκτιμάται είναι μια συνεχής μεταβλητή. Δεν υπάρχει δε, κάποιος ουδός που να διακρίνει την ινσουλινοαντίσταση από το «αντίθετο» της, την ινσουλινοευαισθησία. Γι αυτό, αντί να ομιλούμε για άτομα με ή χωρίς ινσουλινοαντίσταση (ή ινσουλινοευαισθησία), πιο δόκιμο είναι να αναφερόμαστε σε άτομα με λιγότερη ή περισσότερη αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ανεξαρτήτως πάντως του τρόπου εκτίμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη, η τελευταία έχει συσχετιστεί με τη στεφανιαία νόσο κι έτσι θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους νεότερους αναδυόμενους παράγοντες κινδύνου [299]. Επιπλέον, έχει συσχετιστεί με άλλους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, όπως ο διαβήτης (και ο προδιαβήτης), η υπέρταση, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο (και με σχετιζόμενες μ' αυτό παραμέτρους, όπως για παράδειγμα με την υπερουριχαιμία και την λιπώδη διήθηση του ήπατος) αλλά και με άλλες ανεξάρτητες από καρδιαγγειακά νοσήματα καταστάσεις, όπως για παράδειγμα με λιποδυστροφία, συνεπεία αντιρετροϊκής θεραπείας [300-303]. Ο μηχανισμός που συνδέει την αντίσταση στην ινσουλίνη με τη στεφανιαία νόσο δεν είναι απολύτως αποσαφηνισμένος. Ίσως θα ήταν πιο εύστοχο να γίνεται λόγος περί πλείστων του ενός μηχανισμών, που δεν είναι ανεξάρτητοι αλλά διαπλέκονται σε δίκτυο ή ενδεχομένως παριστούν μικροκυκλώματα ενός ενιαίου ευρύτερου παθογενετικού μηχανισμού. Για να εξηγηθεί, λοιπόν, η σχέση της αντίστασης στην ινσουλίνη με την στεφανιαία νόσο –και πέρα από τη γνωστή σύνδεση της πρώτης με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου όπως ο διαβήτης, η υπέρταση και η παχυσαρκία- έχουν προταθεί μια σειρά μηχανισμών:

- συνοδός υπερινσουλιναιμία είτε σχετιζόμενη με διαταραγμένα επίπεδα γλυκόζης είτε πιθανότερα ως επιγενόμενο αυξημένων ελεύθερων λιπαρών οξέων που οδηγούν σε αναστολή της μεταφοράς γλυκόζης στην περιφέρεια. Αυτό μπορεί να συμβεί είτε σε επίπεδο περιφερικών υποδοχέων (εξαιτίας αλλαγών του δυναμικού και της διαλυτότητας της κυτταρικής μεμβράνης) είτε με επίδραση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο γονιδίωμα και ενεργοποίηση των πυρηνικών υποδοχέων που ενεργοποιούνται από επαγωγείς υπεροξειδιοσωμάτων, PPARs. Η έρευνα έχει τώρα επικεντρωθεί και στη σύνθεση αυτών των λιπαρών οξέων, αφού φαίνεται ότι διαφορές στον κορεσμό και στο μάκρος των αλυσίδων σχετίζονται με διαφορετική ινσουλινοτροπική δράση [304].
- υποκλινική φλεγμονή. Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει σε αρκετές μελέτες συσχετιστεί και με την C αντιδρώσα πρωτεΐνη και με άλλους δείκτες φλεγμονής αλλά και με χρόνια ενεργοποίηση του μη ειδικού ανοσοποιητικού συστήματος [305].
- δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, όχι πιθανότατα από άμεση βλαπτική δράση της ινσουλίνης αλλά μάλλον από δράση αντιποκινών, όπως ο παράγων νέκρωσης των όγκων και ο αναστολέας 1 ενεργοποιητή πλασμινογόνου. Άλλοι ενδεχόμενοι διαμεσολαβητικοί μηχανισμοί μπορεί να είναι το οξειδωτικό στρες, προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες ή ενδογενείς ανστολείς της συνθετάσης του μονοξείδιου του αζώτου (eNOS) [306].
- λίπος στο ήπαρ. Ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται βασική συνιστώσα για το μεταβολικό σύνδρομο και σχετίζεται με την κεντρική παχυσαρκία, φαίνεται ότι συνδέεται στενότερα με την παρουσία λίπους στο ήπαρ που δεν χαρακτηρίζει μόνο άτομα με αυξημένο λιπώδη ιστό αλλά και άτομα με λιποδυστροφία [307].
- δευτερογενώς, λόγω αντίστασης στην λεπτίνη, εντόπισης δηλαδή του αρχικού προβλήματος στον λιπώδη ιστό. Ωστόσο, ενώ η λεπτίνη φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με το υποδόριο λίπος, η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να σχετίζεται με ένα άλλο ξεχωριστό διαμέρισμα λίπους, το ενδοσπλαχνικό [308]. Προσπαθώντας να βρουν την έναρξη της παθογένεσης της αντίστασης στην ινσουλίνη, σήμερα οι ερευνητές ανατρέχουν ως την ενδομήτριο ζωή [309].

Η υπερινσουλιναιμία σε άτομα μη διαβητικά μπορεί να είναι μία από τις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου. Η ινσουλινοαντίσταση και η παχυσαρκία συνδέονται στενά με την αθηροσκλήρωση, αφού μπορούν να ενισχύσουν την φλεγμονώδη διαδικασία που είναι παρούσα σε όλα τα στάδια της αθηροσκλήρωσης. Η υπεργλυκαίμια που συνδέεται με ινσουλινοαντίσταση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης που προσδένουν υποδοχείς επιφανείας οι οποίοι αυξάνουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Διάφοροι περιβαλλοντικοί και διαιτητικοί παράγοντες φαίνεται ότι επιδρούν και μπορούν να τροποποιήσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Έτσι, πέραν της διατροφής, η άσκηση φαίνεται να έχει μια ευεργετική επίδραση στην αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ η τελευταία σχετίζεται επίσης με την εθνικότητα αλλά και με οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη (παρουσία δηλαδή σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε γονείς ή αδέρφια) [310,311]. Σε σχέση με τη διατροφή, αυτό που έχει επιβεβαιωμένα αποδειχτεί είναι ότι η μείωση της κατανάλωσης τροφής που οδηγεί σε απώλεια βάρους, σχετίζεται με μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη [312]. Όχι μόνο η απώλεια βάρους επηρεάζει την αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά και το αντίθετο: η κατάσταση της τελευταίας, υπάρχουν ενδείξεις, ότι μπορεί να τροποποιεί την αποτελεσματικότητα μιας δίαιτας και μάλιστα σε σχέση με την αναλογία των μακροθρεπτικών στη διατροφή. Έτσι, για παράδειγμα σε παχύσαρκες γυναίκες με μεγάλη ινσουλινοευαισθησία μία διατροφή πλούσια σε υδατάνθρακες/χαμηλή σε λιπαρά φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική για την απώλεια βάρους ενώ σ' αυτές με μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη μια δίαιτα υψηλή σε λιπαρά/ χαμηλή σε υδατάνθρακες ήταν αποτελεσματικότερη για την επίτευξη του ίδιου σκοπού [313]. Εκτός ωστόσο από την αναμφισβήτητη επίδραση της απώλειας βάρους, που είναι δυνατό να επιτευχθεί με διαφορετικών ειδών διαιτολόγια, πάρα πολλοί ερευνητές έχουν επικεντρώσει τη μελέτη τους και στην επίδραση που έχει στην αντίσταση στην ινσουλίνη, η διαφορετική σύνθεση και αναλογία των μακροθρεπτικών, κυρίως δε των υδατανθράκων και των λιπών, όταν αυτή δεν σχετίζεται με την απώλεια κιλών.

Αυτού του είδους οι μελέτες θα μπορούσαν να χωριστούν σε τρεις βασικές κατηγορίες: α) μελέτες που διερευνούν την επίδραση διαφορετικών τύπων υδατανθράκων (απλών σακχάρων και ολισακχαριτών ή υδατανθράκων με διαφορετικό γλυκαιμικό δείκτη και φορτίο),β) μελέτες που διερευνούν την επίδραση διαφόρων τύπων λιπών (κορεσμένων, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων) και γ) μελέτες που συγκρίνουν την επίδραση διατροφών πλούσιων σε υδατάνθρακες με διατροφές πλούσιες σε λίπη. Παρότι μικρές πειραματικές μελέτες υπερθεματίζουν για το ρόλο του γλυκαιμικού δείκτη και του γλυκαιμικού φορτίου στην αντίσταση στην ινσουλίνη, οι περισσότερες έρευνες παρέμβασης δεν έχουν αναδείξει σαφώς έναν τέτοιο ρόλο [314- 316]. Από τέτοιες ευρείες έρευνες ωστόσο, αποσαφηνίστηκε η θετική επίδραση των ινών στην ινσουλινοευαισθησία [317]. Μία σημαντική τέτοια συγχρονική μελέτη, δημοσιευμένη το 2005 στο Diabetes Care είναι η *Inter99 study*, σε δείγμα 5675 ατόμων 30 ως 60 ετών [318]. Αμφισβητούμενος είναι ο ρόλος του γάλακτος, του συνολικού ποσού των υδατανθράκων, της σουκρόζης και της φρουκτόζης και της κατανάλωσης τροφών με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη ή/και φορτίο.

Ο γλυκαιμικός δείκτης ορίζεται ως η περιοχή αύξησης κάτω από την καμπύλη απάντησης της γλυκόζης σε μερίδα 50 γρ υδατανθράκων του προς δοκιμή φαγητού, που εκφράζεται ως ποσοστό της απάντησης στο ίδιο ποσό υδατανθράκων από ένα τυποποιημένο πρότυπο φαγητό, λαμβανόμενο από το ίδιο άτομο σε περίοδο 2 ωρών Το γλυκαιμικό φορτίο ενός φαγητού εκφράζεται ως ο γλυκαιμικό δείκτης μιας τροφής ή γεύματος πολλαπλασιαζόμενος επί το συνολικό ποσό υδατανθράκων που περιέχεται στο γεύμα αυτό [319].

Η διάσταση αυτή στα συμπεράσματα μεταξύ πειραματικών μελετών και ερευνών παρέμβασης σε σχέση κυρίως με τον γλυκαιμικό δείκτη έχει ερμηνευτεί ποικιλοτρόπως (κριτική προς τον ορισμό του γλυκαιμικού δείκτη, διότι δε λαμβάνει υπόψη το χρόνο διάβασης των ουσιών από το έντερο, δυσκολία εκτίμησης του δείκτη αυτού από τα συνήθη ερωτηματολόγια κατανάλωσης τροφίμων και δια τούτο προσπάθεια δημιουργίας νέων ερωτηματολογίων που να ενσωματώνουν μια βάση δεδομένων σχετικών με τον γλυκαιμικό δείκτη και φορτίο των τροφών,

διαφορές στην εκτίμηση του δείκτη από μελέτη σε μελέτη, αλληλεπιδράσεις και τροποποίηση του γλυκαιμικού δείκτη σε ελεύθερα γεύματα σε σύγκριση με τα γεύματα στα πειράματα κ.λ.π) [320,321]. Όσον αφορά στην επίδραση των ελαίων στην αντίσταση στην ινσουλίνη, με την προϋπόθεση ότι η κατανάλωσή τους δεν οδηγεί σε αλλαγή του βάρους, έχει διαφανεί με έρευνες παρέμβασης, επωφελής η αντικατάσταση μέρους των προσλαμβανόμενων κορεσμένων λιπών με πολυακόρεστα ή μονοακόρεστα, κυρίως σε ομάδες διαβητικών ατόμων. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν την επίδραση στην αντίσταση στην ινσουλίνη της αντικατάστασης των πολυακόρεστων από μονοακόρεστα λίπη [322-324]. Έχουν έρθει στο φως και αρκετές μελέτες, πρωτίστως σε διαβητικούς πληθυσμούς, όπου διατροφή πλούσια σε υδατάνθρακες και χαμηλή σε λιπαρά συγκρίνεται με διατροφή πλούσια με λιπαρά και χαμηλή σε υδατάνθρακες. Πρόκειται για έρευνες μικρού μεγέθους, όπου ανάλογα κυρίως με το είδος των λιπών (μονοακόρεστα ή όχι) τα αποτελέσματα διαφέρουν και δεν μπορούν να χαρακτηριστούν οριστικά. Σε σχέση τώρα, με τα μικροθρεπτικά συστατικά, υπάρχουν ορισμένες ενδείξεις για ευεργετική δράση του μαγνησίου (των τροφών ή και σε συμπληρώματα διατροφής) στη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας [325].

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που επικεντρώνουν την έρευνά τους σε τρόφιμα (π.χ το ελαιόλαδο) ή και σε ολοκληρωμένα διατροφικά πρότυπα αντί να εστιάζουν σε μεμονωμένα συστατικά τροφών. Τα πλεονεκτήματα αυτής της προσέγγισης ήδη εξηγήθηκαν στο κεφάλαιο περί διατροφικών προτύπων. Έτσι ορισμένες μελέτες έχουν δείξει για παράδειγμα ότι η υιοθέτηση μιας δίαιτας γαλακτοχορτοφαγικής (vegeterian) ή αμιγώς χορτοφαγικής (vegan) σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη. Άλλη διατροφή που φαίνεται ότι σχετίζεται με βελτιωμένους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA) είναι η συνετή (prudent) [326]. Ένα άλλο διατροφικό πρότυπο που έχει συγκεντρώσει το ενδιαφέρον των μελετητών λόγω της αθηροπροστατευτικής και αντικαρκινικής του δράσης είναι το Μεσογειακό. Αν και αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει την ευεργετική επίδραση της αντικατάστασης στη διατροφή των κορεσμένων λιπών με μονοακόρεστα και την επωφελή δράση του ελαιολάδου και του λαϊκού οξέος, λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει εν συνόλω την επίδραση της Μεσογειακής δίαιτας στην αντίσταση στην ινσουλίνη [327]. Μια σημαντική μελέτη των Esposito και των συνεργατών που δημοσιεύτηκε στο έγκριτο περιοδικό JAMA, το 2004, συσχετίζει την υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής με βελτίωση των μεταβολικών δεικτών (συμπεριλαμβανόμενης της αντίστασης στην ινσουλίνη), σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο [287]. Ωστόσο, μια πρόσφατη μελέτη, δεν παρατήρησε διαφορές σε σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη από την υιοθέτηση μεσογειακού τύπου διατροφής. Ωστόσο, απουσιάζουν οι μελέτες για τη διερεύνηση αυτής της σχέσης στον γενικό, μη διαβητικό πληθυσμό.

Από τη μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας, κυρίως της ηλεκτρονικής (pubmed) αλλά και της έντυπης, προερχόμενης ως επί τω πλείστον από ερευνητικά κέντρα της Ευρώπης και της Β. Αμερικής τα εντοπιζόμενα κενά αφορούν κυρίως στο ότι οι περισσότερες έρευνες, είναι έρευνες παρέμβασης, στις οποίες η διατροφή των συμμετεχόντων είναι καθοδηγούμενη και όχι ελεύθερη, επομένως τα συμπεράσματά τους δεν είναι δυνατό πάντα να γενικεύονται στον ελεύθερα σιτιζόμενο πληθυσμό. Καθώς οι διατροφικές συνήθειες λαών που ανήκουν σε διαφορετικά έθνη ποικίλλουν, αξίζει να μελετηθεί η σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη της διατροφής που υιοθετείται, σε μικρότερο ή περισσότερο βαθμό, από τους κατοίκους της λεκάνης της Μεσογείου, της παραδοσιακής δηλαδή μεσογειακής διατροφής. Σε τέτοιους πληθυσμούς, σιτιζόμενους υπό πραγματικές και όχι εξιδανικευμένες συνθήκες χρήζει περαιτέρω διερεύνησης και η σχέση της αντίστασης στην ινσουλίνη με ομάδες τροφίμων. Τέλος, αν και η επίδραση της διατροφής στην αντίσταση στην ινσουλίνη έχει διερευνηθεί σε ειδικές ομάδες υψηλού κινδύνου, κυρίως σε διαβητικούς και λιγότερο σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, δεν έχει εξίσου διεξοδικά διερευνηθεί σε άλλες ομάδες που παρουσιάζουν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και θεωρούνται υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα όπως σε υπερτασικούς και παχύσαρκους. Θα χρειαστούν επομένως, περαιτέρω μελέτες για να απαντήσουν σε αυτά τα κενά που διαπιστώνονται στη βιβλιογραφία.

1.3.2.3. Μεταβολικό σύνδρομο

Ορισμένοι μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα συχνά συνυπάρχουν και όσοι περισσότεροι από αυτούς αθροίζονται, δημιουργούν μια συνέργεια, που πολλαπλασιάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τούτο οδήγησε τους επιστήμονες να εικάσουν ότι η ταυτόχρονη παρουσία των παραγόντων αυτών συνιστά ένα ιδιαίτερο σύνδρομο, το μεταβολικό σύνδρομο [328]. Το σύνδρομο αυτό ονομάστηκε αρχικά σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη (ή σύνδρομο Χ), καθώς ορισμένοι θεώρησαν –αλλά και ακόμα θεωρούν- ότι έχει ως βασικό παθοφυσιολογικό υπόβαθρο την αντίσταση στην ινσουλίνη [329]. Επειδή πρόκειται για σύνδρομο και όχι για νόσημα είναι δύσκολο να οριστεί. Ορισμοί έχουν δοθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, το 3^{ο} πάνελ για την θεραπεία της χοληστερόλης (ATP III), την διεθνής ένωση Διαβητολόγων- International Diabetes Federation (η οποία έθεσε στο επίκεντρο του συνδρόμου ένα ανθρωπομετρικό χαρακτηριστικό, την περίμετρο μέσης, ως δείκτη κεντρικής παχυσαρκίας, υπονοώντας ότι αυτή είναι η κεντρική διαταραχή στο μεταβολικό σύνδρομο) και την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία. Σύμφωνα με τις οδηγίες της τελευταίας ως μεταβολικό σύνδρομο (σε άτομα της λευκής φυλής) ορίζεται η συνύπαρξη τουλάχιστον τριών χαρακτηριστικών από τα εξής: 1) Κεντρικού τύπου παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης για τους άνδρες >102 cm και για τις γυναίκες >88 cm), 2) Τριγλυκερίδια ορού >150 mg/dl (ή χρήση φαρμάκων για υπερτριγλυκεριδαιμία) 3) HDL-χοληστερόλη <40 mg/dl στους άνδρες και <50 mg/dl στις γυναίκες (ή χρήση αναλόγων φαρμάκων) 4) συστολική αρτηριακή πίεση ≥130 ή διαστολική ≥85 mmHg (ή αντιυπερτασική αγωγή) και 5) Επίπεδα γλυκόζης νηστείας >100 mg (ή χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων) [330-332]. Είτε με τον έναν είτε με τον άλλον ορισμό, το μεταβολικό σύνδρομο αναμφισβήτητα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο και όσα περισσότερα κριτήρια του πληρούνται τόσο αυξάνεται ο συνολικός κίνδυνος, όπως κατέδειξε και η *Brunneck study*. Το σύμπλεγμα των διαταραχών που συνιστούν το μεταβολικό σύνδρομο ανευρίσκεται πλέον σε δυσθεώρητα ποσοστά στο γενικό πληθυσμό [333]. Στο μεταβολικό σύνδρομο εμπλέκονται πολλοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί, αφού ούτως ή άλλως, πρόκειται για διάδραση πολλών παραγόντων: δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξημένα ελεύθερα λιπαρά οξέα, φλεγμαίνων λιπώδης ιστός και έκκριση αντιποκινών, υπέρταση, δυσλειτουργία ενδοθηλίου, διαταραγμένος μεταβολισμός ήπατος αυξημένο οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, προθρομβωτική τάση [334-339].

Η διατροφή σχετίζεται με πολλές από τις παραμέτρους και τους υποκείμενους μηχανισμούς που εμπλέκονται στο μεταβολικό σύνδρομο, οπότε είναι εύλογο να σχετίζεται και με το τελευταίο. Βασική στρατηγική στο μεταβολικό σύνδρομο είναι η απώλεια βάρους, που μπορεί να επιτευχθεί μέσω διαφόρων τύπων δίαιτας (που θα έχουν το χαρακτήρα τους περιορισμού των θερμίδων) αλλά και της άσκησης. Αν και η μείωση του βάρους σχετίζεται με μείωση του κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο, επειδή κομβική διαταραχή στο σύνδρομο αυτό είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο πιθανότατα ευνοούνται πολλαπλά από την υιοθέτηση μιας διατροφής που βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία (βλέπε ενότητα 1.3.3.2 Αντίσταση στην ινσουλίνη) [340-345]. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ευμενή επίδραση των πλήρων δημητριακών (σε υποθερμιδική δίαιτα) αλλά και της σόγιας σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο [346,347]. Έχει θιγεί ήδη η ευεργετική επίδραση τής υιοθέτησης ενός Μεσογειακού διατροφικού προτύπου, σε πολλούς από τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, που μέχρι τώρα εξετάστηκαν. Η συγχρονική μελέτη ATTIKH έδειξε ότι η Μεσογειακή διατροφή συνδέεται με μειωμένο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου [348]. Σημαντική σε αυτό το πεδίο, θεωρείται και η έρευνα των Esposito και των συνεργατών, μια μελέτη παρέμβασης που έδειξε ότι η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση φλεγμονωδών και μεταβολικών δεικτών σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο αλλά και η *PREDIMED study* [287,349,350].

Καθώς τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, ίσως θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω αν η Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με μειωμένη παρουσία παραγόντων που δεν έχουν διερευνηθεί (π.χ. ομοκυστεΐνης).

1.3.2.4 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Εκτός από τον πυρήνα των διαταραχών που χαρακτηρίζουν το μεταβολικό σύνδρομο – δηλαδή, κεντρική παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, διαταραγμένη ομοιόσταση γλυκόζης και αντίσταση στην ινσουλίνη- και άλλες μεταβολικές διαταραχές ενδέχεται να συνιστούν τμήματα ενός ευρύτερου συνόλου, όπως για παράδειγμα, η χρόνια υποκλινική φλεγμονή, η υπερουριχαιμία και η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος [351]. Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, μπορεί να ποικίλει σε βαρύτητα από την απλή στεάτωση μέχρι την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, η οποία σε ορισμένα άτομα, ενδέχεται να εξελιχθεί σε ίνωση και τελικά σε κίρρωση [352]. Με μια ευρύτερη θεώρηση, η λιπώδης διήθηση ως απάντηση σε κάποια βλάβη στο ήπαρ παρουσιάζει αναλογίες με τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, μιας απάντησης σε μια άλλη βλάβη, σε έναν διαφορετικό ιστό. Παρότι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, ιδανικά διαγιγνώσκεται με βιοψία ήπατος, χρήσιμες ενδείξεις μπορεί να προσφέρει το υπερηχογράφημα ήπατος ή άλλες απεικονιστικές μεθόδους, ενώ σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδειχτεί επαρκείς δείκτες τα κυκλοφορούντα ηπατικά ένζυμα. Σε απουσία, θετικού αντιγόνου επιφανείας HbAgs και αντισώματος για την ηπατίτιδα C (anti HCV), μέτρια αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT), ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ή/και γ γλουταμυλτρανσπεπτιδάσης (γGT) και λόγος AST/ALT<1 θεωρούνται αξιόπιστοι δείκτες για την ταυτοποίηση της λιπώδους διήθησης (έχοντας μόνον αυτούς τους δείκτες είναι δυσχερής ο διαχωρισμός αλκοολικής ή μη αλκοολικής στεάτωσης, ο οποίος όμως, μπορεί συνήθως εύκολα να προκύψει από το ιστορικό) [353,354].

Τα ηπατικά ένζυμα έχουν σε διάφορες μελέτες, σχετιστεί με μεταβολικό σύνδρομο.[5,6] Ωστόσο, φαίνεται ότι προβλέπουν και την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο, όπως για παράδειγμα τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ενδεχομένως αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [355-358]. Επιπλέον, νεότερα δεδομένα συνδέουν την μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος όχι μόνο με την παχυσαρκία (αλλά και την λιποδυστροφία), τον διαβήτη και την υπερτριγλυκεριδαιμία, παράγοντες γνωστούς από παλιά, αλλά επίσης και με την κεντρική παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη [359,360]. Επιπλέον, η νόσος ή και τα ηπατικά ένζυμα σχετίζονται με δυσλιπιδαιμία, υπέρταση -κυρίως η γGT- και με δείκτες φλεγμονής και οξειδωτικού στρες [361-364]. Η σχέση των ηπατικών ενζύμων με τους δείκτες φλεγμονής και οξείδωσης μοιάζει να είναι ανεξάρτητη, τουλάχιστον σε ένα βαθμό, της παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου [365]. Τα ηπατικά ένζυμα συνδέονται ακόμα, με το συνολικό ποσοστό λίπους, με τη λεπτίνη, την αντιπονεκτίνη και την απολιποπρωτεΐνη Β, αλλά ακόμα και με πηκτολογικούς παράγοντες, όπως υψηλότερα ποσά ινωδογόνου, παράγοντα von Willebrand και του PAI-1 [366-368]. Οι πιο ισχυρές, ωστόσο, συσχετίσεις που αναδεικνύονται είναι με την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η εκσεσημασμένη παχυσαρκία σχετίζεται και με βαρύτερη στεάτωση. Ο επιπολασμός της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας σε σοβαρά παχύσαρκα άτομα κυμαίνεται από 25 ως 36,4% ανάλογα με τη μελέτη [369]. Η ινσουλινοαντίσταση σε ένα δείγμα 90 ατόμων με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, επιπόλαζε στο 85%. Η σχέση λοιπόν με την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι πιο στενή, στην στεατοηπατίτιδα από ότι σε απλή λιπώδη διήθηση. Εξαιτίας, αυτής της στενής σχέσης και επειδή η εκτέλεση της εξέτασης των ηπατικών ενζύμων είναι σχετικά απλή, από ορισμένους μελετητές προτάθηκε η χρήση αυτών ως δεικτών αντίστασης στην ινσουλίνη [370]. Υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να δείχνουν αιτιώδη συσχέτιση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος με το μεταβολικό σύνδρομο, τόσο που ορισμένοι ερευνητές να αναφέρονται στην πρώτη ως την ηπατική εκδοχή του μεταβολικού συνδρόμου και να απομακρύνονται από την εξήγηση της πρωτογενούς βλάβης στο ήπαρ. Ωστόσο, ενισχύοντας τις υποθέσεις και από πειραματικά δεδομένα σε ζώα, θα ήταν ορθότερο να εικάσει κανείς ότι στην παθογένεση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος, εμπλέκονται τόσο εξωηπατικοί (υπερπροσφορά προς το ήπαρ ελεύθερων λιπαρών οξέων, φλεγμονώδεις παράγοντες, αντιποκίνες) όσο και ενδοηπατικοί μηχανισμοί (αντίσταση στην ινσουλίνη, διαταραχή στον ενδοηπατικό μεταβολισμό γλυκόζης και λιπών). Η κρατούσα θεωρία, όσον αφορά στην παθογένεση της νόσου διακρίνει δύο στάδια: στο πρώτο στάδιο εξαιτίας της αυξημένης

αντίστασης στην ινσουλίνη, υπάρχει προσφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων προς το ήπαρ, με συνέπεια την αυξημένη σύνθεση τριγλυκεριδίων και τη μείωση της εξόδου τριγλυκεριδίων από το ήπαρ [371]. Για να οδηγηθεί κάποιος από την απλή λιπώδη διήθηση στην στεατοηπατίτιδα ή και παραπέρα, εικάζεται ότι απαιτείται ένα δεύτερο «χτύπημα». Αυτό, μάλλον σχετίζεται με οξειδωτικό στρες στα μιτοχόνδρια και β-οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων. Τα μιτοχόνδρια σ' αυτή τη φάση, τείνουν να παρουσιάζουν δομικές μεταβολές. Το οξειδωτικό στρες είναι δυνατό να επιτείνεται από ανώμαλης παραγωγής κυτταροκινών, κυρίως TNF-α, μέσω προς τα άνω ρύθμισης του μεταγραφικού πυρηνικού παράγοντα Β (Nuclear factor B). Αλλά ακόμα και η παχυσαρκία per se μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία των κυττάρων Kuppfer και να «ευαισθητοποιήσει» τα ηπατοκύτταρα ως προς τις ενδοτοξίνες. Επίσης, ο σίδηρος ενδεχομένως να ευθύνεται κι αυτός εν μέρει για το αυξημένο οξειδωτικό στρες, που παρατηρείται ενδοηπατικά. Στη φάση πλέον της ίνωσης, φαίνεται ότι εμπλέκεται και η λεπτίνη, που από ορισμένους προτείνεται ως μηχανισμός, τον οποίο επιστρατεύει ο οργανισμός για να αποφύγει την στεάτωση εξωλιπωδών ιστών [372,373]. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό, ότι κοινοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθογένεση της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος και του μεταβολικού συνδρόμου. Η αντιπονεκτίνη, τελευταία μελετάται κι αυτή και φαίνεται πως συμμετέχει στην παθογένεση της νόσου και συνδέεται και με τη σοβαρότητα αυτής. Η υποαντιπονεκτιναιμία ενδέχεται να σχετίζεται με βλαμμένη μεταγευματική απάντηση (έχοντας ως ερέθισμα το λιπαρό γεύμα) και με αύξηση του παρατηρούμενου οξειδωτικού στρες. Είναι πάντως παρούσα πριν από την εκδήλωση παχυσαρκίας ή διαβήτη [374].

Λίγες είναι οι μελέτες όσον αφορά την επίδραση της διατροφής και άλλων θεραπευτικών παραγόντων στη λιπώδη διήθηση του ήπατος. Είναι βέβαια γνωστό από χρόνια, ότι μια διατροφή που να ρυθμίζει έναν απορρυθμισμένο διαβητικό, η μείωση του προσλαμβανόμενου λίπους σε περιπτώσεις υπερτριγλυκεριδαιμίας και η απώλεια βάρους, σε περιπτώσεις εκσεσημασμένης παχυσαρκίας μπορούν να υποστρέψουν τις βλάβες, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα. Από τη στιγμή, όμως, που μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος συσχετίστηκε με το μεταβολικό σύνδρομο και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, γρήγορα αναπτύχθηκε το σκεπτικό ότι προσεγγίσεις που ελαττώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και την επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου (π.χ. απώλεια βάρους, άσκηση ή φαρμακευτική παρέμβαση μπορεί να μειώνουν και την πρώτη. Αυτό όντως αποδείχτηκε από αρκετές μελέτες, όπου διερευνήθηκε η επίδραση της απώλειας βάρους και της άσκησης, της χρήσης αντιδιαβητικών φαρμάκων, της χρήσης αντιοξειδωτικών ουσιών (όπως βιταμίνης Ε και βηταΐνης), υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, ορλιστάτης, κυτταροπροστατευτικών (π.χ. ουρσοδεοξυχολικού οξέος) και των θεραπειών μείωσης σιδήρου [375-377]. Αρκετές είναι οι μελέτες που έχουν δείξει ότι η απώλεια βάρους, οδηγεί σε βελτίωση του ηπατικού συνδρόμου (όπως αυτό διαγιγνώσκεται από πτώση των τρανσαμινασών, υπερηχογραφική αλλά ακόμη ιστολογική βελτίωση). Ωστόσο, οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες δεν ήταν ασθενών- μαρτύρων, ούτε διήρκησαν μακρό χρόνο [378]. Σε πειράματα σε ποντίκια, διαπιστώθηκε ότι μια ισορροπημένη δίαιτα, πλούσια σε ελαιόλαδο επιτρέπει την ανάνηψη του ήπατος από την κατάσταση στεάτωσης [379]. Δεν είναι πάντως γνωστή, η επίδραση ολοκληρωμένων διατροφικών προτύπων στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, ανεξαρτήτως της απώλειας βάρους. Αναμένει πάντως κανείς ότι δίαιτες που βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο, ότι θα έχουν θετική επίδραση και στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Ο ρόλος της Μεσογειακής διατροφής στα ηπατικά ένζυμα και την λιπώδη διήθηση του ήπατος δεν έχει διερευνηθεί.

1.3.2.5 Ουρικό οξύ

Το ουρικό οξύ είναι ακόμα μία ουσία που σχετίζεται με στεφανιαία νόσο και με μεταβολικό σύνδρομο [380]. Το ουρικό οξύ είναι τελικό προϊόν της αποδόμησης των πουρινών. Από τους αρχαίους χρόνους είναι γνωστή η σχέση της υπερουριχαιμίας με την υπερκατανάλωση τροφής, την παχυσαρκία και την κατανάλωση αλκοόλ. Τον 5^{ο} αιώνα π.Χ, ο Ιπποκράτης, χαρακτηρίζει ως αιτίες της ποδάγρας την υπερβολική πρόσληψη φαγητού και οίνου [381]. Η υπερουριχαιμία

θεωρείται αιτιολογικός παράγοντας για οξεία ουρική αρθρίτιδα, χρόνια τοφώδη αρθρίτιδα, νεφρολιθίαση ενώ σχετίζεται και με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων, κυρίως διουρητικών. (Ως υπερουριχαιμία συνήθως ορίζονται επίπεδα ουρικού οξέος>7mg/dl -450 μmol/l-για τους άνδρες και >6mg/dl για τις γυναίκες -350μmol/l-, λίγο πάνω από τα οποία το ως τότε διαλυτό ουρικό οξύ, αρχίζει να καθιζάνει, οπότε μπορεί να δημιουργεί κρυστάλλους) [382]. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος φαίνεται ότι προβλέπουν την θνησιμότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή στεφανιαία νόσο και τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε διαβητικούς ασθενείς [383,384]. Το πως τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος εμπλέκονται στην παθογένεση της στεφανιαίας νόσου, δεν είναι απολύτως γνωστό. Τα τελευταία χρόνια, το ουρικό οξύ έχει συσχετιστεί με διάφορους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και μεταβολικό σύνδρομο. Έτσι, για παράδειγμα, μελέτες έχουν αναδείξει τη σχέση του με την παχυσαρκία, την κεντρική παχυσαρκία, την υπερτριγλυκεριδαιμία, την διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την υπέρταση και με την μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος αλλά και με την ομοκυστεΐνη, με δείκτες φλεγμονής, οξείδωσης και ρεολογικούς δείκτες [385-389]. Σε μια μελέτη από τη Δανία, που αφορούσε σε 380 νέες και νέους Καυκασιανούς, η πιο στενή συσχέτιση των επιπέδων ουρικού οξέος ήταν με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας [390]. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί και με παλαιότερη μελέτη, σε 957 νέους άνδρες, όπου πάλι σε πολυπαραγοντικό μοντέλο, η μόνη σχέση που παρέμενε ανεξάρτητη και ισχυρή ήταν αυτή των τριγλυκεριδίων με το ουρικό οξύ [391]. Δηλαδή, η υπερτριγλυκεριδαιμία φάνηκε ότι σχετίζεται με τα επίπεδα ουρικού οξέος, ανεξαρτήτως της παρουσίας παχυσαρκίας ή κεντρικής παχυσαρκίας. Μια πολύ μεγάλη μελέτη πάντως, δημοσιευμένη το 2005, στο Circ J, που διεξήχθη σε δείγμα 53.477 ατόμων έδειξε ότι η συγκέντρωση του ουρικού οξέος συνδεόταν θετικά με την παρουσία υπέρτασης, αντίστασης στην ινσουλίνη και παραγόντων κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο [392]. Μάλιστα, όσο αυξανόταν η συγκέντρωση του ουρικού οξέος, τόσο αυξάνονταν και οι παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου που ήταν παρούσες. Η ευγλυκαιμική υπερινσουλιναιμία φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένη έκκριση ουρικού οξέος και νατρίου στα ούρα, τόσο σε υγιείς όσο και σε υπερτασικούς [393,394]. Από την άλλη σε διαβητικούς που βρίσκονται στη φάση της νεφρικής υπερδιήθησης, τα επίπεδα ουρικού οξέος είναι χαμηλά. Σε άτομα που πάσχουν από ουρική αρθρίτιδα ο επιπολασμός της αντίστασης στην ινσουλίνη και του μεταβολικού συνδρόμου, σε μια μελέτη, ήταν 95% και 76% αντίστοιχα [395]. Η σχέση της υπερουριχαιμίας με την υπέρταση, διαπιστώθηκε και με προοπτικές μελέτες, όπως αυτή που διεξήχθη στην Okinawa της Ιαπωνίας, σε 4.489 άνδρες και γυναίκες, η οποία αφού έλαβε υπόψη της διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, έδειξε ότι η υπερουριχαιμία προβλέπει την ανάπτυξη υπέρτασης τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες [396].

Το επόμενο ζήτημα που ανέκυψε είναι κατά πόσο τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος είναι μόνο ένας δείκτης ή και παράγων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Πρόσφατα ευρήματα της μελέτης *LIFE*, σε υπερτασικούς με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, δείχνουν ότι η μείωση της υπερουριχαιμίας με φαρμακευτική αγωγή, μειώνει πράγματι τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [397]. Ωστόσο, απαιτούνται και άλλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες προκειμένου να διερευνηθεί το ενδεχόμενα καρδιοπροστατευτικό αποτέλεσμα της μείωσης των επιπέδων ουρικού οξέος σε υπερτασικά άτομα. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι το ουρικό οξύ, ενδεχομένως, κατέχει άμεσο αιτιώδη ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης και της αθηροσκλήρωσης. Φαίνεται ότι το ουρικό οξύ συνδέεται στενά με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την παθολογική αγγειακή ανάπλαση. Προφλεγμονώδεις και υπερπλαστικές δράσεις του διαλυτού ουρικού οξέος έχουν περιγραφεί σε καλλιέργειες λείων μυϊκών κυττάρων και σε πειραματικά μοντέλα σε ζώα με ήπια υπερουριχαιμία, όπου η υπέρταση αναπτύσσεται σε συνδυασμό με ενδονεφρική αγγειακή νόσο [398]. Η επίδραση αυτή ενδεχομένως συνδέεται με αυξημένη έκφραση χυμοκινών, κυτταροκινών, επαγωγή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και αύξησης της έκφρασης C αντιδρώσας πρωτεΐνης. Πράγματι, σε κυτταροκαλλιέργειες το ουρικό οξύ δρα άμεσα σε αγγειακά κύτταρα, εισέρχεται σε αυτά και φαίνεται πως τα οδηγεί σε έκφραση C αντιδρώσας πρωτεΐνης ενώ παράλληλα μειώνει την απελευθέρωση μονοξειδίου του

αζώτου [399]. Σε άτομα με διαπιστωμένη αθηροσκλήρωση, το ουρικό οξύ έχει συσχετιστεί με αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα. Η ερμηνεία που έχει δοθεί, είναι ότι το ουρικό οξύ ως φυσική αντιοξειδωτική ουσία, συσσωρεύεται ως απάντηση σε οξειδωτικές βλάβες που συνδέονται με αθηροσκλήρωση και γήρανση. Αν και θεωρείται λοιπόν, αντιοξειδωτικό, in vitro αντιδρά προς σχηματισμό ελευθέρων ριζών, αυξάνει την οξείδωση των λιπών και επάγει προ-οξειδωτικές δράσεις στα αγγειακά κύτταρα [400]. Ερευνητές εξέτασαν και την εξής υπόθεση: η υπερουριχαιμία επαγόμενη από την αυξημένη πρόσληψη φρουκτόζης, να εμπλέκεται στην παθογένεση του μεταβολικού συνδρόμου. Πράγματι, η φρουκτόζη αυξάνει το ουρικό οξύ και το τελευταίο αναστέλλει τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου -που είναι απαραίτητο εκτός των άλλων και για να δράσει η ινσουλίνη και να διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς. Σε ποντίκια λοιπόν, που λάμβαναν τροφή πλούσια σε φρουκτόζη –μια διατροφή δηλαδή, που έχει συσχετιστεί με υπερινσουλιναιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία και υπερουριχαιμία- όταν τους χορηγήθηκε φάρμακο που μείωνε τα επίπεδα ουρικού οξέος π.χ. αλλοπουρινόλη (αναστολέας οξειδάσης ξανθίνης) ή βενζβρωμαρόνη (ουρικοζουρικός παράγων), τούτο απέτρεψε ή υπόστρεψε το μεταβολικό σύνδρομο [400].

Όσον αφορά τη σχέση των επιπέδων ουρικού οξέος με τη διατροφή είναι επιβεβαιωμένο είναι το αλκοόλ συνδέεται με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος [401,402]. Αυτό επιβεβαιώθηκε και από τη μελέτη *NHANES III* [403]. Η χρόνια λήψη αλκοόλ διεγείρει την ενδογενή παραγωγή πουρινών επιταχύνοντας την αποδόμηση της τριφοσφωρικής αδενοσίνης σε μονοφοσφωρική. Επιπλέον, η μπύρα έχει πουρινικό περιεχόμενο, απορροφήσιμη γουανοσίνη [404,405]. Η αποφυγή, λοιπόν, και η διακοπή του αλκοόλ είναι απαραίτητη για τη μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος. Το ίδιο όμως και η απώλεια βάρους [406]. Επισημαίνεται ωστόσο, ότι η απώλεια κιλών πρέπει να είναι αργή ώστε να μην πυροδοτηθεί κάποια κρίση ουρικής αρθρίτιδας.
Αν και το περισσότερο ουρικό οξύ προέρχεται από τον μεταβολισμό ενδογενών πουρινών, η συστηματική κατανάλωση τροφών πλούσιων σε πουρίνες μπορεί να αυξήσει τα επίπεδά τους. Γι αυτό συστήνεται η μείωση της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος, εντοσθίων και θαλασσινών. Προοπτική έρευνα δημοσιευμένη στο NEJM, έδειξε ότι η κατανάλωση λαχανικών και οσπρίων, που παραδοσιακά θεωρούνταν επιβλαβή στην υπερουριχαιμία (π.χ. σπανάκι, σπαράγγι, μανιτάρια, φακές, φασόλια) δεν σχετίζονται εντέλει μ' αυτήν [407] Τα γαλακτοκομικά χαμηλών λιπαρών, ενδεχομένως έχουν μια αντιυπερουρικαιμική δράση [408]. Επίσης, τα κεράσια, ενδεχομένως λόγω της υψηλής περιεκτικότητας τους σε αντιοξειδωτικές ουσίες, και η φυτική πρωτεΐνη φαίνεται να επιδρούν θετικά στα επίπεδα ουρικού οξέος [409]. Υπό το πρίσμα, των νεότερων συσχετίσεων της στεφανιαίας νόσου, και των σχετικών παραγόντων κινδύνου με τα επίπεδα ουρικού οξέος, γίνεται κατανοητή η σημασία μιας διατροφής που θα μειώνει μακροχρόνια τα επίπεδα αυτά. Μέχρι τώρα, δεν έχει διερευνηθεί η επίδραση ολοκληρωμένων διατροφικών προτύπων αλλά περισσότερο, η δράση μεμονωμένων τροφίμων και συστατικών. Εξαιτίας της σχέσης του ουρικού οξέος με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο, δοκιμάστηκε σε άτομα με ουρική αρθρίτιδα, η χορήγηση υποθερμιδικής δίαιτας με μέτριο περιορισμό των υδατανθράκων και αυξημένη αναλογία πρωτεϊνών και πολυακόρεστων λιπών και μονοακόρεστων λιπών [410,411]. Η βελτίωση των τιμών του ουρικού οξέος αποδόθηκε στην παράλληλη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας που σημειώθηκε με τις δίαιτες αυτές. Ωστόσο, αυτές οι μελέτες αφορούν μικρό δείγμα και χρειάζονται επιβεβαίωση από μεγαλύτερες ελεγχόμενες μελέτες. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα που έχει μια τέτοια διατροφή στην αποτελεσματικότητα της μείωσης του ουρικού οξέος σε σχέση με την παραδοσιακή χαμηλή σε πουρίνες διατροφή.

1.3.2.6 Ομοκυστεΐνη

Κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες, η υπερομοκυστεϊναιμία αναδείχτηκε ως παράγων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Το 1969, ο McCully παρατήρησε πρώτος τη σχέση ανάμεσα στις υψηλές συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης και την αγγειακή νόσο, από ιστολογικά υλικά δύο παιδιών με ομοκυστινουρία και σοβαρή ομοκυστεϊναιμία που παρουσίαζαν εκτεταμένη

αθηροσκλήρωση και θρόμβωση [412]. Η ομοκυστεΐνη είναι ένα θειούχο αμινοξύ, προέρχεται από την απομεθυλίωση της μεθειονίνης των τροφών και συνδέει τον κύκλο της μεθειονίνης με τον κύκλο του φυλλικού. Άτομα με σπάνια κληρονομούμενα νοσήματα του μεταβολισμού της μεθειονίνης, μπορεί να παρουσιάσουν σοβαρή ομοκυστεϊναιμία, δηλαδή επίπεδα πλάσματος > 100μmol/l, πρώιμη και σημαντική αθηροσκλήρωση καθώς και θρομβοεμβολικά επεισόδια. (Πρέπει να τονιστεί ότι γίνεται αναφορά σε επίπεδα ομοκυστεΐνης πλάσματος, στην πραγματικότητα μετράται μια δεξαμενή ομοκυστεΐνης, ομοκυστίνης και διμερών ομοκυστεΐνης και ομοκυστεΐνης-θειολακτόνης). Ωστόσο, στον γενικό πληθυσμό, είναι συνηθέστερη μια ήπια (15-30μmol/l) ως μέτρια αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης (δηλαδή 30-100μmol/l), η οποία μπορεί να σχετίζεται με γενετικές ανωμαλίες των ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης (κληρονομούμενες ή επίκτητες) αλλά περισσότερο με περιβαλλοντικούς παράγοντες, που περιλαμβάνουν τη χρήση ορισμένων φαρμάκων, αλλά κυρίως διατροφικές ανεπάρκειες ορισμένων βιταμινών, που δρουν ως συμπαράγοντες των εμπλεκόμενων ενζύμων [413,414]. Το ένζυμο που συχνότερα οδηγεί σε υπερομοκυστεϊναιμία είναι η μεθυλένο-τετραϋδροφυλική ρεδουκτάση-MTHFR και η ηλικία, το κάπνισμα και η διατροφή μπορεί να έχουν μια μεταλλαξιογόνο επίδραση πάνω του. Σε ελληνικό πληθυσμό ετεροζυγωτία (από μετάλλαξη δηλαδή στο ένα αλληλόμορφο) του ενζύμου διαπιστώθηκε στο 48% του πληθυσμού [415].

Η υπερομοκυστεϊναιμία έχει συνδεθεί με διάφορες καταστάσεις: προβλήματα κατά γέννηση (π.χ. δισχιδή ράχη), επιπλοκές κύησης, ψυχιατρικές διαταραχές και διαταραχές της γνωστικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους [413]. Με πολλαπλές μελέτες, εδραιώθηκε και η σχέση της υπρομοκυστεϊναιμίας με την αθηροσκλήρωση, τη στεφανιαία νόσο αλλά και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια [416,417]. Ο μοριακός μηχανισμός που συνδέει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης με την αθηροσκλήρωση δεν είναι σε όλες τους τις εκφάνσεις γνωστός. Πάντως φαίνεται να περιλαμβάνει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, με μείωση της διαθεσιμότητας του νιτρικού οξέος και κατά συνέπεια μειωμένη αγγειοχάλαση, αυξημένη οξείδωση της LDL χοληστερόλης, αυξημένη έκφραση της χημειοελκτικής πρωτεΐνης (MCP-1) και της ιντερλευκίνης 8, που οδηγεί σε προφλεγμονώδη απάντηση και οξειδωτικό στρες. Ακόμη συνδέεται με υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Τέλος, συνδέεται πιθανώς με ενεργοποίηση αιμοπεταλίων, απελευθέρωση του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (PDGF), ενεργοποίηση παραγόντων πήξης και μειωμένη δραστηριότητα του ιστικού ενεργοποιητή πλασμινογόνου (tPA) [418,419].

Πάντως, παρόλο που η συσχέτιση των επιπέδων ομοκυστεΐνης με τη στεφανιαία νόσο είναι ισχυρή και βιολογικά εύλογη, τα δεδομένα που προέκυψαν από μεγάλες προοπτικές μελέτες δεν ήταν καταληκτικά σχετικά με το αν η ομοκυστεΐνη είναι αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου ή παριστά συμπαράγοντα ή και επιφαινόμενο. Μια μετανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2002 στο BMJ και αφορούσε σε 72 μελέτες, παρουσίαζε ισχυρά τεκμήρια για το ότι η σχέση αυτή ήταν αιτιώδης και έδειχνε πως η μείωση της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης κατά 3μmol/l μείωνε τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο κατά περίπου 16% [420]. Μια περισσότερο πρόσφατη επισκόπηση και μετανάλυση δείχνει ότι αύξηση της ομοκυστεΐνης κατά 5 micromol/L αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 20%, ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου [421]. Η ομοκυστεΐνη δεν έχει συσχετιστεί μόνο με στεφανιαία νόσο, με θανατηφόρα και μη επεισόδια, αλλά και με τους παράγοντες κινδύνου για αυτήν [422,423]. Έτσι, έχει συσχετιστεί θετικά με το κάπνισμα αλλά και με φλεγμονώδεις δείκτες, ενώ όσον αφορά τη σχέση της με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον σακχαρώδη διαβήτη υπάρχουν αντιφατικά αποτελέσματα [424,425].

Όπως, ήδη αναφέρθηκε η αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης συνδέεται με ορισμένες διατροφικές ανεπάρκειες βιταμινών που δρουν ως συμπαράγοντες των ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης. Για την ακρίβεια, μια ανάστροφη σχέση έχει επιβεβαιωθεί από πολλαπλές μελέτες ανάμεσα στα επίπεδα και την ημερήσια πρόσληψη φυλλικού οξέος, βιταμίνης Β6 και Β12 και της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης [426,427]. Στη βόρειο Αμερική 80-90% των ηλικιωμένων προσλαμβάνουν λιγότερο από 400μg/d φυλλικού οξέος, από τη νέα

δηλαδή προτεινόμενη ημερήσια πρόσληψη και ανάλογη είναι η εικόνα και της Ευρώπης [428]. Όσον αφορά τα δεδομένα από την Ελλάδα, σε έρευνα σε 486 άτομα στην Κρήτη, βρέθηκε ότι το 76% των ανδρών και 87% δεν έφθαναν τα συστηνόμενα ποσά πρόληψης για φυλλικό, ενώ σε δείγμα 203 ενηλίκων πάλι από την Κρήτη διαπιστώθηκαν χαμηλές συγκεντρώσεις φυλλικού και Β12 στο πλάσμα που σχετίζονταν με υψηλά ποσά ομοκυστεΐνης [429,430]. Παρότι η χορήγηση των προαναφερόμενων βιταμινών, ιδίως δε του φυλλικού οξέος, θεωρείται γενικά ασφαλής, απλή και οικονομική και μελέτες έχουν δείξει ότι ελαττώνουν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης, δεν έχει υιοθετηθεί η γενική τους σύσταση για τους εξής λόγους: 1) γιατί δεν υπάρχουν σχετικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η χορήγηση τους μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα (αν και τώρα βρίσκονται σε εξέλιξη αρκετές τέτοιου είδους μελέτες) 2) γιατί από ορισμένους αμφισβητείται η αιτιώδης σχέση της ομοκυστεΐνης με τη στεφανιαία νόσο και 3) γιατί ορισμένοι ερευνητές εγείρουν ζήτημα ασφάλειας στην χορήγηση του φυλλικού οξέος και τούτο διότι, σύμφωνα με νεότερες μελέτες η αθηροσκλήρωση μπορεί να μην σχετίζεται μόνο με υπομεθυλίωση του DNA αλλά ενίοτε και με υπερμεθυλίωση του. Στη δεύτερη περίπτωση η χορήγηση του φυλλικού οξέος δεν είναι επιθυμητή [431-433].

Το 2005, δημοσιεύτηκε η πρώτη έρευνα που δείχνει ότι μια δίαιτα με τρόφιμα πλούσια ή και εμπλουτισμένα με φυλλικό μπορεί να μειώσει τα επίπεδα ομοκυστεΐνης το ίδιο όσο και η λήψη συμπληρώματος φυλλικού οξέος [434]. Ωστόσο, η πρόσθετη χορήγηση φυλλικού οξέος δεν φάνηκε να έχει κάποια επίπτωση στα καρδιαγγειακά συμβάματα [435]. Άτομα που παρουσιάζουν υπερομοκυστεϊναιμία που σχετίζεται κυρίως με την έλλειψη των προαναφερθεισών βιταμινών είναι οι χρήστες αλκοόλης, οι αυστηρά χορτοφάγοι (vegan), άτομα με υποθυρεοειδισμό και όσοι λαμβάνουν φάρμακα που ανταγωνίζονται το φυλλικό οξύ. Το αλκοόλ παρατηρήθηκε ότι σχετίζεται θετικά με την ομοκυστεΐνη [436]. Ερευνητές από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ διαπίστωσαν σε δείγμα ελληνικού πληθυσμό ότι η σχέση αυτή είναι τύπου J και ότι τα μικρότερα ποσά ομοκυστεΐνης επιτυγχάνονται όχι από αυτούς που δε λαμβάνουν καθόλου αλκοόλ, αλλά από αυτούς που λαμβάνουν ποσότητες μικρότερες από 12 γραμμάρια την ημέρα [437]. Όσον αφορά σε άτομα που ακολουθούν αποκλειστικά χορτοφαγική διατροφή, τα υψηλότερα ποσά ομοκυστεΐνης αποδίδονται σε μειωμένη βιταμίνη Β12. Ωστόσο, επειδή αυτή η διατροφή είναι χαμηλή σε μεθειονίνη, συνήθως η ομοκυστεΐνη δεν είναι αυξημένη όσο αναμενόταν [438]. Σε υπερομοκυστεϊναιμία ως απόρροια μεγάλης πρόσληψης τροφών πλούσιων σε μεθειονίνη, ευεργετική επίδραση φαίνεται πως έχει κυρίως η Β6 [439-441]. Η μελέτη της επίδρασης της διατροφής στα επίπεδα ομοκυστεΐνης, δεν περιορίζεται μόνο σε έρευνες γύρω από τις προαναφερόμενες βιταμίνες. Έτσι, μια συγχρονική μελέτη που αφορούσε σε 938 υγιείς άνδρες και γυναίκες, προερχόμενη από το τμήμα διατροφής του Χάρβαρντ, μελέτησε την σχέση που έχει η ομοκυστεΐνη με την κατανάλωση δημητριακών και βρέθηκε ότι ήταν ανάστροφη [442]. Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη σε 201 άτομα που κατανάλωναν ωμές τροφές σε ποσοστό 70-100%, διαπιστώθηκε στο 38% έλλειψη βιταμίνης Β12 και αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης. [443]. Το εύρημα αυτό χρήζει περαιτέρω διερεύνησης και επιβεβαίωσης. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ έδειξε θετική συσχέτιση των επιπέδων ομοκυστεΐνης με την κατανάλωση καφέ και αρνητική με την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, εύρημα σε συμφωνία και με άλλες μελέτες [444,445].

Λίγες είναι οι μελέτες που αναφέρονται στη σχέση της ομοκυστεΐνης με ολοκληρωμένα διατροφικά πρότυπα [446-448]. Μελετητές συσχέτισαν ανάστροφα τα επίπεδα ομοκυστεΐνης με ένα δείκτη υγιεινής διατροφής που βασιζόταν στην προσήλωση της διατροφής στην κλασική Αμερικανική διατροφική πυραμίδα USDA [449]. Ερευνητές της ΑΤΤΙΚΗ, μελέτησαν την σχέση της ομοκυστεΐνης με τη Μεσογειακή διατροφή. Αν και στο γενικό πληθυσμό, δεν διαπιστώθηκε κάποια συσχέτιση, διαστρωματωμένη ανάλυση ανάλογα με τον γονότυπο για το ένζυμο μεθυλένο-τετραϋδροφυλική ρεδουκτάση-MTHFR, έδειξε ότι δεν υπήρχε σχέση της διατροφής αυτής με την ομοκυστεΐνη σε αυτούς με φυσιολογικό γονότυπο, όμως υπήρξε συσχέτιση στους ετεροζυγώτες και τους ομοζυγώτες για την μετάλλαξη [450]. Δεν έχει εξεταστεί τυχόν συσχέτιση σε ομάδες υψηλού κινδύνου για στεφανιαία νόσο, ώστε να εντοπιστούν τα άτομα που θα μπορούσαν να επωφεληθούν περισσότερο από την υιοθέτηση μιας τέτοιας διατροφής.

1.3.2.7. Ινωδογόνο και λοιποί παράγοντες πήξης/ινωδόλυσης

Αν και η σημασία της θρόμβωσης στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης είναι σπουδαία και γνωστή από χρόνια, τόσο που να μιλάμε για αθηροθρόμβωση, το ινωδογόνο θεωρείται ένας από τους νεότερους παράγοντες κινδύνου και ο ρόλος του συχνά υποτιμάται. Ωστόσο, μεταναλύσεις ήδη από την δεκαετία του '90 δείχνουν τον ανεξάρτητο ρόλο του στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και επιβεβαιώνονται από δύο μεγάλες σύγχρονες μεταναλύσεις και ανασκοπήσεις [451-455]. Θεωρείται λοιπόν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου και σχετίζεται με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου και με γενετικούς πολυμορφισμούς [456]. Το ινωδογόνο δεν σχετίζεται μόνο με την στεφανιαία, αλλά με διάφορα αθηροθρομβωτικά συμβάματα. Οι συγκεντρώσεις του στο πλάσμα αυξάνονται από τα γυναικεία οιστρογόνα, μειώνονται από φαρμακευτικές παρεμβάσεις με φιμπράτες, νιασίνη και αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου. Επιπλέον, σχετίζεται με δείκτες φλεγμονής, σακχαρώδη διαβήτη, αυξημένη LDL, μειωμένη HDL. Τα επίπεδά του μειώνονται με τη μείωση του δείκτη μάζας σώματος και την άσκηση ενώ αυξάνονται με το κάπνισμα [457-466]. Το ινωδογόνο και η παραγόμενη εξ' αυτού -παρουσία θρομβίνης- ινική ισχυροποιεί το θρόμβο και προσελκύει και άλλα αιμοπετάλια. Επομένως, σχετίζεται κατεξοχήν με τη διαδικασία της θρόμβωσης. Συνδέεται ωστόσο και με το πλασμινογόνο και μέσω αυτού και με τη διαδικασία της ινωδόλυσης. Τα προϊόντα αποδομής ινωδογόνου D-Dimers, συνδέονται με επανειλημμένα οξέα στεφανιαία συμβάματα αλλά και με φλεβοθρόμβωση.

Όσον αφορά την επίδραση μεμονωμένων συστατικών της διατροφής στο ινωδογόνο, μια πρόσφατη έρευνα έδειξε ευεργετική δράση των ξηρών καρπών [467]. Γενικότερα φαίνεται πως η μεταγευματική λιπαιμία επηρεάζουν το πηκτικό/ινωδολυτικό σύστημα [468]. Έτσι, αντικατάσταση μέρους των λιπών της διατροφής με μονοακόρεστα ενδέχεται να έχει ευμενή δράση στο ινωδογόνο και άλλους ρεολογικούς παράγοντες αλλά πιθανώς και η διατροφική παρέμβαση που αποσκοπεί στην απώλεια βάρους, όπως φάνηκε σε μία μελέτη σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη [469-472]. Το αλκοόλ φαίνεται να μειώνει τα ποσά ινωδογόνου και αυτό έχει επιβεβαιωθεί με αρκετές μελέτες [473,474]. Η σχέση ολοκληρωμένων διατροφικών προτύπων και ειδικά της Μεσογειακής διατροφής, με το ινωδογόνο παραμένει αμφιλεγόμενη. Έτσι, ενώ η συγχρονική μελέτη ATTIKH έδειξε μια αρνητική συσχέτιση της Μεσογειακής διατροφής με το ινωδογόνο, μια πρόσφατη μελέτη παρέμβασης αυτού του προτύπου, δεν έδειξε συσχέτιση ούτε με το ινωδογόνο ούτε με άλλους δείκτες [287,448]. Περαιτέρω μελέτες πρέπει να σχεδιαστούν για να εξετάσουν αυτή τη σχέση τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και σε ειδικούς πληθυσμούς, υψηλού κινδύνου με αυξημένη τάση για θρόμβωση.

Εκτός από το ινωδογόνο, άλλοι από τους παράγοντες του συστήματος πήξης/ινωδόλυσης που έχουν κατά καιρούς μελετηθεί είναι ο ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου tPA και ο αναστολέας ενεργοποίησης πλασμινογόνου PAI-1, ο παράγων VII κ.ά Όσον αφορά τον tPA φαίνεται να σχετίζεται με την μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία, οπότε παρεμβάσεις που μειώνουν αυτήν ενδεχομένως επιδρούν και σε αυτόν τον παράγοντα [475]. Παρόλο που αυτοί οι παράγοντες έχουν αποτελέσει αντικείμενο μεγάλης έρευνας, δεν χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη και θεωρούνται μάλλον δείκτες παρά ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου [476-480].

1.3.2.8 Λιποπρωτεΐνη-α

Η λιποπρωτεΐνη-α θεωρείται ως ένας ακόμη από τους νεότερους αναδυόμενος παράγων κινδύνου για στεφανιαία νόσο [481]. Συγκροτείται από ένα τμήμα της LDL, με το αποΒ-100 τμήμα της να συνδέεται με μία δισουλφιδική γέφυρα με το από(α) -μια πρωτεΐνη άλλοτε άλλου μήκους- που έχει ωστόσο μια αλληλουχία, ομόλογη με το πλασμινογόνο. Το από(α) μέρος της λιποπρωτεΐνης- α, παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια. Κατά συνέπεια, οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα ποικίλουν ανάλογα με το μέγεθος της ισομορφής της από(α), σχετίζονται ανάστροφα με το μοριακό βάρος της, αλλά ακόμα και για ίδιες μορφές μπορεί να παρουσιάζουν διακύμανση λόγω διαφορών στην παραγωγή [482]. Έτσι, λοιπόν, επικρατούν μεγάλες διαφορές στις

συγκεντρώσεις λιποπρωτεΐνης- α, ιδίως ανάμεσα σε διάφορους πληθυσμούς, αφού φαίνεται πως υπάρχουν άνω των 25 κληρονομούμενων διαφορετικών μορφών λιποπρωτεΐνης-α. Πάντως, η λιποπρωτεΐνη- α δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα σε μη λευκούς πληθυσμούς. Η κατανομή των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης-α στον πληθυσμό μοιάζει να είναι διαφορετική από την κωδωνοειδή κατανομή της χοληστερόλης ορού [483]. Έτσι, η πλειοψηφία των ανθρώπων στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν χαμηλά επίπεδα (χαμηλότερα από 10 mg/dl), ενώ υψηλότερα επίπεδα λιποπρωτεΐνης-α (>30 mg/dl) είναι συνηθέστερα σε Ινδικούς και Τούρκικους πληθυσμούς [484]. Οι μέσες τιμές λιποπρωτεΐνης-α στο δείγμα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, που αφορούσε σε ελληνικό πληθυσμό, ήταν μεταξύ αυτών του πληθυσμού των Η.Π.Α. και των πληθυσμών της Μέσης Ανατολής και της Ασίας [485]. Οι γυναίκες είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές από τους άνδρες, εύρημα που συμφωνούσε με τις παρατηρήσεις προηγούμενων ερευνητών. Από την ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι σχεδόν το 15% των ανδρών και των γυναικών είχαν λιποπρωτεΐνη-α υψηλότερη από 30 mg/dl. Τα ποσοστά αυτά ήταν πολύ μικρότερα σε σύγκριση με τα αναφερόμενα ποσοστά της μελέτης της Αστερίου και συνεργατών, όπου παρατηρήθηκε ότι το 23% των ανδρών και το 34% των γυναικών είχαν επίπεδα λιποπρωτεΐνης-α άνω των 30 mg/dl [486]. Η διάσταση των αποτελεσμάτων των δύο ερευνών μπορεί να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ αφορούσε πολύ ευρύτερο πληθυσμό ανδρών και γυναικών, τηρήθηκαν διαφορετικές διαδικασίες δειγματοληψίας, και ενδεχομένως διαφορετικές εργαστηριακές τεχνικές.

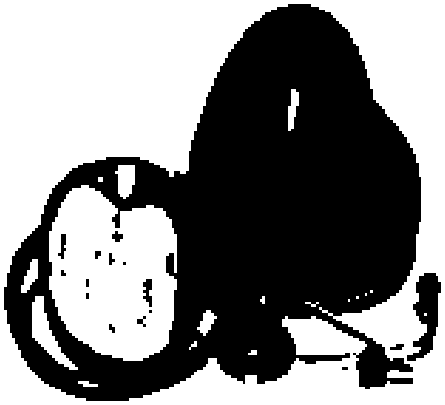
Εξαιτίας της ομολογίας στη δομή που παρουσιάζει η λιποπρωτεΐνη-α με το πλασμινογόνο, υπήρξε η σκέψη μήπως παρουσιάζει και ανάλογη λειτουργία. Ωστόσο, φαίνεται ότι η λιποπρωτεΐνη-α εκδηλώνει τη δράση της, συνδεόμενη και απενεργοποιώντας το μονοπάτι του αναστολέα του ιστικού παράγοντα και πιθανώς ασκώντας προς τα άνω ρύθμιση της έκφρασης του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI) [487,488] Θα λέγαμε, λοιπόν, ότι η λιποπρωτεΐνη-α είναι ένα από τα στοιχεία εκείνα που συνδέουν δύο από τις βασικότερες παραμέτρους της αθηροσκλήρωσης: τα λιπίδια και τη θρόμβωση. Επιπλέον, η λιποπρωτεΐνη -α βρίσκεται στις περιοχές των αθηροσκληρωτικών βλαβών και ενδεχομένως ασκεί κάποια τοπική δράση ενώ φαίνεται να διαθέτει και ικανότητα να συνδέεται με οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες [489,490]. Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν ότι η λιποπρωτεΐνη-α μπορεί να επάγει την παραγωγή ιντερλευκίνης 6 από τα μονοκύτταρα, οπότε πέραν της θρόμβωσης πλέον συνδέεται και με την διαδικασία της φλεγμονής [491].

Η σχέση της λιποπρωτεΐνης-α με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ερευνήθηκε με διάφορες μελέτες, τόσο αναδρομικού, όσο και προοπτικού αλλά και συγχρονικού χαρακτήρα [492-494]. Ωστόσο, σημαντική θεωρείται η μετανάλυση 27 προοπτικών μελετών, που δημοσιεύτηκε το 2000 στο περιοδικό Circulation και το συμπέρασμα της οποίας ήταν ότι η λιποπρωτεΐνη-α συνδέεται με μικρή αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ανεξαρτήτως της παρουσίας άλλων παραγόντων κινδύνου [495]. Παρότι προς το παρόν, η χρήση της λιποπρωτεΐνης-α για συνεκτίμησή της στον ολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν φαίνεται να ευοδώνεται στον γενικό πληθυσμό, εντούτοις υπάρχουν έρευνες που δείχνουν ότι ενδεχομένως να έχει μεγαλύτερη προβλεπτική αξία σε ειδικούς πληθυσμούς όπως σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με υπερλιπιδαιμία, με υπερινωδογοναιμία ή υπερομοκυσταιναιμία ή ακόμα και σε τελικού σταδίου νεφροπαθείς [496-498]. Πέραν του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, η λιποπρωτεΐνη-α συνδέεται με άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες όπως την LDL χοληστερόλη, την HDL χοληστερόλη και την ομοκυστεΐνη [491].

Καθώς η λιποπρωτεΐνη-α βρίσκεται κυρίως υπό γενετική ρύθμιση, οι περιβαλλοντικές επιδράσεις στον παράγοντα αυτό, φαίνονται μάλλον δευτερεύουσες. Όσον αφορά στα φάρμακα, μόνο οι υψηλές δόσεις νιασίνης φαίνεται να τροποποιούν τα επίπεδα της. Εξαιτίας της κατά βάση γενετικής ρύθμισης, είναι λίγες οι έρευνες που έχουν διενεργηθεί σε σχέση με τη επίδραση της διατροφής και των διάφορων διατροφικών μοντέλων στην λιποπρωτεΐνη-α. Πάντως στα πλαίσια της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, διερευνώντας τη σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τα διάφορα λιπίδια και λιποπρωτεΐνες, δεν κατέστη δυνατό να αναδειχτεί κάποια συσχέτιση της παραδοσιακής αυτής διατροφής με την λιποπρωτεΐνη-α [485]. Εφόσον οι μεταβολές της λιποπρωτεΐνης-α, μειώνονται

με τη μείωση της LDL χοληστερόλης, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι δίαιτες που περιορίζουν την LDL, έχουν θετικό αντίκτυπο και στην λιποπρωτεΐνη-α. Ωστόσο, τέτοιου είδους μελέτες δεν έχουν διενεργηθεί. Οι κύριες ενδείξεις, σχετικά με την επίδραση της διατροφής, είναι ότι η κατανάλωση τρανς λιπαρών οξέων, μπορεί να οδηγήσει σε μικρές αυξήσεις των επιπέδων λιποπρωτεΐνης-α, ενώ τα κορεσμένα λίπη ενδεχομένως να τα μειώνουν, χωρίς ωστόσο να έχει αποσαφηνιστεί αν το εύρημα αυτό έχει κλινική σημασία [499,500]. Επίσης, η κατανάλωση λιναρόσπορου σε διπλή τυφλή ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε μείωση των επιπέδων λιποπρωτεΐνης-α ενώ και η προσθήκη ινουλίνης σε ζυμαρικά, που είναι γνωστό ότι μειώνει τα τριγλυκερίδια, κατάφερε να μειώσει και την λιποπρωτεΐνη-α [501,502].

Άλλα λιπίδια που ανευρίσκονται στις αθηροσκληρωτικές πλάκες, αποτελούν καρδιαγγειακούς δείκτες και ελέγχεται αν μπορούν να θεωρηθούν καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου είναι ο παράγων ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) αλλά και λιπίδια που ομοιάζουν στον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων PAF, όπως η συνδεόμενη με λιποπρωτεΐνη φωσφολιπάση Α2 (Lp-PLA2), γνωστή και ως σύμπλοκο παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων-ακετυλυδρολάσης (PAF-AH) [503]. Η Lp-PLA2, όπως και η C αντιδρώσα πρωτεΐνη, φαίνεται να διπλασιάζει τον κίνδυνο για πρωτογενή και δευτερογενή καρδιαγγειακά επεισόδια [504]. Η Μεσογειακή διατροφή, όπως έδειξε έρευνα των Αντωνοπούλου και συνεργατών μείωσε τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων αλλά και τον παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων-ακετυλυδρολάσης (PAF-AH) σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 [505, 506]. Ευεργετική επίδραση στον παράγοντα Lp-PLA2 φαίνεται να έχει και η υποθερμιδική δίαιτα σε άτομα παχύσαρκα [507].



ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η **διερεύνηση της σχέσης νεότερων παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο με τις διατροφικές συνήθειες δείγματος του γενικού πληθυσμού και ειδικότερα με τον βαθμό προσήλωσης στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο**. Επιδιώχθηκε η μελέτη αυτής της σχέσης τόσο στον γενικό πληθυσμό, όσο και σε ομάδες υψηλού κινδύνου για στεφανιαία νόσο, όπως τα άτομα με παχυσαρκία (καθολική και κεντρική) ή με μεταβολικό σύνδρομο, σε ομάδες δηλαδή, που είναι κυρίαρχοι οι μηχανισμοί αντίστασης στην ινσουλίνη, φλεγμονής και οξείδωσης. Έτσι, η ανάδειξη ενδεχόμενων σχέσεων, θα επιτρέψει και την διατύπωση ορισμένων υποθέσεων σχετικά με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, μέσω των οποίων η Μεσογειακή διατροφή ασκεί την καρδιοπροστατευτική και αντιαθηρογόνο της δράση. Συγκεκριμένα, η εργασία στόχευε στην διερεύνηση:

- της σχέσης της Μεσογειακής διατροφής (αλλά και συγκεκριμένων τροφίμων) με τους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης και κύρια με την αντίσταση στην ινσουλίνη, σε άτομα διαβητικά και μη,

- της σχέσης της Μεσογειακής διατροφής με την αντίσταση στην ινσουλίνη αλλά και άλλους παράγοντες κινδύνου (π.χ. δυσλιπιδαιμία, υπέρταση) σε άτομα υπέρβαρα ή παχύσαρκα,

- της συσχέτισης της Μεσογειακής διατροφής με δείκτες φλεγμονής, σε άτομα με κεντρική παχυσαρκία,

- της συσχέτισης της Μεσογειακής διατροφής με τα ηπατικά ένζυμα και του ενδεχομένου η Μεσογειακή διατροφή να τροποποιεί την σχέση των ηπατικών ενζύμων με το μεταβολικό σύνδρομο,

- της δράσης της Μεσογειακής διατροφής στην σχέση ουρικού οξέος και δεικτών φλεγμονής,

- της συσχέτισης της Μεσογειακής διατροφής (και στοιχείων αυτής), με την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού.

Καθώς, το κύριο μέλημα ήταν η εξέταση της σχέσης της Μεσογειακής διατροφής με τους προαναφερόμενους νεότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ελεύθερα σιτιζόμενο πληθυσμό, σε συνθήκες δηλαδή πραγματικές και όχι ιδεατές, κρίθηκε σκόπιμο η διερεύνηση αυτή να γίνει με συγχρονική μελέτη. Κι εφόσον στο στόχαστρο της μελέτης βρισκόταν η Μεσογειακή διατροφή, επιλέχθηκε ένα δείγμα προερχόμενο από τον μεσογειακό πληθυσμό –για την ακρίβεια ελληνικό- για τον οποίο το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο αποτελεί, σε ορισμένο βαθμό και μέτρο, πολιτισμικό του στοιχείο και όχι επιβαλλόμενη σύσταση. Το δείγμα λοιπόν βασίστηκε στα στοιχεία της επιδημιολογικής μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, μιας έρευνας Υγείας και Διατροφής που κατέγραψε και μελέτησε παράγοντες και χαρακτηριστικά σε τυχαία επιλεγμένο δείγμα του νομού ΑΤΤΙΚΗΣ προκειμένου να αποτιμήσει τον ρόλο τους στον κίνδυνο - θανατηφόρας ή μη- εκδήλωσης καρδιοαγγειακής νόσου (αλλά και καρκίνου), στον Ελληνικό πληθυσμό [508].

3.1 ΔΕΙΓΜΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το μελετώμενο δείγμα είναι αυτό της μελέτης «ΑΤΤΙΚΗ». Το δείγμα της μελέτης περιλάμβανε καταρχήν 3073 άτομα και μετά την εφαρμογή κριτηρίων αποκλεισμού, (αναλύονται ακολούθως) 3042 άτομα (75%) από τους 4056 κατοίκους της ΑΤΤΙΚΗΣ που κλήθηκαν τυχαία, από τον Μάιο του 2001 μέχρι τον Αύγουστο του 2002, να συμμετάσχουν στη μελέτη. Το επιδιωκόμενο τελικό μέγεθος του δείγματος προέκυψε ύστερα από ανάλυση στατιστικής ισχύος, ούτως ώστε να επιτρέπεται σε προοπτική παρακολούθηση 10 ετών, (αυτό αφορά την διαχρονική μελέτη και όχι την συγχρονική φάση που αναλύεται στην διατριβή) η αποτίμηση διαφορών μεγαλύτερων από 10% στον εκτιμούμενο σχετικό κίνδυνο, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μικρότερης του 0,05 (τιμή p) και με στατιστική ισχύ > 80%, για ελέγχους δύο κατευθύνσεων. Η δειγματοληψία ήταν όχι μόνο τυχαία αλλά και πολυσταδιακή (ανά πόλη), στρωματοποιημένη (ανά ηλικιακή κατηγορία και φύλο) και τέλος, αναλογική (με βάση τον πληθυσμό των Δήμων και Κοινοτήτων της Υπερνομαρχίας ΑΤΤΙΚΗΣ καθώς επίσης και των νομαρχιών Ανατολικής και Δυτικής ΑΤΤΙΚΗΣ). Με βάση την πληθυσμιακή στρωματοποίηση της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος (Ε.Σ.Υ.Ε.) δημιουργήθηκαν «χάρτες» ανά περιοχή μελέτης, έτσι ώστε να προσδιορίζεται επακριβώς ο πληθυσμός-στόχος. Η συνεισφορά των ευρύτερων περιοχών της ΑΤΤΙΚΗΣ στο τελικό δείγμα της μελέτης ήταν η εξής:

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

Στο δείγμα λοιπόν, συμπεριλήφθηκαν άτομα αστικών, ημιαστικών και αγροτικών περιοχών. Καθώς στην ΑΤΤΙΚΗ διαβιεί περίπου το 40% του πληθυσμού ολόκληρης της χώρας (Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε. 2001), τα αποτελέσματα και επαγόμενα συμπεράσματα από το νομό της ΑΤΤΙΚΗΣ -και με δεδομένη την αντιπροσώπευση στο δείγμα και ημιαστικών και αγροτικών περιοχών- θεωρούνται γενικεύσιμα για όλη την Ελλάδα, το δε δείγμα αντιπροσωπευτικό αφού παρατηρήθηκαν ελάσσονες μόνο, μη σημαντικές διαφορές, ως προς την κατανομή του φύλου και της ηλικίας ανάμεσα στο δείγμα και στον πληθυσμό-στόχο.

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

Από το δείγμα των 3042 ατόμων που τελικώς ανταποκρίθηκαν στο κάλεσμα της μελέτης «ΑΤΤΙΚΗ», **1514** ήταν **άνδρες** (48%) και **1528 γυναίκες** (52%). Οι άνδρες είχαν ηλικία από 18 ως 87 έτη ενώ οι γυναίκες 18-89 έτη. Η στρωματοποίηση ανά ηλικιακή κατηγορία βασίστηκε στα στοιχεία των δημοτολογίων της απογραφής του 2001 της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος. Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζεται η ηλικιακή κατανομή των ανδρών και γυναικών του δείγματος.

Πίνακας 3.1. **Ηλικιακή κατανομή των ανδρών και γυναικών του δείγματος**

		Γυναίκες (n=1528)	**Άνδρες (n=1514)**	**Σύνολο (n=3042)**
Ηλικιακή ομάδα	< 35	(380) 24,9%	(333) 22,0%	(713) 23,4%
	35 - 45	(400) 26,2%	(385) 25,4%	(785) 25,8%
	45 - 55	(376) 24,6%	(434) 28,7%	(810) 26,6%
	55 - 65	(209) 13,7%	(223) 14,7%	(432) 14,2%
	65 - 75	(126) 8,2%	(97) 6,4%	(223) 7,3%
	> 75	(37) 2,4%	(42) 2,8%	(79) 2,6%

Ανά ηλικιακή κατηγορία αποτυπώνεται ο απόλυτος αριθμός αλλά και το ποσοστό των συμμετεχόντων επί των γυναικών, επί των ανδρών και επί του συνόλου.

Τα διάφορα στοιχεία συγκεντρώθηκαν μέσω συνεντεύξεων με την χρήση τυποποιημένου ερωτηματολογίου, από τους ερευνητές πεδίου (καρδιολόγους, διαιτολόγους και νοσηλευτές). Στη συνέχεια, τα στοιχεία κωδικοποιήθηκαν σε στατιστική βάση δεδομένων που σχεδιάστηκε για τον σκοπό της μελέτης «ΑΤΤΙΚΗ». Μετά την λήψη της συνέντευξης, αποκλείστηκαν από την μελέτη άτομα με ιστορικό καρδιαγγειακής ή άλλης αθηροσκληρωτικής νόσου καθώς και άτομα με γνωστή κακοήθεια. Οι συμμετέχοντες δεν έπασχαν από καμμία οξεία νόσηση όπως απλό κοινό κρυολόγημα, οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού, οδοντικά προβλήματα επιπλεγμένα με φλεγμονή, άλλου είδους οξείες λοιμώξεις-φλεγμονές ή κακώσεις, ούτε είχαν υποστεί οποιαδήποτε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή ελάσσονα χειρουργική πράξη, μία εβδομάδα προ της έναρξης της μελέτης. Εφαρμόζοντας τα παραπάνω κριτήρια, 5% των ανδρών και 3% των γυναικών αποκλείστηκαν τελικώς από την μελέτη.

3.2 ΒΙΟΗΘΙΚΗ

Τα ερωτηματολόγια που χρησιμοποιήθηκαν για την διενέργεια της μελέτης ήταν εμπιστευτικά, απλά και ταχέως προσπελάσιμα. Όλα τα άτομα ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης και επικύρωσαν την συμμετοχή τους. Η μελέτη είχε επιπλέον, την έγκριση της

Επιτροπής Βιοηθικής της Καρδιολογικής Κλινικής, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, πληρώντας και τις προϋποθέσεις της διακήρυξης του Ελσίνκι [509].

3.3 ΜΕΤΡΗΣΙΜΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Συνολικά στην μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ» μελετήθηκαν:

- δημογραφικά στοιχεία (π.χ. φύλο, ηλικία, μορφωτικό επίπεδο, εισόδημα)
- καθημερινές ατομικές συνήθειες (φυσική δραστηριότητα και άσκηση, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ κλπ)
- διατροφικές συνήθειες
- σωματομετρικά στοιχεία (π.χ. βάρος, ύψος, δείκτης μάζας σώματος, περίμετρος μέσης και ισχίων)
- ιατρικό κληρονομικό ιστορικό (ειδικά περί καρδιαγγειακής νόσου και σχετικών παραγόντων κινδύνου)
- ατομικό αναμνηστικό και φαρμακευτική αγωγή (με ιδιαίτερη μνεία σε ενδεχόμενη αντιυπερτασική, αντιδιαβητική ή αντιλιπιδαιμική αγωγή)
- ψυχολογική εκτίμηση
- και παρακλινικές-εργαστηριακές παράμετροι (αιματολογικές εξετάσεις, γενετικοί δείκτες και ηλεκτροκαρδιογράφημα).

Στην παρούσα διατριβή το ενδιαφέρον εστιάστηκε στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και στην σχέση τους με τις διατροφικές και λοιπές συνήθειες. Ακολούθως λοιπόν, εξετάζονται αναλυτικά, μόνον αυτοί οι παράγοντες που αξιοποιήθηκαν από την παρούσα διατριβή και όσοι κρίθηκαν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες στην προαναφερόμενη σχέση.

3.3.1 Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά

Ως προς το μορφωτικό τους επίπεδο, οι συμμετέχοντες κατατάχτηκαν σε

- χαμηλό: < 9 έτη σπουδών
- μέσο: 10-14 έτη (εκπαίδευση άνω της υποχρεωτικής, δηλαδή, Λύκειο ή τεχνικές σχολές)
- υψηλό:>14 ετών (πανεπιστημιακές ή άλλες ανώτερες / ανώτατες σχολές).

Το μέσο ετήσιο δηλωθέν εισόδημα κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών ετών καταγράφηκε και το οικονομικό επίπεδο των συμμετεχόντων ταξινομήθηκε σε τέσσερις ομάδες:

- χαμηλό: <8.000 ευρώ,
- μεσαίο: 8.000-10.000 ευρώ,
- υψηλό: 10.000-20.000 ευρώ
- πολύ υψηλό: >20.000 ευρώ.

3.3.2 Ατομικές συνήθειες

Ως καπνιστές ορίστηκαν αυτοί που κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ημερησίως. Αυτοί που ορίστηκαν ως περιστασιακοί καπνιστές (λιγότερα από επτά τσιγάρα ανά εβδομάδα) καταγράφηκαν και συνδυάστηκαν με τους καπνιστές, λόγω του μικρού τους αριθμού. Ως μη καπνιστές, θεωρήθηκαν αυτοί που δεν δοκίμασαν στη ζωή τους ούτε ένα τσιγάρο και ως πρώην καπνιστές ορίστηκαν αυτοί που είχαν διακόψει το κάπνισμα, τουλάχιστον ένα χρόνο πριν την ένταξή τους στη μελέτη. Οι σχετικές πληροφορίες σχετικά με τις καπνιστικές συνήθειες συλλέχθηκαν με βάση τυποποιημένο ερωτηματολόγιο που σχεδιάστηκε ειδικά για τη μελέτη (διερευνώντας τα έτη καπνίσματος, τον ημερήσιο αριθμό τσιγάρων, τα αίτια διακοπής καθώς επίσης και την έκθεση σε παθητικό κάπνισμα). Για την πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση, ο

αριθμός των τσιγάρων αποδόθηκε σε πακέτα-χρόνια (αριθμός πακέτων τσιγάρων/ημέρα επί χρόνια καπνίσματος), προσαρμοσμένα σε περιεχόμενο νικοτίνης 0,8 mg/τσιγάρο.

Όσον αφορά την εκτίμηση της σωματικής δραστηριότητας, χρησιμοποιήθηκε μια σύντομη εκδοχή του Διεθνούς Ερωτηματολογίου Φυσικής Δραστηριότητας (International Physical Activity Questionnaire IPAQ). Καταρχήν, λήφθηκε υπόψη η συχνότητα (φορές ανά εβδομάδα), η διάρκεια (λεπτά ανά φορά) και η ένταση της φυσικής δραστηριότητας, κατά την τελευταία χρονική περίοδο. Η ένταση της σωματικής δραστηριότητας βαθμονομήθηκε με ποιοτικούς όρους σε ελαφρά (<4Kcal/λεπτό, χαρακτηριστική δραστηριοτήτων όπως το αργό βάδισμα, η στατική ποδηλασία, οι ελαφρές διατάσεις κλπ), μέτρια (4-7 Kcal/λεπτό: π.χ. γοργό περπάτημα, ποδήλατο υπαίθρου, κολύμβηση μέτριας έντασης) και έντονη (>7 Kcal/λεπτό: έντονο βάδισμα σε ανωφέρεια, τρέξιμο μεγάλων αποστάσεων, γρήγορη ή αγωνιστική ποδηλασία, γρήγορη κολύμβηση ελεύθερου στυλ κλπ). Οι συμμετέχοντες οι οποίοι δεν δήλωσαν σωματική δραστηριότητα, ορίστηκαν ως φυσικά ανενεργοί (δηλαδή, ότι διάγουν καθιστική ζωή). Για όλους τους υπόλοιπους, πολλαπλασιάζοντας την εβδομαδιαία συχνότητα, με τη διάρκεια και την ένταση της φυσικής δραστηριότητας, υπολογίστηκε ένας ειδικός δείκτης, το μεταβολικό ισοδύναμο ανά λεπτό άσκησης, για διάρκεια μίας εβδομάδας ή MET (όπου 1 MET αντιστοιχεί στο οξυγόνο που χρησιμοποιεί το σώμα όταν κάθεται). Με βάση τα τριτημόρια του δείκτη, οι σωματικά δραστήριοι κατατάχτηκαν σε τρεις ομάδες,

- χαμηλής φυσικής δραστηριότητας (1° τριτημόριο)
- μεσαίας φυσικής δραστηριότητας (2° τριτημόριο)
- υψηλής φυσικής δραστηριότητας (3° τριτημόριο).

Στην κατηγορία μεσαίας φυσικής δραστηριότητας κατατάχθηκαν όσοι ανέφεραν ένα από τα τρία ακόλουθα κριτήρια:

1. περισσότερες από τρεις μέρες έντονης δραστηριότητας τουλάχιστον 20 λεπτών/ημέρα ή
2. περισσότερες από πέντε μέρες μέτριας δραστηριότητας ή περπατήματος τουλάχιστον 30 λεπτών/ημέρα ή
3. περισσότερες από πέντε μέρες συνδυασμού βαδίσματος και μέτριας ή έντονης δραστηριότητας που να ξεπερνά τα 600 μεταβολικά ισοδύναμα το λεπτό ανά εβδομάδα.

Στην ομάδα υψηλής φυσικής δραστηριότητας κατατάσσονταν άτομα που αφιέρωναν τουλάχιστον τρεις ημέρες σε φυσική δραστηριότητα, συγκεντρώνοντας τουλάχιστον 1500 MET το λεπτό ανά εβδομάδα ή άτομα, τα οποία επί επτά μέρες διενεργούσαν οποιονδήποτε συνδυασμό βαδίσματος και μέτριας ή έντονης έντασης δραστηριότητας, τέτοιον ώστε να επιτυγχάνουν τουλάχιστον 3000 MET το λεπτό ανά εβδομάδα. Ελήφθη επίσης υπόψιν, η ύπαρξη επαγγελματικής σωματικής δραστηριότητας αλλά και οποιαδήποτε μορφή σωματικής δραστηριότητας που δεν σχετιζόταν με το κύριο επάγγελμα [510,511].

3.3.3 Διατροφικές συνήθειες

3.3.3.1.Διατροφική αξιολόγηση

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών στηρίχθηκε σε ένα έγκυρο ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο εβδομαδιαίας καταγραφής της συχνότητας κατανάλωσης των τροφίμων, που συμπληρώθηκε από τους συμμετέχοντες, με την βοήθεια εκπαιδευμένων ατόμων[1]. Το ερωτηματολόγιο προερχόταν από το εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και είναι το ίδιο με αυτό που χρησιμοποιείται και για το

[1] Τα ερωτηματολόγια συχνότητας αποτελούν την συνηθέστερη μέθοδο συλλογής διατροφικών πληροφοριών σε επιδημιολογικές έρευνες διότι αντικατοπτρίζουν διαυγέστερα την έκθεση του ατόμου σε διατροφικούς παράγοντες και έτσι επαρκούν για την εκτίμηση συσχετίσεων μεταξύ διατροφής και διατροφοεξαρτώμενων νοσημάτων, όπως στην παρούσα μελέτη. Αντίθετα, οι μέθοδοι ανάκλησης 24ώρου ή τήρησης ημερολογίου πρωτιμώνται όταν ο στόχος της έρευνας είναι η σύγκριση της πρόσληψης τροφίμων και θρεπτικών συστατικών διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων ή η παρακολούθηση της αποδοχής διατροφικών συστάσεων από τον πληθυσμό.

Ελληνικό τμήμα της μελέτης Ευρωπαϊκής Προοπτικής Έρευνας για τον Καρκίνο και την διατροφή (EPIC) [512,513].

Ζητήθηκε από όλους τους συμμετέχοντες να αναφέρουν τη μέση ημερήσια ή εβδομαδιαία πρόσληψη διαφόρων τροφίμων που κατανάλωναν στην διάρκεια των τελευταίων δώδεκα μηνών, καθώς και το μέγεθος της μερίδας αυτών (μικρή, μεσαία και μεγάλη, σε σύγκριση με αυτής του εστιατορίου). Κατόπιν, η συχνότητα κατανάλωσης κάθε τροφίμου ποσοτικοποιήθηκε κατά προσέγγιση, αποδιδόμενη σε φορές ανά μήνα. Έτσι, η ημερήσια κατανάλωση πολλαπλασιάστηκε επί τριάντα και η εβδομαδιαία επί τέσσερα ενώ μηδενική τιμή αποδόθηκε σε τρόφιμα που καταναλώνονταν σπάνια ή ουδέποτε. Η κατανάλωση αλκοόλ μετρήθηκε με ποτήρια του κρασιού (100 ml) και ποσοτικοποιήθηκε αναλόγως της πρόσληψης αιθανόλης (γραμμάρια ανά ποτό). Ένα ποτήρι του κρασιού ισοδυναμούσε με συγκέντρωση αιθανόλης 12%.

Τα τρόφιμα -156 φαγητά και ποτά που συνηθίζεται να καταναλώνονται στην Ελλάδα- καθώς και άλλες διατροφικές ερωτήσεις που περιέχονταν στο ερωτηματολόγιο είναι τα ακόλουθα:

νηστεία	γάλα πλήρες	σπανακόρυζο
ειδική δίαιτα για παχυσαρκία	γάλα χαμηλών λιπαρών	λαχανόρυζο
ειδική δίαιτα για διαβήτη	γιαούρτι πλήρες	πρασόρυζο
ειδική δίαιτα για υψηλά λιπίδια	γιαούρτι χαμηλών λιπαρών	γεμιστά
ειδική δίαιτα για υπέρταση	φέτα	ντολμαδάκια γιαλαντζί
ειδική δίαιτα για αλλεργία	σκληρά τυριά	τυρόπιτα
ειδική δίαιτα για εγκυμοσύνη	άλλα τυριά	χορτόπιτα
δίαιτα χαμηλή σε λίπος	ρυζόγαλο	κρεατόπιτα
δίαιτα χαμηλή σε νάτριο	κρέμα	κοτόπιτα
δίαιτα ελεύθερη γλουτένης	αλλαντικά	πίτσα
χορτοφαγική δίαιτα	αυγά	βοδινό
δίαιτα υψηλή σε φυτικές ίνες	ψωμί	χοιρινό
άλλες δίαιτες	παξιμάδι	αρνί
δίαιτα με χρήση συμπληρωμάτων	ψωμί του τοστ	κατσίκι
βιταμίνη A	δημητριακά	κεφτεδάκια/σουτζουκάκια
Β-καροτένιο	μέλι/μαρμελάδα	συκώτι, έντερα
βιταμίνη B1	μαργαρίνη	σουβλάκι με πίτα
βιταμίνη B2	βούτυρο	κοτόπουλο
βιταμίνη B6	ελληνικός καφές	ντολμάδες με κιμά
βιταμίνη B12	καφές ντεκαφεϊνέ	γιουβαρλάκια
παντοθενικό οξύ	άλλοι καφέδες	γεμιστά με κιμά
φυλλικό οξύ	τσάι	παστίτσιο
βιταμίνη C	άγριο τσάι/χαμομήλι	μουσακάς
βιταμίνη D	ζάχαρη	μικρά ψάρια
βιταμίνη E	χορτόσουπα	μεγάλα ψάρια
βιταμίνη K	κρεατόσουπα	θαλασσινά
σίδηρος	πατσάς	μπριάμ
σελήνιο	κοτόσουπα	φασολάκια
ψευδάργυρος	ψαρόσουπα	μπάμιες
μαγνήσιο	φακές	κολοκυθάκια
ασβέστιο	ρεβύθια	παντζάρια
άλλα συμπληρώματα	φασόλια σούπα	μελιτζάνα
οινοπνευματώδη ποτά	τραχανάς	καρότα μαγειρεμένα
λικέρ	φασόλια γίγαντες	μανιτάρια
ουίσκι	φάβα	σπανάκι
βότκα/τζιν	κουκιά	αγκινάρα
μπράντυ/κονιάκ	αρακάς	σκόρδο
ούζο	ζυμαρικά	μαϊντανός
άλλα ποτά	ζυμαρικά με σάλτσα ντομάτας	δυόσμος
κρασί	ζυμαρικά με κιμά	κάπαρη
μπύρα	ζυμαρικά με άλλες σάλτσες	ρόκα
	ρύζι	πατάτες τηγανητές

πατάτες βραστές/ψητές
πατάτες πουρέ
λάχανο
μαρούλι
καρότα ωμά
ντομάτα
αγγούρι
πιπεριά
μπρόκολο/κουνουπίδι
πράσινα
χόρτα
κρεμμύδι στη σαλάτα
ελιές
λεμόνι στο φαγητό
ξύδι στο φαγητό
σκορδαλιά
ταραμοσαλάτα
μελιτζανοσαλάτα
τζατζίκι
ρώσικη σαλάτα
μαγιονέζα
πορτοκάλια
μανταρίνια
μήλα
αχλάδια
καρπούζι
πεπόνι
ροδάκινο

σταφύλια
βερίκοκα
κεράσια
φράουλες
μπανάνα
σύκα
ανανάς
ακτινίδια
αβοκάντο
φρούτα κομπόστα
φρούτα αποξηραμένα
ξηροί καρποί αλατισμένοι
ξηροί καρποί ανάλατοι
τσιπς, γαριδάκια
γλυκίσματα
σοκολάτα
παγωτό
φρέσκο χυμό φρούτων
φρέσκο χυμών φρούτων συσκευασμένο
αναψυκτικά τύπου κόλα
άλλα αναψυκτικά με ζάχαρη
αναψυκτικά λάιτ
μπισκότα
κέικ
μπακλαβά/κανταΐφι/γαλακτομπο ύρεκο
ραβανί/καρυδόπιτα
χαλβάς σιμιγδαλένιος

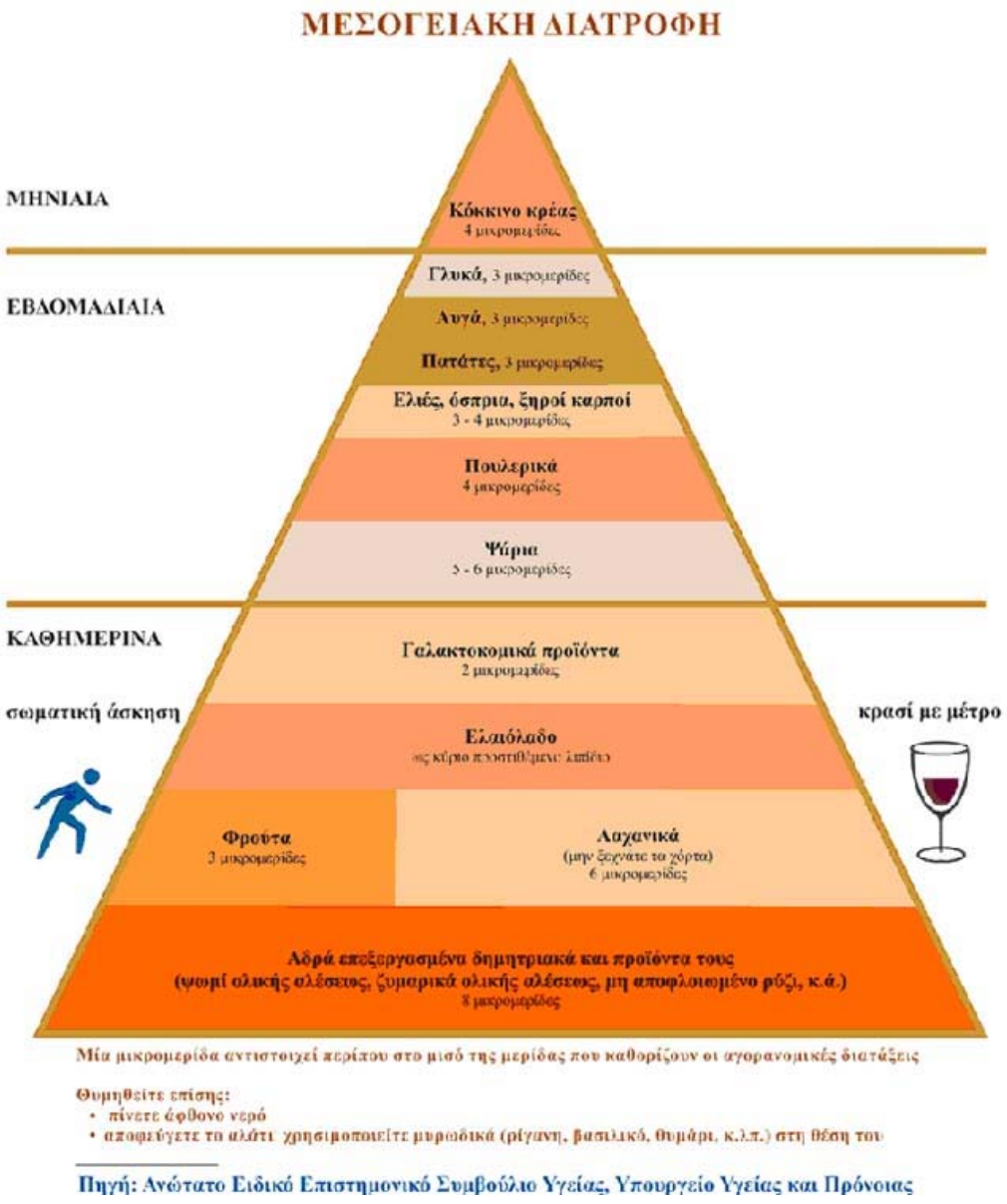
χαλβάς πολίτικος
πάστες
κουραμπιέδες
μελομακάρονα
λουκουμάδες/τηγανίτες
γλυκό του κουταλιού
βραστό φαγητό
μαγειρευτό φαγητό
ψητό/στη σχάρα φαγητό
τηγανητό φαγητό
φαγητό μαγειρεμένο με βούτυρο
φαγητό μαγειρεμένο με μαργαρίνη
φαγητό μαγειρεμένο με ελαιόλαδο
φαγητό μαγειρεμένο με σπορέλαια
φαγητό τηγανητό/ψητό/στη σχάρα με βούτυρο
φαγητό τηγανητό/ψητό/στη σχάρα με μαργαρίνη
φαγητό τηγανητό/ψητό/στη σχάρα με ελαιόλαδο
φαγητό τηγανητό/ψητό/στη σχάρα με σπορέλαια
σαλάτα με ελαιόλαδο
σαλάτα με σπορέλαιο
σαλάτα χωρίς λάδι

Όσον αφορά στα μη αλκοολούχα ποτά και ροφήματα, υπήρχαν ερωτήσεις σχετικά με την κατανάλωση διαφόρων ειδών καφέ και τσαγιού. Όλα τα είδη καφέ (στιγμιαίος, «ελληνικός», φίλτρου ή καπουτσίνο) προσαρμόστηκαν σε όγκο 150 mL και συγκέντρωση καφεΐνης 27,5%. Επίσης, καταγράφηκε η κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ), αναψυκτικών που περιείχαν καφεΐνη και η κατανάλωση ροφήματος σοκολάτας.

3.3.3.2 Δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (MedDietScore)

Προκειμένου να περιγραφεί το σύνολο της διατροφής, χρησιμοποιήθηκαν σύνθετοι πίνακες βαθμολόγησης, που είναι απαραίτητοι για την εκτίμηση επιδημιολογικών συσχετίσεων. Στις διάφορες συσχετίσεις τα τρόφιμα παρουσιάζονται συχνά ομαδοποιημένα (π.χ. γαλακτοκομικά, φρούτα, λαχανικά). Ωστόσο, στο επίκεντρο της μελέτης και των διαφόρων συσχετίσεων βρέθηκε κυρίως η Μεσογειακή διατροφή.

Το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο ορίστηκε σύμφωνα με την διατροφική πυραμίδα, που έχει προταθεί από το Ανώτατο Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας [514]. Στην βάση της πυραμίδας τοποθετούνται τα συχνά καταναλισκόμενα τρόφιμα και στην κορυφή τα σπανίως (βλέπε εικόνα). Στο πρότυπο αυτό, βασική πηγή λίπους είναι το ελαιόλαδο (ίσως και άνω του 40% της ολικής ενεργειακής πρόσληψης προέρχεται από το λίπος, ενώ είναι χαρακτηριστική και η υψηλή αναλογία μονοακόρεστων προς κορεσμένα λίπη). Ειδοποιό επίσης στοιχείο του μεσογειακού προτύπου είναι και η μέτρια κατανάλωση οίνου (1-2 κρασοπότηρα ημερησίως, συνοδευτικά συνήθως των γευμάτων). Επιπλέον, παρόλο που η κατανάλωση γάλακτος είναι περιορισμένη, η κατανάλωση τυριού (κυρίως φέτας) και γιαουρτιού είναι σχετικά υψηλές.



Εικόνα 3.1 : Η πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής.

Αναλυτικότερα, το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο συνίσταται σε:

- καθημερινή κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών και προϊόντων τους (ψωμί ολικής αλέσεως, ζυμαρικά, ρύζι κλπ), λαχανικών (2-3 μερίδες/ημέρα), φρούτων (6 μερίδες/ημέρα), ελαιολάδου (ως κύριου λίπους της διατροφής) και γαλακτοκομικών προϊόντων (1-2 μερίδες /ημέρα),
- εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριών (4-5 μερίδες/εβδομάδα), πουλερικών (3-4 μερίδες/εβδομάδα), όσπριων, ελιών και ξηρών καρπών (3 μερίδες/εβδομάδα), πατατών, αυγών και γλυκών (3-4 μερίδες /εβδομάδα),
- μηνιαία κατανάλωση κόκκινου κρέατος και προϊόντων αυτού (4-5 μερίδες /μήνα).

Ακολουθώντας την λογική της Μεσογειακής πυραμίδας εκτιμήθηκε η κατανάλωση 11 ομάδων[2] τροφίμων (βλέπε πίνακα 3.2), προκειμένου για κάθε άτομο να υπολογιστεί ο δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (εύρος:0-55). Όσο υψηλότερο το διατροφικό σκορ, τόσο μεγαλύτερη η προσήλωση στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο.

[2] Η ομαδοποίηση των τροφών, έγινε με γνώμονα ότι οι τροφές της ίδιας ομάδας έχουν παρόμοια επίπεδα μακροθρεπτικών και ειδικών συστατικών.

Ακολουθώντας την πρακτική πολλών ερευνητών χρησιμοποιήθηκαν οι διάμεσες τιμές και με βάση τα τριτημόρια του δείκτη, κάποια άτομα χαρακτηρίστηκαν ως έχοντα

- φτωχή προσήλωση (Δυτικού τύπου διατροφή) - *1ο τριτημόριο (0-20)*
- μέτρια προσήλωση - *2ο τριτημόριο (21-35)*
- υψηλή προσήλωση (εγγύς της Μεσογειακής διατροφής) -*3ο τριτημόριο (36-55)*

προς το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο [515]. Ο δείκτης προέκυπτε ως το άθροισμα επί μέρους βαθμολογιών για τροφές κοντά και μακριά από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο καθώς και για το αλκοόλ. Ειδικότερα, βαθμολογήθηκαν με 0-5 καθεμία από τις 11 ομάδες τροφίμων, ανάλογα με την θέση τους στην διατροφή πυραμίδα[3] [516]. Πιο συγκεκριμένα, τροφές που χαρακτηρίζουν την Μεσογειακή διατροφή (π.χ. φρούτα ή λαχανικά, όπως αναλύθηκε παραπάνω) βαθμολογήθηκαν με:

- 0, σε περίπτωση μηδενικής ή σπάνιας κατανάλωση τους,
- 1 για κατανάλωση 1-4 φορές/μήνα,
- 2 για κατανάλωση 5-8 φορές/μήνα,
- 3 για 9-12 φορές/μήνα,
- 4 για 13-18 φορές/μήνα και
- 5 για καθημερινή κατανάλωση.

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

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

Πίνακας 3.2 **Υπολογισμός δείκτη αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή Διατροφή**

	Συχνότητα κατανάλωσης (μερίδες/μήνα)					
Πόσο συχνά καταναλώνεις;	***Ποτέ***	***1–4***	***5–8***	***9–12***	***13–18***	***>18***
Μη επεξεργασμένα σιτηρά	0	1	2	3	4	5
Πατάτες	0	1	2	3	4	5
Φρούτα	0	1	2	3	4	5
Λαχανικά	0	1	2	3	4	5
Όσπρια	0	1	2	3	4	5
Ψάρια	0	1	2	3	4	5
Κόκκινο κρέας και παράγωγα του	5	4	3	2	1	0
Πουλερικά	5	4	3	2	1	0
Πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα (τυρί, γιαούρτι, γάλα)	5	4	3	2	1	0

[3] Οι πατάτες –αν και δεν τοποθετούνται στην βάση της πυραμίδας- συμπεριλήφθησαν στην ομάδα τροφών κοντά στο Μεοσγειακό πρότυπο, καθότι είναι μία καλή πηγή βιταμινών C και συμπλέγματος B, υδατανθράκων, ινών, καλίου και μαγνησίου, τα οποία συνδέονται σε προηγούμενες μελέτες με μία ευμενή δράση στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

	Ποτέ	*Σπανίως*	*<1*	*1–3*	*3–5*	*Καθημερινά*
Χρήση ελαιολάδου στο μαγείρεμα (φορές/εβδομάδα)	0	1	2	3	4	5
	<300	***300***	***400***	***500***	***600***	***>700 ή 0***
Αλκοολούχα ποτά (ml/ημέρα, όπου 100 ml = 12 gr. αιθανόλης)	5	4	3	2	1	0

Προκειμένου να υπολογιστεί ο δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή, η διατροφική αξιολόγηση επαναλήφθηκε στο ίδιο δείγμα. Βάσει πινάκων σύνθεσης τροφίμων, υπολογίστηκε επίσης, η ημερήσια ολική ενεργειακή πρόσληψη των συμμετεχόντων (σε kcal) και το ποσοστό συνεισφοράς κάθε μακροθρεπτικού [517,518]. Ειδικά για τα λίπη, υπολογίστηκε η ημερήσια πρόσληψη λίπους (σε γραμμάρια), προερχόμενη από κάθε τύπο, με βάση τον βαθμό κορεσμού του (κορεσμένα, μονοακόρεστα, πολυακόρεστα) και ο λόγος μονοακόρεστων προς κορεσμένα [519].

3.3.4 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε μια φορά, στρογγυλοποιημένο στο πλησιέστερο μισό του εκατοστού του μέτρου. Κατά την μέτρηση του αναστήματος, τα άτομα του δείγματος δεν έφεραν υποδήματα, είχαν την πλάτη ίσια και ακουμπισμένη σε μέτρο του τοίχου και τους οφθαλμούς να κοιτάζουν ίσια εμπρός. Χρησιμοποιήθηκε ορθογώνιο τρίγωνο με τη μία κάθετη πλευρά του να εφάπτεται στο τριχωτό της κεφαλής του ατόμου και η άλλη στον τοίχο. Όταν η οροφή του έξω ακουστικού πόρου βρισκόταν στο ίδιο επίπεδο με την κάτω πλευρά του οφθαλμικού κόγχου, εξασφαλιζόταν ότι ο οπτικός άξονας κατά την μέτρηση ήταν οριζόντιος.

Το βάρος των ατόμων -χωρίς υποδήματα, με ελαφρά ένδυση- μετρήθηκε μια φορά, με ράβδο εξισορρόπησης. Η ζυγαριά ρυθμιζόταν και ελεγχόταν πριν και μετά από κάθε ζύγιση. Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στην πλησιέστερη εκατοντάδα γραμμαρίων.

Στη συνέχεια, ο δείκτης μάζας σώματος (Δ.Μ.Σ.) υπολογίστηκε ως το πηλίκο του βάρους (σε χιλιόγραμμα) προς το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα). Σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες, ως παχυσαρκία ορίζεται δείκτης μάζας σώματος > 29,9 Kg/m^2 ενώ υπέρβαρο χαρακτηρίζεται το άτομο με δείκτη μάζας σώματος 25-29,9 Kg/m^2 [520].

Μετρήθηκε επίσης η περίμετρος μέσης σε εκατοστά (στο μέσο μεταξύ $12^{ου}$ πλευρού και λαγόνιας ακρολοφίας), καθώς και η περίμετρος ισχίων, στο πιο προεξέχον σημείο. Οι περίμετροι αυτές χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της κεντρικής παχυσαρκίας. Ως κεντρική παχυσαρκία ορίστηκε ο λόγος περίμετρος μέσης προς περίμετρο ισχίων (Π.Μ/Π.Ι.) ≥0,95 στους άνδρες και ≥0,8 στις γυναίκες [521].

3.3.5 Κλινικά χαρακτηριστικά

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στο τέλος της φυσικής εξέτασης κι αφού ο εξεταζόμενος βρισκόταν σε καθιστή θέση τουλάχιστον για 30 λεπτά. Λαμβανόταν από καρδιολόγο, τρεις φορές στο δεξί χέρι, -το οποίο έπρεπε να είναι χαλαρό και καλά υποστηριζόμενο από τραπέζι- σε γωνία 45° από τον κορμό (με τη χρήση ανεροειδούς βαρομετρικού σφυγμομανομέτρου ELKA, της γερμανικής εταιρείας Von Schlieben Co). Αν για κάποιο λόγο, η μέτρηση γινόταν στο άλλο χέρι, αυτό σημειωνόταν στην κάρτα-ερωτηματολόγιο του ατόμου. Επίσης, σημειωνόταν τυχόν διαφορά στην ψηλάφηση του σφυγμού στις κερκιδικές αρτηρίες των δύο χεριών, οπότε σ' αυτήν την περίπτωση, η αρτηριακή πίεση μετριόταν και στα δύο άκρα. Ο χρόνος που μεσολαβούσε μεταξύ των μετρήσεων ήταν ακριβώς όσος απαιτείτο για την καταγραφή της προηγούμενης μέτρησης και το πλήρες ξεφούσκωμα της περιχειρίδας. Προ της μέτρησης της αρτηριακής πιέσεως ελεγχόταν ότι η στήλη υδραργύρου ήταν στο 0 mmHg της κλίμακας, όταν η περιχειρίδα ήταν εντελώς ξεφουσκωμένη. Το επίπεδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης καθοριζόταν από

τον πρώτο ήχο καλής ακουστικής ποιότητας, ενώ η διαστολική πίεση από την πλήρη εξαφάνιση των επαναλαμβανόμενων ήχων (φάση V). Αλλαγές στην ένταση των ήχων δεν αξιολογήθηκαν. Τα άτομα με μέσα επίπεδα αρτηριακής πιέσεως ίσα ή μεγαλύτερα των 140/90 mm Hg καθώς και εκείνοι υπό αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή κατατάχθηκαν στους υπερτασικούς, σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική των επιδημιολογικών μελετών [161].

Ως υπερχοληστερολαιμία ορίστηκαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας >200 mg/dl ή η λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων [522].

Η ύπαρξη επιπέδων σακχάρου νηστείας >125mg/dl ή αντιδιαβητικής –διαιτητικής ή φαρμακευτικής- αγωγής έθετε την διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη ενώ καθώς υπήρχαν δεδομένα μόνο για τη γλυκόζη νηστείας, ως προδιαβήτης ορίστηκε η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) για τιμές σακχάρου 100-125 mg/dl [188].

Ως μεταβολικό σύνδρομο ορίστηκε η συνύπαρξη τουλάχιστον τριών χαρακτηριστικών από τα εξής: 1) Κεντρικού τύπου παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης για τους άνδρες >102 cm και για τις γυναίκες >88 cm), 2) Τριγλυκερίδια ορού >150 mg/dl (ή χρήση φαρμάκων για υπερτριγλυκεριδαιμία) 3) HDL-χοληστερόλη <40 mg/dl στους άνδρες και <50 mg/dl στις γυναίκες (ή χρήση αναλόγων φαρμάκων) 4) Συστολική αρτηριακή πίεση ≥130 ή διαστολική ≥85 mmHg (ή αντιυπερτασική αγωγή) και 5) Επίπεδα γλυκόζης νηστείας >100 mg (ή χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων) [330].

3.3.6 Εργαστηριακές μετρήσεις

Τα δείγματα του αίματος λήφθηκαν από τη μεσοβασιλική φλέβα μεταξύ 8 και 10 π.μ., σε καθιστή θέση μετά από 12ωρη νηστεία και αποχή από το αλκοόλ. Η βιοχημική ανάλυση διενεργήθηκε, για όλες τις περιπτώσεις, στο ίδιο εργαστήριο, που πληροί τα κριτήρια των Εργαστηρίων Αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Η γενική εξέταση αίματος διενεργήθηκε με χρήση αυτόματου αιματολογικού αναλυτή H_1 ή H_2 της Medicon. Οι βιοχημικές εξετάσεις: ολική χοληστερόλη ορού (mg/dl), HDL-χοληστερόλη (mg/dl) και τριγλυκερίδια (mg/dl), ουρικό οξύ (mg/dl), ALT (IU/L), AST (IU/L) και γGT(IU/L) μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας χρωματογραφική ενζυμική μέθοδο σε έναν αυτόματο αναλυτή Technicon RA-1000 (Dade Behring, Marburg, Germany). Υπολογίστηκε ακόμη, ο λόγος AST/ALT. Η HDL-χοληστερόλη προσδιορίστηκε μετά από απόπλυση των περιεχομένων στην απολιποπρωτεΐνη-Β λιποπρωτεϊνών με δεξτράνη-μαγνήσιο-χλώριο. Ο ορός που χρησιμοποιήθηκε για τις μετρήσεις των λιπιδίων συλλέχτηκε αμέσως μετά την λήψη του αίματος. Η LDL χοληστερόλη υπολογίστηκε με τη χρήση του τύπου Friedewald: {ολική χοληστερόλη} – {HDL χοληστερόλη} – 1/5 (τριγλυκερίδια) [523]. Υπάρχει εσωτερικός ποιοτικός έλεγχος για την αξιολόγηση της εγκυρότητας των μεθόδων μέτρησης της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της HDL. Οι συντελεστές μεταβλητότητας των επιπέδων χοληστερόλης δεν υπερβαίνουν το 9%, των τριγλυκεριδίων το 4%, της HDL το 4% και των ηπατικών ενζύμων το 5%.

Η οξειδωμένη LDL-χοληστερόλη (U/L) μετρήθηκε στο πλάσμα με τη χρήση ενζυμικά-προσδεδεμένου αντιδραστηρίου, σε δοκιμασία ανοσοαπορρόφησης (Mercodia AB, Uppsala, Sweden) και τεχνική ELISA. Το αναμενόμενο εύρος τιμών της οξειδωμένης LDL ήταν 30 -120 U/L και οι συντελεστές μεταβλητότητας δεν ξεπερνούσαν το 3%.

Τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (mg/dl) μετρήθηκαν αμέσως μετά την λήψη, με αναλυτή Beckman Glucose Analyzer. Οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης (μU/ml) μετρήθηκαν με ανοσοδοκιμασία (RIA-100, Pharmacia Co., Erlangen, Germany), με ακρίβεια 12% για τα χαμηλά (3 μU/ml) και 5% για τα υψηλά (90 μU/ml) επίπεδα ορού, με συντελεστή μεταβλητότητας 9%. Η αντίσταση στην ινσουλίνη εκτιμήθηκε με τον υπολογισμό του μοντέλου εκτίμησης της ομοιόστασης της ινσουλίνης HOMA-R, σύμφωνα με τον τύπο (γλυκόζη σε mmol/l x ινσουλίνη σε μU/ml/22,5) [4], ενώ για την εκκριτική ικανότητα του β κυττάρου, HOMA-B, χρησιμοποιήθηκε ο τύπος: ινσουλίνη νηστείας σε μU/ml x 3,33/(γλυκόζη σε mg/dl-3,5) [294, 524] Το HOMA-B

[4] Προκειμένου να μετατραπούν τα mg/dl γλυκόζης σε mmol/l, πολλαπλασιάστηκαν επί 0,055.

δεν υπολογίστηκε στα διαβητικά άτομα που λάμβαναν ως αγωγή ινσουλίνη, γιατί σε αυτά, ο δείκτης δεν είναι αξιόπιστος.

Για τον καθορισμό του ινωδογόνου, τα αίμα τέθηκε σε αντιπηκτικό με 3,8% κιτρικό τρινάτριο (αναλογία όγκων 9:1) και ψύχθηκε ωσότου φυγοκεντρηθεί. Το ινωδογόνο (mg/dl), η υψηλής ευαισθησίας (hs) CRP (mg/l) και το αμυλοειδές ορού A- SAA (mg/l) μετρήθηκαν με αυτόματο νεφελομετρητή (BNII της Dade Behring, Marburg GmbH, Marburg, Germany). Η hs-CRP είχε εύρος τιμών από 0,175 ως 1100mg/L και συντελεστές μεταβλητότητας μικρότερους από 5%, το ίδιο και το SAA ενώ οι αντίστοιχοι συντελεστές για το ινωδογόνο δεν ξεπερνούσαν το 9%. Η ιντερλευκίνη 6 (pg/ml) μετρήθηκε με υψηλής ευαισθησίας (ενζυμο-προσδεδεμένη) ανοσοδοκιμασία και είχε συντελεστή μεταβλητότητας <10%. Για τον ποσοτικό προσδιορισμό του TNF-α (pg/ml) αντιγράφου στα δείγματα από τον ορό των συμμετεχόντων, χρησιμοποιήθηκε το «κιτ» ανοσοδοκιμασίας «Quantikine HS/human TNF-alpha» (R & D Systems Inc., Minneapolis, Minnesota).

Τέλος, η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα-TAC (mol/L) μετρήθηκε με χρωματομετρική δοκιμασία στον ορό (ImAnOx - Immunodiagnostik AG, Bensheim, Germany). Ο καθορισμός της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας βασίστηκε στην αντίδραση των αντιοξειδωτικών του δείγματος με ένα καθορισμένο ποσό υπεροξειδίου του υδρογόνου που χορηγήθηκε εξωγενώς. Η τιμή των 280μmol/l θεωρήθηκε χαμηλή αντιοξειδωτική ικανότητα ενώ τιμές υψηλότερες από 320 μmol/l θεωρήθηκαν υψηλές, σύμφωνα με τον προμηθευτή. Όλοι οι συντελεστές της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας δεν ξεπερνούσαν το 7%.

3.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση, ενώ οι ποιοτικές - κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες και σχετικές (%) συχνότητες. Οι συγκρίσεις μέσων τιμών συνεχών μεταβλητών με κανονική κατανομή έγιναν με τις δοκιμασίες Student's t-τεστ και στην περίπτωση συνεχών μεταβλητών με μη κανονική κατανομή, με το Mann-Whitney τεστ. Για συσχετίσεις που αφορούσαν σε κατηγορικές μεταβλητές, εφαρμόστηκε η δοκιμασία ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA). Οι συσχετίσεις μεταξύ των ποιοτικών μεταβλητών διερευνήθηκαν με την χρήση πινάκων συνάφειας και τον υπολογισμό του χ^2 κριτηρίου (ή του διαστρωματικού κριτηρίου Mantell-Haenzel, στις περιπτώσεις που ενδεικνυόταν). Κατά την μελέτη που επικεντρώθηκε στα κεντρικώς παχύσαρκα άτομα του δείγματός μας, τα οποία κατατάχτηκαν σε ομάδες με βάση την τιμή της C αντιδρώσας πρωτεΐνης, στις συσχετίσεις μεταξύ των ομάδων αυτών και συνεχών μεταβλητών με ασυμμετρικές κατανομές, έγινε χρήση του κριτηρίου Kruskal-Wallis, μετά από έλεγχο ισότητας της διασποράς με την δοκιμασία Levene. Λόγω δε της μη συμμετρικής κατανομής των επιπέδων C αντιδρώσας πρωτεΐνης (αλλά και της ιντερλευκίνης 6), έγινε λογαριθμική μετατροπή τους. Για την αξιολόγηση σχέσεων μεταξύ μεταβλητών με κανονικές κατανομές και διαφόρων βιοχημικών μετρήσεων, χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης *r* κατά Pearson και ο συντελεστής ρ (Spearman) για μεταβλητές με μη κανονικές κατανομές. Συχνά, οι συσχετίσεις ελέγχονταν, μετά από προσαρμογή για κάποιους παράγοντες (συνήθως φύλο, ηλικία, δείκτης μάζας σώματος). Όποτε υπήρχαν πολλαπλές συγκρίσεις, χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni, προκειμένου να μειωθεί το σφάλμα τύπου 1. Έγινε χρήση μοντέλων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για να ελεγχθούν:

Α. η σχέση μεταξύ των διαφόρων δεικτών γλυκαιμικής ομοιόστασης και του δείκτη αποτίμησης της προσήλωσης στην μεσογειακή διατροφή, μετά από έλεγχο διαφόρων συγχυτικών παραγόντων.

Β. η σχέση μεταξύ των διαφόρων δεικτών γλυκαιμικής ομοιόστασης και διαφόρων ομάδων τροφίμων, μετά από έλεγχο διαφόρων συγχυτικών παραγόντων

Γ. η σχέση των δεικτών γλυκαιμικής ομοιόστασης, λιπιδαιμικού προφίλ και επιπέδων αρτηριακής πίεσης με τον δείκτη αποτίμησης της προσήλωσης στην μεσογειακή διατροφή, σε άτομα υπέρβαρα/παχύσαρκα, μετά από έλεγχο διαφόρων συγχυτικών παραγόντων.
Δ. η σχέση μεταξύ αυξημένης C αντιδρώσας πρωτεΐνης και δείκτη αποτίμησης της προσήλωσης στην μεσογειακή διατροφή καθώς και επιπέδου φυσικής δραστηριότητας, σε άτομα με κεντρική παχυσαρκία, μετά από έλεγχο διαφόρων συγχυτικών παραγόντων.
Ε. η σχέση των διαφόρων τρανσαμινασών και της πιθανότητας παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου, αφού ελήφθησαν υπόψιν διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες. (Επίσης, μέσω γραμμικής παλινδρόμησης ελέγχθηκε και η σχέση των διάφορων ηπατικών ενζύμων με τον αριθμό των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου και στην συνέχεια ιεραρχήθηκε η δράση των πρώτων, με ανάλυση τάσης, χρησιμοποιώντας την στατιστική δοκιμασία Wald). Η σχέση αυτή των ηπατικών ενζύμων με το μεταβολικό σύνδρομο εξετάστηκε και κατόπιν στρωματοποίησης στα τριτημόρια του δείκτη αποτίμησης της προσήλωσης στην μεσογειακή διατροφή
Στ. η σχέση ουρικού οξέος και δεικτών φλεγμονής, ύστερα από στρωματοποίηση στα τριτημόρια του δείκτη αποτίμησης της προσήλωσης στην μεσογειακή διατροφή.
Ζ. η σχέση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας και της οξειδωμένης LDL χοληστερόλης με τον δείκτη αποτίμησης της προσήλωσης στην μεσογειακή διατροφή, μετά από έλεγχο διαφόρων συγχυτικών παραγόντων.
Τα αποτελέσματα που προέκυπταν από τα πολυπαραγοντικά μοντέλα παρουσιάζονταν υπό την μορφή του συντελεστή παλινδρόμησης β προσθαφαιρούμενου νεός τυπικού σφάλματος. Μέσω των μοντέλων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, υπολογίστηκαν και οι αντίστοιχοι σχετικοί λόγοι (Odds ratios, OR) καθώς και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CIs) τους. Η εκτίμηση των παραμέτρων των μοντέλων πολλαπλής παλινδρόμησης (όπως και της απλής) έγινε με την μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων. Η συγγραμμικότητα μεταξύ ανεξαρτήτων μεταβλητών εκτιμήθηκε με τον δείκτη (condition index) ή το κριτήριο Durbin-Watson. Η επάρκεια των μοντέλων εξετάστηκε από το διάγραμμα καταλοίπων προς τις προσαρμοσμένες τιμές (Hosmer-Lemeshow statistic). Η κανονικότητα των καταλοίπων εκτιμήθηκε με το τεστ Shapiro-Wilk ή Kolmogorov-Smirnov. Όλες οι αναφερόμενες τιμές πιθανοτήτων (p) βασίζονται σε αμφίπλευρους ελέγχους και συγκρίνονται στο επίπεδο σημαντικότητας του 5%. Για όλους τους στατιστικούς υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS έκδοση 14.0 (Statistical Package for social sciences, SPSS Inc., Chicago, Illinois, U.S.A.).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

Προκειμένου ο αναγνώστης να σχηματίσει μια ξεκάθαρη εικόνα για τα χαρακτηριστικά του δείγματος, παρατίθεται ακολούθως σειρά πινάκων, όπου παρουσιάζονται 1. τα κοινωνικοδημογραφικά 2. τα ανθρωπομετρικά και κλινικά και 3. τα εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ανδρών και γυναικών της μελέτης «ΑΤΤΙΚΗ».

Πίνακας 4.1**: Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος**

	Άνδρες (n=1514)	Γυναίκες (n=1528)	τιμή p
Ηλικία (έτη)	46±13	45±13	0,140
Μορφωτικό επίπεδο (έτη σπουδών)	12.2±3.6	11.9±3.4	0,037
Χαμηλό:< 9	334 (22%)	382 (25%)	
Μέσο: 10-14	590 (39%)	626 (41%)	
Υψηλό: >14	590 (39%)	520 (34%)	
Εισόδημα (ευρώ)			< 0,001
Χαμηλό:<8.000	197 (13%)	443 (29%)	
Μέσο: 8.000-10.000	500 (33%)	520 (34%)	
Υψηλό: 10.000-20.000	590 (39%)	458 (30%)	
Πολύ υψηλό: >20.000	227 (15%)	107 (7%)	
Καπνιστικές συνήθειες			< 0,001
Νυν καπνιστής	772 (51%)	596 (39%)	0,001
Πρώην καπνιστής	227 (15%)	107 (7%)	0,001
Ουδέποτε καπνιστής	515 (34%)	825 (54%)	
Φυσική δραστηριότητα			0,005
Καθιστική ζωή	863 (57%)	917 (60%)	
Χαμηλή	197 (13%)	138 (9%)	
Μέση	227 (15%)	244 (16%)	
Υψηλή	227 (15%)	229 (15%)	

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερά απόκλιση ή ως απόλυτες και σχετικές (%) συχνότητες

Πίνακας 4.2 **Ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά**			
	Άνδρες (n=1514)	Γυναίκες (n=1528)	τιμή p
Δείκτης μάζας σώματος	27,4±4	25,3±5	<0,001
Περιφέρεια μέσης (cm)	97,7±13,1	82,7±13,4	0,001
Παχυσαρκία	301 (20%)	229 (15%)	0,001
Κεντρική παχυσαρκία	796 (52,8%)	690 (45,2%)	<0,001
Συστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	126±38	119±36	<0,001
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	82±30	76±14	<0,001
Υπέρταση	560 (37%)	382 (25%)	<0,001
Υπό αντιυπερτασική φαρμ. αγωγή	202 (36% των 560)	180 (47% των 382)	0,001
Υπερχοληστερολαιμία	696 (46%)	611 (40%)	0,02
Υπό αντιλιπιδαιμική φαρμ. αγωγή	341 (49% των 696)	305 (50% των 611)	0,80
Σακχαρώδης διαβήτης	121 (8%)	92 (6%)	0,51
Μεταβολικό σύνδρομο	379 (25%)	228 (14,9%)	<0,001

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερά απόκλιση ή ως απόλυτες και σχετικές (%) συχνότητες

Πίνακας 4.3 **Βιοχημικές (εργαστηριακές) παράμετροι Ι**			
	Άνδρες (n=1514)	Γυναίκες (n=1528)	τιμή p
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	195±42	191±41	0,01
HDL (mg/dL)	44±15	52±14	<0,001
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	125 ± 38	118 ± 36	0,001
τριγλυκερίδια (mg/dL)	138±57	103±56	0,001
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL)	96±31	90±21	<0,001
Ινσουλίνη (μU/mL)	14,3±3,7	11,9±3,5	0,05
HOMA-R	3,4±2,2	2,7±1,6	<0,001
Ουρικό οξύ (mg/dL)	4,9±1,2	3,6±1,1	<0,001
ALT (IU/L)	24±14	18±10	0,001
AST (IU/L)	27±12	24±11	0,001
γGT (IU/L)	27±14	18±13	0,001

Βιοχημικές (εργαστηριακές) παράμετροι ΙΙ			
	Άνδρες (n=1514)	Γυναίκες (n=1528)	τιμή p
C αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	1,92±2,25	1,95±2,57	0,75
Ιντερλευκίνη 6 (pg/mL)	1,49±0,55	1,41±0,53	<0,001
Παράγων νέκρωσης όγκων (pg/mL)	7,4±4,2	5±5,2	<0,001
Αμυλοειδές Α ορού (mg/L)	4,2±4,3	5±5,5	<0,001
Ινωδογόνο (mg/dL)	301±66	319±71	<0,001
Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (mol/L)	232±43	242±49	0,06
Οξειδωμένη LDL (U/L)	59±26	58±26	0,57

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερά απόκλιση

4.2 ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Πρώτος στόχος λοιπόν, ήταν η διερεύνηση της σχέσης των δεικτών γλυκαιμικής ομοιόστασης με την Μεσογειακή διατροφή, σε ολόκληρο το δείγμα, επομένως σε άτομα διαβητικά και μη.

Τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 ήταν 118 άνδρες (7,8%) και 92 γυναίκες (6%) ενώ 310 άνδρες (21%) και 184 γυναίκες (12%) είχαν διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (Δ.Γ.Ν.) (p για την διαφορά ανάμεσα στα φύλα = 0,05). Όσον αφορά στα διαβητικά άτομα, αυτά βρίσκονταν υπό την ακόλουθη αγωγή: το 33% μόνον υπό υγιεινοδιαιτητική αγωγή, το 53% σε διαιτητική αγωγή και per os λήψη αντιδιαβητικών φαρμάκων ενώ το 14% χρησιμοποιούσε αγωγή που συμπεριλάμβανε και ινσουλίνη.

Η αξιολόγηση της γλυκαιμικής ομοιόστασης αφορούσε μόνο την νηστεία και όχι την μεταγευματική κατάσταση και έγινε μέσω της γλυκόζης, ινσουλίνης και του μοντέλου HOMA-R, ως εκτιμητή της αντίστασης στην ινσουλίνη. Καθώς οι συμμετέχοντες δεν είχαν υποβληθεί σε εξέταση καμπύλης σακχάρου-ινσουλίνης μετά από φόρτιση με γλυκόζη, οπότε δεν υπάρχουν πληροφορίες περί διαταραγμένης ανοχής στην γλυκόζη, τα άτομα με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας συνιστούν τον προδιαβητικό πληθυσμό του δείγματός μας.

Ανάμεσα στο σύνολο των νορμογλυκαιμικών, προδιαβητικών και διαβητικών ατόμων του δείγματος, υπάρχουν διαφορές σε βασικά κλινικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, που αποτυπώνονται στον ακόλουθο πίνακα.

Πίνακας 4.4 **Χαρακτηριστικά ατόμων ανάλογα με το γλυκαιμικό προφίλ βάσει της γλυκόζης νηστείας**				
	Νορμογλυκαιμικοί (n=2338)	Προδιαβητικοί (n=494)	Διαβητικοί (n=210)	$p^{\perp}$
Ηλικία (έτη)	44±14	46±12	59±12**	< 0,001
Άρρεν φύλο (%)	46	63*	58*	< 0,001
Γλυκόζη (mg/dl)	85±9	107±6*	155±71*	< 0,001
Ινσουλίνη (μU/mL)	12,1±1,2	14,4±1,1*	18,7±5,3*	< 0,001
Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη (%)	22	26	42**	< 0,001
Παχυσαρκία (%)	15	23*	35**	< 0,001
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2)	25,9±4,4	27,3±4,5*	28,9±4,4*	< 0,001
Περίμετρος μέσης (cm)	88,2±15	94,6±14*	101,8±12,5**	< 0,001
Λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων	0,85±0,11	0,88±0,97*	0,93±0,97**	< 0,001
MedDietScore (0-55)	26,3±6,8	25,7±6,4*	22,2±5,8**	< 0,001
Απουσία φυσικής δραστηριότητας (%)	40	45	31**	< 0,001
Κάπνισμα (%)	44	44	36	0,09
Υπερχοληστερολαιμία (%)	33	51**	49**	< 0,001
Υπέρταση (%)	26	38*	58**	< 0,001

*Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση. Οι κατηγορικές ως σχετικές συχνότητες. $^{\perp}$ p: προέρχεται από δοκιμασία ANOVA και δείχνει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, ανάμεσα στις ομάδες, συνολικά. *=p<0,05 και ** =p < 0,01 μετά από διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις, σύμφωνα με τον κανόνα Bonferroni.*

Από την ανάγνωση του Πίνακα 4.4 διαπιστώνεται ότι καθώς κανείς μετακινείται από τα νορμογλυκαιμικά προς τα διαβητικά άτομα, αυξάνεται η μέση ηλικία, το κάπνισμα, καθώς και ο δείκτης μάζας σώματος, η παχυσαρκία και η περίμετρος μέσης. Αυξάνεται επίσης, το ποσοστό των ατόμων που είναι ανενεργά από πλευράς σωματικής δραστηριότητας, αυξάνεται ακόμα, το ποσοστό των ανδρών, η υπερχοληστερολαιμία και η υπέρταση. Όσον αφορά την ινσουλίνη, αυξάνει επίσης, καθώς μετακινούμαστε από τα νορμογλυκαιμικά προς τα διαβητικά άτομα. Τέλος -και αυτό είναι κυρίως που ενδιαφέρει- τα διαβητικά άτομα είχαν χαμηλότερο δείκτη προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή, σε σχέση με τα προδιαβητικά και νορμογλυκαιμικά άτομα (p=0,001). Ειδικότερα, ο μέσος του δείκτη αποτίμησης της προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (MedDietScore) στους νορμογλυκαιμικούς ήταν 26,3±6,8, στα άτομα με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (προδιαβητικά) 25,7±6,4 ενώ στους διαβητικούς 22,2±5,8 (p < 0,001).

Λόγω του σχετικά μικρού αριθμού των διαβητικών ατόμων στο δείγμα και επειδή και τα προδιαβητικά άτομα βρίσκονται σε αυξημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο, όλοι αυτοί ενοποιήθηκαν και αποτέλεσαν την ομάδα Α (n=704), που συγκρίθηκε με τα άτομα με φυσιολογική γλυκόζη αίματος (n=2338), που αποτέλεσαν την ομάδα Β [525]. Και στις δύο ομάδες, μελετήθηκαν οι δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης και βασικά κλινικά χαρακτηριστικά

ανά τριτημόριο MedDietScore (όπου το 3^{ο} τριτημόριο αντιστοιχεί σε υψηλότερο δείκτη εγγύς του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου). Και στις δύο ομάδες, ο υψηλότερος δείκτης συνδέεται με μειωμένο επιπολασμό υπερχοληστερολαιμίας, υπέρτασης και παχυσαρκίας, μειωμένα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος, ινσουλίνης αλλά και η ινσουλινοαντίστασης (HOMA-R), όλα σε επίπεδο στατιστικά σημαντικό, όπως δεικνύει ο παρακάτω πίνακας.

Πίνακας 4.5 **Κλινικά χαρακτηριστικά και δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης, κατά τριτημόριο διατροφικού σκορ, στις ομάδες: Α και Β**

	Α= Διαβητικοί και προδιαβητικοί (n = 704)			Β=νορμογλυκαιμικοί (n = 2338)			$p^{\perp}$
Τριτημόρια MedDietScore	*1^{ο}*	*2^{ο}*	*3^{ο}*	*1^{ο}*	*2^{ο}*	*3^{ο}*	
Υπερχοληστερολαιμία %	51	45	46	45	44	23	0,003
Υπέρταση %	58	65	13	47	30	10	< 0,001
Παχυσαρκία %	46	13	1	41	12	1	< 0,001
Γλυκόζη (mg/dl)	157±47	153±33*	134±36**	92±13	90±12*	86±12**	< 0,001
Ινσουλίνη(μU/mL)	17,2±2,8	16,7±2,8*	14,6±2,1**	12,1±1,9	11,7±1,2*	11,4±.1,1**	< 0,001
HOMA-R	8,1±1,4	6,9±1,2	5,9±1,9**	2,7±0,5	2,6±0,4*	2,3±0,6**	< 0,001

$^{\perp}$ *το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (p) προέρχεται από σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων Α και Β, αφού ελήφθη υπόψη ο δείκτης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή. Ο ένα αστερίσκος (*) δηλώνει διαφορά p<0,05 κατά την σύγκριση του 1^{ου} με το 2^{ο} και 3^{ο} τριτημόριο, μετά από διόρθωση κατά Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις ενώ ο διπλός αστερίσκος (**) δηλώνει διαφορές p < 0,01.*

Στην ομάδα Α, τα άτομα στο τρίτο τριτημόριο του δείκτη (MedDietScore), συγκρινόμενα με αυτά του πρώτου τριτημορίου, είχαν κατά 15% χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (p<0,05), καθώς και κατά 15% χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης (p<0,05) και κατά 27% χαμηλότερο HOMA-R (p<0,05). Τώρα, όσον αφορά στην ομάδα Β, των νορμογλυκαιμικών ατόμων, εκείνοι που κατατάσσονταν στο τρίτο τριτημόριο είχαν κατά 7% χαμηλότερη γλυκόζη νηστείας (p< 0,05), κατά 5% χαμηλότερη ινσουλίνη νηστείας (p<0,05) και κατά 15% χαμηλότερο HOMA- R (p<0,01), συγκρινόμενοι με άτομα που κατατάσσονταν στο πρώτο τριτημόριο.

Ωστόσο, καθώς στην σχέση αυτή, εμφιλοχωρούν διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες, οι αναλύσεις επαναλήφθηκαν, λαμβάνοντας υπόψη διάφορες παραμέτρους (ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος, περίμετρο μέσης προς περίμετρο ισχίων, επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, κάπνισμα, παρουσία υπέρτασης ή υπερχοληστερολαιμίας) και αφού εξαιρέθηκαν και τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (<1% του δείγματος).

Εκτελέστηκαν τρία μοντέλα πολυπαραγοντικής ανάλυσης: 1^{ον}: σχέση γλυκόζης, 2^{ον}: ινσουλίνης και 3^{ον} : ινσουλινοαντίστασης (μέσω HOMA-R) με την Μεσογειακή διατροφή, λαμβάνοντας υπόψη τις προαναφερθείσες παραμέτρους τόσο στην ομάδα των διαβητικών/προδιαβητικών (Α) όσο και στην ομάδα των νορμογλυκαιμικών (Β). Τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης παρουσιάζονται στον πίνακα 4.6.

Πίνακας 4.6 **Πολυπαραγοντική ανάλυση της σχέσης δεικτών γλυκαιμικής ομοιόστασης και Μεσογειακής διατροφής**				
	(Ομάδα Α) διαβητικοί/προδιαβητικοί (n = 704)		(Ομάδα Β) νορμογλυκαιμικοί (n = 2338)	
Μοντέλο 1:γλυκόζη	b-coefficient ± SE†	p	b-coefficient ± SE†	p
MedDietScore (0 – 55) (αύξηση 10 μονάδων)	-0,71±1,13	0,53	-0,13±0,04	0,005
Ηλικία (έτη)	-0,43±0,59	0,47	-0,09±3,07	0,001
Άρρεν φύλο	13,2±16,3	0,42	2,53±0,61	0,001
Δ.Μ.Σ.⊥ (kg/m^2)	-0,07±1,14	0,97	0,33±0,07	0,001
Π.Μ./Π.Ι.♦	35,7±55,3	0,53	-0,39±3,07	0,91
Φυσική δραστηριότητα (ναι/όχι)	-19,7±11,0	0,08	-0,87±0,42	0,05
Κάπνισμα* (ναι/όχι)	45,7±14,2	0,002	-0,02±0,5	0,91
Υπέρταση (παρουσία/απουσία)	14,6±12,3	0,23	1,3±0,6	0,003
Υπερχοληστερολαιμία (παρουσία/απουσία)	8,0±11,3	0,09	2,2±0,5	<0,001
Μοντέλο 2: ινσουλίνη				
MedDietScore (0 – 55) (αύξηση 10 μονάδων)	-0,05±0,06	0,41	-0,01±0,001	0,004
Ηλικία (έτη)	0,35±0,35	0,32	0,15±0,13	<0,001
Άρρεν φύλο	18,4±9,3	0,05	12,2±0,36	0,001
Δ.Μ.Σ.⊥ (kg/m^2)	-0,04±0,84	0,97	0,19±0,04	0,001
Π.Μ./Π.Ι.♦	32,2±55,3	0,53	-0,20±1,7	0,91
Φυσική δραστηριότητα (ναι/όχι)	-11,5±7,0	0,13	-0,50±0,2	0,08
Κάπνισμα* (ναι/όχι)	25,9±8,2	0,002	-0,07±0,3	0,98
Υπέρταση (παρουσία/απουσία)	8,5±7,1	0,23	1,1±0,3	0,003
Υπερχοληστερολαιμία (παρουσία/απουσία)	4,7±7,3	0,52	1,2±0,3	<0,001
Μοντέλο 3: HOMA-R				
MedDietScore (0 – 55) (αύξηση 10 μονάδων)	-0,07±0,07	0,36	-0,02±0,002	0,005
Ηλικία (έτη)	0,46±0,23	0,05	0,05±0,007	<0,001
Άρρεν φύλο	12,3±6,3	0,05	3,2±0,20	0,001
Δ.Μ.Σ.⊥ (kg/m^2)	-0,08±0,55	0,88	0,11±0,02	0,001
Π.Μ./Π.Ι.♦	-19,2±35,3	0,57	0,07±1,0	0,95
Φυσική δραστηριότητα (ναι/όχι)	-7,3±5,0	0,15	0,27±0,2	0,08
Κάπνισμα* (ναι/όχι)	20,7±5,5	0,001	0,02±0,2	0,1
Υπέρταση (παρουσία/απουσία)	2,0±4,7	0,67	0,6±0,2	0,003
Υπερχοληστερολαιμία (παρουσία/απουσία)	-2,4±4,8	0,62	0,75±0,2	<0,001

†= τυπικό σφάλμα (standard error), ⊥ *=δείκτης μάζας σώματος,* ♦ *=περίμετρος μέσης προς περίμετρο ισχίων,*
* *Αναφέρεται σε ενεργούς καπνιστές και όχι σε πρώην.*

Παρατηρήθηκε λοιπόν, ότι **στην ομάδα των νορμογλυκαιμικών, μια αύξηση 10 μονάδων στον δείκτη αποτίμησης της προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (MedDietScore) σχετίζεται με μείωση κατά 1,25 mg/dl της γλυκόζης νηστείας (p=0,05), κατά 7,2 μU/mL μείωση των επιπέδων ινσουλίνης (p=0,005) καθώς και 40% μείωση της ινσουλινοαντίστασης (p=0,04)**. Ωστόσο, με το μοντέλο πολυπαραγοντικής ανάλυσης δεν επιβεβαιώθηκαν οι αντίστοιχες σχέσεις που είχαν αναδειχτεί με μονοπαραγοντική ανάλυση στην ομάδα Α, των ατόμων με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας/διαβήτη. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων θα ακολουθήσει σε επόμενο κεφάλαιο.

Τα παραπάνω αποτελέσματα έχουν ανακοινωθεί και στην Εφημερίδα του Αμερικανικού Κολλεγίου Διατροφής [Journal of American College of Nutrtition, 2007 Feb;26 (1):32-8] με τον τίτλο "The Association between Adherence to the Mediterranean Diet and Fasting Indices of Glucose Homoeostasis: The ATTICA Study."

4.3 ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΟΜΑΔΕΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Επόμενο ζητούμενο ήταν να μελετηθούν οι δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης, όχι μόνο σε σχέση με το διατροφικό Μεσογειακό πρότυπο, αλλά αναλυτικότερα με συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων.

Και καθώς -θα αναπτυχθεί επιχειρηματολογία επ' αυτού στο κεφάλαιο της συζήτησης- είναι γνωστό πως στα διαβητικά άτομα, η γλυκαιμική ρύθμιση δεν αφορά τόσο στις επιλεγόμενες ομάδες τροφίμων παρά σε άλλες παραμέτρους (ολική ενεργειακή πρόσληψη, αναλογία μακροθρεπτικών κ.λ.π.), στην προκειμένη περίπτωση, η έρευνα επικεντρώθηκε στα μη διαβητικά άτομα (δηλαδή στα νορμογλυκαιμικά και στα άτομα με διαταγμένη γλυκόζη νηστείας), θεωρώντας ότι σε αυτά, η συχνότητα κατανάλωσης συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων, ενδέχεται να έχει βαρύνουσα σημασία για την γλυκαιμική ομοιόσταση. Στον πίνακα που ακολουθεί, παρουσιάζονται κατά φύλο, τα διάφορα χαρακτηριστικά των μη διαβητικών ατόμων του δείγματος, στα οποία θα αναφερθούν οι περαιτέρω αναλύσεις.

Πίνακας 4.7 **Κατά φύλο χαρακτηριστικά συμμετεχόντων ελεύθερων διαβήτη**

	Άνδρες (n=1393)	Γυναίκες (n=1439)	p
Ηλικία (έτη)	45±14	44±13	0,17
Κάπνισμα %	48	40	<0,001
Έτη εκπαίδευσης	13±4	12±3	0,04
Φυσική δραστηριότητα %	57	60	0,13
Παχυσαρκία %	20	15	<0,001
Υπέρταση %	35	21	<0,001
Υπερχοληστερολαιμία %	39	34	0,003
Γλυκόζη (mg/dl)	90,20±14,30	87,30±12,20	<0,001
Ινσουλίνη (μU/ml)	85,20±6,80	73,20±7,10	<0,001
HOMA-R	19,30±7,50	15,90±6,90	<0,001
HOMA-B	3,20±0,26	2,90±0,16	<0,001
Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη %	22	24	0,01

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερά απόκλιση ή σχετικές (%) συχνότητες

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω πίνακα, οι μη διαβητικοί άνδρες και γυναίκες, είχαν παρόμοια ηλικία και ποσοστά φυσικής δραστηριότητας και οικογενειακού ιστορικού διαβήτη, ενώ οι άνδρες ήταν συχνότερα καπνιστές και με υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο από τις γυναίκες. Επιπλέον, οι άνδρες είχαν υψηλότερους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης σε κατάσταση νηστείας (γλυκόζη, ινσουλίνη, HOMA-R και HOMA-B).

Στον πίνακα που ακολουθεί αποτυπώνονται οι διατροφικές συνήθειες και η ενεργειακή πρόσληψη του ανωτέρω πληθυσμού, παρουσιασμένες και πάλι κατά φύλο.

Πίνακας 4.8 **Εβδομαδιαία κατανάλωση τροφίμων και ενεργειακή πρόσληψη σε μη διαβητικούς άνδρες και γυναίκες**

	Άνδρες	Γυναίκες	p
Εβδομαδιαία κατανάλωση τροφίμων σε μερίδες			
κόκκινο κρέας και προϊόντα του	4,9±2,5	4,1±2,2	0,001
πουλερικά	1,3±0,7	1,3±0,8	0,57
ψάρι	2,1±1,1	2,0±1,0	0,17
όσπρια	5,4±3,0	4,7±2,3	0,001
γαλακτοκομικά	11,2±5,2	12,1±5,1	0,005
φρούτα	25±13	27±12	0,003
λαχανικά	33±15	35±13	0,15
πατάτες	12±7	11±7	0,02
δημητριακά	52±18	53±18	0,78
γλυκά	5,1±2,3	4,9±2,3	0,12
Χρήση ελαιολάδου κατά το μαγείρεμα	89%	90%	0,90
Αλκοόλ (gr αιθανόλης/ημέρα)	12,4±3	5,2±3	0,001
Ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη (σε Kcal)	2591±872	2116±667	<0,001
Ποσοστό ενεργειακής πρόσληψης που προέρχεται από:			
Πρωτεΐνες	14%	14%	0,85
υδατάνθρακες	37%	38%	0,014
Ολικά λίπη*	47%	48%	0,07
Κορεσμένα	13%	14%	0,02
Μονοακόρεστα	23%	24%	0,09
Πολυακόρεστα	7%	7%	0,11

**Δεν μετρήθηκαν τα τρανς λιπαρά, γι αυτό και το άθροισμα κορεσμένων, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων δεν δίδει το 100% των λιπών.*

Παρότι κάποιες από τις διαφορές που σημειώνονται στον πίνακα 4.8 ανάμεσα δύο φύλα, ενδέχεται να οφείλονται απλώς και μόνο στο πολυάριθμο του δείγματος, αξίζει πάντως να επισημανθεί η διαφορά ενεργειακής πρόσληψης και κατανάλωσης αλκοόλης. Οι άνδρες φαίνεται ότι καταναλώνουν περισσότερες μερίδες κόκκινου κρέατος, πατάτας, οσπρίων και λιγότερα φρούτα και γαλακτοκομικά από τις γυναίκες.

Προτού εξεταστεί ο ρόλος συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων στην γλυκαιμική ομοιόσταση μη διαβητικών ατόμων, ως επιμέρους στόχος τέθηκε και η διερεύνηση της ενδεχόμενης συσχέτισης των μακροθρεπτικών με την γλυκαιμική ομοιόσταση. Διενεργήθηκαν δοκιμασίες συσχέτισης, τα αποτελέσματα των οποίων παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα.

Πίνακας 4.9 **Μερικοί συντελεστές συσχέτισης μεταξύ δεικτών γλυκαιμικής ομοιόστασης και συνεισφοράς κάθε μακροθρεπτικού στην ενεργειακή πρόσληψη, σε μη διαβητικά άτομα**

	% πρωτεϊνών	% υδατανθράκων	% ολικού λίπους
ινσουλίνη	-0,061	-0,037	-0,075*
γλυκόζη	-0,039	0,016	-0,050
HOMA-R	-0,050	-0,011	-0,070*
HOMA-B	-0,035	-0,031	-0,032

Οι συντελεστές συσχέτισης προσαρμόστηκαν για ηλικία και φύλο. * *=p<0,05*

Αρχικά, η πρόσληψη λίπους σχετίστηκε ανάστροφα με την ινσουλίνη και την ινσουλινοαντίσταση (HOMA-R), όμως όταν ελήφθη υπόψη και ο δείκτης μάζας σώματος, οι σχέσεις αυτές έπαψαν να είναι στατιστικά σημαντικές.

Στη συνέχεια, εξετάστηκε η σχέση δεικτών γλυκαιμικής ομοιόστασης και ομάδων τροφίμων στο δείγμα των μη διαβητικών ατόμων.

Πίνακας 4.10 **Μερικοί συντελεστές συσχέτισης των δεικτών γλυκαιμικής ομοιόστασης με τις ομάδες τροφίμων, σε μη διαβητικά άτομα**

	Ομάδες τροφίμων									
	κρέας	πουλερικά	ψάρι	λαχα-νικά	όσπρια	φρούτα	γάλα	τυρί	γιαούρτι	πατάτες
Ινσουλίνη	0,077*	0,005	0,067*	0,111*	0,054	0,080	-0,21	0,001	-0,009	0,010
Γλυκόζη	0,005**	0,032	0,062*	0,070*	0,026	0,010	-0,026	0,003	-0,003	0,030
HOMA-R	0,067*	0,022	0,067*	0,100*	0,043	0,050	-0,030	0,004	-0,011	0,009
HOMA-B	0,060*	0,020	0,054*	0,044	0,040	0,061	-0,032	0,009	-0,011	0,072*

Οι συντελεστές συσχέτισης προσαρμόστηκαν κατά ηλικία και φύλο. * *=p<0,05 και* ***= p< 0,01.*

Από τον παραπάνω πίνακα προκύπτουν μικρής κλινικής σημασίας σχέσεις:
α) της κατανάλωσης κρέατος με τα επίπεδα ινσουλίνης, έκκρισης (HOMA-B) και αντίστασης (HOMA-R) στην ινσουλίνη -μετά από προσαρμογή για την ηλικία και το φύλο. Ωστόσο, πολυπαραγοντική ανάλυση (πίνακας 4.11) δεικνύει **σχέση του κρέατος τόσο με την ινσουλίνη και το HOMA-R**, όσο και με την γλυκόζη, σε μοντέλο που λαμβάνει υπόψη πέραν της ηλικίας και του φύλου και του δείκτη μάζας σώματος, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, το κάπνισμα, τα έτη εκπαίδευσης, και την παρουσία υπέρτασης και υπερχοληστερολαιμίας. Μάλιστα, **για κάθε μερίδα κρέατος που καταναλώνεται ημερησίως, παρατηρείται αύξηση της γλυκόζης κατά 0,42mg/dl και αύξηση της ινσουλίνης κατά 0,32μU/ml**.
β) της κατανάλωσης ψαριού με τα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης, HOMA-R και HOMA-B, σχέσης ωστόσο που μεταπίπτει σε μη σημαντική, μόλις γίνει προσαρμογή και ως προς τον δείκτη μάζας σώματος και άλλους συγχυτικούς παράγοντες

γ) της κατανάλωσης λαχανικών με την γλυκόζη και ινσουλίνη, σχέση που επίσης αποδυναμώνεται και καταλήγει σε μη στατιστικά σημαντική, όταν γίνει προσαρμογή ως προς τον δείκτη μάζας σώματος.

Στον πίνακα που ακολουθεί, φαίνονται τα πολυπαραγοντικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν για το σύνολο των μη διαβητικών ατόμων, τα οποία λάμβαναν υπόψη τους προαναφερόμενους συγχυτικούς παράγοντες.

Πίνακας 4.11 **Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, μεταξύ δεικτών γλυκαιμικής ομοιόστασης και κατανάλωσης κρέατος, ψαριού, προϊόντων πλήρους γάλακτος (σε μερίδες/εβδομάδα)**

Μοντέλο 1: ινσουλίνη	b-συντελεστής ± τυπικό σφάλμα	τιμή p
κόκκινο κρέας	0,32±0,15	0,04
ψάρι	-0,06±0,20	0,75
γαλακτοκομικά προϊόντα	0,03±0,05	0,45
Μοντέλο 2: γλυκόζη		
κόκκινο κρέας	0,42±0,17	0,04
ψάρι	-0,18±0,34	0,70
γαλακτοκομικά προϊόντα	0,06±0,08	0,45

Στα μοντέλα ελήφθησαν υπόψη, πέραν της ηλικίας και του φύλου, ο δείκτης μάζας σώματος, η φυσική δραστηριότητας, το κάπνισμα, τα έτη εκπαίδευσης και η παρουσία υπέρτασης και υπερχοληστερολαιμίας.

Μέρος των προαναφερόμενων αποτελεσμάτων παρουσιάστηκε και στην δημοσίευση του ιατρικού περιοδικού Ανασκόπηση των Διαβητικών Μελετών (Review of Diabetic Studies 2005;2(4):208-15) με τίτλο "The Relationship between Dietary Habits, Blood Glucose and Insulin Levels among People without Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes; The ATTICA Study".

4.4 ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗΣ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΗΣ, ΕΠΙΠΕΔΑ ΛΙΠΙΔΙΩΝ-ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΕΩΣ ΚΑΙ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΒΑΡΟΣ

Επόμενος στόχος ήταν η εστίαση της μελέτης, όσον αφορά την γλυκαιμική ομοιόσταση, σε ένα υποσύνολο του δείγματος, στα άτομα με αυξημένο βάρος (υπέρβαρα+ παχύσαρκα άτομα), επομένως, σε μια ομάδα ατόμων με υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα. Ακριβέστερα, ο στόχος ήταν να διερευνηθεί η σχέση της Μεσογειακής διατροφής με

- τους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης

αλλά και με

- τα επίπεδα λιπιδίων αίματος και
- τα επίπεδα αρτηριακής πιέσεως

σε άτομα με αυξημένο βάρος.

Προκειμένου ο αναγνώστης να μορφώσει άποψη για τα χαρακτηριστικά του ιδιαίτερου υποσυνόλου του δείγματος, στο οποίο εστιάστηκε σ΄ αυτό το τμήμα της η μελέτη, παρατίθεται πίνακας, όπου διακρίνονται οι διαφορές ανάμεσα στα άτομα με φυσιολογικό βάρος, σε σχέση με τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα του δείγματος.

Πίνακας 4.12 **Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, με βάση τον δείκτη μάζας σώματος**						
	άνδρες (*n* = 1514)			Γυναίκες (*n* = 1528)		
	Φυσιολογικό βάρος (*n = 409*)	Υπέρβαροι *(n= 802)*	Παχύσαρκοι *(n = 303)*	Φυσιολογικό βάρος *(n = 825)*	Υπέρβαροι *(n = 474)*	Παχύσαρκοι *(n = 229)*
Ηλικία	42 ± 14	47 ± 14*	49 ± 11**	40 ± 23	51 ± 20	51 ± 19**
Έτη σχολείου	14 ± 4	12 ± 4*	12 ± 4*	12 ± 3	10 ± 5	10 ± 3**
Μέσο ετήσιο εισόδημα (×€1000)	25 ± 5	26 ± 4	25 ± 5	24 ± 3	25 ± 4	25 ± 4
Νυν καπνιστές (%)	48	46	48	44	37	42
Καθιστική ζωή (%)	52	57	69**	56	63	74**
MedDiet Score (0–55)	29 ± 3	26 ± 2*	25 ± 3**	31 ± 4	25 ± 2**	25 ± 3**
Κατανάλωση αλκοόλ (ml/ημέρα)	155 ± 33	235 ± 27**	330 ± 30**	80 ± 40	190 ± 35**	290 ± 35**
Συστολική πίεσης (mm Hg)	121 ± 30	126 ± 25*	134 ± 35**	113 ± 24	125 ± 32*	129 ± 32**
Διαστολική πίεση (mm Hg)	78 ± 23	82 ± 21	89 ± 14**	72 ± 24	80 ± 23*	83 ± 13**
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	183 ± 35	191 ± 27	203± 35**	172 ± 27	183 ± 27	199 ± 35**
HDL-χοληστερόλη (mg/dL)	58 ± 8	51 ± 8*	43 ± 4*	66 ± 8	55 ± 8*	47 ± 4**
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	117 ± 43	126 ± 22*	131 ± 29**	113 ± 31	125 ± 42*	128 ± 36*
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	106 ± 27	133 ± 27*	160 ± 27**	80 ± 9	106±18*	133 ± 9**
Γλυκόζη (mg/dL)	90 ± 5	92 ±4	106± 2**	76 ± 5	88± 4	95 ± 4**
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	4	8*	14**	2	9**	14**

Ο ένα αστερίσκος (*) δηλώνει διαφορά p <0,05 ενώ ο διπλός αστερίσκος (**) διαφορές p <0,01.

Με βάση λοιπόν, τον δείκτη μάζας σώματος δημιουργήθηκε μια ομάδα με το σύνολο των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων, στην οποία εστιάστηκε η συνέχεια της έρευνας. Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά αυτής της ομάδας ατόμων αυξημένου βάρους ανά τριτημόριο δείκτη αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή.

Πίνακας 4.13 **Χαρακτηριστικά ατόμων με αυξημένο βάρος ανά τριτημόριο δείκτη αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή**				
	MedDietScore			
	1° τριτημόριο	2° τριτημόριο	3° τριτημόριο	p
Ηλικία (έτη)	55±13	46±11	35±10	< 0,001
Άρρεν φύλο, %	76	58	16	< 0,001
Έτη εκπαίδευσης	11±4	12±4	13±3	< 0,001
Κάπνισμα, %	38	46	45	0,002
Φυσική δραστηριότητα, %	39	38	44	0,014
Περίμετρος μέσης (cm)	101,9±12,7	92,2±11,2	77,7±10,6	< 0,001
Περίμετρος μέσης/ περίμετρο ισχίων	0,93±0,09	0,87±0,09	0,78±0,08	< 0,001
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m^2)	29,6±4,4	26,6±2,8	22,5±2,6	< 0,001

Στο δείγμα ατόμων με αυξημένο βάρος, εκείνοι που κατατάχτηκαν στο 3° τριτημόριο του δείκτη, σε σύγκριση με εκείνους που κατατάχτηκαν στο 1° τριτημόριο, ήταν νεότεροι, με περισσότερα έτη σπουδών, πιο δραστήριοι και σε μεγαλύτερο ποσοστό γυναίκες και καπνιστές. Επιπλέον, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας και της κεντρικής παχυσαρκίας ήταν σε αυτούς συγκριτικά μικρότερος.

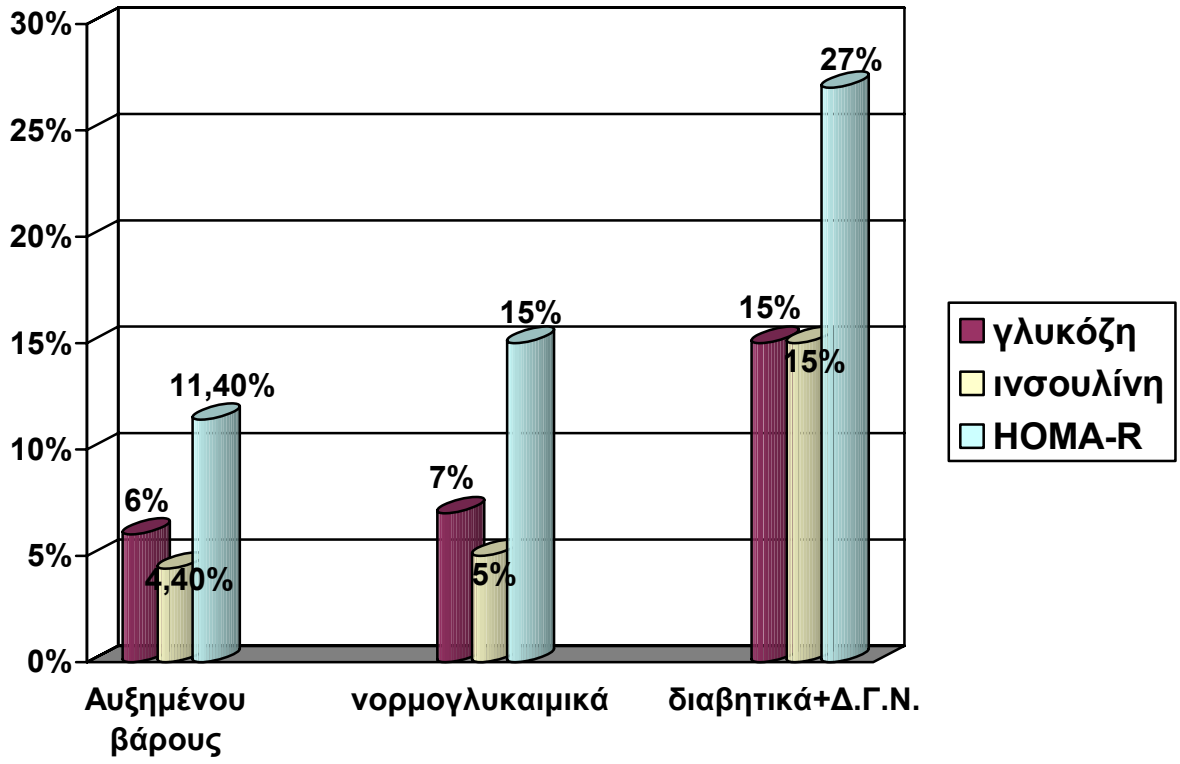
Στον πίνακα που ακολουθεί, καταγράφηκαν τα μελετώμενα σε αυτό το τμήμα έρευνας χαρακτηριστικά (δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης, επίπεδα λιπιδίων και αρτηριακής πιέσεως) ανά τριτημόριο δείκτη προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή, μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο και τον δείκτη μάζας σώματος, πάντοτε στα άτομα με αυξημένο βάρος.

Πίνακας 4.14 **Δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης, λιπιδίων και επιπέδων αρτηριακής πιέσεως με βάση τον δείκτη προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή, σε άτομα με αυξημένο βάρος**				
	MedDietScore			
	1° τριτημόριο	2° τριτημόριο	3° τριτημόριο	τιμή p
Ινσουλίνη (μU/mL)	13,7±0,1	13,3±0,1	13,1±0,2	0,06
γλυκόζη (mg/dl)	98±1	94±1	92±2	0,08
HOMA-R	3,5±0,1	3,2±0,1	3,1±0,1	0,06
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	210±2	201±2	183±4	0,001
HDL (mg/dl)	45,3±0,6	46,1±0,6	47,6±0,4	0,15
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	146±4	144±4	129±11	0,18
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	128±1	127±1	125±1	< 0,001
διαστολική ΑΠ (mmHg)	84±1	83±1	77±1	0,

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές± σταθερά απόκλιση. Έχει γίνει προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο και τον δείκτη μάζας σώματος.

Διαπιστώνεται ότι σε σύγκριση με τα άτομα που κατατάσσονταν στο πρώτο τριτημόριο, τα αυξημένου βάρους άτομα του τρίτου τριτημορίου -εγγύς δηλαδή της Μεσογειακής διατροφής- είχαν κατά 4,4% χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης (p=0,06), κατά 6% χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης (p=0,08), κατά 11,4% χαμηλότερα επίπεδα HOMA-R (p=0,06) καθώς και κατά 13% χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (p= 0,001). Επίσης, είχαν κατά 3mmHg χαμηλότερα επίπεδα συστολικής πιέσεως (p<0,001) και κατά 7mmHg χαμηλότερα επίπεδα διαστολικής (p=0,02). Όσον αφορά την διαφορά ανάμεσα σε πρώτο και τρίτο τριτημόριο των τριγλυκεριδίων (146 έναντι 129) δεν ήταν στατιστικά σημαντική ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις μέσες τιμές HDL.

Υπενθυμίζεται ότι όσον αφορά τους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης, νωρίτερα είχαν μελετηθεί στην ομάδα των νορμογλυκαιμικών, όσο και στην ομάδα των διαβητικών/προδιαβητικών (με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας=Δ.Γ.Ν.). Στο ακόλουθο γράφημα παρατίθενται άμεσα οι ποσοστιαίες διαφορές των δεικτών γλυκαιμικής ομοιόστασης ανάμεσα στο πρώτο και τρίτο τριτημόριο διατροφικής βαθμολογίας σε διάφορα υποσύνολα του δείγματος της μελέτης «ΑΤΤΙΚΗ».



Εικόνα 4.1 Διαφορές % των δεικτών γλυκαιμικής ομοιόστασης ανάμεσα στο πρώτο και τρίτο τριτημόριο δείκτη αποτίμησης της προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή

Μελετήθηκε περαιτέρω η σχέση δεικτών γλυκαιμικού και λιπιδαιμικού προφίλ καθώς και των επιπέδων αρτηριακής πίεσης με την Μεσογειακή διατροφή, με πολυπαραγοντικό μοντέλο, λαμβάνοντας υπόψη διάφορες παραμέτρους όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, η ειδική φαρμακευτική αγωγή, η φυσική δραστηριότητα και το κάπνισμα. Διακριβώθηκε ότι ο δείκτης αποτίμησης της προσήλωσης στην **Μεσογειακή διατροφή** εξακολουθούσε να **συσχετίζεται με το HOMA-R (p=0,09), τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (p=0,05) και τα επίπεδα συστολικής πιέσεως (p=0,08)** -εύρημα ωστόσο μικρής κλινικής σημασίας-, ενώ η ινσουλίνη και η διαστολική πίεση δεν φάνηκε να σχετίζονται ανεξάρτητα με τον δείκτη. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται στον πίνακα 4.15.

Πίνακας 4.15 **Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, για την εκτίμηση της σχέσης της Μεσογειακής διατροφής με δείκτες γλυκαιμικού και λιπιδαιμικού προφίλ και επίπεδα αρτηριακής πίεσης**		
Εξαρτώμενη μεταβλητή: MedDietScore	b-συντελεστής ± τυπικό σφάλμα	τιμή p
Μοντέλο 1: ινσουλίνη (μU/mL)	-0,17 ± 0,1	0,27
Μοντέλο 2: HOMA-R	-0,26 ± 0,2	0,09
Μοντέλο 3: ολική χοληστερόλη (mg/dl)	-0,30 ± 0,1	0,05
Μοντέλο 4: HD (mg/dl)	-0,04 ± 0,1	0,96
Μοντέλο 5: τριγλυκερίδια (mg/dl)	0,55 ± 0,8	0,51
Μοντέλο 6: συστολική πίεση (mmHg)	-0,09 ± 0,1	0,08
Μοντέλο 7: διαστολική πίεση (mmHg)	0,08 ± 0,2	0,51

Στις ανεξάρτητες μεταβλητές συμπεριλαμβάνονταν επίσης, η ηλικία, το φύλο, η παρουσία υπέρτασης, η παρουσία διαβήτη, η ειδική φαρμακευτική αγωγή (αντιδιαβητική για μοντέλα 1,2/ αντιλιπιδαιμική για μοντέλα 3,4,5 και αντιυπερτασική για μοντέλα 6,7), η φυσική δραστηριότητα, τα έτη σπουδών, ο λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων, το κάπνισμα και ο δείκτης μάζας σώματος.

Τα προαναφερόμενα αποτελέσματα για την σχέση Μεσογειακής διατροφής και γλυκαιμικού- λιπιδαιμικού προφίλ και αρτηριακής πίεσης σε άτομα υπέρβαρα και παχύσαρκα δημοσιεύτηκαν στην επιθεώρηση Λιπίδια στην Υγεία και Ασθένεια (Lipids in Health and Disease 2007 Sep 19;6 (1):22), με τίτλο "Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and blood pressure levels, in overweight and obese people; The Attica study."

4.5 C-ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΚΑΙ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ (ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ) ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Καθώς στους σκοπούς της παρούσης διατριβής συγκαταλέγεται η αναζήτηση σχέσεων της Μεσογειακής διατροφής με ποικίλους αναδυόμενους παράγοντες κινδύνου, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη ή η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αλλά και η έμμεση ανάδειξη υποκείμενων εμπλεκόμενων μηχανισμών όπως η φλεγμονή και η οξείδωση, σε αυτή την φάση της μελέτης, υπήρξε εστίαση στην σχέση Μεσογειακής διατροφής και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, σε ένα διαφορετικό υποσύνολο του εξεταζόμενου δείγματος, στα άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία (που ορίζεται στους μεν άνδρες, ως περίμετρος μέσης προς περίμετρο ισχίων > 0,95 στους άνδρες και >0,80 στις γυναίκες), τα οποία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακά νοσήματα.

Το δείγμα των ατόμων με κεντρική παχυσαρκία απαρτιζόταν από 625 άνδρες (41% στους 1524) και 712 (47%) γυναίκες, συνολικά 1337 άτομα. Τα άτομα αυτά ανάλογα με την τιμή της υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) που διαπιστωνόταν στο αίμα τους κατατάσσονταν σε τρεις ομάδες: 1^{η} ομάδα:<1,5 mg/dl, 2^{η} ομάδα:1,5-3,0 mg/dl και 3^{η} ομάδα:>3,0 mg/dl. Ως γνωστόν, αυτές οι τρεις ομάδες τιμών C αντιδρώσας πρωτεΐνης συνιστούν χαμηλό, μέτριο και αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, με βάση καθιερωμένες πλέον μελέτες [276]. Ο πίνακας που ακολουθεί παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά των ατόμων με κεντρική παχυσαρκία, ανάλογα με την ομάδα τιμών C αντιδρώσας πρωτεΐνης στην οποία ανήκουν.

Πίνακας 4.16: **Χαρακτηριστικά ατόμων με κεντρική παχυσαρκία ανάλογα με τα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης**				
	C – αντιδρώσα πρωτεΐνη			
	< 1,5 mg/L *(n = 496)*	1,5 – 3,0 mg/L *(n = 529)*	> 3,0 mg/L *(n = 312)*	p
Κοινωνικο-δημογραφικά				
Ηλικία (έτη)	46 ± 12	48 ± 12*	47 ± 13	0,03
Άρρεν φύλο, %	60	50*	48**	< 0,001
Έτη σπουδών	14 ± 4	12 ± 3*	12 ± 2*	0,01
Σχετιζόμενα με τον τρόπο ζωής				
Φυσική δραστηριότητα, %	40	38	31*	0,01
Μεταβολικά ισοδύναμα (MET)/λεπτό	897 ± 1200	768 ± 1100	708 ± 869*	0,02
Ενεργό κάπνισμα, %	40	41	48**	0,05
Διατροφική βαθμολογία (0 – 55)	26 ± 3	24 ± 4*	23 ± 5**	0,008
Ανθρωπομετρικά				
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m^2)	27 ± 4	28 ± 4*	30 ± 4**	< 0,001
Περίμετρος μέσης (cm)	98 ± 14	99 ± 12	105 ± 11**	0,001
Περίμετρος ισχίων (cm)	107 ± 9	109 ± 10	112 ± 11**	0,001
Κλινικά-βιοχημικά				
Συστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	123 ± 17	124 ± 18	128 ± 16*	0,03
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	79 ± 12	83 ± 14*	85 ± 14**	0,03
Υπέρταση, %	33	41*	43*	0,01
Γλυκόζη (mg/dl)	88 ± 12	90 ± 13*	92 ± 13**	0,009
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	124 ± 56	132 ± 44	139 ± 54	0,06
Υπερχοληστερολαιμία, %	198 ± 43	200 ± 44	202 ± 40	0,30
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	44	46	48	0,41
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	126 ± 36	129 ± 37	130 ± 36	0,45
HDL χοληστερόλη (mg / dl)	47 ± 17	46 ± 15	43 ± 12**	0,01

**=p<0,05 και **=p<0,01 για πολλαπλές συγκρίσεις διορθωμένες κατά Bonferroni*

Από τον προηγούμενο πίνακα, διακρίνουμε ότι σε σχέση με αυτούς με χαμηλή C αντιδρώσα πρωτεΐνη, τα άτομα με κεντρική παχυσαρκία και υψηλή C αντιδρώσα πρωτεΐνη, χαρακτηρίζονται από μειωμένη φυσική δραστηριότητα, περισσότερο κάπνισμα και τηρούν σε μικρότερο βαθμό την Μεσογειακή διατροφή. Επιπλέον, έχουν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης, υψηλότερη πίεση (συστολική και διαστολική) και μεγαλύτερο επιπολασμό υπέρτασης, χαμηλότερη HDL και υψηλότερους ανθρωπομετρικούς δείκτες.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι ο δείκτης αποτίμησης της προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή συνδέεται ανάστροφα με την C αντιδρώσα πρωτεΐνη (με τον λογάριθμό της, για την ακρίβεια) (συντελεστής συσχέτισης b±τυπικό σφάλμα = -0,012±0,006, p=0,04). Αλλά και η φυσική δραστηριότητα, υπολογιζόμενη με μεταβολικά ισοδύναμα, MET/λεπτό/εβδομάδα σχετιζόταν ανάστροφα με την C αντιδρώσα πρωτεΐνη (-0,001±0,002, p=0,03). Οι προαναφερθείσες συσχετίσεις είχαν προσαρμοστεί ως προς την ηλικία, το φύλο, τον δείκτη μάζας σώματος, την γλυκόζη, τα λιπίδια αίματος και την αρτηριακή πίεση.

Στον πίνακα που ακολουθεί, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης που εκτιμά τις σχέσεις μεταξύ Μεσογειακής διατροφής (διατροφική βαθμολογία), της φυσικής δραστηριότητας και των αυξημένων επιπέδων C αντιδρώσας πρωτεΐνης (3,0mg/L), αφού ελήφθησαν υπόψη διάφοροι δυνητικοί συγχυτικοί παράγοντες.

Πίνακας 4.17 **Πολυπαραγοντική ανάλυση της συσχέτισης διαφόρων χαρακτηριστικών με την πιθανότητα υψηλών επιπέδων C αντιδρώσας πρωτεΐνης**

	Σχετικοί λόγοι	95% διαστήματα εμπιστοσύνης		p
MedDietScore (0 - 55)	0,97	0,95	0,98	0,04
Μέτρια δραστηριότητα προς καθιστική ζωή	0,83	0,65	0,97	0,03
Έντονη φυσική δραστηριότητα προς καθιστική ζωή	0,72	0,55	0,89	0,02
Ηλικία	1,006	0,994	1,017	0,32
Άρρεν φύλο	0,756	0,58	0,987	0,03
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2)	1,12	1,082	1,158	0,04
Κάπνισμα	1,23	0,95	1,59	0,10
Συστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	0,99	0,99	1,01	0,77
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mm Hg)	1,003	0,99	1,02	0,40
Γλυκόζη (mg/dl)	1,01	0,97	1,03	0,07
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	0,98	0,96	0,99	0,05

Περαιτέρω ανάλυση αποκάλυψε ότι μια **αύξηση 10 μονάδων του δείκτη προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή, συνδυαζόταν με 27% μείωση του κινδύνου να έχει κάποιος υψηλά επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης** (σχετικός λόγος=0,97 με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης: 0,58-0,94, p<0,001), αφού ελήφθη υπόψη η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα, η αρτηριακή πίεση, η γλυκόζη και τα λιπίδια αίματος. Επιπλέον, **συγκρινόμενα με τα άτομα που διάγουν καθιστική ζωή, τα άτομα με έντονη σωματική δραστηριότητα είχαν 28% μικρότερη πιθανότητα να έχουν υψηλά επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης** (σχετικός λόγος=0,72, p=0,01), λαμβανόμενων υπόψη των προαναφερόμενων παραγόντων. Η τήρηση μιας διατροφής **εγγύς στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, (δηλαδή, δείκτης μεγαλύτερο από 30) σε συνδυασμό με μέτρια ή έντονη σωματική δραστηριότητα, συνδέονται με 72% μικρότερη πιθανότητα, να έχει κανείς αυξημένα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης** (95% διαστήματα εμπιστοσύνης: 0,56-0,88, p=0,018), ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου και των υπόλοιπων προαναφερόμενων παραγόντων. Όταν οι παραπάνω αναλύσεις, επαναλήφθηκαν διαστρωματωμένες κατά φύλο, δεν σημειώθηκαν ιδιαίτερες αλλαγές στις προαναφερθείσες συσχετίσεις. Τα αποτελέσματα των πινάκων 4.16, 4.17 έχουν δημοσιευτεί στο περιοδικό Αγγειολογία (Angiology 2007;58 (2):225-33), με τίτλο, "Diet, Exercise, and C-Reactive Protein Levels in People With Abdominal Obesity: The ATTICA Epidemiological Study."

4.6 Η ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΣΧΕΣΗ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Το επόμενο ερώτημα που τέθηκε ήταν η σχέση των ηπατικών ενζύμων, ως δεικτών μεταβολικού συνδρόμου με την Μεσογειακή διατροφή. Θα περιγραφεί καταρχήν, το δείγμα της

μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, ως προς τα ηπατικά ένζυμα. Στους άνδρες, εν συγκρίσει με τις γυναίκες ήταν υψηλότερα τα επίπεδα ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης -AST (27±12 έναντι 24±11 IU/L, p=0,001), αλανινικής αμινοτρανσφεράσης -ALT (24±14 έναντι 18±10 IU/L, p=0,001) και γ-γλουταμύλ-τρανσπεπτιδάσης -γ-GT (27±14 έναντι 18±13 IU/L, p=0,001) (βλέπε και Πίνακα 4.3). Ο λόγος AST/ALT ήταν χαμηλότερος στους άνδρες (1,2±04 έναντι 1,4±0,6, p=0,02). Επιπλέον τα ηπατικά ένζυμα ALT, AST και γ-GT σχετίζονταν θετικά με τον δείκτη μάζας σώματος (r=0,14, p=0,001/ r=0,29, p=0,001 και r=0,35, p=0,001 αντίστοιχα), ενώ δεν βρέθηκαν συσχετίσεις όσον αφορά την ηλικία και την φυσική δραστηριότητα των συμμετεχόντων.

Καθώς τα ηπατικά ένζυμα -κυρίως η ALT, η γGT αλλά και ο όχι ιδιαιτέρως μελετημένος λόγος AST/ALT- θεωρούνται δείκτες μεταβολικού συνδρόμου, προκειμένου να εξεταστεί αν τούτο ισχύει και στο δείγμα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ (όπου το μεταβολικό σύνδρομο επιπόλαζε στο 25% των ανδρών και στο 15% των γυναικών), τα άτομα κατατάχθηκαν σε δύο ομάδες: με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο. Τα χαρακτηριστικά των δύο ομάδων, ξεχωριστά στους άνδρες και στις γυναίκες του δείγματος παρουσιάζονται στους ακόλουθους πίνακες.

Πίνακας 4.18 **Ηπατικά ένζυμα και κοινωνικο-δημογραφικά/ ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά ανδρών με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο**

Άνδρες, *n=1514*	Παρουσία μεταβολικού συνδρόμου *(379)*	Απουσία μεταβολικού συνδρόμου *(1135)*	p
Ηλικία (έτη)	50±11	44±13	< 0,001
Φυσική δραστηριότητα *(n)*, %	*(136)* 36	*(488)*43	0,002
Νυν καπνιστές *(n)*, %	*(174)* 46	*(533)* 47	0,81
MedDietScore (0-55)	23,4±6,1	24,5±5,5	0,01
Υπέρταση *(n)*, %	*(242)* 64	*(306)* 27	< 0,001
Υπερχοληστερολαιμία *(n)*, %	*(216)* 57	*(420)* 37	< 0,001
Διαβήτης *(n)*, %	*(72)* 19	*(45)* 4	< 0,001
Υπέρβαροι *(n)*, %	*(208)* 56	*(533)* 47	< 0,001
Παχύσαρκοι *(n)*, %	*(167)* 44	*(136)* 12	< 0,001
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2)	29,8±0,2	26,5±0,1	< 0,001
γ-GT (IU/L)	28±12	26±14	0,24
AST (IU/L)	27±14	27±11	0,98
ALT (IU/L)	26±17	23±12	0,25
AST/ALT	1,11±0,3	1,28±0,48	0,01

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση. Οι κατηγορικές ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες

Πίνακας 4.19 **Ηπατικά ένζυμα και κοινωνικο-δημογραφικά/ ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά γυναικών με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο**			
Γυναίκες, *n=1528*	Παρουσία μεταβολικού συνδρόμου *(228)*	Απουσία μεταβολικού συνδρόμου *(1300)*	p
Ηλικία (έτη)	53±14	43±14	< 0,001
Φυσική δραστηριότητα *(n)*, %	*(62)* 27	*(520)* 40	< 0,001
Νυν καπνιστές *(n)*, %	*(78)* 34	*(520)* 40	0,07
MedDietScore (0-55)	24±6,8	28,2±7,2	< 0,001
Υπέρταση *(n)*, %	*(128)* 56	*(234)* 18	< 0,001
Υπερχοληστερολαιμία *(n)*, %	*(114)* 50	*(442)* 34	< 0,001
Διαβήτης *(n)*, %	*(52)* 23	*(39)* 3	< 0,001
Υπέρβαροι *(n)*, %	*(87)* 38	*(377)* 29	< 0,001
Παχύσαρκοι *(n)*, %	*(105)* 46	*(130)* 10	< 0,001
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2)	29,8±4,9	24,5±4,3	< 0,001
γ-GT (IU/L)	21±12	17±13	0,02
AST (IU/L)	23±9	23±11	0,76
ALT (IU/L)	20±12	18±10	0,18
AST/ALT	1,26±0,3	1,44±0,6	0,018

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση. Οι κατηγορικές ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες

Τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο είναι πιθανότερο να είναι μεγαλύτερης ηλικίας, με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος, χαμηλότερη δείκτη προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή και όπως είναι φυσικό, υψηλότερο επιπολασμό υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας και διαβήτη. Στους άνδρες, οι γ-GT, AST, ALT δεν διέφεραν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ανάμεσα σ' εκείνους με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο και σημειώθηκε μόνο χαμηλότερος λόγος AST/ALT σε αυτούς με μεταβολικό σύνδρομο. Στις γυναίκες, η γ-GT ήταν υψηλότερη και ο λόγος AST/ALT χαμηλότερος στην ομάδα του μεταβολικού συνδρόμου.

Η στατιστική ανάλυση, προτού γίνει προσαρμογή ως προς κάποιες καθοριστικές παραμέτρους, έδειξε ότι άνοδος κατά μία μονάδα του λόγου AST/ALT συνδεόταν με 0,37 φορές (95% διαστήματα εμπιστοσύνης: 0,16-0,84) μείωση της πιθανότητας να έχει κάποιος μεταβολικό σύνδρομο στην ομάδα των αντρών, ενώ στις γυναίκες με μείωσης κατά 0,48 φορές (95% διαστήματα εμπιστοσύνης: 0,28-0,86). Η μεγαλύτερη προσήλωση στην Μεσογειακή διατροφή συνδεόταν με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου (για άνοδο μίας μονάδας του δείκτη στους μεν άντρες ο σχετικό λόγος ήταν 0,97 με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης 0,95-0,99 και στις γυναίκες 0,90 με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης 0,88-0,92.

Πέραν από την εξέταση της σχέσης των ηπατικών ενζύμων με το μεταβολικό σύνδρομο - υπό την μορφή κατηγορικής μεταβλητής-, ελέγχθηκε αν τα πρώτα σχετίζονται και με τον αριθμό των μεταβολικών συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου, που συνυπάρχουν σε ένα άτομο. Πράγματι, ο αριθμός των μεταβολικών συνιστωσών σχετιζόταν θετικά με την γ-GT (rho=0,39, p<0,001), την ALT (rho=0,22, p<0,001) και ανάστροφα με τον λόγο αμινοτρανσφερασών AST/ALT (rho=-0,20, p<0,001). Περαιτέρω ανάλυση τάσης, μετά από προσαρμογή κατά ηλικία, φύλο, σωματική δραστηριότητα και καπνιστικές συνήθειες αποκάλυψε ότι η γ-GT (Wald test=16,79, p<0,001), ακολουθούμενη από την ALT (Wald test=16,27, p<0,001) και τον λόγο AST/ALT (Wald test=11.82, p=0.001) σχετιζόταν θετικά με τον αριθμό των μεταβολικών συνιστωσών στο μελετώμενο δείγμα, ενώ κάτι ανάλογο δεν διαπιστώθηκε για την AST (Wald test=2,41, p=0,12). Στην συνέχεια διενεργήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση αφού ελήφθησαν υπόψιν οι παράγοντες ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος, φυσική δραστηριότητα, δείκτης αποτίμησης της προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή, η οποία κατέδειξε ότι **ο αυξημένος λόγος αμινοτρανσφερασών AST/ALT συνδέεται με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου** (σχετικός λόγος = 0,34, 95% διαστήματα εμπιστοσύνης: 0,16-0,73).

Επιπλέον, όταν ο λόγος AST/ALT εξετάστηκε όχι ως συνεχής μεταβλητή αλλά σε τεταρτημόρια, τα οποία ήταν στους άνδρες: <0,93/ 0,93-1,16/ 1,16-1,43 και >1,43 ενώ στις γυναίκες: <1,06/ 1,06-1,31/ 1,31-1,64 και >1,64, τότε, μόνον οι συμμετέχοντες στο υψηλότερο τεταρτημόριο AST/ALT είχαν μειωμένη πιθανότητα μεταβολικού συνδρόμου, εν συγκρίσει με τα άτομα του 1^{ου} τεταρτημορίου. Ειδικά για τους άνδρες ο σχετικός λόγος ήταν 0,22 με 95% CI: 0,06-0,80 και για τις γυναίκες 0,34, 95% CI: 0,13-0,91. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις όταν τα ηπατικά ένζυμα AST και ALT εξετάστηκαν το καθένα ξεχωριστά έναντι της παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου (p=0,29, p=0,30 αντιστοίχως). Καθώς δεν φάνηκε να υπάρχει ούτε επίδραση του φύλου (p=0,87) αποφασίστηκε οι υπόλοιπες αναλύσεις να γίνουν στο ενωμένο δείγμα ανδρών και γυναικών, ούτως ώστε να αυξηθεί η στατιστική ισχύς αυτών. Πριν όμως, από αυτήν την συνολική ανάλυση, θα παρουσιαστούν τα ηπατικά ένζυμα και λοιπά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων ανά τριτημόριο δείκτη, ξεχωριστά για κάθε φύλο.

4.6.1Ηπατικά ένζυμα και δείκτης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή

Πίνακας 4.20 **Ηπατικά ένζυμα και λοιπά χαρακτηριστικά ανδρών ανά τριτημόριο δείκτη αποτίμησης της προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή**

	MedDietScore			
Άνδρες, n=1514	**1^{ο}** *(n=767)*	**2^{ο}** *(n=587)*	**3^{ο}** *(n=160)*	p
Ηλικία (έτη)	53±12	40±8	29±9	< 0,001
Φυσική δραστηριότητα *(n)*, %	*(314)* 41	*(235)* 40	*(80)* 50	0,059
Νυν καπνιστές *(n)*, %	*(330)* 43	*(299)* 51	*(80)* 50	0,005
Μεταβολικό σύνδρομο*(n)*, %	36	16	8	<0,001
Υπέρταση *(n)*, %	*(368)* 48	*(164)* 28	*(19)* 12	< 0,001
Υπερχοληστερολαιμία *(n)*, %	*(360)* 47	*(246)* 42	*(29)* 18	< 0,001
Διαβήτης *(n)*, %	*(100)* 13	*(17)* 3	*(2)* 1	< 0,001
Υπέρβαροι *(n)*, %	*(409) 53*	*(358) 61*	*(27)* 24	< 0,001
Παχύσαρκοι *(n)*, %	*(272)* 36	*(28)* 5	*(1)* 1	< 0,001
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2)	29±4	26±2	23±2	< 0,001
γ-GT (IU/L)	27±14	27±9	19±7	0,059
AST (IU/L)	27±13	27±9	25±12	0,74
ALT (IU/L)	24±14	25±12	21±13	0,45
AST/ALT	1,28±0,45	1,17±0,43	1,33±0,46	0,19

Πίνακας 4.21 **Ηπατικά ένζυμα και λοιπά χαρακτηριστικά γυναικών ανά τριτημόριο τριτημόριο δείκτη αποτίμησης της προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή**				
	MedDietScore			
Γυναίκες n=1528	**1°** *(n=246)*	**2°** *(n=428)*	**3°** *(n=854)*	p
Ηλικία (έτη)	60±13	53±10	36±10	< 0,001
Φυσική δραστηριότητα *(n)*, %	*(79)* 32	*(150)* 35	*(359)* 42	0,08
Νυν καπνιστές *(n)*, %	*(61)* 25	*(163)* 38	*(376)* 44	< 0,001
Μεταβολικό σύνδρομο*(n)*, %	38	24	4	<0,001
Υπέρταση *(n)*, %	*(125)* 51	*(154)* 36	*(77)* 9	< 0,001
Υπερχοληστερολαιμία *(n)*, %	*(130)* 53	*(210)* 49	*(25)* 3	< 0,001
Διαβήτης *(n)*, %	*(44)* 18	*(38)* 9	*(8)* 1	< 0,001
Υπέρβαροι *(n)*, %	*(84)*34	*(247)* 58	*(131)* 15	< 0,001
Παχύσαρκοι *(n)*, %	*(139)* 57	*(89)* 21	*(8)* 1	< 0,001
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2)	31±5	27±3	22±2	< 0,001
γ-GT (IU/L)	20±10	20±18	16±8	0,005
AST (IU/L)	24±9	25±13	22±9	0,01
ALT (IU/L)	19±8	20±14	16±8	0,001
AST/ALT	1,31±0,45	1,39±0,71	1,44±0,53	0,29

Στους πίνακες 4.20 και 4.21, οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση. Οι κατηγορικές μεταβλητές, ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες.

Παρόλο που ο λόγος αμινοτρανσφερασών στην ανά φύλο, απλή και χωρίς προσαρμογή ανάλυση, δεν διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, ανάμεσα στο πρώτο και τρίτο τριτημόριο Μεσογειακής διατροφής, περαιτέρω ανάλυση στο σύνολο του πληθυσμού, **ύστερα από προσαρμογή για τον δείκτη μάζας σώματος και την λήψη αλκοόλ**, φανέρωσε **θετική συσχέτιση της διατροφικής βαθμολογίας με τον λόγο AST/ALT** (rho=0,17, p<0,001) και ανάστροφη συσχέτιση με τα επίπεδα AST (rho=-0,11, p=0,03) και ALT (rho=-0,22, p<0,001). Επίσης, μια **παραλλαγή της Μεσογειακής διατροφικής βαθμολογίας, που δεν συμπεριλάμβανε την πρόσληψη αλκοόλ, σχετιζόταν επίσης θετικά με τον λόγο AST/ALT** (rho=0,17, p<0,001) και αρνητικά με τα επίπεδα AST (rho=-0,11, p=0,03) και ALT (rho=-0,22, p<0,001). Επομένως, η μεγαλύτερη προσήλωση στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο συνδέεται με μειωμένες τρανσαμινάσες και μειωμένες συγκεντρώσεις αλανινικής αμινοτρανσφεράσης ALT εν σχέσει με την ασπαρτική AST.

4.6.2 Ηπατικά ένζυμα, Μεσογειακή διατροφή και μεταβολικό σύνδρομο

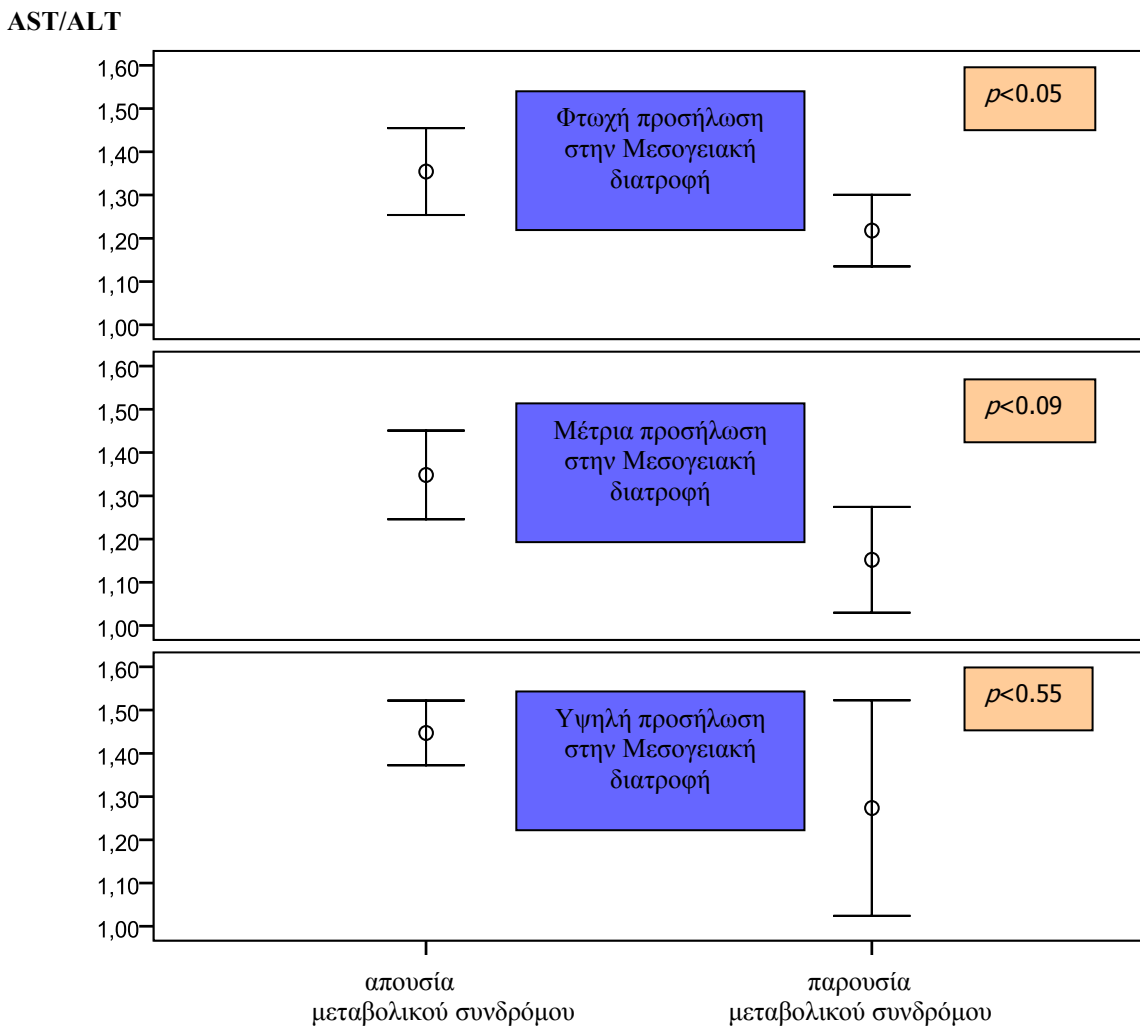
Καθώς μία στατιστικά πολύ σημαντική αλληλεπίδραση παρατηρήθηκε μεταξύ AST/ALT και δείκτη αποτίμησης της προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (p<0,001), αποφασίστηκε να ελεγχθεί η επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στην σχέση του λόγου αμινοτρανφερασών αλλά και των μεμονωμένων ηπατικών ενζύμων με το μεταβολικό σύνδρομο. Έτσι, στρωματοποιήθηκε η ανάλυση ανά τριτημόριο διατροφικής βαθμολογίας. Στον πίνακα που ακολουθεί σημειώνονται τα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της σχέσης των ηπατικών ενζύμων και της παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου, ανάλογα με το επίπεδο προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή.

Πίνακας 4.22 **Αποτελέσματα γραμμικής παλινδρόμησης σχετικά με την σχέση των ηπατικών ενζύμων και της παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου αναλόγως του επιπέδου προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή**		
Φτωχή προσήλωση στην Μεσογειακή Διατροφή (n=1013)	Odds ratio	95% διαστήματα εμπιστοσύνης
AST/ALT (ανά 1 μονάδα)	0,33	0,11-1,00
AST (ανά 1 IU/L)	0,93	0,88-0,99
ALT (ανά 1 IU/L)	1,01	0,95-1,07
γ-GT (ανά 1 IU/L)	0,99	0,95-1,03
Μέτρια προσήλωση (n=1015)		
AST/ALT (ανά 1 μονάδα)	0,34	0,09-1,20
AST (ανά 1 IU/L)	0,96	0,90-1,03
ALT (ανά 1 IU/L)	0,99	0,92-1,07
γ-GT (ανά 1 IU/L)	1,02	0,96-1,07
Υψηλή προσήλωση (εγγύς της Μεσογειακής Διατροφής) (n=1014)		
AST/ALT (ανά 1 μονάδα)	0,51	0,07-3,70
AST (ανά 1 IU/L)	0,93	0,76-1,15
ALT (ανά 1 IU/L)	1,01	0,83-1,22
γ-GT (ανά 1 IU/L)	1,19	0,99-1,33

Όλα τα μοντέλα ήταν προσαρμοσμένα ως προς την ηλικία, το φύλο, την σωματική δραστηριότητα, το κάπνισμα και τον δείκτη μάζας σώματος.

Αυτή λοιπόν, η ανάλυση αποκάλυψε ότι **στα άτομα** του 1^{ου} και 2^{ου} τριτημορίου (**χαμηλής και μέτριας προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή), υψηλές τιμές AST/ALT δείχνουν μειωμένη πιθανότητα παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου**, μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο, την σωματική δραστηριότητα, το κάπνισμα και τον δείκτη μάζας σώματος (p=0,05 και p=0,09 αντιστοίχως). Από την άλλη, **στα άτομα εγγύς της Μεσογειακής διατροφής, η προαναφερθείσα σχέση έπαυε να είναι στατιστικά σημαντική** (p=0,51). Οι παραπάνω σχέσεις δεν τροποποιήθηκαν ακόμα και όταν η ποσότητα του προσλαμβανομένου αλκοόλ ελήφθη υπόψη. Όταν η AST, ALT και η γ-GT ελέγχθηκαν ανεξάρτητα για την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου σε στρωματοποιημένη ανάλυση, δεν αναδείχτηκαν συσχετίσεις.

Η εικόνα που ακολουθεί δεικνύει ακριβώς στην δράση της Μεσογειακής διατροφή στην σχέση AST/ALT και μεταβολικού συνδρόμου.



Εικόνα 4.2: Μέσες τιμές και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης του λόγου AST/ALT ανάλογα με το τριτημόριο Μεσογειακής διατροφικής βαθμολογίας σε άτομα με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο.

Τμήμα των προαναφερόμενων αποτελεσμάτων έχουν εγκριθεί για δημοσίευση στο επιστημονικό περιοδικό Διατροφή και Μεταβολισμός (Nutrition and Metabolism, 2009) υπό τον τίτλο: "Adherence to the Mediterranean diet moderates the association of aminotransferases with the prevalence of the metabolic syndrome; the ATTICA study."

4.7 Η ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΣΧΕΣΗ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ΚΑΙ ΔΕΙΚΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Στην συνέχεια, η μελέτη επικεντρώθηκε στο ουρικό οξύ, που αν και μόριο γνωστό από πολύ παλαιά, επανεξετάζεται τα τελευταία χρόνια ως παράγων κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακά νοσήματα. Κι αφού πρόκειται για ένα μόριο που άλλοτε δρα ως προφλεγμονώδες και άλλοτε ως αντιοξειδωτικό και αντιφλεγμονώδες, ζητούμενο ήταν να εξεταστεί αν η Μεσογειακή διατροφή τροποποιεί την σχέση του με τους φλεγμονώδεις δείκτες [526].

Καταρχήν, στον πίνακα που ακολουθεί, φαίνονται βασικά χαρακτηριστικά του δείγματος ανά τριτημόριο ουρικού οξέος, ξεχωριστά για άνδρες και γυναίκες. Τα τριτημόρια ουρικού οξέος

στους άνδρες ήταν: (1^{ο} : <4,4 mg/dl, 2^{ο}: 4,5-5,4 mg/dl, 3^{ο}: ≥5,5 mg/dl) και στις γυναίκες: (1^{ο} : < 3 mg/dl, 2^{ο}: 3,1-3,9 mg/dl, 3^{ο} : 3,9 ≥mg/dl).

Πίνακας 4.23 **Χαρακτηριστικά του δείγματος ανά τριτημόριο ουρικού οξέος, ανά φύλο**

	άνδρες (*n* = 1514)				Γυναίκες (*n* = 1528)			
	1^{ο} τριτ..	2^{ο} τριτ..	3^{ο} τριτ..	p	1^{ο} τριτ..	2^{ο} τριτ.	3^{ο} τριτ.	p
Ηλικία	43±13	44±13	44±12	0,18	40±12	46±15**	52±14**	<0,001
Νυν καπνιστές (%)	51	45	46	0,53	41	38	33	0,13
Καθιστική ζωή (%)	42	47	40	0,10	40	41	40	0,92
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m^2	26,2±3,8	26,5±3,3**	28±4,1**	<0,001	23,8±4,2	26,2±4,7**	28,9±5**	<0,001
Π.Μ./Π.Ι	0,89±0,11	0,91±0,11	0,93±0,08	0,001	0,78±0,07	0,80±0,07**	0,85±0,08**	<0,001
MedDietScore (0–55)	25±4	24±5	24±5	0,38	29±7	27±7**	25±8**	<0,001
Κατανάλωση αλκοόλ (ml/ημέρα)	0,74±0,44	0,80±0,40	0,73±0,44	0,005	0,55±0,49	0,42±0,49**	0,36±0,48**	<0,001
Παχυσαρκία (%)	15	14*	25*	<0,001	9	18**	39**	<0,001
Υπέρταση (%)	38	36	38	0,74	17	27**	42**	<0,001
Υπερχοληστε-ρολαιμία (%)	30	37**	54**	<0,001	31	46**	58**	<0,001
Διαβήτης (%)	7	7	7	0,97	2	8**	13**	<0,001
C αντιδρώσα πρωτεΐνη(mg/L)	1,7±2	1,5±1,9**	2,2±2,4**	<0,001	1,5±2,2	2,3±2,9**	2,9±2,9**	<0,001
ιντερλευκίνη-6 (pg/mL)	1,49±0,44	1,45±0,34	1,51±0,33*	0,01	1,34±0,34	1,45±0,39**	1,59±0,51**	<0,001
Ινωδογόνο (mg/dL)	303±72	295±63	305±66	0,05	308±68	335±76**	336±69**	<0,001
TNF-a (pg/mL)	7,2±3	7,3±3*	8±3,2*	0,002	4,5±3,8	5,9±6**	6,7±4,2**	<0,001
Αμυλοειδές Α (mg/L)	4±4,2	3,7±3,9	4,3±4,4	0,22	4,9±5,8	4,9±5,5	5,7±5,2	0,27
Ολική αντιοξ. ικανότητα, μmol/l	228±43	229±40	235±44	0,55	251±52	244±48	260±66	0,48
HOMA-R	3,6±2,9	3,4±2,2	3,4±2,1	0,45	2,5±1	2,8±2,3	3±1,4	0,001

Το p προέρχεται από αμφίπλευρους ελέγχους και εκφράζει το ακριβές σφάλμα τύπου Ι για τις διαφορές μεταξύ των τριτημορίων ουρικού οξέος και των χαρακτηριστικών ανδρών και γυναικών. Οι αστερίσκοι δηλώνουν: *=p<0,05 και **=p<0,01 για συγκρίσεις μεταξύ 2^{ου} και 3^{ου} τριτημορίου και του 1^{ου}.

Από τον παραπάνω πίνακα διαπιστώνεται ότι στους άνδρες, καθώς μετακινούμαστε από το 1^{ο} προς το 3^{ο} τριτημόριο ουρικού οξέος αυξάνεται ο δείκτης μάζας σώματος, το ποσοστό παχυσαρκίας και υπερχοληστερολαιμίας και οι φλεγμονώδεις δείκτες C αντιδρώσα πρωτεΐνη και παράγων νέκρωσης όγκων. Όσον αφορά στις γυναίκες, η άνοδος του ουρικού οξέος σχετίζεται πέραν από τους προαναφερόμενους και με πλήθος άλλων παραγόντων: με αύξηση της ηλικίας, με

αύξηση του δείκτη μάζας σώματος, με την περίμετρο μέσης/περίμετρο ισχίων και με την παχυσαρκία, με αυξημένα ποσοστά υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, διαβήτη και αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-R), με αυξημένους φλεγμονώδεις δείκτες (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ινωδογόνο και παράγοντα νέκρωσης των όγκων α. Επίσης, παρατηρείται μία ανάστροφη σχέση μεταξύ ουρικού οξέος και δείκτη αποτίμησης της προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (MedDietScore) στις γυναίκες.

Διενεργήθηκαν στην συνέχεια, μονοπαραγοντικές συσχετίσεις του ουρικού οξέος με τους διάφορους δείκτες φλεγμονής που εξετάστηκαν στο δείγμα και παρουσιάζονται στον πίνακα 4.24. Καθώς δεν παρατηρήθηκε επίδραση του φύλου στην σχέση ουρικού οξέος και δεικτών φλεγμονής και προκειμένου να αυξηθεί η ισχύς των αναλύσεων, αυτές διενεργήθηκαν στο σύνολο του δείγματος (δηλαδή στο άθροισμα ανδρών και γυναικών).

Πίνακας 4.24 **Συσχετίσεις ουρικού οξέος με δείκτες φλεγμονής**

	b συντελεστής ± τυπικό σφάλμα	τιμή p
C αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	0,19±0,17	<0,001
Ιντερλευκίνη 6 (pg/mL)	0,04±0,004	<0,001
Παράγων νέκρωσης όγκων α (pg/mL)	0,94±0,69	<0,001
Ινωδογόνο(mg/dL)	3,49±1,06	0,001
Αμυλοειδές Α ορού (mg/L)	0,002±0,009	0,97

Ενώ λοιπόν, η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε συσχέτιση του ουρικού οξέος με την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, την ιντερλευκίνη 6, τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α και με το ινωδογόνο, όταν οι συσχετίσεις επαναλήφθηκαν μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο, τον δείκτη μάζας σώματος, την πρόσληψη αλκοόλ και την λήψη αντιυπερτασικής αγωγής, τότε οι σχέσεις του ουρικού οξέος παρέμειναν στατιστικά σημαντικές μόνο με την CRP (=0,13±0,45, p=0,004) και τον TNF-α (=0,235± 0,13, p=0,07). Οι παραπάνω σχέσεις δεν μεταβλήθηκαν, όταν αντί της αντιυπερτασικής αγωγής, χρησιμοποιήθηκε ως παράγων η παρουσία υπέρτασης, ούτε όταν αντί του δείκτη μάζας σώματος, χρησιμοποιήθηκε η περίμετρος μέσης.

Όσον αφορά την σχέση CRP με το ουρικό οξύ, όταν στο μοντέλο, εκτός των προαναφερομένων παραγόντων εισερχόταν και η παράμετρος της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας, τότε η παραπάνω σχέση έπαυε να είναι στατιστικά σημαντική. Αντίθετα, η σημαντικότητα της σχέσης διατηρείτο όταν στο μοντέλο εισερχόταν η παράμετρος της αντίστασης στην ινσουλίνη, μέσω του HOMA-R.

Στην συνέχεια, ζητούμενο ήταν να εξεταστεί αν η Μεσογειακή διατροφή, που φαίνεται να έχει ένα ευεργετικό ρόλο στην διεργασία της χαμηλού βαθμού συστηματικής φλεγμονής, τροποποιεί την σχέση ουρικού οξέος με τους δείκτες φλεγμονής, με τους οποίους βρέθηκε αρχικά συσχέτιση. Ωστόσο, πριν διερευνηθεί μια τέτοια ενδεχόμενη τροποποιητική δράση της Μεσογειακής διατροφής, έπρεπε καταρχήν να ελεγχθεί αν η πρώτη σχετίζεται με τα επίπεδα ουρικού οξέος. Πράγματι, στο δείγμα μας διαπιστώθηκε ανάστροφη συσχέτιση του δείκτη αποτίμησης της προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή με τα επίπεδα ουρικού οξέος (rho=-0,461, με p=0,01).

Έτσι, τώρα οι αναλύσεις της σχέσης του ουρικού οξέος με τους δείκτες φλεγμονής, σωματοποιήθηκαν, ανάλογα με τον βαθμό προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή. Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα σχετικά μοντέλα, για καθέναν από τους δείκτες φλεγμονής (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ιντερλευκίνη 6, παράγοντα νέκρωσης των όγκων- α [TNF-α] και ινωδογόνο. Στις στρωματοποιημένα αυτά μοντέλα, με ανεξάρτητη μεταβλητή το ουρικό οξύ,

ελήφθησαν υπόψιν και οι παράγοντες: ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος, πρόσληψη αλκοόλ και λήψη αντιυπερτασικής αγωγής.

Πίνακας 4.25 **Αποτελέσματα στρωματοποιημένης ανάλυσης -αναλόγως του επιπέδου προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή- της σχέσης ουρικού οξέος και δεικτών φλεγμονής**

Φτωχή προσήλωση στην Μεσογειακή Διατροφή (n=1013)	b-συντελεστής ± τυπικό σφάλμα	τιμή p
CRP	0,15±0,05	0,007
Ιντερλευκίνη 6	0,08±0,009	0,33
TNF-α	0,39±0,18	0,002
Ινωδογόνο	2,99±3,6	0,4
Μέτρια προσήλωση (n=1015)		
CRP	0,055±0,10	0,59
Ιντερλευκίνη 6	0,014±0,002	0,53
TNF-α	0,075±0,27	0,78
Ινωδογόνο	2,44±5,1	0,63
Υψηλή προσήλωση (εγγύς της Μεσογειακής Διατροφής) (n=1014)		
CRP	0,07±0,17	0,70
Ιντερλευκίνη 6	0,005±0,03	0,86
TNF-α	-0,17±0,42	0,69
Ινωδογόνο	0,63±5,49	0,91

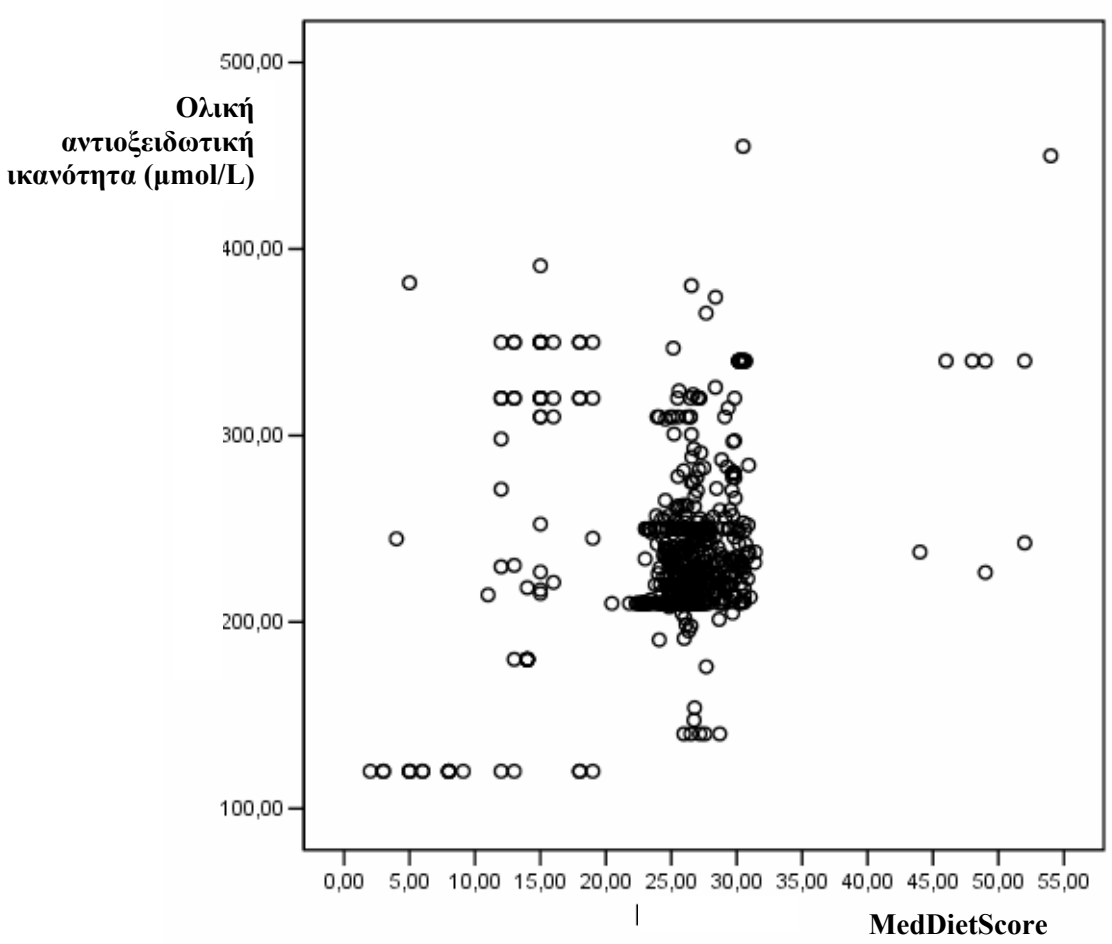
Όλα τα μοντέλα ήταν προσαρμοσμένα ως προς την ηλικία, το φύλο, τον δείκτη μάζας σώματος, την πρόσληψη αλκοόλ και την λήψη αντιυπερτασικής αγωγής.

Αυτή λοιπόν, η ανάλυση αποκάλυψε ότι **στα άτομα** του 1^{ου} τριτημορίου της διατροφικής βαθμολογίας (**χαμηλής προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή), οι υψηλές τιμές C αντιδρώσας πρωτεΐνης καθώς και παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF-α, συνδέονται με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος,** μετά από προσαρμογή ως προς τους προαναφερθέντες παράγοντες (p=0,007 και p=0,002 αντιστοίχως). Από την άλλη, στα άτομα με μέτρια ή υψηλή προσήλωση στην Μεσογειακή διατροφή, η προαναφερθείσα σχέση παύει να είναι στατιστικά σημαντική. Δηλαδή, **το ουρικό οξύ σε άτομα που παρουσιάζουν μέτρια ή και υψηλή προσήλωση στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, δεν παρουσιάζει συνάφεια με τους δείκτες φλεγμονής**.

4.8.ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ/ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΕΣ ΚΑΙ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Όπως προαναφέρθηκε, η παρούσα διατριβή επικεντρώθηκε στην σχέση νεότερων παραγόντων κινδύνου με την Μεσογειακή διατροφή. Οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί που εξετάστηκαν ως τώρα είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η φλεγμονή και η λιπώδης διήθηση του ήπατος, όπως θα αναλυθεί διεξοδικά στο κεφάλαιο της συζήτησης. Μια άλλη σχετική διεργασία,

η διερεύνηση της οποίας τέθηκε ως ζητούμενο ήταν αυτή της οξείδωσης και η σχέση οξείδωσης/αντιοξειδωτικών διεργασιών και Μεσογειακής διατροφής. Έτσι, εξετάστηκε η σχέση ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας- Μεσογειακής διατροφής και αποτυπώθηκε στην εικόνα 4.3.



Εικόνα 4.3:Η σχέση ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας και δείκτη προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή

Η μέση τιμή της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας και της οξειδωμένης LDL ανά τριτημόριο δείκτη προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή και ανά φύλο εμφανίζονται ακολούθως:

Πίνακας 4.26 **Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC) και οξειδωμένη LDL (Ox-LDL) ανά τριτημόριο δείκτη , σε άνδρες και γυναίκες**							
	Άνδρες, n=1514			Γυναίκες, *n=1528*			
	Τριτημόριο MedDietScore			Τριτημόριο MedDietScore			
	1ο	2ο	3ο	1ο	2ο	3ο	p⊥
Αντιοξειδ. ικανότητα (μmol/l)	225 ± 33	242 ± 31**	251 ± 32**	231 ± 26	239 ± 29*	255 ± 44**	0,002
Οξειδωμένη LDL (U/L)	62±21	56±18*	51±17*	63± 22	52± 25*	51± 23*	0,03

⊥ =p προερχόμενο από ANOVA που αφορά στην σχέση των τριτημορίων του δείκτη με τις διερευνούμενες μεταβλητές μετά από προσαρμογή ως προς το φύλο. Ο ένας αστερίσκος (*) δηλώνει διαφορά p <0,05 ενώ ο διπλός αστερίσκος (**) διαφορές p<0,01 και αφορούν συγκρίσεις μεταξύ 2ου και 3ου τριτημορίου ως προς το πρώτο, μετά από διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις, σύμφωνα με τον κανόνα Bonferroni.

Η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα συνδεόταν θετικά με τον δείκτη αποτίμησης της προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (= 0,24, p<0,001), οπότε μια διατροφή εγγύτερα στο Μεσογειακό πρότυπο συμβάδιζε με υψηλότερα επίπεδα αντιοξειδωτικής ικανότητας. Μάλιστα, τα άτομα που ανήκαν στο υψηλότερο τριτημόριο του δείκτη είχαν κατά 11% υψηλότερα επίπεδα ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας, σε σχέση με τα άτομα του 1^{ου} τριτημορίου.

Παρατηρήθηκε επίσης, μια ανάστροφη σχέση μεταξύ οξειδωμένης LDL-χοληστερόλης και δείκτη προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (=–0,10 με p<0,001). Οι συμμετέχοντες που ανέφεραν διατροφικές συνήθειες που τους κατέτασσαν στο τριτημόριο υψηλής προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή, είχαν κατά μέσο όρο 19% χαμηλότερες συγκεντρώσεις οξειδωμένης LDL-χοληστερόλης σε σχέση με όσους τηρούσαν ένα πιο εκδυτικοποιημένο διατροφικό πρότυπο, το οποίο αντιστοιχούσε στο 1^{ο} τριτημόριο του δείκτη. Οι ακόλουθοι πίνακες δεικνύουν τα αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης όπου διερευνάται η σχέση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας και της οξειδωμένης LDL χοληστερόλης με τον δείκτη αποτίμησης της προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή, λαμβανομένων υπόψιν των εξής παραγόντων: φύλο, ηλικία, ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, κάπνισμα, παρουσία υπέρτασης, παρουσία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, υπερχοληστερολαιμίας, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και χρήση αντιλιπιδαιμικών ή αντιυπερτασικών ή αντιδιαβητικών φαρμάκων.

Πίνακας 4.27 **Πολυπαραγοντική ανάλυση της σχέσης ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας με την Μεσογειακή διατροφή (ανεξάρτητη μεταβλητή)**

Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα	b συντελεστής ± τυπικό σφάλμα	τιμή p
MedDietScore (0-55)	1,46 ± 0,3	< 0,001
Ηλικία	-0,26 ± 0,1	0,03
Φύλο (θήλυ προς άρρεν)	5,98 ± 3,8	0,12
Φυσική δραστηριότητα (σκορ)	0,56 ± 0,1	0,02
Κάπνισμα (πακέτα-χρόνια)	0,67 ± 0,2	0,45
Σ. διαβήτης (ναι προς όχι)	8,51 ± 7,1	0,43
Υπέρταση	-5,8 ± 2,2	0,38
Υπερχοληστερολαιμία	7,25 ± 4,1	0,23
Οικογ. ιστορικό στεφανιαίας νόσου	-2,5 ± 1,2	0,53
Προσαρμοσμένο R^2 με/δίχως MedDietScore	*9% / 4%*	

Αρχικά τέθηκαν στο μοντέλο και άλλες μεταβλητές π.χ. εισόδημα, δείκτης μάζας σώματος, φαρμακευτική αγωγή, αλλά εν συνεχεία αποκλείστηκαν εξαιτίας ισχυρής συγγραμμικότητας με άλλες μεταβλητές.

Πίνακας 4.28 **Πολυπαραγοντική ανάλυση της σχέσης και οξειδωμένης LDL με την Μεσογειακή διατροφή (ανεξάρτητη μεταβλητή)**		
Οξειδωμένη LDL	b συντελεστής ± τυπικό σφάλμα	τιμή p
MedDietScore (0-55)	-0,64 ± 0,2	0,03
Ηλικία	0,13 ± 0,2	0,08
Φύλο (θήλυ προς άρρεν)	-4,6 ± 1,8	0,01
Φυσική δραστηριότητα (σκορ)	-0,26 ± 0,3	0,12
Κάπνισμα (πακέτα-χρόνια)	-0,68 ± 0,2	0,28
Σ. διαβήτης (ναι προς όχι)	-3,39 ± 2,1	0,39
Υπέρταση	-2,98 ± 2,2	0,14
Υπερχοληστερολαιμία	7,25 ± 2,1	0,02
Οικογ. ιστορικό στεφ. νόσου	0,15 ± 0,9	0,17
Προσαρμοσμένο R^2 με/δίχως MedDietScore	*6% / 2%*	

Αρχικά τέθηκαν στο μοντέλο και άλλες μεταβλητές π.χ. εισόδημα, δείκτης μάζας σώματος, φαρμακευτική αγωγή, αλλά εν συνεχεία αποκλείστηκαν εξαιτίας ισχυρής συγγραμμικότητας με άλλες μεταβλητές.

Αναλύοντας λοιπόν τα δεδομένα του παραπάνω πίνακα, διαπιστώνουμε πως για μία **άνοδο 10 μονάδων του δείκτη προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή, παρατηρείται μία αντίστοιχη αύξηση 14 μmol/L στην ολική αντιοξειδωτική ικανότητα αλλά και μία μείωση 6,3 U/L των συγκεντρώσεων της οξειδωμένης LDL**. Άλλωστε η εισαγωγή του διατροφικού σκορ στα πολυπαραγοντικά μοντέλα τόσο της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας όσο και της οξειδωμένης LDL-χοληστερόλης βελτίωσε στην επεξηγηματική ικανότητα των μοντέλων παλινδρόμησης (R^2). Οι συσχετίσεις της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας και της οξειδωμένης LDL-χοληστερόλης με την διατροφική βαθμολογία παρέμειναν στατιστικά σημαντικές ακόμα κι όταν αποκλείστηκαν από την ανάλυση τα άτομα με υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση και διαβήτη.

Προκειμένου να διαπιστωθεί ποιες πτυχές της Μεσογειακής διατροφής συνδέονται περισσότερο με την αντιοξειδωτική διεργασία, πραγματοποιήθηκαν περαιτέρω αναλύσεις της σχέσης ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας με ομάδες τροφίμων. Έτσι, φάνηκε ότι **η κατανάλωση φρούτων (= 0,34 με p<0,001), λαχανικών (= 0,31 με p<0,001) και ελαιολάδου (= 0,54 με p = 0,002) συσχετιζόταν θετικά με την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα** ενώ **αρνητική συσχέτιση της τελευταίας υπήρξε με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος (=–0,35 με p=0,02)**. Δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις με τα δημητριακά (= 0,05 με p=0,76). Όσον αφορά στην **οξειδωμένη LDL-χοληστερόλη διαπιστώθηκε ανάστροφη σχέση αυτής με την κατανάλωση φρούτων (= –0,18 με p=0,03), λαχανικών (= –0,19 με p =0,03) και ελαιολάδου**

(=–0,48, p=0,01). Έχοντας την υποψία ότι το κάπνισμα, η φυσική δραστηριότητα και ο δείκτης μάζας σώματος μπορούν να δρουν ως συγχυτικοί παράγοντες (παρότι νωρίτερα είχε γίνει προσαρμογή των αποτελεσμάτων ως προς αυτούς τους παράγοντες) οι προηγούμενες αναλύσεις επανεκτελέστηκαν με διαστρωμάτωση των προαναφερθέντων παραμέτρων και πάλι ελήφθησαν παρόμοια αποτελέσματα.

Τα προαναφερόμενα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν στην Αμερικάνικη Εφημερίδα Κλινικής Διατροφής (American Journal of Clinical Nutrition 2005 Sep;82:694-9) με τίτλο: "Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study".

.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Μετά από την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων και απαντώντας στα ερωτήματα-στόχους που τέθηκαν, σχετικά με την σχέση της Μεσογειακής διατροφής με νεότερους παράγοντες κινδύνου, σε ελεύθερα σιτιζόμενο πληθυσμό χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα, η παρούσα διατριβή:

Α) διαπίστωσε πράγματι ανεξάρτητη σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης μόνο στα νορμογλυκαιμικά άτομα αλλά όχι στους προδιαβητικούς και διαβητικούς,

Β) εντόπισε σε μη διαβητικά άτομα, ανεξάρτητη σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση κόκκινου κρέατος και την ινσουλίνη καθώς και την ινσουλινοαντίσταση εκτιμώμενη μέσω του μοντέλου εκτίμησης της ομοιόστασης της ινσουλίνης HOMA-R,

Γ) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα η Μεσογειακή διατροφή συνδυάζεται ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες, με ένα ελαφρώς καλοηθέστερο προφίλ, όσον αφορά την αντίσταση στην ινσουλίνη, την ολική χοληστερόλη και τα επίπεδα συστολικής πιέσεσως,

Δ) διακρίβωσε ότι σε άτομα με κεντρική παχυσαρκία, η διατροφή εγγύς στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, σε συνδυασμό με μέτρια ή έντονη σωματική δραστηριότητα, συνδέεται ανεξάρτητα με πολύ μικρότερη πιθανότητα, να έχει κανείς αυξημένα επίπεδα CRP**,**

Ε) αποκάλυψε σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τα ηπατικά ένζυμα και ακόμη εμφάνισε ευρήματα που συνηγορούν υπέρ του ότι στα άτομα που δείχνουν προσήλωση στην Μεσογειακή διατροφή, ο λόγος αμινοτρασφερασών δεν σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο,

Στ) κατέληξε στο ότι μόνο στα άτομα που τηρούν μια δυτικού τύπου διατροφή, μακριά από το Μεσογειακό πρότυπο, το ουρικό οξύ σχετίζεται με τους δείκτες φλεγμονής (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και παράγοντα νέκρωσης των όγκων α, TNF-α),

Ζ) πιστοποίησε την ανεξάρτητη σχέση της Μεσογειακής διατροφής (και στοιχείων αυτής), θετικά με την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού και ανάστροφα με την οξειδωμένη LDL-χοληστερόλη. Στην συνέχεια, θα συζητηθούν διεξοδικά τα επί μέρους ευρήματα.

Τα πρώτα εξαγόμενα συμπεράσματα αφορούν στην σχέση του γλυκαιμικού προφίλ με την Μεσογειακή διατροφή**.** Παρατηρήθηκε ότι **η Μεσογειακή διατροφή σχετιζόταν με καλύτερους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης (δηλαδή, με μικρότερα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος καθώς και με μικρότερη αντίσταση στην ινσουλίνη) μόνο στα νορμογλυκαιμικά αλλά όχι στα άτομα με προδιαβήτη ή διαβήτη**. Το αποτέλεσμα αυτό στα νορμογλυκαιμικά άτομα –το οποίο ελέγχθηκε για μια σειρά συγχυτικών παραγόντων[5]- βρίσκεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών παρέμβασης. Ιδιαίτερα, οι Perez-Himenez και συνεργάτες αναφέρουν ότι διατροφή του τύπου της Μεσογειακής, εμπλουτισμένη με μονοακόρεστα λιπαρά οξέα βελτίωσε την ινσουλινοευαισθησία υγιών νεαρών ανδρών και γυναικών [527]. Τα αποτελέσματά της παρούσας μελέτης, συμφωνούν επίσης και με την μελέτη KANWU, όπου η αντικατάσταση κορεσμένων λιπαρών της διατροφής

[5] Ως συγχυτικοί παράγοντες επιλέχτηκαν η ηλικία και το φύλο (συνήθεις συγχυστές), ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά όπως ο δείκτης μάζας σώματος και η περίμετρος μέσης (που σχετίζονται τόσο με την γλυκαιμική ομοιόσταση όσο και με την διατροφή και δύνανται να μεσολαβούν στην διερευνώμενη σχέση) και για τους ίδιους λόγους το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, ακόμα, η παρουσία υπέρτασης (μπορεί να αντανακλά σχέση της διατροφής με την αντίσταση στην ινσουλίνη) και τέλος το κάπνισμα και η υπερχοληστερολαιμία (ως βασικοί παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση προκειμένου να συμπληρωθεί το μοντέλο).

από μονοακόρεστα, επέφερε βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας σε υγιείς άνδρες και γυναίκες [323]. Ακόμα, η μελέτη Pizarra επιβεβαιώνει την σχέση του ελαϊκού οξέος και του ελαιολάδου, ως βασικού συστατικού της Μεσογειακής διατροφής, με χαμηλότερα επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη στον γενικό πληθυσμό [327]. Υπάρχουν και μελέτες παρέμβασης που αναδεικνύουν έναν ευεργετικό ρόλο της Μεσογειακής διατροφής όσον αφορά την γλυκαιμική ομοιόσταση ακόμα και σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη ή μεταβολικό σύνδρομο. Έτσι, η ομάδα των Esposito και των συνεργατών αναφέρει ότι ένα Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο συνδέεται με μεγαλύτερη ινσουλινοευαισθησία σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο [287]. Επιπρόσθετα, «το πρόγραμμα Μεσογειακού τρόπου ζωής», το οποίο αναφέρεται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, έδειξε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου κατά την υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής [528]. Αλλά και μία μελέτη -που ακολούθησε την παρούσα- των Paniagua και συνεργατών έδειξε ότι μια διατροφή πλούσια σε μονοακόρεστα, όπως η Μεσογειακή, βελτίωσε τους δείκτες: μοντέλο εκτίμησης της ομοιόστασης της ινσουλίνης HOMA-R, προϊνσουλίνη και παρόμοιο με την γλυκαγόνη πεπτίδιο 1 (glucagon-like peptide 1 = GLP-1), σε άτομα με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη [529].

Ωστόσο, η παρούσα μελέτη δεν έδειξε σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης κατά τη νηστεία στα μη νορμογλυκαιμικά άτομα (στους διαβητικούς και σε άτομα με διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας) κι αυτό, ενδεχομένως οφείλεται στην μεγάλη διακύμανση των διατροφικών συνηθειών που παρατηρήθηκε εντός αυτής της ομάδας και ίσως, εξαιτίας του ότι το μοντέλο εκτίμησης της ομοιόστασης της ινσουλίνης HOMA-R, δεν είναι τόσο αξιόπιστος δείκτης ινσουλινοαντίστασης στους διαβητικούς, όσο είναι στους νορμογλυκαιμικούς. Εξ' άλλου, στα διαβητικά άτομα το μείζον διακύβευμα είναι η επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου με οποιοδήποτε μέσο: μέσω της διατροφής και φυσικής δραστηριότητας -που θα οδηγήσει στην επίτευξη και διατήρηση του ιδανικού βάρους και μέσω φαρμακευτικής αγωγής όποτε αυτή κρίνεται σκόπιμη [530-532]. Φαίνεται ότι η επίτευξη αυτού του στόχου μπορεί να συμβεί ακολουθώντας διάφορους τύπους διατροφής και δίαιτας [198,199, 211]. Πάντως, ο γλυκαιμικός έλεγχος δεν είναι ο μόνος θεραπευτικός στόχος στους διαβητικούς· η ρύθμιση των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης είναι επιπλέον στόχοι και υπάρχουν αρκετά στοιχεία ότι η Μεσογειακή διατροφή μπορεί να συνεισφέρει στην επίτευξή τους [141,172]. Αν ληφθεί δε υπόψη, ότι όλες οι έρευνες παρέμβασης που αφορούν στον διαβήτη, επισημαίνουν την ωφέλεια της ορθού τρόπου διατροφής και της άσκησης και το γεγονός ότι *η Μεσογειακή διατροφή γίνεται εύκολα αποδεκτή και ικανοποιεί γευστικά τον γενικό πληθυσμό, πρέπει περαιτέρω να διερευνηθεί ο ρόλος της στην πρόληψη του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και των καρδιαγγειακών του επιπλοκών* [533, 534]. Και πράγματι, μετά την μελέτη ΑΤΤΙΚΗ διενεργήθηκαν μελέτες παρέμβασης, μία εκ των οποίων δημοσιεύτηκε στην έγκριτη ιατρική επιθεώρηση New England Journal of Medicine, το 2008, όπου διαπιστώνει ότι η Μεσογειακή διατροφή μπορεί να συνιστά αποτελεσματική παρέμβαση για την επίτευξη απώλειας βάρους και παράλληλα για την βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου αλλά και του λιπιδαιμικού προφίλ [535].

Έτσι, λοιπόν, παρά τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης, προσφέρθηκαν ενδείξεις για την σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης νηστείας. Και φαίνεται ότι *πρόκειται για την πρώτη μη παρεμβατική μελέτη που διαπιστώνει μια ανάστροφη σχέση ανάμεσα στην προσήλωση στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής με τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας αλλά και με την αντίσταση στην ινσουλίνη σε νορμογλυκαιμικά άτομα, τα οποία προέρχονται από τον γενικό, «ελεύθερα διατρεφόμενο» πληθυσμό*. Γι αυτό λοιπόν, τονίζεται η ανάγκη να διερευνηθεί ενδελεχέστερα ο ρόλος της Μεσογειακής διατροφής ως δυνητικό μέτρο δημόσια υγείας για την πρόληψη του διαβήτη και των σχετιζόμενων μ' αυτόν καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Στη συνέχεια, μελετώντας αναλυτικότερα τις διάφορες ομάδες τροφίμων σε σχέση με την γλυκαιμική ομοιόσταση **σε μη διαβητικά άτομα** (δηλαδή σε άτομα νορμογλυκαιμικά και με διαταγμένη γλυκόζη νηστείας), διαπιστώθηκε ότι μια **υψηλότερη κατανάλωση κόκκινου**

κρέατος και προϊόντων του σχετίζεται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, ύστερα από έλεγχο διαφόρων παραγόντων[6]. Η παρατηρηθείσα σχέση κόκκινου κρέατος και υπεργλυκαιμίας, υπερινσουλιναιμίας και ινσουλινοαντίστασης συμπλέει με τα αποτελέσματα άλλων ερευνών [536,537] Το ολικό λίπος, μα κυρίως το κορεσμένο λίπος που βρίσκεται στο κρέας, πιστεύεται ότι συμβάλλει στην αύξηση του επιπολασμού της ινσουλινοαντίστασης και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 [538]. Στην μελέτη αυτή, παρατηρήθηκε μια ανάστροφη σχέση ανάμεσα στην ολική πρόσληψη λίπους και στους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης (πάντα στα μη διαβητικά άτομα), που ωστόσο ήταν εξαρτώμενη από τον δείκτη μάζας σώματος. Εντούτοις, λιγότερο από το ένα τρίτο του λίπους ήταν κορεσμένο και μόνο εν μέρει αυτό προερχόταν από την κατανάλωση κόκκινου κρέατος. Γι αυτό, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για να αποφανθεί κανείς οριστικώς, αν η υψηλή περιεκτικότητα του κρέατος σε κορεσμένο λίπος εμπλέκεται σημαντικά στην διαδικασία της αντίστασης στην ινσουλίνη. Στην μελέτη αυτή άλλωστε, δεν διαπιστώθηκε σύνδεση της πρόσληψης πρωτεΐνης με τους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης, οπότε δεν φαίνεται να ευσταθεί ο ισχυρισμός ότι η ανάστροφη σχέση κόκκινου κρέατος και δεικτών γλυκαιμικής ομοιόστασης οφείλεται στην διαμεσολάβηση του υψηλού σε πρωτεΐνη περιεχομένου. Ενδέχεται η περιεκτικότητα του κρέατος σε χοληστερόλη ή ορισμένες ουσίες που παράγονται κατά το μαγείρεμα -όπως τα νιτρικά και νιτρώδη, τα τρανς λιπαρά οξέα και οι γλυκοτοξίνες- ή το φορτίο αίμης-σιδήρου, κάποιο από όλα αυτά (ή και πλέον του ενός) να είναι υπαίτιο για την προαναφερθείσα σχέση [539-542]. Όσον αφορά το τελευταίο, το φορτίο δηλαδή αίμης-σιδήρου, μια μεγάλη έρευνα με 20ετή παρακολούθηση διαπίστωσε ότι ο συνδεδεμένος με αίμη, σίδηρος (επομένως αυτός που προέρχεται κυρίως από το κόκκινο κρέας) σχετίζεται με μεγαλύτερη επίπτωση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 [543]. Ωστόσο, ήταν πέρα από το ενδιαφέρον της εν λόγω έρευνας να μελετήσει διεξοδικά τις παραπάνω παραμέτρους.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση πουλερικών και τους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης και το αποτέλεσμα τούτο συμπίπτει με αυτά άλλων ανάλογων μελετών [544]. Πάντως, αποτελέσματα που προέρχονταν από την Μελέτη Υγείας των Νοσηλευτριών, *"Nurses' Health Study"*, έδειξαν ότι η συχνή κατανάλωση πουλερικών συνδεόταν με μετρίως μειωμένο κίνδυνο για σακχαρώδης διαβήτη τύπου 2 [545]. Εντούτοις, στον διαβητικό πληθυσμό της μελέτης «ΑΤΤΙΚΗ», παρατηρήθηκε μια τάση για θετική συσχέτιση της κατανάλωσης κοτόπουλου με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ένα μεγάλο τμήμα του πληθυσμού που διαγιγνώσκεται με διαβήτη τύπου 2 ακολουθεί την συμβουλή να αντικαθιστά το κόκκινο κρέας με πουλερικά, οπότε σε αυτές τις περιπτώσεις, η πλειονότητα του κορεσμένου λίπους προέρχεται από μια τέτοια πηγή [546]. Απαιτούνται κι άλλες μελέτες, οι οποίες θα διερευνούν την σχέση κατανάλωσης πουλερικών με την αντίσταση στην ινσουλίνη τόσο στα διαβητικά όσο και στα μη διαβητικά άτομα.

Εξακριβώθηκε ακόμα μια **ανάστροφη σχέση μεταξύ της ολικής πρόσληψης λίπους και των δεικτών γλυκαιμικής ομοιόστασης στα μη διαβητικά άτομα.** Η διατροφή των συμμετεχόντων περιείχε υψηλά ποσά λίπους, κυρίως μονοακόρεστα του ελαιολάδου. Δεδομένα από επιδημιολογικές και ελεγχόμενες μεταβολικές μελέτες έδειξαν ότι η κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, σχετίζεται με βελτίωση της δυσλιπιδαιμίας αλλά και του γλυκαιμικού ελέγχου, όταν δεν είναι τόσο εκσεσημασμένη ώστε να οδηγεί σε υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος και παχυσαρκία [200,547,548]. Αυτός να είναι ενδεχομένως, ένας από τους λόγους που οι συμμετέχοντες στην μελέτη ΑΤΤΙΚΗ είχαν ένα σχετικά καλό λιπιδαιμικό προφίλ, παρότι στην διατροφή τους έχει εισβάλλει ένα στοιχείο εκδυτικοποίησης. Φαίνεται πάντως πως η

[6] Στην πολυπαραγοντική ανάλυση πέραν της ηλικίας και του φύλου, ελήφθη υπόψιν 1.το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας (που ως συμπεριφορά συχνά συμπορεύεται με κάποιους τύπους διατροφής και συνδέεται αιτιολογικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης), 2. το κάπνισμα (δεν εμπλέκεται παθοφυσιολογικά αλλά παρουσιάζει ενίοτε συγγραμμικότητα με κάποιες διατροφικές συμπεριοφορές), 3. τα έτη εκπαίδευσης (αποτυπώνοντας το μορφωτικό επίπεδο, φαίνεται ότι σχετίζονται με διατροφικές συνήθειες). Επιπλέον, μια καλύτερη γλυκαιμική ομοιόσταση μπορεί να είναι και απότοκος καλύτερης συμμόρφωσης σε διατροφικές συστάσεις, η οποία συμμόρφωση, με την σειρά της, απαντάται συχνότερα σε άτομα υψηλότερου μορφωτικού επιπέδου), 4. η παρουσία υπέρτασης (μπορεί να εμπλέκεται και παθοφυσιολογικά στην σχέση διατροφής και αντίστασης στην ινσουλίνη) και 5. η υπερχοληστερολαιμία (εισάγεται ως σημαντικός καρδιαγγειακός παράγων κινδύνου που σχετίζεται με την κατανάλωση κρέατος).

κατανάλωση μονοακόρεστων δεν αρκεί από μόνη της για να εξηγήσει την όλη θετική δράση του ελαιολάδου στο λιπιδαιμικό προφίλ και μάλλον αυτή οφείλεται στον συνδυασμό και άλλων στοιχείων της διατροφής (π.χ. πολυφαινόλες).

Το γεγονός ότι όλα τα λίπη δεν είναι ίδια, είναι εδώ και καιρό γνωστό. Επιπλέον, η αντιφλεγμονώδης δράση των ω-3 λιπαρών οξέων, που προέρχονται κυρίως από τα ιχθυέλαια θεωρείται πλέον καθιερωμένη. Καθότι και ο σακχαρώδης διαβήτης εντάσσεται πλέον στα νοσήματα που σχετίζονται με χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι η κατανάλωση ιχθύων θα ήταν δυνατόν να σχετίζεται με πρόληψη ή έλεγχο του διαβήτη [201]. Παρόλ' αυτά, η δράση της κατανάλωσης ψαριού στους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης δεν είναι ξεκάθαρη και τα σχετικά αποτελέσματα από τις διάφορες έρευνες μάλλον είναι αντικρουόμενα. Ορισμένοι θεωρούν ότι η κατανάλωση ψαριού συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο διαβήτη τύπου 2 και παχυσαρκίας και με μικρότερη συχνότητα στεφανιαίας νόσου και ολικής θνησιμότητας αλλά αυτά τα ευρήματα δεν έχουν καθολική αποδοχή [202, 549].

Στην παρούσα μελέτη, **η κατανάλωση ψαριού σχετιζόταν θετικά με την υπεργλυκαιμία, υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη σε μη διαβητικά άτομα κι αυτή η συσχέτιση ήταν κατά βάσιν, εξαρτώμενη από τον δείκτη μάζας σώματος**. Μια ανάλογη σχέση δεν παρατηρήθηκε στον διαβητικό πληθυσμό της μελέτης μας. Η ερμηνεία αυτού του ευρήματος δεν είναι σαφής. Ενδέχεται πάντως η λειτουργία του β-παγκρεατικού κυττάρου στα παχύσαρκα μη διαβητικά άτομα να είναι ήδη σε έναν βαθμό επηρεασμένη, έτσι ώστε να αποτυγχάνει να ομαλοποιήσει τελείως την υπεργλυκαιμία, εκ της κατανάλωσης ψαριών. Επιπλέον, αναφέρεται ότι όταν τα ω-3 λιπαρά οξέα χρησιμοποιούνται ως πηγή λίπους, τότε η χρησιμοποίηση της γλυκόζης ενδεχομένως να αναστέλλεται κι αυτό να οδηγεί σε υπεργλυκαιμία. Ο Glauber και οι συνεργάτες ανέφεραν 26% αύξηση της εξόδου της ηπατικής γλυκόζης σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι λάμβαναν συμπλήρωμα ηπατοιχθυελαίου, χωρίς καμμία άλλη αλλαγή στην πρόσληψη της εξωγενούς γλυκόζης [550]. Καθώς το ψάρι καταναλώνεται στην Ελλάδα τακτικά, μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης και του δείκτη μάζας σώματος.

Όσον αφορά την σχέση των δεικτών γλυκαιμικής ομοιόστασης με τα γαλακτοκομικά προϊόντα, στους μη διαβητικούς συμμετέχοντες, δεν προέκυψε σχέση ενώ αντιθέτως, **στα διαβητικά άτομα, το πλήρες γάλα φάνηκε να επιτείνει την υπερινσουλιναιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη**, πιθανώς λόγω των ινσουλινοτρόπων ιδιοτήτων του γάλακτος [551]. Τα πορίσματα των διαφόρων ερευνών επί του θέματος είναι αντικρουόμενα: ορισμένες δείχνουν ότι η πρόσληψη γάλακτος και ασβεστίου συνδέονται με μειωμένη υπερινσουλιναιμία και αντίσταση ενώ άλλες ενοχοποιούν το γάλα ότι συμβάλλει στην αύξηση της αντίστασης [552-555]. Είναι απαραίτητη η περαιτέρω διαλεύκανση του θέματος και η αποσαφήνιση του ρόλου των γαλακτοκομικών χαμηλών λιπαρών.

Η κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και οσπρίων συνδέεται γενικώς με μειωμένα επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη και χαμηλότερα ποσοστά διαβήτη τύπου 2 [209]. Ωστόσο, στην μελέτη μας δεν διαπιστώθηκε μια τέτοια σχέση στα μη διαβητικά άτομα. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι **παρατηρήθηκε στα διαβητικά μόνο άτομα, μια αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης, επαγόμενης από την κατανάλωση οσπρίων και εξαρτώμενης από τον δείκτη μάζας σώματος.** Παρότι τα όσπρια δεν έχουν καθόλου κορεσμένο λίπος, έχουν χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη και είναι πλούσια σε ίνες, καταναλώνονται συχνά στα «ελληνικά πιάτα» και μάλιστα συνήθως συνοδευόμενα από μεγάλες ποσότητες ελιάς, ψωμιού ή άλλων δημητριακών κι ίσως τούτο εξηγεί την -εξαρτώμενη από το βάρος- άνοδο των δεικτών γλυκαιμικής ομοιόστασης. Παράλληλα, θα πρέπει να διερευνηθούν και οι πιθανές ινσουλινότροπες ιδιότητες των πρωτεϊνών των οσπρίων.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι, αφού επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες, *θα πρέπει να συστήνεται ο περιορισμός της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος, ενός βασικού στοιχείου της Δυτικού τύπου διατροφής, ως ένα προληπτικό μέτρο για την βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας του μη διαβητικού πληθυσμού*.

Παρόλο που η σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης έχει μελετηθεί σε υγιή άτομα, δεν έχει αναλόγως διερευνηθεί στα άτομα με αυξημένο βάρος [323, 556]. Μελετώντας λοιπόν, τους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης –καθώς και τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και το λιπιδαιμικό προφίλ- **στα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, διαπιστώσαμε ότι μια διατροφή εγγύς του Μεσογειακού προτύπου συνδέεται με μεγαλύτερη ινσουλινοευαισθησία, καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ και χαμηλότερα επίπεδα πιέσεως**.

Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα, όσον αφορά την σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης στον γενικό πληθυσμό, με αυτά που προέρχονται από τον πληθυσμό των υπέρβαρων/παχύσαρκων, διαπιστώνουμε ότι στην δεύτερη περίπτωση, η άνοδος στην διατροφική βαθμολογία που είναι ενδεικτική για μεγαλύτερη προσήλωση στο Μεσογειακό πρότυπο, συνδέεται με μετρίως μειωμένη αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως αυτή εκτιμάται από το μοντέλου εκτίμησης της ομοιόστασης της ινσουλίνης HOMA-R, αφού ελήφθησαν υπόψιν διάφοροι παράγοντες[7]. Παρά την αναδεικνυόμενη σχέση της Μεσογειακής διατροφής με την αντίσταση στην ινσουλίνη όπως εκτιμήθηκε από το HOMA-R, στην παρούσα μελέτη δεν διαπιστώθηκε σχέση της πρώτης και με τα επίπεδα ινσουλίνης, γεγονός που ενδεχομένως δηλώνει ότι κυρίως η ινσουλινοευαισθησία και όχι τόσο η εκκριτική ικανότητα των β-παγκρεατικών κυττάρων (όπως αυτή εκτιμάται μέσω των επιπέδων ινσουλίνης), είναι η παράμετρος που σχετίζεται στενότερα με την διατροφή στα άτομα με βάρος πέραν του κανονικού [557]. Η μελέτη μας ανέδειξε επίσης μια στατιστικά σημαντική σχέση (οριακά στο επίπεδο του $p = 0,05$) της Μεσογειακής διατροφής με μειωμένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, λαμβανομένων υπόψιν διαφόρων συγχυτικών παραγόντων[8], σε μια πολυπαραγοντική ανάλυση, πάντα στον μελετώμενο πληθυσμό των υπέρβαρων/παχύσαρκων. Έτσι, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό η σχέση στον συγκεκριμένο πληθυσμό είναι λιγότερο σημαντική και ισχυρή [151, 558]. Από άλλους ερευνητές, μέχρι τώρα, δεν έχει δοθεί τόση έμφαση στην σχέση του λιπιδαιμικού προφίλ με την Μεσογειακή διατροφή στα άτομα με εκσεσημασμένο βάρος, σε μελέτες συγχρονικές. Έχουν ωστόσο διερευνηθεί σε μελέτες παρέμβασης, τα λιπίδια αίματος υπέρβαρων/παχύσαρκων που επιχειρούν να χάσουν βάρος ακολουθώντας κάποιου τύπου Μεσογειακή διατροφή. Οι Pelkman και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι η απώλεια βάρους που στηρίχθηκε σε μια διατροφή με μέτρια κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών είχε μια θετική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ υπέρβαρων/παχύσαρκων ατόμων [158]. Σε μελέτη παρέμβασης μεταγενέστερη της παρούσας, φάνηκε ότι μια μετρίως υποενεργειακή Μεσογειακή διατροφή είχε επίδραση ευρύτερα στο λιπιδαιμικό προφίλ με άνοδο της HDL-χοληστερόλης και μείωση της LDL ενώ στο παρόν πόνημα δεν καταδείχτηκε ανεξάρτητη συσχέτιση της διατροφικής βαθμολογίας με την HDL ούτε με τα τριγλυκερίδια· εξ' αυτού εικάζεται ότι η σχέση της ολικής χοληστερόλης με την Μεσογειακή διατροφή στους υπέρβαρους/παχύσαρκους, οφείλεται μάλλον στο LDL κλάσμα [559]. Επιπλέον, φάνηκε ότι η διατροφική βαθμολογία σχετίζεται -σε στατιστικά μεν σημαντικό βαθμό, με μικρή δε κλινική σημασία- με μειωμένα επίπεδα συστολικής πίεσης. Έτσι, λοιπόν όταν ο παράγων παχυσαρκία εμφανίζεται στο προσκήνιο, οι ευεργετικές επιδράσεις της Μεσογειακής διατροφής στην αρτηριακή πίεση, όπως αυτές διαπιστώθηκαν από άλλους ερευνητές της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, από την μελέτη *Lyon Diet Heart* και άλλες, δεν εκλείπουν αλλά ατονούν [167,171,558]. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, δεν διαπιστώθηκε σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τα επίπεδα διαστολικής πιέσεως. Αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στην πολύ μικρή διακύμανση της διαστολικής πιέσεως και στο ότι η διαστολική πίεση παρουσιάζει πολύ ισχυρή γραμμική συσχέτιση μ' αυτήν καθ' αυτήν την παχυσαρκία παρά με οποιοδήποτε τύπο διατροφής, όπως φάνηκε με την *NHANES II,III* και άλλες μελέτες [560,561] Το γεγονός ότι το αυξημένο βάρος συνδέεται με υψηλότερη ινσουλινοαντίσταση, αυξημένα λιπίδια και επίπεδα αρτηριακής πιέσεως καθώς και με μεγαλύτερο επιπολασμό διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας και υπέρτασης, εξηγεί ίσως μερικώς την συνολικά μέτρια επίδραση της

[7] Ηλικία, φύλο, φυσική δραστηριότητα, δείκτης μάζας σώματος, λόγος περιμέτρου μέσης προς περίμετρο ισχίων, υπέρταση, διαβήτης –τα οποία σχετίζονται και με την διατροφή και με την αντίσταση στην ινσουλίνη- και υπερλιπιδαιμία και κάπνισμα, ως σημαντικοί παράγοντες κινδύνου που συχνά συνυπάρχουν με τις δύο παραμέτρους που διερευνώνται.

[8] Παρόμοια με το πρηγούμενο μοντέλο, παράγοντες δυνητικά συγκυτικοί ή με γνωστή συγγραμμικότητα ελήφθησαν υπόψη.

Μεσογειακής διατροφής στις μελετώμενες παραμέτρους [562]. Άλλωστε οι παραπάνω παράμετροι παρουσιάζουν μικρότερη διακύμανση των τιμών τους στα παχύσαρκα άτομα απ' ότι στον γενικό πληθυσμό, οπότε η ανάδειξη στατιστικά σημαντικών διαφορών δυσχεραίνεται. Ο προστατευτικός ρόλος της Μεσογειακής διατροφής μπορεί να είναι σ' αυτήν την περίπτωση ισχνός και λόγω της διαμεσολάβησης των -σχετιζόμενων με την παχυσαρκία- προφλεγμονωδών μορίων, των αντιποκινών που συμβάλλουν στην διατήρηση των προαναφερόμενων παραγόντων κινδύνου σε υψηλά επίπεδα. Τέλος, από προηγούμενα συμπεράσματα άλλων ερευνητών της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ φαίνεται ότι οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι άντρες και γυναίκες είχαν χαμηλότερο συνολικά δείκτη προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή, οπότε οι μικρότερες διαφορές στον δείκτη μπορεί κι αυτές να συνέβαλλαν στο χλιαρό της σχέσης της Μεσογειακής διατροφής με τους προαναφερόμενους παράγοντες κινδύνου, σ' αυτόν τον ούτως ή άλλως, υψηλού κινδύνου πληθυσμό [233].

Μέχρι της δημοσίευσης του τμήματος αυτού της μελέτης, επρόκειτο για την πρώτη συγχρονική μελέτη που *εστιάζει στα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα και διαπιστώνει μια περιορισμένη ωστόσο υπαρκτή ωφέλεια από την τήρηση μιας Μεσογειακής δίαιτας στον εν λόγω πληθυσμό*. Το εύρημα αυτό, σε συνδυασμό με τις μελέτες παρέμβασης που αποδεικνύουν θετική επίδραση στα άτομα που χάνουν βάρος ακολουθώντας Μεσογειακού τύπου διατροφή, οφείλει να αξιοποιηθεί από τους επιστήμονες Υγείας, ούτως ώστε να την συστήνουν ως ένα ωφέλιμο και αποτελεσματικό μέσο.

Από την μελέτη τώρα, του δείκτη C-αντιδρώσας πρωτεΐνης σε σχέση με την Μεσογειακή διατροφή **στα άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία**, **διαπιστώθηκε ότι χαμηλότερα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης συνδέονται με μεγαλύτερη προσήλωση στην Μεσογειακή διατροφή και με περισσότερη σωματική δραστηριότητα**. Επιπλέον, τα υψηλότερα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης σχετίζονται με το γυναικείο φύλο καθώς και με υψηλότερο επιπολασμό υπέρτασης, ανώτερα επίπεδα γλυκόζης και αυξημένους ανθρωπομετρικούς δείκτες.

Καταρχήν, **ο συνδυασμός Μεσογειακής διατροφής και σωματικής δραστηριότητας μείωνε την πιθανότητα για υψηλά (>3mg/L) επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης κατά 72%**, ανεξαρτήτων άλλων χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων όπως η ηλικία, το φύλο ή ο δείκτης μάζας σώματος, που αναγνωρισμένα σχετίζονται με την διατροφή και με την ήπια συστηματική φλεγμονή. Πρόκειται, εξ' όσον γνωρίζουμε, για την πρώτη συγχρονική μελέτη που διακριβώνει ένα τέτοιο αποτέλεσμα σε κεντρικά παχύσαρκα άτομα. Οι μελέτες παρέμβασης που έχουν μέχρι τώρα διενεργηθεί αφορούν σε παχύσαρκα (και όχι κεντρικά παχύσαρκα) άτομα και έχουν δείξει ότι η υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής που περιλαμβάνει απώλεια βάρους (κάποιες έρευνες έγιναν με διατροφή Μεσογειακού τύπου) και περισσότερη άσκηση, έδειξαν μείωση των φλεγμονωδών δεικτών και ειδικά της C αντιδρώσας πρωτεΐνης [221, 563-565].

Στην παρούσα μελέτη, μόνη της **η Μεσογειακή διατροφή συνδεόταν με 27% μικρότερη πιθανότητα για υψηλά επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης,** μετά από έλεγχο μιας σειράς παραμέτρων [9]. Άλλοι ερευνητές της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ έδειξαν ότι τα άτομα που ακολουθούν Μεσογειακή διατροφή έχουν μειωμένους δείκτες φλεγμονής και τα ευρήματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία και με εκείνα που προέρχονται από τυχαιοποιημένη μελέτη που αφορά σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο [130,287]. Μετά την δημοσίευση του παρόντος τμήματος της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ σε διεθνές περιοδικό, και άλλες έρευνες έχουν διαπιστώσει ανάστροφη σχέση διαφόρων φλεγμονωδών μορίων με την Μεσογειακή διατροφή, σε ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι διαβητικοί ή ηλικιωμένοι [566,567]. Όσον αφορά την σχέση υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης με την άσκηση και την σωματική δραστηριότητα, ορισμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, έχουν ασχοληθεί με την επίδραση της άσκησης στους

[9] Παράμετροι που συνεξετάστηκαν: η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, τα επίπεδα αρτηριακής πιέσεως, γλυκόζης και λιπιδίων αίματος –παράγοντες γνωστοί για την συσχέτιση τους με την ήπια συστηματική φλεγμονή αλλά και τις διατροφικές συνήθειες αλλά και το κάπνισμα, (που σχετίζεται με την φλεγμονή αλλά και παρουσιάζει συχνά συμπεριφορική συσχέτιση με την διατροφή).

δείκτες φλεγμονής ενώ πολλές είναι οι μελέτες παρατήρησης που έχουν δείξει μια ανάστροφη σχέση της σωματικής δραστηριότητας με τους δείκτες φλεγμονής [568-572]. Σε αυτές, ωστόσο, δεν είχε γίνει εστίαση στα άτομα με κεντρική παχυσαρκία. **Στην παρούσα μελέτη τα άτομα που υποβάλλονταν σε έντονη σωματική δραστηριότητα, είχαν 28% μικρότερη πιθανότητα να έχουν υψηλά επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης,** μετά από έλεγχο πολλών δυνητικών συγχυτικών παραγόντων. Ωστόσο, σημαντικά οφέλη διαπιστώθηκαν και στα άτομα που δεν ανέφεραν τόσο έντονη, παρά μόνο μέτρια δραστηριότητα. Τούτο συνεπάγεται ότι στα άτομα με κεντρική παχυσαρκία, με τάση επομένως για μεταβολικό σύνδρομο, και μόνο η υιοθέτηση ενός τρόπου ζωής που θα συμπεριλαμβάνει άσκηση και διατροφή κοντά στο Μεσογειακό πρότυπο μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των δεικτών φλεγμονής στο αίμα, ανεξαρτήτως της μεταβολής άλλων κλινικών και βιολογικών χαρακτηριστικών των υποκειμένων.

Η σχέση μεταξύ υπέρτασης και C αντιδρώσας πρωτεΐνης τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες έχει επιβεβαιωθεί ε διάφορες μελέτες, παρόλ' αυτά δεν έχει διευκρινιστεί αν αυτή η σχέση είναι αιτιώδης [573]. Στην *Women's Health Study*, όπου η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης φλεγμονής, φάνηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα της μπορούν να προβλέψουν την ανάπτυξη υπέρτασης μετά από παρακολούθηση οκτώ ετών [574]. Αν και τα αυξημένα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης μπορεί να οφείλονται δευτερογενώς στην πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος, υπάρχουν ενδείξεις ότι η C αντιδρώσα πρωτεΐνη αναστέλλει την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ρυθμίζει προς τα άνω τους υποδοχείς αγγειοτενσίνης και προάγει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και έτσι πολλοί ερευνητές κατατάσσουν πλέον και την υπέρταση στα νοσήματα με χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή. Πιθανότατα, η φλεγμονώδης διεργασία είναι πιο ενεργή όταν υπάρχει κεντρική παχυσαρκία, καθώς ο εκσεσημασμένος λιπώδης ιστός διηθημένος καθώς είναι από μακροφάγα, παράγει υψηλοτέρα ποσά φλεγμονωδών μορίων-αντιποκινών που οδηγούν στην απελευθέρωση αγγειοδραστικών κυτταροκινών, στην δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και κατά συνέπεια στην άνοδο στης πίεσης [575]. Επίσης, η αντίσταση στην ινσουλίνη που συχνότατα συνοδεύει την κεντρική παχυσαρκία συνδέεται με την άνοδο της C αντιδρώσα πρωτεΐνη στο πλάσμα και έχει κι αυτή ενοχοποιηθεί ότι εμπλέκεται στην παθογένεση της υπέρτασης [576]. Όλα τα παραπάνω συνηγορούν στο ότι η χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της υπέρτασης σε άτομα με κεντρική παχυσαρκία. Με την μονοπαραγοντική ανάλυση, αναδείχτηκε μια θετική σχέση των επιπέδων C αντιδρώσας πρωτεΐνης με τα επίπεδα αρτηριακής πιέσεως, όμως αυτή η σχέση δεν παρέμεινε σημαντική όταν ελήφθησαν υπόψη η ηλικία, το φύλο, οι διατροφικές συνήθειες, η σωματική δραστηριότητα κ.ά, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο τρόπος ζωής και ορισμένοι βιολογικοί παράγοντες ενδεχομένως μεσολαβούν στην εν λόγω σχέση.

Διαπιστώθηκε ακόμα, **ότι τα άτομα με κεντρική παχυσαρκία και υψηλά επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης, είχαν χαμηλότερα επίπεδα HDL-χοληστερόλης, εν συγκρίσει με τα κεντρικώς παχύσαρκα άτομα που χαρακτηρίζονταν από χαμηλά επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης**. Είναι πολλές οι μελέτες που επιβεβαιώνουν την σχέση C αντιδρώσας πρωτεΐνης και δυσλιπιδαιμίας αλλά δεν είναι γνωστό αν πρόκειται για άμεσα αιτιολογική σχέση [577,578]. Η HDL-χοληστερόλη παρουσιάζει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, οι οποίες ενδεχομένως εξηγούνται και από την σχέση της με την αντιπονεκτίνη [337]. Η αντιπονεκτίνη μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και έχει σημαντικές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και επίσης μπορεί να τροποποιήσει τα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης [579,580]. Η υποαντιπονεκτιναιμία, συνδέεται με αυξημένη δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης, η οποία μπορεί να συμβάλλει στα χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης και υψηλών τριγλυκεριδίων, του τύπου δηλαδή της δυσλιπιδαιμίας που απαντάται σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη, μεταβολικό σύνδρομο και σε διαβήτη [581]. Παρόλο που η σχέση αντιπονεκτίνης και HDL είναι ανεξάρτητη του κοιλιακού λίπους, η υποαντιπονεκτιναιμία είναι περισσότερη έκδηλη, παρουσία ενδοκοιλιακού λίπους και λιπώδους διήθησης του ήπατος. Το εύρημα αυτό είναι δηλωτικό της πολύπλοκης σχέσης ανάμεσα στην χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή, την δυσλιπιδαιμία και την παχυσαρκία [582,583].

Η σχέση ανάμεσα στους ανθρωπομετρικούς δείκτες και στην φλεγμονώδη διαδικασία έχει επιβεβαιωθεί με πολλές εργασίες που συνάδουν με τα ευρήματα της δικής μας [584,585]. Στην παρούσα μελέτη **στα κεντρικώς παχύσαρκα άτομα, άνοδος του δείκτη μάζας σώματος κατά 1kg/m2 συνδεόταν με αύξηση κατά 12% της πιθανότητας υψηλής C αντιδρώσας πρωτεΐνης**, ανεξαρτήτως παραγόντων όπως η άσκηση και η διατροφή. Καθώς ο λιπώδης ιστός, αποτελεί σημαντική πηγή ιντερλευκίνης-6 και παράγοντα νέκρωσης των όγκων α -TNF-α, μορίων δηλαδή που επάγουν και ρυθμίζουν την παραγωγή της C αντιδρώσας πρωτεΐνης, μπορεί κανείς να εικάσει ότι η συσσώρευση περίσσειας λιπώδους ιστού ευθύνεται για την επίταση της φλεγμονής, που οδηγεί στην αθηροσκλήρωση [586,587]. Καθώς λοιπόν *η κοιλιακή (κεντρική) παχυσαρκία αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου, που επιπολάζει όλο και περισσότερο τόσο στην Ελλάδα όσο και στον κόσμο και η χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή φαίνεται να εμπλέκεται στην εκδήλωση τόσο του μεταβολικού συνδρόμου όσο και της στεφανιαίας νόσου, είναι σκόπιμη η σύσταση υιοθέτησης ενός τρόπου ζωής που να περιλαμβάνει Μεσογειακή διατροφή και μέτρια ή και έντονη σωματική δραστηριότητα προκειμένου η διεργασία της φλεγμονής να περιοριστεί,* καθώς διαπιστώθηκε από την έρευνά μας.

Επιμένοντας σε μια οντότητα συναφή με αυτήν της κεντρικής παχυσαρκίας, σ' αυτήν του μεταβολικού συνδρόμου, μελετήθηκε, στην συνέχεια, η σχέση του τελευταίου με τα ηπατικά ένζυμα και η τροποποίηση της σχέσης αυτής από την Μεσογειακή διατροφή. Διαπιστώθηκε ότι το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με χαμηλότερο λόγο αμινοτρανσφερασών, AST/ALT. Ωστόσο, το πιο ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης ήταν ότι η Μεσογειακή διατροφή ως παράμετρος, τροποποιεί την παραπάνω σχέση. Συγκεκριμένα, **κατά την διαστρωμάτωση του πληθυσμού κατά διατροφική βαθμολογία, ο λόγος AST/ALT συνιστά δείκτη μεταβολικού συνδρόμου μόνο στα άτομα με μικρή ή μέτρια προσήλωση στο Μεσογειακό πρότυπο** - ανεξαρτήτως πρόσληψης αλκοόλ- και εξ' όσον είναι γνωστό, πρώτη η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ δεικνύει κάτι τέτοιο[10].

Επιπλέον, ο λόγος AST/ALT και όχι μεμονωμένα τα ένζυμα AST, ALT ή η γ-GT είναι δείκτες του μεταβολικού συνδρόμου, όταν ληφθούν υπόψιν οι διατροφικές συνήθειες, πράγμα που δηλώνει ότι τα επίπεδα τρανσαμινασών θα πρέπει να εκτιμώνται μαζί, όσον αφορά την ανάπτυξη και παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου. Διαπιστώθηκε ακόμα, ότι τα άτομα που κατατάσσονται στο υψηλότερο τεταρτημόριο ως προς τον λόγο AST/ALT (όταν αυτός παρουσιάστηκε ως διαβαθμισμένη μεταβλητή), δηλαδή στο τεταρτημόριο όπου η AST είναι αξιοσημείωτα υψηλότερη της ALT, φαίνεται να προστατεύονται από το μεταβολικό σύνδρομο.
Η σχέση των αμινοτρανσφερασών με το μεταβολικό σύνδρομο ή τις συνιστώσες του, έχει αναφερθεί από αρκετούς ερευνητές [588, 589]. Ιδιαίτερα η *Insulin Resistance study* έδειξε ότι τα ηπατικά ένζυμα μπορούν να προβλέψουν το μεταβολικό σύνδρομο και επιπλέον, ότι όχι μόνο η ALT αλλά και ο λόγος των αμινοτρανσφερασών μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης μεταβολικού συνδρόμου [590]. Τόσο τα ηπατικά ένζυμα όσο και η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος συνδέονται με το μεταβολικό σύνδρομο μέσω διαφόρων μεταβολικών διαταραχών, όπως η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, ο διαβήτης και η υπέρταση ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται πλέον, ως ο βασικός διάμεσος κρίκος μεταξύ ηπατικών ενζύμων και μεταβολικών διαταραχών [591, 592].

Πάντως, η παρούσα μελέτη διαπίστωσε σχέση του μεταβολικού συνδρόμου μόνο με τον λόγο ALT/AST και όχι με μεμονωμένα ηπατικά ένζυμα, όπως οι προαναφερόμενες μελέτες. Όσον αφορά γ-GT, παρότι δεν συνδεόταν με το μεταβολικό σύνδρομο, όταν αυτή εξετάστηκε ως κατηγορική οντότητα, η ανάλυση τάσης αποκάλυψε ότι συνδέεται με τον αριθμό των μεταβολικών συνιστωσών του συνδρόμου και τούτο βρίσκεται σε σύμπνοια με τα αποτελέσματα

[10] Πέραν της διαστρωμάτωσης έγινε προσαρμογή και ως προς την ηλικία, το φύλο, την σωματική δραστηριότητα, και τον δείκτη μάζας σώματος (και τα τέσσερα παρουσιάζουν γνωστές συσχετίσεις τόσο με μεταβολικό σύνδρομο όσο και με ηπατικά ένζυμα) αλλά και το κάπνισμα (που αν και δεν εμπλέκεται παθοφυσιολογικά, παρουσιάζει συχνά συσχέτιση ως συμπεριφορά).

προηγουμένων μελετών [364,589]. Πολλές από τις πρότερες μελέτες δεν διαπιστώνουν σχέση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης AST με τις μεταβολικές διαταραχές. Αντιθέτως, οι περισσότερες από αυτές διαπιστώνουν θετική συσχέτιση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης ALT, με το μεταβολικό σύνδρομο. Στην παρούσα μελέτη πάλι, οι άνδρες είχαν αξιοσημείωτα χαμηλά επίπεδα ALT (κάτω από τα όρια των 30 IU/L στους άνδρες) [593,594]. Στις γυναίκες, η μη στατιστικά σημαντική διαφορά των επιπέδων ALT ανάμεσα στα άτομα με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, μπορεί μερικώς να εξηγηθεί από την ευρεία διακύμανση της ALT. Επιπλέον, εξαιτίας του σχετικά μεγάλου ποσοστού των γυναικών που ήταν προσηλωμένες στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο και της προστατευτικής επίδρασης αυτής της διατροφή στις διάφορες μεταβολικές ανωμαλίες (π.χ. υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, διαβήτης), μπορεί κανείς να εικάσει ότι η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου στο γυναικείο δείγμα της μελέτης συνδεόταν με μικρότερη ένταση των συνιστωσών του, δηλαδή, παρουσίαζε έναν «καλοηθέστερο» τύπο.

Η ευεργετική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στο μεταβολικό σύνδρομο έχει τεκμηριωθεί μέσω της μελέτης «ΑΤΤΙΚΗ» αλλά και άλλων μελετών [348, 595]. Ωστόσο, δεν είναι σαφές, αν η Μεσογειακή διατροφή έχει μια επωφελή δράση στην σχετιζόμενη με το μεταβολικό σύνδρομο, λιπώδη διήθηση και τους αντίστοιχους ηπατικούς δείκτες. Είναι γνωστό πως ελέγχοντας την παχυσαρκία, την υπερτριγλυκεριδαιμία και τον διαβήτη και περιορίζοντας την κατανάλωση αλκοόλ, μπορεί να αποφευχθεί ή να περιοριστεί η άθροιση ηπατικού λίπους. Παρεμβάσεις όπως φάρμακα, δίαιτα και άσκηση, που μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να μειώσουν το λίπος στο ήπαρ και να ομαλοποιήσουν τα επίπεδα τρανσαμινασών [377, 596, 597]. Καθώς η Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με μειωμένη αντίσταση στην ινσουλίνη, μπορεί κανείς να υποθέσει ότι αυτού του είδους η διατροφή θα μπορούσε να βελτιώσει και την ηπατική βιολογία. Η μελέτη μας εδραίωσε μια **σχέση ανάμεσα στην Μεσογειακή διατροφή και τον λόγο AST/ALT, ανεξαρτήτως πρόσληψης αλκοόλ** και άλλων συγχυτικών παραγόντων. Πάντως απαιτείται περαιτέρω μελέτη προκειμένου να διευκρινιστεί αν διαμεσολαβητής σ' αυτήν την σχέση είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη.

Επιπρόσθετη μελέτη χρειάζεται και προκειμένου να γίνει πλήρως αντιληπτός ο ρόλος της Μεσογειακής διατροφής στην σχέση λόγου αμινοτρανσφερασών και μεταβολικού συνδρόμου. Υπάρχει μια σειρά υποκείμενων μηχανισμών που μπορούν να ερμηνεύσουν την αποσύνδεση των δύο προηγούμενων παραμέτρων σε άτομα εγγύς στο Μεσογειακό πρότυπο. Ήδη αναφέρθηκε ότι η ALT και ο λόγος AST/ALT είναι δείκτες κυρίως σχετιζόμενοι με την παθολογική οντότητα της μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος [598]. Η τήρηση της Μεσογειακής διατροφής μπορεί να προστατέψει από τον σχηματισμό περισσότερου ηπατικού λίπους, ακόμα και τα άτομα με αυξημένο κίνδυνο για μεταβολικό σύνδρομο. Ενδέχεται αυτός ο τύπος διατροφής να μειώνει την δράση στο ήπαρ των κυτταροκινών και αντιποκινών που παράγονται από τον περίσσιο λιπώδη ιστό. Αυτά τα διαμεσολαβητικά μόρια είναι ικανά να επηρεάσουν τους υποδοχείς που ενεργοποιούνται από επαγωγείς υπεροξειδιοσωμάτων PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) και την πρωτεΐνη 1-c που δεσμεύει το στοιχείο που απαντά στην στερόλη SREBP-1c (sterol response element binding protein-1c) των ηπατοκυττάρων, δηλαδή τους ρυθμιστές τη μιτοχονδριακής οξείδωσης των λιπών και της σύνθεσης λίπους στο ήπαρ [599]. Η ALT και ο λόγος AST/ALT είναι επίσης, δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη και τόσο η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ όσο και άλλες, έδειξαν ότι η Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα αντίστασης στην ινσουλίνη κι αυτό μπορεί να ισχύει ακόμα και στον πληθυσμό με μεταβολικό σύνδρομο [596,600]. Επιπλέον, η υποαντιπονεκτιναιμία που χαρακτηρίζει το μεταβολικό σύνδρομο και πιθανότατα συνδέεται και με την λιπώδη διήθηση του ήπατος, είναι δυνατό να τροποποιηθεί με την Μεσογειακή διατροφή. Πράγματι, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα επίπεδα αντιπονεκτίνης σχετίζονται με αυτόν τον τύπο διατροφής [601,602]. Τέλος, παρότι το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με πιο σοβαρή νεκρωτική-φλεγμονώδη δραστηριότητα στις βιοψίες ήπατος, ο αντιοξειδωτικός χαρακτήρας της Μεσογειακής διατροφής -ακόμα και σε άτομα με εγκατεστημένο μεταβολικό σύνδρομο- ενδεχομένως να καταφέρνει να αναστέλλει την εξέλιξη της νόσου από απλή στεάτωση σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, που ενίοτε χαρακτηρίζεται από πιο διαταραγμένους ηπατικούς δείκτες [351,603, 604].

Από την άλλη, η Μεσογειακή διατροφή μπορεί να μειώσει την συνεισφορά της ηπατικής φλεγμονής -συνεπεία ηπατικής στεάτωσης- στην συστηματική χαμηλού βαθμού φλεγμονή που σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο, περιορίζοντας για παράδειγμα, την ηπατική παραγωγή του παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF-α, ο οποίος πυροδοτεί σειρά άλλων κυτταροκινών [599]. Μετριάζοντας την φλεγμονώδη και οξειδωτική διεργασία, η Μεσογειακή διατροφή μπορεί να ελαχιστοποιήσει την ινσουλινοαντίσταση σε επίπεδο ήπατος και την αύξηση της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης που με την σειρά τους συνοδεύουν, συνήθως, το μεταβολικό σύνδρομο. Εξάλλου, στα άτομα που η νόσος δεν είναι μια απλή στεάτωση αλλά έχει εξελιχθεί σε στεατοηπατίτιδα, τροποποιούνται σινιάλα των ειδικών οδών της ινσουλίνης [367]. Έτσι, σε περίπτωση σημαντικής προσήλωσης στο Μεσογειακό πρότυπο, κι άλλοι παράγοντες πέραν τα λιπώδους άθροισης στο ήπαρ, πρέπει να αναγνωριστούν ως υπεύθυνοι για το μεταβολικό σύνδρομο.

Ο ενδεχόμενος ευεργετικός ρόλος της Μεσογειακής διατροφής στην λιπώδη διήθηση του ήπατος, στην ηπατική βιοχημεία και ειδικά στον λόγο AST/ALT πρέπει να διερευνηθεί και με μελέτες παρέμβασης. Επίσης, χρειάζεται να εντοπιστούν οι μηχανισμοί μέσω των οποίων, η Μεσογειακή διατροφή ασκεί αυτήν την τροποιητική δράση στην σχέση του λόγου των αμινοτρανσφερασών με το μεταβολικό σύνδρομο.

Συμπερασματικά, *η Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται θετικά με τον λόγο AST/ALT, ανεξαρτήτως πρόσληψης αλκοόλ και ο ενδεχόμενος ευεργετικός ρόλος της στην λιπώδη διήθηση αξίζει να διερευνηθεί εις βάθος*. Επίσης, η διατροφή αυτή τροποποιεί την σχέση των ηπατικών ενζύμων με το μεταβολικό σύνδρομο και έτσι στα άτομα με ιδιαίτερη προσήλωση στην Μεσογειακή διατροφή, οι μεταβολές των ηπατικών ενζύμων δεν επηρεάζουν την πιθανότητα παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου και αντίστροφα. *Τα ευρήματα αυτά θέτουν την ανάγκη αποσαφήνισης της κατεύθυνσης της σχέσης: δηλαδή αν η Μεσογειακή διατροφή επιδρά ευμενώς στην ηπατική βιοχημεία και άθροιση του λίπους, μετριάζοντας μηχανισμούς που συνδέονται με το μεταβολικό σύνδρομο ή αν ο ευεργετικός της χαρακτήρας στο μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να εξηγηθεί, τουλάχιστον μερικώς, από τις ευμενείς επιπτώσεις της στο λίπος τους ήπατος και τους σχετικούς βιοχημικούς δείκτες*.

Στη συνέχεια, επικεντρώνοντας την μελέτη σε μία ακόμη παράμετρο που έχει σχετιστεί με το μεταβολικό σύνδρομο και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, στο **ουρικό οξύ, διαπιστώθηκε σχέση του με δείκτες φλεγμονής που τροποποιείται υπό την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής.**

Καταρχήν, σε μονοπαραγοντικό μοντέλο φάνηκε ότι το ουρικό οξύ –όχι μόνο σε παθολογικά επίπεδα, αλλά ως συνεχής μεταβλητή- σχετίζεται με διάφορους δείκτες φλεγμονής όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η ιντερλευκίνη 6, το ινωδογόνο και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων, TNF-α. Η φλεγμονώδης δράση του ουρικού οξέος σε κρυστάλλους είναι από παλαιά γνωστή, ωστόσο τώρα υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι και το διαλυτό ουρικό οξύ συνδέεται με φλεγμονώδεις παράγοντες [605,606]. Αρκετές μελέτες συνδέουν αυτές τις παραμέτρους τόσο σε υγιείς όσο και σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες όπως τα άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια κι έτσι η παρούσα μελέτη βρίσκεται σε συμφωνία με τα ευρήματα αυτών [607-610]. Ωστόσο, δεν είναι ακόμα σαφής η κατεύθυνση της σχέσης. Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι το ουρικό οξύ όχι μόνο είναι δείκτης φλεγμονής αλλά προωθεί per se την φλεγμονή και μάλιστα, in vitro αλλά και σε πειραματικά μοντέλα, προάγει την σύνθεση φλεγμονωδών παραγόντων όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η ιντερλευκίνη 6 και ο παράγων νέκρωσης όγκων α, TNF-α, από αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα [611,612]. Από την άλλη, υπάρχουν και κάποιες ενδείξεις για μια ανάστροφη αιτιότητα, ότι δηλαδή, όταν υπάρχει μια φλεγμονώδης διεργασία, οι κυτταροκίνες παράγων νέκρωσης όγκων α TNF-α, ιντερλευκίνη 6 και ιντερφερόνη-γ είναι δυνατόν να αυξήσουν το ουρικό οξύ, μέσω επίτασης της δραστηριότητας της οξειδάσης της ξανθίνης, κυτταρικής βλάβης -συνεπεία ενεργών ριζών οξυγόνου- και προώθησης της απόπτωσης [613]. Επομένως, υπάρχει σοβαρό ενδεχόμενο να βρίσκεται κανείς αντιμέτωπος με έναν φαύλο κύκλο όπου το ουρικό οξύ ακόμα και όταν δεν κυμαίνεται σε επίπεδα παθολογικά, μπορεί να ενισχύσει τις προφλεγμονώδεις

απαντήσεις σε ένα τοπικό αγγειακό μικροπεριβάλλον (και ακολούθως και σε συστηματικό επίπεδο), ενώ οι παραγόμενοι φλεγμονώδεις παράγοντες δύνανται να λειτουργήσουν ως ενισχυτικό σήμα για την περαιτέρω αύξηση του. Η ήπια λοιπόν, συστηματική φλεγμονή, που ανευρίσκεται να σχετίζεται με το ουρικό οξύ, μπορεί να αντανακλά απλώς τοπικές προφλεγμονώδεις διεργασίες, οι οποίες σε δεύτερη φάση επηρεάζουν την λειτουργία άλλων οργάνων και ιστών και προκαλούν έναν θετικά ανατροφοδοτούμενο καταρράκτη, με κεντρικό μόριο τον τοπικά παραγόμενο παράγοντα νέκρωσης των όγκων α [614].

Παρόλ' αυτά δεν αποκλείεται η ανευρεθείσα σχέση μεταξύ ουρικού οξέος και φλεγμονωδών μορίων να μην είναι άμεση αλλά επιφαινόμενη της σχέσης των ανωτέρων με την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και την μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξείδιου του αζώτου, NO [614]. Άλλωστε οι δείκτες φλεγμονής θα μπορούσαν να αντανακλούν και κεντρική παχυσαρκία που συνδέεται άμεσα με αυξημένη ινσουλινοαντίσταση, η οποία με την σειρά της μπορεί να ελαττώσει την απέκκριση ουρικού οξέος στα ούρα [615]. Στην παρούσα μελέτη πάντως, κατά την εισαγωγή παραμέτρων όπως το μοντέλο εκτίμησης της ομοιόστασης της ινσουλίνης HOMA-R και η περίμετρος μέσης σε πολυπαραγοντικό μοντέλο, η σχέση ουρικού οξέος και φλεγμονωδών παραγόντων φάνηκε ανεξάρτητη από αυτούς. Αντίθετα, όταν εισήχθη η παράμετρος ολική αντιοξειδωτική ικανότητα, φάνηκε ότι η σχέση ουρικού οξέος και φλεγμονωδών μορίων συμβαίνει με την διαμεσολάβηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας, εύρημα που βρίσκεται σε συμφωνία με άλλες μελέτες [616]. Τέλος, η σχέση του ουρικού οξέος και των φλεγμονωδών μορίων μπορεί επίσης να συνδέεται με την σχέση του πρώτου με τις αντιποκίνες αντιπονεκτίνη και λεπτίνη, σχέσεις που έχουν διαφανεί από κάποιες μελέτες, ωστόσο, απαιτούν διεξοδικότερη εξέταση [617,618].

Αξίζει να σημειωθεί πως όταν έγινε προσαρμογή ως προς διάφορους παράγοντες[11], τότε η σχέση παρέμεινε στατιστικά σημαντική και ανεξάρτητη μόνο με την C αντιδρώσα πρωτεΐνη και τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων α -TNF-α. Υπάρχουν και άλλες μελέτες, οι οποίες ανευρίσκουν σχέση με ορισμένους μόνο με ορισμένους, και όχι με όλους τους φλεγμονώδεις δείκτες, όπως για παράδειγμα, η πρόσφατη έρευνα των Bo και των συνεργατών που διαπιστώνει μεν σχέση του ουρικού οξέος με την C αντιδρώσα πρωτεΐνη αλλά όχι με την ιντερλευκίνη 6, και ερμηνεύει κατά βάση μεθοδολογικά τις διαφορές των αποτελεσμάτων στις ποικίλες μελέτες, ως απότοκες της διαφορετικότητας των μελετώμενων πληθυσμών (άλλης εθνικότητας, ποικίλης ηλικιακής ομάδας, ορισμένες αναφέρονται σε υγιείς άλλες σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια, σε ορισμένες η χρήση αντιυπερτασικών ή διουρητικών χρησιμοποιείται ως κριτήριο αποκλεισμού ενώ σε άλλες όχι κ.ό.κ.) [619]. Ωστόσο, το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκε στην τωρινή μελέτη σχέση του ουρικού οξέος με όλους τους δείκτες φλεγμονής, μπορεί να έχει και βιολογική εξήγηση: τα διάφορα φλεγμονώδη μόρια συγκροτούν μεν ένα δίκτυο και συχνά παρουσιάζουν κάποια συγγραμμικότητα, το καθένα ωστόσο, έχει ιδιαίτερη βιολογική σημασία και φαίνεται να εμφανίζει και κάποια ανεξάρτητη από τα υπόλοιπα μόρια δράση [620]. Κάποιοι ερευνητές αναδεικνύουν ως βασικό και αμιγές προφλεγμονώδες μόριο, τον τοπικά παραγόμενο παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF-α), σε αντίθεση με την ιντερλευκίνη-6 που δεν έχει μια αμιγή φλεγμονώδη, αλλά παρουσιάζει μάλλον πλειοτροπική δράση στους διάφορους ιστούς [621,622]. Φαίνεται δηλαδή, ότι η ιντερλευκίνη 6, μπορεί να δρα και αντιφλεγμονωδώς, ως απάντηση στο προφλεγμονώδη παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF-α). Η σχέση δε, ουρικού οξέος και C αντιδρώσας πρωτεΐνης στην παρούσα έρευνα, ενδεχομένως να αντανακλά την σχέση του πρώτου με τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων α. Κι αυτό γιατί, αν και η παραγωγή της C αντιδρώσας πρωτεΐνης διεγείρεται κυρίως από την ιντερλευκίνη-6, μοιάζει να υπάρχει και μία οδός ανεξάρτητη από αυτήν, όπου η πρώτη διεγείρεται από τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF-α) μέσω της ιντελευκίνης-1β [623,624]. Πράγματι, ερευνητές έχουν διαπιστώσει ότι το

[11] 1.ηλικία, 2.φύλο, 3.δείκτης μάζας σώματος, 4.περίμετρος μέσης (είναι γνωστό ότι σχετίζονται τόσο με το ουρικό οξύ όσο και με το μεταβολικό σύνδρομο, άρα είναι δυνητικοί συγχυτικοί παράγοντες), 5.χρήση διουρητικών-αντιυπερτασικών φαρμάκων (σχετίζεται με το ουρικό οξύ ενώ μέσω μεταβολής της απέκκρισης ινσουλίνης, ενδέχεται να συνδέεται και με το μεταβολικό σύνδρομο· από την άλλη τα αντιυπερτασικά χορηγούνται για υπέρταση, μία εκ των συνιστωσών κατ' ουσίαν, του μεταβολικού συνδρόμου) και 6. κατανάλωση αλκοόλ (γνωστή συσχέτιση με το ουρικό οξύ).

ουρικό οξύ μπορεί να ενεργοποιήσει ενδοκυτταρίως την κασπάση 1, που ρυθμίζει την παραγωγή της προφλεγμονώδους ιντερλευκίνης 1β [625,626]. Όσον αφορά το ινωδογόνο –πρόκειται για πρωτεΐνη οξείας φάσης που εμπλέκεται κυρίως στην αιμόσταση αλλά και στην προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων, δεν σχετίζεται με όλα τα φλεγμονώδη μόρια εξίσου, αλλά κυρίως με την CRP, από την οποία και ρυθμίζεται προς τα άνω-, η μη διατήρηση της σχέσης του με το ουρικό οξύ, συνηγορεί υπέρ του ότι πιθανότατα η πρωτογενής σχέση του τελευταίου πρέπει να είναι με τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων α, ενώ με η σχέση του με την CRP –με την οποία κυρίως συνδέεται το ινωδογόνο- απλώς επιφαινόμενη.

Η μελέτη μας ανέδειξε ακόμα την **τροποποιητική δράση της Μεσογειακής διατροφής στην σχέση ουρικού οξέος με την C αντιδρώσας πρωτεΐνης και τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF-α)**. Για την ακρίβεια, όταν έγινε δαστρωματοποιήση των ατόμων κατά δείκτη προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή βαθμολογία, διαπιστώθηκε ότι η σχέση ουρικού οξέος με τους δείκτες φλεγμονής ίσχυε μόνο για τα άτομα μακριά από το Μεσογειακό πρότυπο ενώ για τα άτομα που έδειχναν μέτρια ή υψηλή προσήλωση σ' αυτό, η σχέση έπαυε να είναι στατιστικά σημαντική. Αν και ο ευεργετικός χαρακτήρας της Μεσογειακής διατροφής στους δείκτες φλεγμονής έχει ήδη δειχτεί, εξ' όσον γνωρίζουμε η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, είναι η πρώτη που δείχνει τον αποχαρακτηρισμό του ουρικού οξέος ως φλεγμονώδους δείκτη, όταν τηρείται μια διατροφή όχι μακριά απ' το Μεσογειακό πρότυπο [130].

Το φαινόμενο αυτό μπορεί να ερμηνευτεί ως εξής: το ουρικό οξύ μπορεί να συμπεριφέρεται, ανάλογα με το περιβάλλον του οργανισμού άλλοτε ως αντιοξειδωτικό και άλλοτε ως προοξειδωτικό, οπότε τότε, μέσω αμινοκαρβονυλικών ριζών οξειδώνει την LDL-χοληστερόλη [399,627,628]. Η πλάστιγγα γέρνει υπέρ της προοξειδωτικής δράσης, όταν υπάρχει έλλειψη άλλων υδατοδιαλυτών αντιοξειδωτικών όπως ασκορβικού οξέος [629-632]. Η Μεσογειακή διατροφή παρέχοντας επάρκεια άλλων υδατοδιαλυτών αντιοξειδωτικών μπορεί να ενισχύει την δράση του ουρικού οξέος ως αντιοξειδωτικού και κατ' επέκταση, μέσω της εδραιωμένης σχέσεως οξείδωσης-φλεγμονής, να αποσυνδέει αυτό από την φλεγμονή [633,634]. Αυτή η τροποποιητική δράση της Μεσογειακής διατροφής θα μπορούσε τουλάχιστον εν μέρει, να εξηγήσει τόσο τα αντιφατικά αποτελέσματα της σχέσης ουρικού οξέος με τα καρδιαγγειακά νοσήματα όσο και την συσχέτιση μορφής-J με την ολική θνησιμότητα [635,636]. Αυτή η ερμηνεία ενισχύεται και από το γεγονός ότι στην πολυπαραγοντική ανάλυση φάνηκε ότι η σχέση ουρικού οξέος-φλεγμονωδών παραγόντων είναι εξαρτώμενη από την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού.

Αν και τα παθοφυσιολογικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της παραπάνω ερμηνείας, υπάρχουν στοιχεία που μπορούν να υποστηρίξουν και εναλλακτικές εξηγήσεις και μηχανισμούς. Έτσι, μία διαφορετική ερμηνεία μπορεί να είναι ότι ενώ τα υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος (εκείνα που οδηγούν σε σχηματισμό κρυστάλλων) επιβεβαιωμένα προάγουν την φλεγμονή, τα μικρότερα επίπεδα ενδέχεται να μην είναι εξίσου φλεγμονώδη και θα μπορούσε κανείς να εικάσει ότι η Μεσογειακή διατροφή θα πρέπει να συνδέεται με χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος αφού δεν περιέχει υψηλά ποσά κρέατος και πουρινών, χαρακτηρίζεται από περιορισμένη μόνο κατανάλωση αλκοόλ και συνδυάζεται με περιορισμένο επιπολασμό παχυσαρκίας αλλά και αντίστασης στην ινσουλίνη, μεταβολικού συνδρόμου και υπέρτασης –παραγόντων δηλαδή που συνδέονται με αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος [397]. Πράγματι, η μελέτη μας διαπίστωσε σχέση της Μεσογειακής διατροφής με το ουρικό οξύ.

Ακόμα, το ουρικό οξύ φαίνεται ότι διαδραματίζει έναν αιτιώδη ρόλο στην παθογένεση του μεταβολικού συνδρόμου, που προέρχεται από κατανάλωση περίσσειας φρουκτόζης. Μια διατροφή δυτικού τύπου χαρακτηρίζεται και από την πρακτική της κατανάλωσης πολλών γλυκών· σε μια τέτοια περίπτωση, είναι δυνατόν, το ουρικό οξύ να συνδυαστεί με μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο με την σειρά του, σχετίζεται με αυξημένους δείκτες φλεγμονής [637].

Υπάρχουν ακόμα δεδομένα για μια ανάστροφή «ανάγνωση» της σχέσης και της επίδρασης σ' αυτήν της Μεσογειακής διατροφής. Ενδέχεται να απαιτείται ποσό φλεγμονωδών μορίων και ειδικά παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF-α), πάνω από ένα ουδό, προκειμένου να συμβεί επαγωγή του ουρικού οξέος. Μία διατροφή μακριά από το Μεσογειακό πρότυπο, δυτικού τύπου,

προσφέρει το υπόβαθρο για την αύξηση της φλεγμονής: μέσω του κόκκινου κρέατος αλλά και του υψηλού ποσοστού λίπους –και δη κορεσμένου- που φαίνεται ότι συνδέονται με αύξηση του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF-α) (αλλά και έμμεσα μέσω της αυξημένης ινσουλινοαντίστασης) αλλά και δια της αυξημένης κατανάλωσης γλυκών που σχετίζεται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, αύξηση των αντιποκινών και τελικά, αυτών καθ' αυτών των προφλεγμονωδών μορίων [638]. Μία διατροφή απομακρυσμένη από το Μεσογειακό πρότυπο συνδυάζεται επίσης με αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πιέσεως και αυξημένη αγγειοτενσίνη, που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και περαιτέρω σε φλεγμονή. Αντίθετα μια διατροφή πιο κοντά στο Μεσογειακό πρότυπο χαρακτηρίζεται άμεσα από μειωμένους φλεγμονώδεις δείκτες αλλά και έμμεσο περιορισμό της ήπιας συστηματικής φλεγμονώδους διεργασίας μέσω μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη, ελαττωμένης κεντρικής παχυσαρκίας και παραγόμενων αντιποκινών, μέσω περιορισμού του οξειδωτικού στρες αλλά και βελτίωσης της ηπατικής βιολογίας [639-642]. Η αύξηση των φλεγμονωδών δεικτών και συγκεκριμένα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α, με όλους τους τρόπους που προαναφέρθηκαν, όταν ένα άτομο ακολουθεί δυτικού τύπου διατροφή και είναι απομακρυσμένο από το διατροφικό πρότυπο, είναι δυνατόν να επάγουν το ουρικό οξύ.

Από τα παραπάνω συνάγεται το συμπέρασμα ότι *μια διατροφή εγγύς (η σχετικά εγγύς) του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου, είναι ικανή να αποτρέψει την φλεγμονώδη «συμπεριφορά» του ουρικού οξέος* και αυτή είναι μία ακόμα ένδειξη ότι η Μεσογειακή διατροφή ασκεί την αντιαθηρογόνο δράση της και διαμέσου της μείωσης του φλεγμονώδους φορτίου, που εν μέρει οφείλεται και στην αποτροπή πλειοτροπικών μορίων να δράσουν ως φλεγμονώδη.

Μεταβαίνοντας από την εξέταση της σχέσης της Μεσογειακής διατροφή με τον μηχανισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη, της λιπώδους διήθησης του ήπατος και της φλεγμονής στον μηχανισμό της οξείδωσης, σχετικά με τον τελευταίο αποκαλύφθηκε ότι **η τήρηση της Μεσογειακής διατροφής συνδέεται ανεξάρτητα με αυξημένη ολική αντιοξειδωτική ικανότητα σε υγιείς ενήλικες άνδρες και γυναίκες και ανάστροφα με την οξειδωμένη LDL-χοληστερόλη**. Επίσης, βρέθηκε ότι η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα σχετίζεται θετικά με την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και ελαιολάδου αλλά ανάστροφα με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος. Αλλά και η οξειδωμένη LDL-χοληστερόλη φάνηκε να έχει μια ανάστροφη συσχέτιση με την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και ελαιολάδου. Τα παραπάνω ευρήματα κομίζουν στην τρέχουσα επιστημονική γνώση, μια επιπλέον παθοφυσιολογική εξήγηση για την ευεργετική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στο καρδιαγγειακό σύστημα, που μπορεί να έγκειται στην ικανότητα της να τροποποιεί την οξειδωτική διεργασία, πλούσια καθώς είναι σε αντιοξειδωτικές ουσίες.

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα άτομα που λαμβάνουν μεγάλες ποσότητες φρούτων, λαχανικών και ελαιολάδου διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα [643-645]. Ωστόσο στις μεταβολικές μελέτες, όπου χρησιμοποιήθηκαν αντιοξειδωτικά συμπληρώματα (και για την ακρίβεια αντιοξειδωτικές βιταμίνες), τα αποτελέσματα ήταν αμφιλεγόμενα [646-648]. Ορισμένοι ερευνητές παρατήρησαν μείωση των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων σε άτομα με στεφανιαία νόσο που λάμβαναν α-τοκοφερόλη ενώ άλλοι ανέφεραν ότι -παρά την άνοδο των επιπέδων της βιταμίνης στο αίμα, συνεπεία εξωγενούς χορήγησης- δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις ούτε στην θνησιμότητα ούτε στην θνητότητα κανενός τύπου καρδιαγγειακής νόσου ή και καρκίνου. Επιπλέον, ο Blomhoff διενεργώντας μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας καταλήγει στο ότι αν και οι μελέτες παρατήρησης επισημαίνουν τον ρόλο των αντιοξειδωτικών ουσιών στην μείωση του οξειδωτικού στρες, οι κλινικές μελέτες δεν υποστηρίζουν αυτά τους τα πλεονεκτήματα [649]. Επομένως, η επιστημονική έρευνα οφείλει να διερευνήσει περαιτέρω το ζήτημα και να διευκρινίσει αν άλλα αντιοξειδωτικά των φυτών, πέραν των βιταμινών ή ενδεχομένως ο συνδυασμός διαφόρων φυτικών αντιοξειδωτικών ή τέλος, τα ολοκληρωμένα διατροφικά πρότυπα, τα οποία επάγουν τον ενδογενή αντιοξειδωτικό αμυντικό μηχανισμό,

μπορούν να αναστείλουν ή περιορίσουν την παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και της στεφανιαίας νόσου.

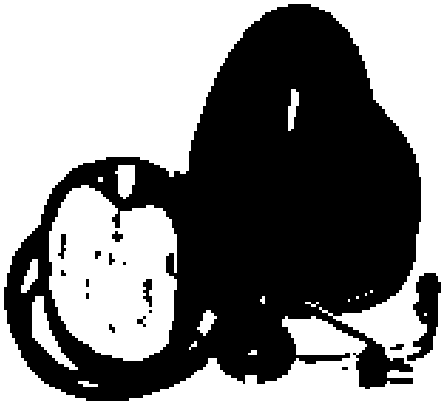
Στην παρούσα μελέτη, δείχτηκε ότι η μεγαλύτερη προσήλωση στην Μεσογειακή διατροφή συνδέεται με υψηλότερη αντιοξειδωτική ικανότητα και μειωμένη οξειδωμένη LDL χοληστερόλη, ανεξαρτήτως άλλων παραγόντων[12]. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε **ότι μια άνοδος του 20% στην διατροφική βαθμολογία συνδεόταν με 6% άνοδο της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας και 10% μείωση της οξειδωμένης LDL-χοληστερόλης**. Οι αντιοξειδωτικές δράσεις των τροφών που περιλαμβάνονται στην Μεσογειακή διατροφή (φρούτα, λαχανικά, οίνος, ελαιόλαδο κ.λ.π.) έχουν ήδη αναφερθεί και από άλλους μελετητές. Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, στην μελέτη ΑΤΤΙΚΗ διαπιστώθηκε ότι η μεν **ολική αντιοξειδωτική ικανότητα συνδεόταν θετικά με την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και ελαιολάδου και ανάστροφα με αυτήν του κόκκινου κρέατος, ενώ η οξειδωμένη LDL ανάστροφα με την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών κι ελαιολάδου**. Ειδικά το ελαιόλαδο (και μάλιστα το έξτρα παρθένο) έχει βρεθεί στο επίκεντρο της μελέτης ως βασικό συστατικό της Μεσογειακής διατροφής. Και φαίνεται ότι όχι τόσο τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα που περιέχει, αλλά κυρίως οι πολυφαινόλες μπορεί να είναι οι κυρίως υπεύθυνες για την ευμενή του δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα [655]. Φαίνεται λοιπόν, ότι οι πολυφαινόλες εκτός από αντιφλεγμονώδη δράση και την επίδραση στα συστήματα συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), στις κυτταροκίνες, και στα μονοπάτια του πυρηνικού μεταγραφικού παράγοντα Β (NFκB) και της μιτογόνο-ενεργοποιούμενης πρωτεΐνο-κινάσης MAPK, έχουν και αντιοξειδωτική ικανότητα και μειώνουν –εκτός των άλλων- και την οξείδωση της LDL χοληστερόλης όπως έδειξε και η μελέτη *Eurolive* αλλά και άλλες. [656,657]. Η υψηλή αναλογία λαχανικών, φρέσκων φρούτων, δημητριακών και ελαιολάδου καθώς και η μέτρια χρήση οίνου στο πλαίσιο της Μεσογειακής διατροφής εγγυώνται μια υψηλή πρόσληψη πολυφαινολών αλλά και άλλων ουσιών -γνωστών για την αντιοξειδωτική τους δράση- όπως β-καροτένης, βιταμίνης Β-6, Β-12, C και Ε καθώς και φυλλικού οξέος και διαφόρων μετάλλων. Παρόλ' αυτά, η επίδραση του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου στην αντιοξειδωτική ικανότητα του ανθρώπινου οργανισμού έχει ελάχιστα μελετηθεί. Εξ' όσον γνωρίζουμε, μόνον ο Leighton και οι συνεργάτες, σε μελέτη παρέμβασης αναφέρουν ότι η ολική αντιοξειδωτική αντιδραστικότητα αυξήθηκε 28% από τα βασικά επίπεδα στην ομάδα της Μεσογειακής διατροφής, σε σύγκριση με την ομάδα που υποβαλλόταν σε μια υψηλή σε λίπος διατροφή [658]. Η τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη *PREDIMED study* ακολούθησε την δική μας έρευνα και έδειξε και αυτή μείωση της οξείδωσης των λιποπρωτεϊνών με την Μεσογειακή διατροφή [659]. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώθηκαν επιπλέον, με την ύστερη χρονικά μελέτη των Αρώνη, Αντωνοπούλου και συνεργατών, οι οποίοι μελέτησαν την αντιοξειδωτική επίδραση -μετρημένη με την αντίσταση του πλάσματος σε επαγόμενη με κατιόν του χαλκού (Cu2+) οξείδωση- της κατανάλωσης γρήγορου φαγητού - *«fast food»*, βασισμένου στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο σε υγιή και διαβητικά τύπου 2 άτομα και διαπίστωσαν ότι αυτή η διατροφή παρουσίαζε αντιοξειδωτική δράση τόσο in vitro όσο και in vivo [660]. Την σχέση των in vitro αντιοξειδωτικών με την in vivo αντιοξειδωτική διεργασία έδειξε και η έρευνα των Di Renzo και των συνεργατών (έρευνα που έπεται χρονικά της παρούσας). Το συμπέρασμά τους ήταν ότι η αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος συνδέεται με την αντιοξειδωτική ενεργότητα των τροφών [661].

Τα προαναφερόμενα ευρήματα μπορούν να εξηγήσουν –τουλάχιστον μερικώς- τα αντιφατικά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στις μεταβολικές μελέτες όσον αφορά την επίδραση των διαφόρων ομάδων τροφών και συμπληρωμάτων διατροφής στην οξειδωτική διεργασία. Φαίνεται ότι η ισορροπία και η συνδυασμένη χορήγηση διαφόρων ομάδων τροφίμων είναι αυτή που

---

[12] Ως συγχυτικοί παράγοντες χρησιμοποιήθηκαν το φύλο και η ηλικία, ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη (που συνδέεται με το οξειδωτικό στρες), το κάπνισμα (συνδέεται με το οξειδωτικό στρες και παρουσιάζει συγγραμμικότητα με ορισμένους τύπους διατροφής), η παρουσία υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, υπερχοληστερολαιμίας, και χρήση αντιλιπιδαιμικών ή αντιυπερτασικών ή αντιδιαβητικών φαρμάκων (που συνδέονται τόσο ανάστροφα με την μεσογειακή διατροφή αλλά και θετικά με το οξειδωτικό στρες) [650- 654].

προστατεύει το καρδιαγγειακό σύστημα και υπάρχει δυσκολία αυτή να αναπαραχθεί απομονώνοντας τρόφιμα ή συγκεκριμένα συστατικά. Μελετώντας λοιπόν, την σχέση της Μεσογειακής διατροφής με την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα, στοιχειοθετείται ένας ακόμα μηχανισμός βάσει του οποίου ασκεί την αντιαθηρογόνο επίδρασή της: *βελτιώνοντας την αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού και ελαττώνοντας τα ποσά του κομβικού στην αθηροσκλήρωση μορίου της οξειδωμένης LDL-χοληστερόλης,* σε αντίθεση με μία πιο «δυτικοποιημένη» και με περισσότερα κορεσμένα λίπη διατροφή, η οποία προάγει το οξειδωτικό στρες. Έτσι, ολοκληρώθηκε η συζήτηση των ευρημάτων.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

Από την παρούσα διατριβή συνάγεται το συμπέρασμα ότι η Μεσογειακή διατροφή έχει μια ευεργετική επίδραση όχι μόνο στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, όπως έχουν αποδείξει πρότερες μελέτες, αλλά μια ευμενή δράση και σε νεότερους παράγοντες. Αυτή η δράση μπορεί -έστω μερικώς- να εξηγηθεί από την τροποποίηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της αντίστασης στην ινσουλίνη, της ήπιας συστηματικής φλεγμονής και της οξείδωσης, διεργασιών δηλαδή που αλληλεμπλέκονται και προάγουν την αθηροσκλήρωση. Ειδικότερα, τα επί μέρους συμπεράσματά, στα οποία κατέληξε το παρόν πόνημα είναι τα εξής.

- Καταδείχτηκε -εξ' όσων γνωρίζουμε, για πρώτη φορά, σε συγχρονική μελέτη- πως η Μεσογειακή διατροφή συνδέεται με καλύτερους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης (γλυκόζη, ινσουλίνη και αντίσταση στην ινσουλίνη) σε νορμογλυκαιμικά άτομα που προέρχονται από τον ελεύθερα σιτιζόμενο πληθυσμό, ανεξαρτήτως άλλων παραγόντων. Απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση με μελέτες παρέμβασης του ενδεχομένου η Μεσογειακή διατροφή να βοηθά στον μετριασμό ή ακόμα και στην πρόληψη της αντίστασης στην ινσουλίνη, του σακχαρώδους διαβήτη και των καρδιαγγειακών του επιπλοκών.
- Δείχτηκε ότι η υψηλότερη κατανάλωση κόκκινου κρέατος, τυπικού συστατικού μιας δυτικού τύπου διατροφής, από άτομα ελεύθερα καρδιαγγειακών νοσημάτων και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και κατά συνέπεια, στην ανάπτυξη σχετιζόμενων με αυτήν νοσημάτων, όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης και τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η σύσταση για αντικατάσταση του κρέατος ως βασικής πηγής πρωτεΐνης από γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλών λιπαρών και φυτικής προέλευσης πρωτεΐνες, δηλαδή η μετακίνηση εγγύτερα στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, μπορεί να βελτιώσει την υπερινσουλιναιμία και την ινσουλινοαντίσταση στα μη διαβητικά άτομα.
- Για πρώτη φορά σε συγχρονική μελέτη, διαπιστώθηκε ότι τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, δηλαδή μία ομάδα υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, έχουν κάποιο -περιορισμένο μεν, υπαρκτό δε- όφελος, όσον αφορά καρδιαγγειακούς παράγοντες (γλυκαιμικό-λιπιδαιμικό προφίλ και επίπεδα αρτηριακής πιέσεως), όταν τηρούν μια διατροφή κοντά στο Μεσογειακό πρότυπο. Επομένως, αυτού του είδους η διατροφή θα μπορούσε να υιοθετηθεί ως ένα μέτρο για την Δημόσια Υγεία, προκειμένου να προληφθεί ή να καθυστερήσει η ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου σε άτομα ήδη υπέρβαρα ή παχύσαρκα.
- Σε έναν διαφορετικό πληθυσμό υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, στα άτομα με κεντρική παχυσαρκία, φάνηκε ότι τα επίπεδα χρόνιας συστηματικής φλεγμονής (όπως αντανακλώνται στα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης) μπορούν να μειωθούν με την υιοθέτηση ενός τρόπου ζωής που περιλαμβάνει διατροφή προσηλωμένη στο Μεσογειακό πρότυπο και μέτρια προς έντονη φυσική δραστηριότητα.
- Φάνηκε επίσης, ότι η Μεσογειακή διατροφή συνδέεται θετικά με τον λόγο AST/ALT και γι αυτό, πρέπει περαιτέρω να διερευνηθεί η ενδεχόμενη θετική επίδρασή της στην μη αλκοολική λιπώδη διήθηση του ήπατος. Ένα επιπλέον συμπέρασμα είναι ότι η Μεσογειακή διατροφή τροποποιεί την σχέση των ηπατικών ενζύμων (και ειδικά του λόγου AST/ALT) με το μεταβολικό σύνδρομο. Έτσι, σε άτομα με υψηλή προσήλωση στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, μεταβολές του λόγου των αμινοτρανσφερασών δεν επηρεάζουν την πιθανότητα παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου και αντίστροφα. Απαιτείται λοιπόν, η διενέργεια μελετών παρέμβασης ώστε να εξηγηθεί αν η Μεσογειακή διατροφή πράγματι έχει μια θετική επίπτωση στην ηπατική βιοχημεία και άθροιση λίπους στο ήπαρ, μετριάζοντας μηχανισμούς σχετιζόμενους με το μεταβολικό σύνδρομο ή αν ο ευεργετικός της ρόλος στο μεταβολικό σύνδρομο, θα μπορούσε εν μέρει να αποδοθεί στις συνέπειές της στην λιπώδη διήθηση του ήπατος.

- Εξάχθηκε επίσης το συμπέρασμα ότι η Μεσογειακή διατροφή τροποποιεί την σχέση ουρικού οξέος με διαφόρους δείκτες φλεγμονής. Έτσι, το ουρικό οξύ συμπεριφέρεται ως μόριο αντανακλών την χρόνια συστηματική φλεγμονή μόνο στα άτομα που τηρούν μια διατροφή δυτικού τύπου, μακριά από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο. Αν το εύρημα αυτό επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες, η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής θα μπορούσε να επιτρέψει την διαμόρφωση τέτοιων συνθηκών στον οργανισμό, που να οδηγούν μόρια με πλειοτροπική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα, όπως το ουρικό οξύ, σε μία αντιαθηρογόνο «συμπεριφορά».
- Τέλος, καταδείχτηκε σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τους προστατευτικούς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς (όπως αυτοί εκτιμώνται από την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα) και με μειωμένη οξείδωση in vivo (η οποία εκτιμήθηκε από την οξειδωμένη LDL χοληστερόλη), οπότε ο ευεργετικός ρόλος της Μεσογειακής διατροφής μπορεί -τουλάχιστον σε έναν βαθμό- να ερμηνευτεί και από τον αντιοξειδωτικό της χαρακτήρα.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, εδώ και χρόνια, έχει εντοπίσει ως τους τρεις βασικούς τροποποιήσιμους παράγοντες που εμπλέκονται στην αθηροσκλήρωση, το κάπνισμα, την σωματική δραστηριότητα και την διατροφή. Η παρούσα διατριβή τονίζει τον ρόλο της διατροφής και δίδει έμφαση στην ανάγκη για δράση από τους επαγγελματίες στον χώρο της Δημόσιας Υγείας, προκειμένου η Μεσογειακή διατροφή να εδραιωθεί ως μέσο πρόληψης και αναχαίτισης της αθηροσκλήρωσης, της στεφανιαίας νόσου -καθώς των επί μέρους πτυχών και παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα που αναδείχτηκαν από την μελέτη.

Συνεισφέρει λοιπόν αυτή η διατριβή, στην εδραίωση του καρδιοπροστατευτικού ρόλου της Μεσογειακής διατροφής, κομίζοντας και νέα επιχειρήματα υπέρ της συστάσεώς της (σε συνδυασμό με μια μέτρια προς έντονη άσκηση –και πάντα υπογραμμίζοντας τον δυσμενέστατο ρόλο του καπνίσματος) ως κατάλληλου υγιεινοδιαιτητικού μέτρου πρόληψης της στεφανιαίας νόσου. Τα επιχειρήματα αυτά που οφείλουν να αξιοποιηθούν στο πεδίο της Δημόσιας Υγείας είναι ότι η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής συνδυάζεται με βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη -τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και σε άτομα υπέρβαρα ή παχύσαρκα-, με βελτίωση της ήπιας συστηματικής φλεγμονής -σε άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία-, αλλά και στον γενικό πληθυσμό, με περιορισμό της φλεγμονώδους συμπεριφοράς πλειοτροπικών μορίων, όπως το ουρικό οξύ, επίσης, με βελτίωση των ηπατικών ενζύμων και αποχαρακτηρισμό τους από δείκτη μεταβολικού συνδρόμου και τέλος, με βελτίωση της αντιοξειδωτικής κατάστασης του οργανισμού και μείωση της οξείδωσης. Το Μεσογειακό πρότυπο φαντάζει ακόμα ελκυστικότερο ως μέτρο Δημόσιας Υγείας, διότι ο καρδιοπροστατευτικός του ρόλος συνδυάζεται και με το γεγονός ότι δύναται να υιοθετηθεί επί μακρόν και να λειτουργήσει ως τρόπος ζωής, ευκολότερα από άλλους τύπους διατροφής, α) καθ' ότι η ποικιλία τροφίμων του, προσφέρει γευστική απόλαυση, β) το ποσοστό λίπους (ελαιολάδου) που περιέχει προκαλεί κορεσμό που ικανοποιεί το άτομο και τέλος, όσον αφορά τους Έλληνες γ) δεν απαιτεί ιδιαίτερη μεταβολή από την παρούσα διατροφή τους, που δεν είναι τελικά τόσο απομακρυσμένη από την παραδοσιακή Μεσογειακή.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Όπως κάθε επιδημιολογική έρευνα, έτσι και η παρούσα υπόκειται σε ορισμένους περιορισμούς. Εν πρώτοις, στους ίδιους με κάθε άλλη συγχρονική έρευνα. Ως συγχρονική, λοιπόν, μελέτη έχει συντελεστεί σε συγκεκριμένο χρόνο, επομένως δεν αναδεικνύει αλληλουχία γεγονότων, οπότε και δεν μπορεί να τεκμηριώσει σχέσεις αιτιότητας [661]. Ωστόσο, ορμώμενη από τις ενδείξεις που προκύπτουν από την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, είναι δυνατό να παράγει υποθέσεις για την ταυτοποίηση της αιτίας και αιτιατού, που δεν έρχονται σε αντίθεση, τουναντίον, υποστηρίζονται από την κεκτημένη γνώση κυρίως των παθοφυσιολογικών μηχανισμών καθώς και της κλινικής εμπειρίας και επιδημιολογίας. Συγκεκριμένα, η έρευνά μας δεν μπορεί να αποφανθεί οριστικά:

- για την αιτιότητα της σχέσης της Μεσογειακής διατροφής με διάφορους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης κατάσταση νηστείας. Η έρευνα μας καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η Μεσογειακή διατροφή οδηγεί σε καλύτερους δείκτες γλυκαιμικής ομοιόστασης, ωστόσο, η αιτιότητα θα μπορούσε θεωρητικά να είναι ανάστροφη: Έτσι, για παράδειγμα ορισμένα μη διαβητικά άτομα μπορεί να αισθάνονται ελεύθερα να επιλέξουν φρούτα, δημητριακά, όσπρια ή αρκετό ελαιόλαδο στην καθημερινή τους διατροφή ενώ ένα τμήμα των διαβητικών μπορεί να είναι απομακρυσμένο από το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής είτε γιατί έχει λάβει τέτοιες διαιτητικές συστάσεις από τους θεράποντες ιατρούς του ή/και διαιτολόγους (π.χ. μείωση της πρόσληψης υδατανθράκων, περιορισμός θερμίδων που προέρχονται από λίπη-έλαια) είτε εξαιτίας λανθασμένων πεποιθήσεων γύρω από την διατροφή (π.χ. πως «ο διαβητικός χρειάζεται κυρίως πρωτεΐνες και ελάχιστους υδατάνθρακες»).
- για την αιτιότητα της σχέσης συγκεκριμένων τροφών και ομάδων τροφίμων με τους δείκτες ομοιόστασης της γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας.
- για την αιτιότητα της σχέσης της Μεσογειακής διατροφής με την ινσουλινοευαισθησία, τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης και το λιπιδαιμικό προφίλ ατόμων τόσο με φυσιολογικό βάρος όσο και ατόμων υπέρβαρων ή παχύσαρκων. Έτσι, η ενδεχόμενη μέτρια ευμενής επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στους προαναφερόμενους παράγοντες σε υπέρβαρα/ παχύσαρκα άτομα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μελέτες παρέμβασης.
- για την αιτιότητα της σχέσης C αντιδρώσας πρωτεΐνης και Μεσογειακής διατροφής στα κεντρικώς παχύσαρκα άτομα.
- για την αιτιότητα της σχέσης της Μεσογειακής διατροφής με τα ηπατικά ένζυμα αλλά και την μεταβολή της σχέσης των τελευταίων με το μεταβολικό σύνδρομο όταν τηρείται ένα διαιτολόγιο κοντά στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο. Όπως εξηγήθηκε ήδη στο τμήμα της συζήτησης, η αποσύνδεση των δύο παραμέτρων (ηπατικών ενζύμων και μεταβολικού συνδρόμου) σε άτομα προσηλωμένα στη Μεσογειακή διατροφή μπορεί να ερμηνευτεί ποικιλοτρόπως και υπάρχουν παθοφυσιολογικά και επιδημιολογικά που υποστηρίζουν την μία ή την άλλη εξήγηση.
- για την αιτιότητα της σχέσης ουρικού οξέος και δεικτών φλεγμονής, τροποποιούμενη από την Μεσογειακή διατροφή.
- για την αιτιότητα στην σχέση της Μεσογειακής διατροφής με την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού.

Πέραν όμως από την αδυναμία τους να τεκμηριώσουν τελεσίδικα αιτιώδεις σχέσεις, οι συγχρονικές μελέτες έχουν και το μειονέκτημα του σφάλματος Neyman. Πρόκειται για σφάλμα που συμβαίνει κυρίως σε μελέτες χρόνων νοσημάτων όπου παρατηρείται μειωμένη καταγραφή παραγόντων κινδύνου που αυξάνουν την ολική θνησιμότητα. Καθώς στη μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ» έχουν συμπεριληφθεί άτομα με μια ευρύτατη διακύμανση της ηλικίας (18-89 ετών), αυτού του

είδους το σφάλμα θεωρείται ιδιαίτερα περιορισμένο και δεν επηρεάζει την εγκυρότητα της μελέτης.

Από την αναλυτική παρουσίαση της μεθοδολογίας της συγκεκριμένης έρευνας προκύπτει ότι το δείγμα ήταν τυχαίο, αντιπροσωπευτικό και δεν έχουν παρεισφρήσει σφάλματα διαλογής. Επιπλέον, ο αριθμός αυτών που παρότι κλήθηκαν, δεν θέλησαν να λάβουν μέρος στην μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, είναι περιορισμένος και δεν περιορίζει την εγκυρότητα της μελέτης. Ιδιαιτέρως ικανοποιητική κρίνεται η εξωτερική εγκυρότητα της μελέτης, αφού τα συμπεράσματά της μπορούν να γενικευτούν στον αθηναϊκό πληθυσμό, ικανοποιητικά δε, ακόμα και σε ολόκληρο τον Ελληνικό πληθυσμό. Πάντως, οι όποιες συσχετίσεις αναδείχτηκαν αναφέρονται στον Ελληνικό πληθυσμό και η ισχύς τους σε άλλους πληθυσμούς (ακόμα και σε μεσογειακούς) πρέπει να διερευνηθεί και όχι να γενικευτεί χωρίς όρους και προϋποθέσεις.

Η έρευνά μας, λοιπόν, δεν πλήττεται από σφάλματα διαλογής, ωστόσο αναγνωρίζονται κάποια σφάλματα πληροφορίας (αφορούν μετρήσεις και εκτιμήσεις παραμέτρων) και δυσταξινόμησης [663,664]. Συγκεκριμένα:

- Κατά την μέτρηση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, είναι δυνατό να υπήρξε σφάλμα, ωστόσο αυτό περιορίστηκε, λόγω της ύπαρξης εκπαιδευμένου και ολιγομελούς προσωπικού και με την χρήση των καθιερωμένων οδηγών σημείων.
- Η μη ορθή αναφορά των καταναλισκομένων τροφίμων μπορεί να επηρέασε τον δείκτη αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή και να οδηγήσει σε σφάλματα κατά την ανάλυση των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, η εγκυρότητα του διατροφικού σκορ έχει διαπιστωθεί [516]. Παρόλο που τα άτομα που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων υπό την επίβλεψη κατάλληλα εκπαιδευμένου προσωπικού, καθώς πρόκειται ουσιαστικά για ανάκληση της πληροφορίας, ενδέχεται αυτή να μην είναι ακριβής. Οι κατά πρόσωπο συνεντεύξεις, ενδεχομένως πλεονεκτούν ως προς το ότι επιτρέπουν διευκρινήσεις κατά τη διάρκεια συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου, αλλά αυξάνουν την πιθανότητα συστηματικού σφάλματος λόγω απώλειας της σχετικής ανωνυμίας του συμμετέχοντα. Πάντως, η χρήση της συγκεκριμένης μεθόδου είναι αποδεκτή και πολυχρησιμοποιημένη στις επιδημιολογικές μελέτες, το συγκεκριμένο δε ημερολόγιο έχει δοκιμαστεί και έχει αποδειχτεί έγκυρο [512]. Υπάρχουν, ωστόσο και συγκεκριμένες ομάδες –με τις οποίες ασχολείται και η μελέτη μας- οι οποίες έχουν τη τάση να αναφέρουν διαφορετική από την πραγματική ποσότητα και συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων. Έτσι, για παράδειγμα είναι γνωστό ότι τα παχύσαρκα άτομα αναφέρουν συνήθως μικρότερη συχνότητα και ποσότητα κατανάλωσης τροφίμων κατά την συμπλήρωση των ερωτηματολογίων [665]. Επίσης, είναι πιθανή μια αλλοιωμένη αναφορά της κατανάλωσης αλκοόλ, είτε λόγω σφάλματος ανάκλησης είτε ανάλογα με το επίπεδο μόρφωσης και «κοινωνικής τάξης» των ατόμων.
- Σχετικά με τις μετρήσεις της αρτηριακής πιέσεως υπάρχει το ενδεχόμενο υπερεκτίμησης των επιπέδων αρτηριακής πιέσεως, λόγω του φαινομένου της «λευκής μπλούζας» [666]. Προηγούμενες έρευνες διακρίβωσαν ότι η μέση αρτηριακή πίεση σε μια δεύτερη επίσκεψη είναι συνήθως χαμηλότερη της πρώτης, λόγω παλινδρόμησης προς την μέση τιμή ή εξοικείωσης των συμμετεχόντων. Επίσης, η τάση των ερευνητών, όπως έχει διαπιστωθεί από πρότερες μελέτες να προτιμούν ως τελευταίο ψηφίο το «0», μπορεί να τροποποιεί τελικώς την αναλογία του πληθυσμού με υπέρταση. Ωστόσο, καθώς η μεθοδολογία της παρούσας μελέτης, δεν διαφέρει από αυτές άλλων συγχρονικών μελετών στην Ευρώπη και Αμερική, τα αποτελέσματα θεωρούνται συγκρίσιμα [667].
- Για την διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP III), τροποποιημένα από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA), το 2005 [330]. Όσον αφορά τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου δεν υπάρχει γενική συμφωνία και η χρήση διαφορετικών κριτηρίων μοιραία θα οδηγήσει σε τροποποίηση των αποτελεσμάτων [668].

- Ενδέχεται να υπήρξε μια υπερεκτίμηση συνολικά της φλεγμονής στο δείγμα, διότι αν και τα άτομα με οξείες λοιμώξεις αποκλείστηκαν, δεν αποκλείεται ένα μικρό ποσοστό των συμμετεχόντων να είχε κάποια υποκλινική φλεγμονή.

Στην παρούσα μελέτη δεν χρησιμοποιήθηκαν πάντα τα χρυσά πρότυπα στις διάφορες μετρήσεις. Έτσι, προκειμένου να εκτιμηθεί η αντίσταση στην ινσουλίνη, αντί του χρυσού προτύπου της ευγλυκαιμικής-υπερινσουλιναιμικής αντλίας, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο εκτίμησης της ομοιόστασης της ινσουλίνης, HOMA-R. Αυτό είναι κάτι το σύνηθες για τις ευρείας κλίμακας επιδημιολογικές μελέτες. Εξάλλου, αποδεικνύεται με αρκετές μελέτες, ότι η μέτρηση της ινσουλινοευαισθησίας μέσω HOMA σχετίζεται στενά με την ευγλυκαιμική-υπερινσουλιναιμική αντλία, τόσο στους μη διαβητικούς όσο και στους διαβητικούς [294, 669, 670]. Ακόμα, η μη μέτρηση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης -ενός δείκτη που αντανακλά την πιο μακροχρόνια γλυκαιμική ρύθμιση- καθώς και δεικτών της μεταγευματικής γλυκαιμκής ομοιόστασης θεωρούνται ένας επιπλέον περιορισμός της μελέτης. Αντίστοιχα για την εκτίμηση της έκκρισης του β παγκρεατικού κυττάρου χρησιμοποιήθηκε μόνο η ινσουλίνη και το μοντέλο εκτίμησης της ομοιόστασης της ινσουλίνης HOMA-B και παρότι η χρήση αυτών των δεικτών είναι συνήθης τακτική σε επιδημιολογικές συγχρονικές μελέτες, πρόκειται για έναν ακόμα περιορισμό της μελέτης [671, 672].

Επίσης, στην παρούσα έρευνα υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί και στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Έτσι, στο τμήμα μελέτης που αφορούσε στην σχέση δεικτών γλυκαιμικής ομοιόστασης και ομάδων τροφίμων, εξαιτίας υψηλής συγγραμικότητας των ομάδων τροφίμων και των χαρακτηριστικών τους στοιχείων είναι δύσκολο να διακρίνει κανείς αν μια ανευρεθείσα σχέση οφείλεται για παράδειγμα στο κόκκινο κρέας per se η αν αυτό αντανακλά σχέση με το ζωικό λίπος, ζωική πρωτεΐνη ή τον σίδηρο [673]. Στην συζήτηση, τα υψηλά ηπατικά ένζυμα και ο χαμηλός λόγος αμινοτρανσφερασών χρησιμοποιήθηκαν ως εκτιμητές της ηπατικής άθροισης λίπους, υποθέτοντας ότι στις περισσότερες περιπτώσεις είναι δείκτες μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος. Εξαιρώντας άτομα με αντιγόνο επιφανείας, HBsAg+ ή αντισώματα για τον ιό της ηπατίτιδας C (anti-HCV), αυτή η εκτίμηση θα ήταν ακόμα πιο ακριβής και η μη διενέργεια τέτοιων μετρήσεων, παριστά έναν ακόμα περιορισμό της μελέτης. Παρόλο που η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση ήπατος ιδεωδώς διαγιγνώσκεται με βιοψία ήπατος, πολλαπλές μελέτες δείχνουν ότι η αιτία για τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα είναι στο 90% η λιπώδης διήθηση του ήπατος κι έτσι πρόκειται για κάτι διαδεδομένο στην μεθοδολογία της έρευνας, σε επιδημιολογικές μελέτες να χρησιμοποιούνται τα ηπατικά ένζυμα ως δείκτες μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης του ήπατος [356]. Γι αυτό, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι συγκρίσιμα με αυτά άλλων ανάλογων μελετών. Ο λόγος AST/ALT συνδέεται ανάστροφα με την παρουσία λίπους, αλλά σε ένα μικρό ποσοστό ασυμπτωματικών ατόμων, συνδέεται με πιο σοβαρή ηπατική βλάβη και ίνωση, άρα η πραγματική αιτία της ανόδου των ηπατικών ενζύμων και της ερμηνείας του λόγου αμινοτρανσφερασών, δεν μπορεί να καθοριστεί με απόλυτη βεβαιότητα. Πάντως, στην παρούσα έρευνα, ο μέσος λόγος AST/ALT ήταν μικρότερος του 2, τόσο στα άτομα με όσο και στα άτομα χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, ενώ η σοβαρή ηπατική βλάβη (και από αλκοόλ προερχόμενη) χαρακτηρίζεται από τιμές > 2 [674].

Κατά το τμήμα της έρευνας που μελέτησε την σχέση ουρικού οξέος και φλεγμονωδών δεικτών και την τροποποιητική δράση της Μεσογειακής διατροφής επί αυτών, οι ουσίες C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ιντερλευκίνη 6, παράγων νέκρωσης όγκων-α, ινωδογόνο και αμυλοειδές ορού Α, θεωρήθηκαν εκτιμητές της φλεγμονής, σύμφωνα με την πάγια τακτική που ακολουθείται σε πολλές μελέτες. Ωστόσο, το φαινόμενο της φλεγμονής είναι πολύπλοκο και ακόμα, δεν έχει πλήρως εξιχνιαστεί αν οι παραπάνω δείκτες έχουν αιτιώδη σχέση με την φλεγμονή, ενώ ορισμένοι εξ' αυτών παρουσιάζουν ακόμα και αντιφλεγμονώδη δράση [675,676].

Σχετικά με την μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας πρέπει να σημειωθούν τα εξής: Δεν υπάρχει ακόμα ιδανικός βιολογικός δείκτης της οξείδωσης. Όσον αφορά τα επίπεδα οξειδωμένης LDL θεωρείται ότι αντανακλούν την οξειδωτική κατάσταση όλου του οργανισμού αλλά ακόμα δεν έχει διευκρινιστεί αν μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως περιφερικός δείκτης αντανακλών την σοβαρότητα της οξειδωτικής διεργασίας στις αθηροσκληρωτικές περιοχές. Δεν

χρησιμοποιήθηκαν άλλοι δείκτες οξείδωσης λιπιδίων, νουκλεϊκών οξέων ή πρωτεϊνών. Επίσης, στην παρούσα μελέτη ως μόνος δείκτης για την αντιοξειδωτική κατάσταση του οργανισμού χρησιμοποιήθηκε η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα, ενώ μια πληρέστερη εικόνα θα δινόταν από την μέτρηση και μεμονωμένων αντιοξειδωτικών και της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας [677]. Ωστόσο, η τελευταία έχει το πλεονέκτημα ότι αντανακλά μια συνολική κατάσταση και την αλληλεπίδραση των διαφόρων αντιοξειδωτικών που δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί όταν αυτά μετρούνται μεμονωμένα. Λόγω πάντως μιας δυσκολίας στην ερμηνεία της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας, παρότι είναι δείκτης που έχει συχνά χρησιμοποιηθεί σε επιδημιολογικές μελέτες, τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης σε σχέση με την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα, δεν μπορούν να γενικευτούν και να μεταφερθούν σε άλλους πληθυσμούς, χωρίς σκεπτικισμό.

Τέλος, ιδιαίτερη μέριμνα λήφθηκε, προκειμένου να μην αλλοιωθούν τα αποτελέσματα από συγχυτικούς παράγοντες. Αυτό έγινε άλλοτε με κριτήρια εξαίρεσης, άλλοτε με διαστρωμάτωση κι άλλοτε μέσω της πολυπαραγοντικής ανάλυσης και προσαρμογής. Ωστόσο, δεν μπορεί κανείς να αποκλείσει το ενδεχόμενο της ύπαρξης κάποιων άγνωστων συγχυτικών παραγόντων που δεν ελήφθησαν βεβαίως υπόψη και παριστούν περιορισμό της μελέτης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1.Friedberg CK. Diseases of the heart. Philadelphia, London. WB Saunders & Co., 1966, 674.
2. Page IH. Atherosclerosis; an introduction. Circulation. 1954;10(1):1-27.
3.Shimamoto K, Matsuo T, Hattori K, Honjo T. Effects of SKF-385 and reserpine on the tissue catecholamine content in rabbits. Jpn J Pharmacol. 1964;14:425-33.
4.Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med. 1976; 295: 369–377
5.Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(6):998-1005.
6.Glenn K, Bowen-Pope DF, Ross R. Platelet-derived growth factor. III. Identification of a platelet-derived growth factor receptor by affinity labeling. J Biol Chem. 1982;257(9):5172-6.
7.Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. Proc Natl Acad Sci U S A. 1975;72(8):2994-8.
8.Gryglewski RJ, Dembínska-Kieć A, Korbut R. A possible role of thromboxane A2 (TXA2) and prostacyclin (PGI2) in circulation. Acta Biol Med Ger. 1978;37(5-6):715-23.
9.Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis. The Clot thickens. Circulation. 2001; 103: 1718–1720.
10.Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;5:551–561.
11.Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2003;10(2):63–71.
12.Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation. 2005;111:3481–3488.
13. Frink JR. Inflammatory Atherosclerosis. Sacramento, California 2002
14.Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340:115–26.
15.Mannarino E, Pirro M. Endothelial injury and repair: a novel theory for atherosclerosis.Angiology. 2008;59(2 Suppl):69S-72S.
16. Goldschmidt-Clermont PJ, Creager MA, Losordo DW, Lam GK, Wassef M, Dzau VJ. Atherosclerosis 2005: recent discoveries and novel hypotheses. Circulation. 2005;112:3348–3353.
17.Rabelink TJ, de Boer J, de Koning EJP, van Zonnenveld A-J. Endothelial progenitor cells: more than an inflammatory response? Arterioscl Thromb Vasc Biol. 2004;24:834–838.
18.Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, Wang T, Gregg D, Ramaswami P, Pippen AM, Annex BH, Dong C, Taylor DA. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. Circulation. 2003;108:457–46330.
19.Szasz T, Thakali K, Fink GD, Watts SW. A comparison of arteries and veins in oxidative stress: producers, destroyers, function, and disease. Exp Biol Med (Maywood). 2007;232(1):27-37.
20.Minuz P, Fava C, Cominacini L. Oxidative stress, antioxidants, and vascular damage. Br J Clin Pharmacol. 2006 Jun;61(6):774-7.
21.Steinberg D. Lewis A. Connor memorial lecture: Oxidative modification of LDL and atherogenesis. Circulation. 1997; 95: 1062–1071.
22.Itabe, H. Oxidized low-density lipoproteins: what is understood and what remains to be clarified. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2003;26(1):1–9.
23.Duchen MR. Mitochondria in health and disease: perspectives on a new mitochondrial biology. Mol Aspects Med. 2004; 25: 365–451.
24.Davidson SM, Duchen MR. Endothelial mitochondria: contributing to vascular function and disease. Circ Res. 2007 Apr 27;100(8):1128-41.
25.Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev. 2004;84(4):1381-478.
26.Caro CG, Fitz-Gerald JM, Schroter RC. Atheroma and arterial wall shear. Observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1971; 177: 109-159.
27.Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. Lab Invest. 2005;85(1):9-15.
28.Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. JAMA 1999; 282: 2035-2042.

29.Siasos G, Tousoulis D, Siasou Z, Stefanadis C, Papavassiliou AG. Shear stress, protein kinases and atherosclerosis. Curr Med Chem. 2007;14(14):1567-72.
30.Friedman MH. A biologically plausible model of thickening of arterial intima under shear. Arteriosclerosis. 1989 Jul-Aug;9(4):511-22.
31.Saphir O, Gore I. Evidence for an inflammatory basis of coronary arteriosclerosis in the young. Arch Pathol. 1950; 49: 418–426.
32.World CJ, Garin G, Berk B. Vascular shear stress and activation of inflammatory genes. Curr Atheroscler Rep. 2006 May;8(3):240-4.
33.Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. Arteriosclerosis. 1989;9(6):908-18.
34.Katsuda S, Kaji T. Atherosclerosis and extracellular matrix. J Atheroscler Thromb. 2003;10(5):267-74.
35.Oörni K, Pentikäinen MO, Ala-Korpela M, Kovanen PT. Aggregation, fusion, and vesicle formation of modified low density lipoprotein particles: molecular mechanisms and effects on matrix interactions. J Lipid Res. 2000 Nov;41(11):1703-14.
36.Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. Am J Cardiol 2002; 90:40L– 48L., Callow AD. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. Vascul Pharmacol 2002; 38:257 – 258.
37.Lijnen HR. Metalloproteinases in development and progression of vascular disease. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003;33(5-6):275-8.
38.Huo Y, Ley KF. Role of platelets in the development of atherosclerosis. Trends Cardiovasc Med. 2004;14:18–22.
39.Li N. Platelet-lymphocyte cross-talk. J Leukoc Biol. 2008 May;83(5):1069-78.
40.Rubio AR, Morales-Segura MA. Nitric oxide, an iceberg in cardiovascular physiology: far beyond vessel tone control. Arch Med Res. 2004 Jan-Feb;35(1):1-11.
41. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84,9265–9271.
42.De Gennaro Colonna V, Bianchi M, Pascale V, Ferrario P, Morelli F, Pascale W, Tomasoni L, Turiel M. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and a novel cardiovascular risk molecule. Med Sci Monit. 2009;15(4):91-101
43.Yang Z., Ming X.F. Recent Advances in Understanding Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. Clin Med Res. 2006; 4(1): 53–65.
44.Benditt EP. The origin of atherosclerosis: The monoclonal hypothesis, which holds that the proliferating cells of an atherosclerotic plaque all stem from one mutated cell, suggests new lines of research on the causes of coronary disease. Scientific American. 1977; 236: 74–85.
45.Loree HM, Tobias BJ, Gibson LJ, Kamm RD, Small DM, Lee RT. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. Arterioscler Thromb. 1994 Feb;14(2):230-4.
46.Beloussov LV, Kazakova NI, Luchinskaia NN, Novoselov VV. Studies in developmental cytomechanic. Int J Dev Biol. 1997;41(6):793-9.
47.Murohara T, Kugiyama K, Ohgushi M, Sugiyama S, Ohta Y, Yasue H. LPC in oxidized LDL elicits vasocontraction and inhibits endothelium- dependent relaxation. Am J Physiol. 1994;267:2441-9.
48.Lubrano V, Baldi S, Ferrannini E, L'Abbate A, Natali A. Role of thromboxane A2 receptor on the effects of oxidized LDL on microvascular endothelium nitric oxide, endothelin-1, and IL-6 production. Microcirculation. 2008;15(6):543-53.
49.Moat SJ, McDowell IF. Homocysteine and endothelial function in human studies. Semin Vasc Med. 2005 May;5(2):172-82.
50.Cerami C, Founds H, Nicholl I, Mitsuhashi T, Giordano D, Vanpatten S et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. Proc Natl Acad Sci USA. 1997;94:13915–13920.
51.Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. Am J Physiol Cell Physiol. 2001;280(4):C719-41.
52.Landmesser U, Drexler H. Endothelial function and hypertension. Curr Opin Cardiol. 2007 Jul;22(4):316-20.
53.Baynes JW, Thorpe SR. Glycoxidation and lipoxidation in atherogenesis. Free Radic Biol Med. 2000;28:1708–1716.
54.Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. Cardiovasc Res. 2004;63:582–592.

55.Meyers MR, Gokce N. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2007 Oct;14(5):365-9.
56.Xu, Q. Infections, heat shock proteins, and atherosclerosis. Current Opinion in Cardiology. 2003;18(4):245–252.
57.Okada T, Ayada K, Usui S et al. Antibodies against heat shock protein 60 derived from Helicobacter pylori: diagnostic implications in cardiovascular disease. Journal of Autoimmunity. 2007;29(2-3):106–11.
58.Belland RJ, Ouellette SP, Gieffers J, Byrne GI. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. Cellular Microbiology. 2004;6(2):117–127.
59.Nakano K, Inaba H, Nomura R et al. Detection of cariogenic Streptococcus mutans in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens. Journal of Clinical Microbiology. 2006;44(9):3313–3317.
60.Ludewig B, Krebs P, Scandella E. Immunopathogenesis of atherosclerosis. Journal of Leukocyte Biology. 2004;76(2):300–306.
61.Milioti N, Bermudez-Fajardo A, Penichet ML, Oviedo-Orta E Clin Dev Immunol. 2008;2008:723539 Antigen-induced immunomodulation in the pathogenesis of atherosclerosis
62.Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P. Chambless, LE; Graham, DY. Helicobacter pylori seropositivity and coronary heart disease incidence. Circulation. 1998;98(9):845–850.
63.Yan, Z-Q; Hansson, GK. Innate immunity, macrophage activation, and atherosclerosis. Immunological Reviews. 2007;219(1):187–203.
64.Seal JB, Gewertz BL. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury. Ann Vasc Surg. 2005 Jul;19(4):572-84.
65.Gladwin MT.Role of the red blood cell in nitric oxide homeostasis and hypoxic vasodilation. Adv Exp Med Biol. 2006;588:189-205.
66.Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. Curr Atheroscler Rep. 2005;7(5):389-95
67.Allen S, Khan S, Tam S, Koschinsky M, Taylor P, YacoubM. Expression of adhesion molecules by Lp(a): a potential novel mechanism for its atherogenicity. FASEB J. 1998, 12: 1765–1766.
68.Ross R, Fuster V: The pathogenesis of atherosclerosis: in Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds): Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia - New York. Lippincott-Raven, 1996;1:441–462.
69.Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RB et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histologic classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association, Circulation 1995;,92: 1355–1374.
70.Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. J Am Coll Cardiol. 2005;46(6):937-54.
71.Shashkin, P; Dragulev, B; Ley, K. Macrophage differentiation to foam cells. Current Pharmaceutical Design. 2005;11(23):3061–3072.
72.Choudhury RP, Lee JM, Greaves DR. Mechanisms of disease: macrophage-derived foam cells emerging as therapeutic targets in atherosclerosis. Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine. 2005;2(6):309–315.
73.Bauriedel G, Hutter R, Welsch U, Bach R, Sievert H, Luderitz B. The role of smooth muscle cell death in advanced coronary primary lesions: implications for plaque instability. Cardiovasc Res. 1999; 41: 480–488.
74.Kaplan M, Aviram M. Retention of oxidized LDL by extracellular matrix proteoglycans leads to its uptake by macrophages: an alternative approach to study lipoproteins cellular uptake. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2001;21(3):386–393.
75.Lucas AD, Greaves DR. Atherosclerosis: role of chemokines and macrophages. Expert Reviews in Molecular Medicine. 2001;3(25):1–18.
76.McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, et al. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. JAMA. 1971;216:1185–7.
77.Libby P. Atheroma: More than mush. Lancet. 1996 9(S); 348: 4–7.
78.Martinet W, De Meyer G.R.Y. Autophagy in Atherosclerosis. Circul. Res. 2009;104:304.
79.Hoofnagle MH, Thomas JA, Wamhoff BR, Owens, GK. Origin of neointimal smooth muscle: we've come full circle. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2006;26(12):2579–2581.
80.Büchner K, Henn V, Gräfe M, de Boer OJ, Becker AE, Kroczek RA. CD40 ligand is selectively expressed on CD4+ T cells and platelets: implications for CD40-CD40L signalling in atherosclerosis. J Pathol. 2003;201(2):288-95.

81.Newby, AC. Matrix metalloproteinases regulate migration, proliferation, and death of vascular smooth muscle cells by degrading matrix and non-matrix substrates. Cardiovascular Research. 2006;69(3):614–624.
82.Shi Y, Pieniek M, Fard A, O'Brien J, Mannion JD, Zalewski A. Adventitial remodeling after coronary arterial injury. Circulation. 1996; 93: 340–348.
83.Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, Rumberger J, Stanford W, White R, Taubert K. Coronary artery calcification: Pathology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications: A statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation. 1996; 94: 1175–1192.
84.Johnson JL. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2007;5(2):265-82.
85.Galis ZS, Khatri JJ.Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly.Circ Res. 2002;90(3):251-62.
86.Muller JE, Tofler GH, Willich SN, Stone PH. Circadian variation of cardiovascular disease and sympathetic activity. J Cardiovasc Pharmacol. 1987;10 Suppl 2:S104-9; discussion S110-1.
87.Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. N Engl J Med. 2000; 342: 1792–1801.
88.Lupu F, Heim DA, Bachmann F, Hurni M, Kakkar VV, Kruithof EKO. Plasminogen activator expression in human atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995; 15: 1444–1455.]
89.Friedman M. The coronary thrombus: Its origin and fate. Hum Pathol. 1971; 2: 81–128.
90.van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das P: Site of intimal rupture of erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterised by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. Circulation 1994; 89: 36-44.
91.Fuster V. Lewis A. Conner Memorial Lecture: Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology. Circulation. 1994; 90: 2126–2146.
92.Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. N Engl J Med. 1994; 330: 1431–1438.
93.Kritchevsky D. Dietary protein, cholesterol and atherosclerosis: a review of the early history. J Nutr. 1995 Mar;125(3 Suppl):589S-593S.
94.Keys A, Aravanis C, Blackburn HW, Van Buchem FS, Buzina R, Djordjević BD, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Lekos D, Monti M, Puddu V, Taylor HL.Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. Acta Med Scand Suppl. 1966;460:1-392.
95.Daniels L. Diet and coronary heart disease: advice on a cardioprotective diet. Br J Community Nurs. 2002 Jul;7(7):346-50.
96.Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med. 2009;169(7):659-69.
97.Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, van Erp-Baart MA, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. Lancet. 2001;357(9258):746-751.
98.Keys AB, Aravanis C. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1980.
99.Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the Nurses' Health Study. Am J Epidemiol. 2005;161(7):672-679.
100.Sacks FM, Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. Am J Med. 2002;113 Suppl 9B:13S-24S.
101.Mozaffarian D. Effects of dietary fats versus carbohydrates on coronary heart disease: a review of the evidence. Curr Atheroscler Rep. 2005 Nov;7(6):435-45.
102.Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. American Heart Association Nutrition Committee . Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease Circulation. 2002;106(21):2747-2757.
103.He K, Song Y, Daviglus MLet al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. Circulation. 2004;109(22):2705-2711.
104.von Schacky C, Harris WS. . Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. Cardiovasc Res. 2007;73(2):310-315.

105.Kelly JH Jr, Sabaté J. Nuts and coronary heart disease: an epidemiological perspective. Br J Nutr. 2006;96 Suppl 2:S61-7.
106.Brand-Miller J, Dickinson S, Barclay A, Celermajer D. The glycemic index and cardiovascular disease risk. Curr Atheroscler Rep. 2007 Dec;9(6):479-85.
107.Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan W, et al. Soluble fiber intake at a dose approved by the U.S. Food and Drug Administration for a claim of health benefits: serum lipid risk factors for cardiovascular disease assessed in a randomized controlled crossover trial. Am J Clin Nutr.2002; 75:834 -839.
108.Champagne CM. Dietary interventions on blood pressure: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials. Nutr Rev. 2006 Feb;64(2 Pt 2):S53-6.
109.Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. J Nutr. 2006 Oct;136(10):2588-93.
110.Kiefer I, Prock P, Lawrence C, Wise J, Bieger W, Bayer P, Rathmanner T, Kunze M, Rieder A. Supplementation with mixed fruit and vegetable juice concentrates increased serum antioxidants and folate in healthy adults. J Am Coll Nutr. 2004;23:205–211
111.Flight I, Clifton P. Cereal grains and legumes in the prevention of coronary heart disease and stroke: a review of the literature. Eur J Clin Nutr. 2006;60(10):1145-59.
112.Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. JAMA. 2008 May 7;299(17):2027-36.
113.Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. Crit Rev Food Sci Nutr. 2005;45(4):287-306.
114. Emberson JR, Bennett DA. Effect of alcohol on risk of coronary heart disease and stroke: causality, bias, or a bit of both? Vasc Health Risk Manag. 2006;2(3):239-49.
115.Leaf A. Dietary prevention of coronary heart disease: the Lyon Diet Heart Study. Circulation. 1999;99(6):733-5.
116. Jacobs DR Jr, Steffen LM. Nutrients, foods and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy. Am J Clin Nutr 2003;78:508S-513S.
117.Jacobson HN, Stanton JL. Pattern analysis in nutrition. Clin Nutr 1986; 5:249 –53.
118.Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. Curr Opin Lipidol. 2002;13(1):3-9.
119.Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. J Nutr. 2001;131(11 Suppl):3065-73.
120.Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. J Am Diet Assoc. 2008;108:287 -331
121.Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willett WC. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. Am J Clin Nutr. 2000;72(4):912-921.
122.Howard BV, Van Horn L, Hsia J; et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA. 2006;295(6):655-666.
123.Fung TT, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hu FB. Dietary patterns and the risk of coronary heart disease in women. Arch Intern Med. 2001;161(15):1857-1862.
124.Huijbregts PP, Feskens EJ, Kromhout D. Dietary patterns and cardiovascular risk factors in elderly men: the Zutphen Elderly Study. Int J Epidemiol. 1995 Apr;24(2):313-20.
125.Martinez-Gonzalez MA, Sanchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? Eur J Epidemiol 2004;19: 9–13.
126.Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006 Jul 4;145(1):1-11.
127.Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D; et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE Project. JAMA. 2004;292(12):1433-1439.
128.Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. BMJ. 2008 Sep 11;337:a1344
129.Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med. 2003;348(26):2599-2608.

130.Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. J Am Coll Cardiol. 2004 Jul 7;44(1):152-8.
131.Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C. Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study.Nutrition. 2006 May;22(5):449-56.
132. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Polychronopoulos E, Chrysohoou C, Zampelas A, Trichopoulou A. Can a Mediterranean diet moderate the development and clinical progression of coronary heart disease? A systematic review. Med Sci Monit 2004;10: 193-198.
133.Kannel , Dawber Tr, Friedman GD, Glennon WE, Mcnamara PM. Risk factors in coronary heart disease. An evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease; the Framingham study. Ann intern med. 1964;61:888-99.
134.Executive summary of the third report of the National Cholesterol Educational Program Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA 2001; 285: 19: 2486-2497.
135.Franceschini G. Epidemiologic evidence for high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for coronary artery disease. Am J Cardiol. 2001;88:9N-13N.
136.Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. Am J Cardiol. 1996;77:1179–1184.
137.Wilson PWF, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. Arteriosclerosis 1988;8:737-741.
138.Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). Arch Intern Med. 2002; 162: 2597–2604
139.Schaefer EJ, McNamara JR, Shah PK, et al. Elevated remnant-like particle cholesterol and triglyceride levels in diabetic men and women in the Framingham Offspring Study. Diabetes Care. 2002; 25: 989–994.
140.Gran B. Major differences in cardiovascular risk indicators by educational status. Results from a population based screening program. Scand J Soc Med 1995 ;23:9-16.
141.Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Stefanadis C. Status and management of blood lipids in Greek adults and their relation to socio-demographic, lifestyle and dietary factors: the ATTICA Study. Blood lipids distribution in Greece. Atherosclerosis. 2004 Apr;173(2):353-61.
142.Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and Nutritional Examination Survey JAMA 2002;287:356.
143.Gotto AM Jr. Lipid and lipoprotein disorders. In: Pearson TA, Criqui MH, Luepker RV, Oberman A, Wilson M, eds. Primer in Preventive Cardiology. Dallas, Tex: American Heart Association; 1994: 107-129.
144.Ginsberg HN. Lipoprotein metabolism and its relationship to atherosclerosis. Med Clin North Am 1994;78:1-20.
145.Pelkman CL, Fishell VK, Maddox DH, Pearson TA, Mauger DT, Kris-Etherton PM. Effects of moderate-fat (from monounsaturated fat) and low-fat weight-loss diets on the serum lipid profile in overweight and obese men and women. Am J Clin Nutr. 2004 Feb;79(2):204-12.
146.Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. N Engl J Med. 1990;323:439–445.
147.Harman NL, Leeds AR, Griffin BA. Increased dietary cholesterol does not increase plasma low density lipoprotein when accompanied by an energy-restricted diet and weight loss. Eur J Nutr. 2008;47(6):287-93.
148.Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. Am J Clin Nutr. 1992;56:320–328.
149.Zhao, G., Etherton, T. D., Martin, K. R., West, S. G., Gillies, P. J. & Kris-Etherton, P. M. Dietary α-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. J. Nutr. 2004;134:2991-2997.
150. Queenan KM, Stewart ML, Smith KN, Thomas W, Fulcher RG, Slavin JL. Concentrated oat beta-glucan, a fermentable fiber, lowers serum cholesterol in hypercholesterolemic adults in a randomized controlled trial. Nutr J. 2007 Mar 26;6:6.
151.Banel DK, Hu FB. Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review. Am J Clin Nutr. 2009 Jul;90(1):56-63
152.Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins: a meta-analysis of 27 trials. Arterioscler Thromb 1992;12:911–9.

153.Frost G, Leeds A, Dore D, Madeiros S, Brading S, Dornhorst A. Glycemic index as a determinant of serum HDL-cholesterol concentration. Lancet 1999;353:1045–8.
154.Knopp RH, Walden CE, Retzlaff BM, et al. Long-term cholesterol-lowering effects of 4 fat-restricted diets in hypercholesterolemic and combined hyperlipidemic men. The Dietary Alternatives Study. JAMA 1997;278:1509–15.
155.Volek JS, Sharman MJ, Forsythe CE. Modification of lipoproteins by very low-carbohydrate diets. J Nutr. 2005;135:1339–1342.
156.Wood RJ, Volek JS, Liu Y, Shachter NS, Contois JH, Fernandez ML. Carbohydrate Restriction Alters Lipoprotein Metabolism by Modifying VLDL, LDL, and HDL Subfraction Distribution and Size in Overweight Men. J Nutr. 2006;136:384–389.
157.Tapsell LC, Gillen LJ, Patch CS, Batterham M, Owen A, Baré M, Kennedy M. Including walnuts in a low-fat/modified-fat diet improves HDL cholesterol-to-total cholesterol ratios in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004 Dec;27(12):2777-83.
158.Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride levels is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996;3:213-219.
159.Jenkins D, Wolever T, Kalmusky J, et al. Low-glycemic index diet in hyperlipidemia: use of traditional starchy foods. Am J Clin Nutr 1987;46:66–71.
160.Jonkers IJ, Mohrschadt MF, Westendorp RG, Van der Laarse A, Smelt AH Severe hypertrigliceridemia with insulin resistance is associated with systemic inflammation: reversal with bezafibrate therapy in a randomised controlled trial. Am J Med 2002;112:275–280.
161.Joint National Committee. The seventh report of the Joint National Committee on detection, evaluation ad treatment of high blood pressure (JNC-7 express). JAMA 2003; 289: 2560.
162.Mohteshamzadeh M, Wilkinson R, Thomas SH. Insulin resistance in men with treated hypertension at increased risk for cardiovascular disease: results of a 3-year study. Am J Hypertens. 2005 Apr;18:452-6.
163.Houston MC, Basile J, Bestermann WH, Egan B, Lackland D, Hawkins RG, Moore MA, Reed J, Rogers P, Wise D, Ferrario CM. Addressing the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in the southeastern United States. Am J Med Sci. 2005 Jun;329(6):276-91.
164.Thomas F, Bean K, Pannier B, Oppert JM, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in overweight subjects: the key role of associated risk factors. Hypertension 2005; 46(4): 654-9.
165.Whelton PK, He J, Culter JA et al. Effect of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. JAMA 1997; 277:1624.
166.Camargo CA, Hennekens CH, Gaziano JM, et al. Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians. Arch Intern Med. 1997; 157: 79–85
167.Martinez-Gonzalez MA. The SUN cohort study (Seguimiento University of Navarra). Public Health Nutr. 2006 Feb;9(1A):127-31.
168.Taubert D, Berkels R, Roesen R, Klaus W. Chocolate and blood pressure in the elderly individulas with isolatedsystolic hypertension JAMA 2003; 290:1029.
169.Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure: DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1997;336:1117–1124
170.Lin PH, Appel LJ, Funk K, Craddick S, Chen C, Elmer P, McBurnie MA, Champagne C. The PREMIER intervention helps participants follow the Dietary Approaches to Stop Hypertension dietary pattern and the current Dietary Reference Intakes recommendations. J Am Diet Assoc. 2007 Sep;107(9):1541-51.
171.Panagiotakos DB, Pitsavos H, Chrysohoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, Toutouzas PK. Status and Management of Hypertension, in Greece; the role of the adoption of Mediterranean Diet: the ATTICA study. J Hypertens 2003;21:1483-1489.
172.Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, et al. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Am J Clin Nutr 2004; 80(4):1012-8.
173.Black HR, Smoking and cardiovascular disease. In: Laragh LH and Brenner HM, Editors, Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management (2nd edition.), Raven Press Ltd., New York, NY, 1995, 2621–2647.
174.WHO. Smoking. [www.who.int/topics/smoking/en]
175.Hammond E.C, Horn D. Smoking and death rates: Report on forty-four months of follow-up of 187,783 men. II. Death rates by cause. JAMA 1958;166:1294-1308.

176.Doll R., Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. BMJ 1976;12:1525–1536.
177.Willett WC, Green A, Stampfer MJ et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. N Engl J Med 1987;317:1303–1309.
178.Jonas M.A., Oates J.A., Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals: American Heart Association. Circulation 1992; 82:1664–1669.
179.Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. J Epidemiol Community Health. 2002;56(9):702-6.
180.Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of second-hand smoke help explain the benefits of smoke-free legislation on heart disease burden. J Cardiovasc Nurs. 2006;21(6):457-62.
181.Kritz H, Schmid P, Sinzinger H. Passive smoking and cardiovascular risk. Arch Intern Med. 1995 Oct 9;155(18):1942-8.
182.He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease--a meta-analysis of epidemiologic studies. N Engl J Med. 1999;340(12):920-6.
183.Janson C, Chinn S, Jarvis D, Zock JP, Torén K, Burney P; European Community Respiratory Health Survey. Effect of passive smoking on respiratory symptoms, bronchial responsiveness, lung function, and total serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey: a cross-sectional study. Lancet. 2001 Dec 22-29;358(9299):2103-9.
184.Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Skoumas J, Tzioumis K, Stefanadis C, Toutouzas P. Association between exposure to environmental tobacco smoke and the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. Tob Control. 2002;11(3):220-5.
185.Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA. 2003;290(1):86-97.
186.World Health Organization; Diabetes mellitus Fact Sheet No 138, revised April 2002
187.Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183–1197.
188.American Diabetes Association diagnostic criteria. Diabetes Care 2006; 29:S43-S48.
189.Petersen JL, McGuire DK. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose--a review of diagnosis, clinical implications and management. Diab Vasc Dis Res. 2005;2:9-15.Available from: http://www.diabetes.org/nutrition –and -recipes/ nutrition/ foodpyramid.jsp
190.Mannucci E, Bardini G, Rotella CM. Effect of lower diagnostic thresholds on estimates of prevalence of impaired fasting glucose (IFG). Diabet Med 2005; 22:353-4.
191.Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet 2005;365:1333-1346.
192.Erdmann E. Diabetes and cardiovascular risk markers. Curr Med Res Opin 2005;21:S21-8.
193.Pickup JC, Crook MA Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? Diabetologia 1998; 41:1241–1248
194.Koh-Banerjee P, Wang Y, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB. Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men. Am J Epidemiol. 2004;159:1150–1159.
195.Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Inflammation, dyslipidaemia, diabetes and PPars: pharmacological interest of dual PPARalpha and PPARgamma agonists. Int J Clin Pract Suppl. 2004;143:22-9.
196.Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. Diabetes Care 2004;27:2067-73
197.Nield L, Summerbell CD, Hooper L, Whittaker V, Moore H.Dietary advice for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults.Cochrane Database Syst Rev. 2008;(3):CD005102.
198.Liu S. Intake of refined carbohydrates and whole grain foods in relation to risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. J Am Coll Nutr 2002;21(4): 298-306.
199.Rodriguez-Villar C, Manzanares JM, Casals E, Perez-Heras A, Zambon D, Gomis R, Ros E. High-monounsaturated fat, olive oil-rich diet has effects similar to a high-carbohydrate diet on fasting and postprandial state and metabolic profiles of patients with type 2 diabetes. Metabolism 2000 ;49:1511-7.
200.Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1998; 67:577S-582S.

201.Nettleton JA, Katz R. n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. J Am Diet Assoc 2005;105:428-40.
202.Holness MJ, Greenwood GK, Smith ND, Sugden MC. Diabetogenic impact of long-chain omega-3 fatty acids on pancreatic beta-cell function and the regulation of endogenous glucose production. Endocrinology 2003; 144:3958-68.
203.Peppa M, Goldberg T, Cai W, Rayfield E, Vlassara H. Glycotoxins: a missing link in the "relationship of dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men". Diabetes Care 2002;25:1898-9.
204.Hong Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women: the women's health study. Diabetes Care 2004; 27:2108-15.
205.Vlassara H, Striker G.Glycotoxins in the diet promote diabetes and diabetic complications. Curr Diab Rep. 2007;7(3):235-41.
206.Schulze MB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Processed meat intake and incidence of Type 2 diabetes in younger and middle-aged women. Diabetologia 2003; 46:1465-73.
207.Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. Arch Intern Med 2005; 165:997-1003.
208.Nilsson M, Stenberg M, Frid AH, Holst JJ, Bjorck IM. Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactose-equivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins. Am J Clin Nutr 2004; 80:1246-53.
209.Liu S, Serdula M, Janket SJ, Cook NR, Sesso HD, Willett WC, Manson JE, Buring JE. A prospective study of fruit and vegetable intake and the risk of type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2004;27:2993-6.
210.Anderson JW, Randles KM, Kendall CW, Jenkins DJ. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. J Am Coll Nutr 2004; 23(1):5-17.
211.Parker B, Noakes M, Luscombe N, et al. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:425-430.
212.Steyn NP, Mann J, Bennett PH, Temple N, Zimmet P, Tuomilehto J, Lindstrom J, Louheranta A. Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. Public Health Nutr 2004;7:147-65
213.Montonen J, Jarvinen R, Heliovaara M, Reunanen A, Aromaa A, Knekt P. Food consumption and the incidence of type II diabetes mellitus. Eur J Clin Nutr 2005;59:441-8.
214.American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. Diabetes Care 2000; 23(suppl):S43–6.
215.Biesalski HK. Diabetes preventive components in the Mediterranean diet. Eur J Nutr 2004; 43:I26-I30.
216.Schröder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. J Nutr Biochem. 2007 Mar;18(3):149-60.
217.Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C.The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTICA study.Diabet Med. 2005 Nov;22(11):1581-8.
218.World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a World Health Organization Consultation. presented at the World Health Organization. Geneva, Switzerland, (June 3-5, 1997)
219.Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. Circulation 1998;97:2099-2100
220.IOTF 2004. Obesity in Europe: The Case for Action: [2002 www.iotf.org/media/euobesity.pdf]
221.Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Risvas G, Kontogianni MD, Zampelas A, Stefanadis C. Epidemiology of overweight and obesity in a Greek adult population: the ATTICA Study. Obes Res. 2004;12(12):1914-20.
222.Thomas F, Bean K, Pannier B, Oppert JM, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in overweight subjects: the key role of associated risk factors. Hypertension 2005; 46(4): 654-9
223.Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med. 2002;162(16):1867-72.
224.Haslam DW, James WP. Obesity. Lancet 2005;366 (9492): 1197-209.
225.Dobbelsteyn C, Joffres M, MacLean D, Flowerdew G, and the Canadian Heart Health Surveys Resaerch Group. A comparative evaluation of waist circumference, waist to hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors: The Canadian Heart Health Surveys. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25(5):652-61.

226.Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. Am J Clin Nutr. 2002;76:743–749.
227.Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atheroslcerosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005;288:H2031–2041.
228.Due A, Toubro S, Stender S, Skov AR, Astrup A. The effect of diets high in protein or carbohydrate on inflammatory markers in overweight subjects. Diabetes Obes Metab. 2005;7:223–229.
229.Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA 1999;282:1523-1529
230.Volek J, Sharman M, Gomez A, Judelson D, Rubin M, Watson G, Sokmen B, Silvestre R, French D, Kraemer W. Comparison of energy-restricted very low-carbohydrate and low-fat diets on weight loss and body composition in overweight men and women. Nutr Metab (Lond). 2004;1:13.
231.Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams T, Williams M, Gracely EJ, Stern L. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. N Engl J Med. 2003;348:2074–2081.
232.Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. N Engl J Med. 2003;348:2082–2090.
233.Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C. Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study. Nutrition 2006;22(5):449-56.
234.Buckland G, Bach A, Serra-Majem L.Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. Obes Rev. 2008;9(6):582-93.
235.Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol. 2009;53(21):1925-32.
236.Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? Diabetes Metab. 2004;30(6):569-72.
237.Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. J Appl Physiol. 2005 Sep;99(3):1193-204
238.Gill JM, Malkova D.Physical activity, fitness and cardiovascular disease risk in adults: interactions with insulin resistance and obesity.Clin Sci (Lond). 2006 Apr;110(4):409-25.
239.Wilcox S, Parra-Medina D, Thompson-Robinson M, Will J.Nutrition and physical activity interventions to reduce cardiovascular disease risk in health care settings: a quantitative review with a focus on women. Nutr Rev. 2001 Jul;59(7):197-214
240.von Känel R.Psychological distress and cardiovascular risk: what are the links? J Am Coll Cardiol. 2008;52(25):2163-5
241.Hamer M, Molloy GJ, Stamatakis E.Psychological distress as a risk factor for cardiovascular events: pathophysiological and behavioral mechanisms. J Am Coll Cardiol. 2008;52(25):2156-62.
242. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Papageorgiou C, Tsetsekou E, Soldatos C, Stefanadis C. Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among healthy adults: the ATTICA study. Atherosclerosis. 2006;185(2):320-6.
243.Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2007;22(7):613-26.
244.Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. Eur Heart J. 2006;27(23):2763-74.
245.Severus WE. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on depression. Herz. 2006;31 Suppl 3:69-74.
246.Yannakoulia M, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Tsetsekou E, Fappa E, Papageorgiou C, Stefanadis C. Eating habits in relations to anxiety symptoms among apparently healthy adults. A pattern analysis from the ATTICA Study. Appetite. 2008;51(3):519-25.
247.Ridker PM, Morrow DA. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. Cardiol Clin. 2003;21:315–325.
248.Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. Circulation. 1999;100:1148–1150
249. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. J Intern Med. 2008;264(4):295-314

250.Montecucco F, Mach F. New evidences for C-reactive protein (CRP) deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor. Clin Interv Aging. 2008;3(2):341-9.
251.Kofler S, Nickel T, Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. Clin Sci (Lond). 2005;108:205–213.
252.Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:911–919.
253.Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? Atherosclerosis. 2000;148:209–214.
254.Fraser A, May M, Lowe G, Rumley A, Smith GD, Ebrahim S, Lawlor DA. Interleukin-6 and incident coronary heart disease: results from the British Women's Heart and Health Study Atherosclerosis. 2009;202(2):567-72.
255.O'brien KD, Brehm BJ, Seeley RJ, Bean J, Wener MH, Daniels S, D'Alessio DA. Diet-induced weight loss is associated with decreases in plasma serum amyloid a and C-reactive protein independent of dietary macronutrient composition in obese subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:2244–2249.
256.Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1121–7.
257.Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107:363–369.
258.Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. Circulation 1999; 99:237–42.
259.Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med 2000;342:836–43.
Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. BMJ 1996;312:1061–5.
260.Wexler DJ, Hu FB, Manson JE, Rifai N, Meigs JB. Mediating effects of inflammatory biomarkers on insulin resistance associated with obesity. Obes Res. 2005 Oct;13(10):1772-83.
261.Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. Circulation. 2000; 101: 2149–2153.
262.Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. Diabetes Care 1999;22:1971–7.
263.Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. JAMA 1999;282:2131–5.
264.Hak AE, Stehouwer CD, Bots ML, et al. Associations of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1986–91.
265.Grundy, S. M. (2003) Inflammation, metabolic syndrome, and diet responsiveness. Circulation 108:126-128
266. Lee WY, Park JS, Noh SY, Rhee EJ, Sung KC, Kim BS, Kang JH, Kim SW, Lee MH, Park JR. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report. Int J Cardiol. 2004;97(1):101-6.
267.Pischon T, Hu FB, Rexrode KM, Girman CJ, Manson JE, Rimm EB. Inflammation, the metabolic syndrome, and risk of coronary heart disease in women and men. Atherosclerosis. 2008;197(1):392-9.
268.Pradhan, AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, Wallace RB, Jackson R D, Pettinger MB. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. . Am. Med. Assoc. 2002 288:980-987.
269.McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-rective protein. Circulation 2002; 106:2908-2913.
270.Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997;336:973–9.
271.Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA. 2001; 286: 64–70.

272.Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, Polak JF, Tracy RP. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. Circulation. 2005;112(1):25-31.
273.Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. Ann Intern Med. 2006;145(1):21-9.
274.Shah T, Casas JP, Cooper JA, Tzoulaki I, Sofat R, McCormack V, Smeeth L, Deanfield JE, Lowe GD, Rumley A, Fowkes FG, Humphries SE, Hingorani AD. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. Int J Epidemiol. 2009;38(1):217-31.
275.Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and Nutritional Examination Survey JAMA 2002;287:356.
276.Smith SC Jr, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Fadl YY, Koenig W, Libby P, Lipshultz SE, Mensah GA, Ridker PM, Rosenson R. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the clinical practice discussion group. 2004;110:e550-3.
277.Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003;111:1805–1812
278.Salas-Salvadó J, Casas-Agustench P, Murphy MM, López-Uriarte P, Bulló M. The effect of nuts on inflammation. Asia Pac J Clin Nutr. 2008;17 Suppl 1:333-6.
279.Baer, D. J., Judd, J. T., Clevidence, B. A. & Tracy, R. P. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized crossover study. Am. J. Clin. Nutr. 2004;79:969-973.
280.Madsen, T., Skou, H. A., Hansen, V. E., Fog, L., Christensen, J. H., Toft, E. & Schmidt, E. B. C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. Am. J. Cardiol.2001; 88:1139-1142.
281.Scheurig AC, Thorand B, Fischer B, Heier M, Koenig W. Association between the intake of vitamins and trace elements from supplements and C-reactive protein: results of the MONICA/KORA Augsburg study. Eur J Clin Nutr. 2008;62(1):127-37.
282.Jenkins, D. J., Kendall, C. W., Marchie, A., Faulkner, D. A., Wong, J. M., de Souza, R., Emam, A., Parker, T. L. & Vidgen, E., et al Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. J. Am. Med. Assoc. 2003;290:502-510.
283.Gaziano JM, Gaziano TA, Glynn RJ, et al. Light-to-moderate alcohol consumption and mortality in the Physicians' Health Study enrollment cohort. J Am Coll Cardiol. 2000; 35: 96–105
284. Ma Y, Hébert JR, Li W, Bertone-Johnson ER, Olendzki B, Pagoto SL, Tinker L, Rosal MC, Ockene IS, Ockene JK, Griffith JA, Liu S. Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. Nutrition. 2008 Oct;24(10):941-9.
285.Erlinger TP, Miller ER 3rd, Charleston J, Appel LJ. Inflammation modifies the effects of a reduced-fat low-cholesterol diet on lipids: results from the DASH-sodium trial. Circulation. 2003 Jul 15;108(2):150-4.
286.Jenkins, D. J., Kendall, C. W., Connelly, P. W., Jackson, C. J., Parker, T., Faulkner, D. & Vidgen, E. Effects of high- and low-isoflavone (phytoestrogen) soy foods on inflammatory biomarkers and proinflammatory cytokines in middle-aged men and women. Metabolism 2002: 51:919-924.
287.Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. JAMA 2004;292:1440–1446.
288.Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. J Am Coll Cardiol 2004;44:152-8.
289.Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595–607.
290.Fontbonne A. Insulin-resistance syndrome and cardiovascular complications of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Metab. 1996;22(5):305-13
291.Pirro M, Mauriège P, Tchernof A, Cantin B, Dagenais GR, Després JP, Lamarche B. Plasma free fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Québec Cardiovascular Study. Atherosclerosis. 2002;160(2):377-84.
292.Himsworth H. The dietetic factor determining the glucose tolerance and sensitivity of normal men. Clin Sci 1935; 2:68-94.
293.Laasko M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? Am J Epidemol 1993; 137: 959-965.

294.Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and [beta]-cell function from fasting glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412-419.
295.Chen H, Sullivan G, Yue LQ, Katz A, Quon MJ: QUICKI is a useful index of insulin sensitivity in subjects with hypertension. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003;284:E804 –E812.
296.Albareda M, Rodriguez-Espinoza J, Murugo M, de Leiva A, Cocoy R. Assessment of insulin sensitivity and beta cell function from measurements in the fastng state and during oral glucose tolerance. Diabetologia 2000; 43: 11507-1511.
297.DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physio 1979;l237 :E214 –E223.
298.Straczkowski M, Stepien A, Kowalska I, Kinalska I. Comparison of simple indices of insulin sensitivity using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. Med Sci Monit. 2004;10(8):CR480-4.
299.Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, Quon MJ, Baron AD: Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. J Clin Endocrinol Metab 2001;86 :5457 –5464.
300.Liu S. Insulin resistance, hyperglycemia and risk of major chronic diseases—a dietary perspective. J Aust Nutr Soc 1998;22:140–50.
301.Bonadonna RC, Groop L, Kraemer N, Ferrannini E, Del Prato S, DeFronzo RA, obesity and insulin rsistance in humans: a dose response study. Metabolism 1990;39-452-459.
302.Mohteshamzadeh M, Wilkinson R, Thomas SH. Insulin resistance in men with treated hypertension at increased risk for cardiovascular disease: results of a 3-year study. Am J Hypertens. 2005;18(4):452-6.
303.Yki-Jarvinen H, Westerbacka J. The fatty liver and insulin resistance. Curr Mol Med 2005;5(3):287-295.
304.Fernández-Real JM. Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. Diabetologia 1999;42:1367–1374.
305.Marx N, Duez H, Frucahrt JC, Staels B. Peroxime proliferators activated receptors and atherogenesis. Regulators of gene expression in vascular cells. Circulation research 2004
306.O'Riordain MG, Ross JA, Fearon KC, et al. Insulin and counterregulatory hormones influence acute-phase protein production in human hepatocytes. Am J Physiol 1995;269:E323–30
307.Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. Diabetes 1997;46(suppl):S9–13.
308.Luyckx FH, Lefebvre PJ, Scheen AJ.Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. Diabetes Metab. 2000;26(2):98-106.
309.Ritchie Sa, Ewart MA, Perry CG, Connell JM, Salt IP, The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function. Clin Sci 2004;107(6):519-532.
310.Stocker CJ, Arch JR, Cawthorne MA. Fetal origins of insulin resistance and obesity. Proc Nutr Soc 2005;64(2):143-151.
311.Misra A.Impact of ethnicity on body fat patterning in Asian Indians and blacks: relation with insulin resistance. Nutrition. 2003 Sep;19(9):815-6.
312.Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Karter AJ, Haffner SM, Rewers MJ, Saad M, Bergman RN. Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. JAMA. 1998 Mar 4;279(9):669-74.
313.Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of free fatty acids in glucose production and utilisation in man. J Clin Invest 1983; 72: 1737-1747.
314.Cornier MA, Donahoo WT, Pereira R, Guervich I, Westergren R, Enerback S, Eckel PJ,Goalston ML, Hill JO, Eckel, RH, Draznin B. Insulin sensitivity determines the effectiveness of dietary macronutrients composition on weight loss in obese women. Obes res 2005;13:703-709.
315.Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz JE,. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake and the risk for coronary heart diseas in US women. Am J CLIn Nutr 2000; 71: 1455-1461.
316.Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG, Leiter LA, Maheux P, Rabasa-Lhoret R, Rodger NW, Ryan EA. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. Am J Clin Nutr. 2008;87(1):114-25.

317. Qi L, Hu FB. Dietary glycemic load, whole grains, and systemic inflammation in diabetes: the epidemiological evidence. Curr Opin Lipidol. 2007 Feb;18(1):3-8.
318.Kelly S, Frost G, Whittaker V, Summerbell C. Low glycaemic index diets for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD004467.
319.McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PWF, Jacques PF. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome, in the Framingham Offspring cohort. Diabetes Care 2004; 27: 538-546.
320.Lau C, Faerch K, Glumer CH et al. Dietary glycemic index, glycemic load, fiber, simple sugars and insulin resistance. Thε Inter99study. Diabetes Care 2005; 28:1398-1403
321.Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, et al.Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange.Am J Clin Nutr 1981; 34: 362-366.
322.Neuhauser ML, Tinker LF, Thomson C, Caan B, Horn LV, Snetselaar L, Parker LM, Patterson RE, Robinson o Brien R, Beresford SA, Shinkany JM. Development of a glycamic index database for food frequency questionnaires used in epidemiologic studies. J Nutr 2006; 136(6): 1601-1609.
323. Vessby B, Unsitupa M, Hermansen K, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. Diabetologia 2001;44:312-9.
324.Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sánchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, Escribano A, Moyano MJ, Peréz-Martinez P, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F. A MUFA-rich diet improves posprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. J Am Coll Nutr. 2007 Oct;26(5):434-44.
325. Song Y, Manson JE,Buring JE, Liu S. Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2004 ; 27: 59-65.
326. Villegas R, Salim A, Flynn A, Perry IJ. Prudent diet and the risk of insulin resistance. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004:14: 334-43
327.Soriguer F, Esteva I, Rojo-Martinez G, et al. Oleic acid from cooking oils is associated with lower insulin resistance in the general population (Pizarra study). Eur J Endocrinol 2004;150:33-9.
328.Thanopoulou A, Karamanos B, Angelico F, Assaad-Khalil S, Djordjevic P, Katsilambros N, Migdalis I, Mrabet M, Petkova M, Roussi D, Tenconi MT, Archimandritis A. Epidemiological evidence for the non-random clustering of the components of the metabolic syndrome: multicentre study of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes. Eur J Clin Nutr. 2006 Dec;60(12):1376-83.
329.Jarrett RJ. The metabolic syndrome. Lancet 2005;366:1922.
330.Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005;112(17):2735-52.
331.Executive summary of the third report of the National Cholesterol Educational Program Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. JAMA 2001; 285: 19: 2486-2497.
332.Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. Lancet. 2005; 366(9491):1059-6.
333.Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Lowered criterion for normal fasting plasma glucose: impact on the detection of impaired glucose tolerance and metabolic syndrome. Arch Med Res. 2006;37:140-4.
334.Shirai K. Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease. Curr Med Res Opin 2004;20:295-304.
335.Shankar SS, Steinberg HO. FFAs: Do they play a role in vascular disease in the insulin resistance sydrome? Curr Diab Rep 2005;5(1):30-35.
336.Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N: Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. Diabetes 2001; 50 :1844 –1850.
337.Esposito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation: association or causation? Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004;14:228–232.
338.Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW,
339.Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2003; 108 :414 –419.

340.Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation. 2004;109:42–46
341.Clore JN, Stillman JS, Li J, o Keefe SJD, Levy JR. Differential effect of saturated and polynsaturated fatty acids on glucose metabolism in humans. Am J Physiol Endocrinol Metabb 2004;287:E358-365.
342.Volek JS, Feinman RD. Carbohydrate restriction improves the features of Metabolic Syndrome. Metabolic Syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction. Nutr Metab (Lond). 2005;2:31
343.Jenkins DJ, Wolever TM, Collier GR, et al. Metabolic effects of a low-glycemic-index diet. Am J Clin Nutr 1987;46:968–75.
344.Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. JAMA 1997;277:472–7.
345.Lawlor DA, Ebrahim S, Timpson N, Davey Smith G. Avoiding milk is associated with a reduced risk of insulin resistance and the metabolic syndrome: findings from the British Women's Heart and Health Study. Diabet Med 2005;22:808-11
346.Katcher HI, Legro RS, Kunselman AR, Gillies PJ, Demers LM, Bagshaw DM, Kris-Etherton PM.The effects of a whole grain-enriched hypocaloric diet on cardiovascular disease risk factors in men and women with metabolic syndrome. Am J Clin Nutr. 2008;87(1):79-90.
347.Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmaillzadeh A, Padyab M, Hu FB, Willett WC.Soy inclusion in the diet improves features of the metabolic syndrome: a randomized crossover study in postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 2007;85(3):735-41.
348. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, Skoumas J, Tousoulis D, Toutouza M, Belegrinnos D, Toutouzas PK, Stefanadis C. The impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. Am Heart J 2003; 147:106-112.
349.Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Mediterranean diet and the metabolic syndrome. Mol Nutr Food Res. 2007 Oct;51(10):1268-74
350.Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Arós F, Flores G, Lapetra J, Lamuela-Raventós R, Ruiz-Gutiérrez V, Bulló M, Basora J, Covas MI; PREDIMED Study Investigators. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. Arch Intern Med. 2008;168(22):2449-58.
351.Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M: Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. Hepatology2003;37:917 –923.
352.Clark JM, Diehl AM: Nonalcoholic fatty liver disease: an underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. J Am Med Assoc 2003;289:3000 –3004
353.Zamin JI, de Mattos AA, Perin C, Ramos GZ. The importance of AST / ALT rate in nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. Arq Gastroenterol. 2002; 39:22-6.
354.Clark JM, Brancati FL, Diehl AM: The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. Am J Gastroenterol 2003;98:960 –967.
355.Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2007 Apr;191(2):235-40.
356.Liangpunsakul S, Chalasani N: Unexplained elevations in alanine aminotransferase in individuals with the metabolic syndrome: results from the third National Health and Nutrition Survey (NHANES III). Am J Med Sci 2005; 329:111 –116.
357.Lin YC, LO HM., Chen JD. Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease. World J Gastrenterol 2005; 11:4838-42.
358.Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Hepatic enzymes, the metabolic syndrome and the risk of type 2 diabetes in older men. Diabetes Care 2005;28:2913-8.
359.Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, Blomhoff R, Jacobs DR Jr: Gamma-glutamyltransferase and diabetes-a 4 year follow-up study. Diabetologia 2003;46 :359 –364.
360.Nakanishi N, Nishina K, Li W, Sato M, Suzuki K, Tatara K: Serum gamma-glutamyltransferase and development of impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. J Intern Med 2003;254 :287 –295.
361.Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, Ponti V, Pagano G, Ferrannini E, Rizzetto M: Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. Diabetologia 2005;48 :634 –642.

362.Thamer C, Tschritter O, Haap M, Shirkavand F, Machann J, Fritsche A, Schick F, Haring H, Stumvoll M. Elevated serum GGT concentrations predict reduced insulin sensitivity and increased intrahepatic lipids. Horm Metab Res. 2005 Apr;37:246-51.
363.Koruk M, Savas MC, Yilmaz O, Taysi S, Karakok M, Gundogdu C, Yilmaz A.Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Clin Gastroenterol. 2003 Aug;37:177-82.
364.Lee DH, Jacobs DR Jr, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, Steffes M: Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. Clin Chem 2003; 49 :1358 –1366.
365. Yamada J, Tomiyama H, Yambe M, Koji Y, Motobe K, Shiina K, Yamamoto Y, Yamashina A. Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome. Atherosclerosis. 2006;189(1):198-205.
366.Targher G, Bertolini L, Scala L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Non alcoholic hepatic steatosis and its relation to incresed plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non diabetic men. Role of visceral tissue. Diabet Med 2005;22:1354-8.
367.Kerner A, Avizohar O, Sella R et al.Association between elevated enzymes and C-reactive protein: possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2005;25:193-7.
368.Abrams G, Kunde S, Lazenby A, Clements R. Portal fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects: aspectrumm of non alcoholic fatty liver disease. Hepatlogy 2004;40:475-483.
369.Willner IR, Waters B, Patil SR, Reuben A, Morelli J, Riely CA.Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis:insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. Am J Gastrenterol 2001;96:2957-61.
370.Marchesini G, Forlani G, Bugianesi E.Is liver disease a threat to patients with metabolic disorders? Ann Med. 2005;37:333-46.
371.den Boer M, Voshol PJ, Kuipers F, Havekes LM, Romijn JA. Hepatic steatosis: a mediator of the metabolic syndrome. Lessons from animal models. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Apr;24:644-9.
372.Mulhall BP, Ong JP, Younossi ZM: Non-alcoholic fatty liver disease: an overview. J Gastroenterol Hepatol 2002;17 :1136 –1143
373. Huang W, Dedousis N, O'Doherty RM.Hepatic steatosis and plasma dyslipidemia induced by a high-sucrose diet are corrected by an acute leptin infusion. J Appl Physiol. 2007 Jun;102(6):2260-5.
374.Musso G, Gambino R, Durazzo M, Biroli G, Carello M, Faga E, Pacini G, De Michieli F Rabbione L, Premoli A, Cassader M, Pagano G. Adipokines in NASH: postprandial lipid metabolism as a link between adiponectin and liver disease. Hepatology 2005; 42: 1175-83.
376.Kleiner DE, Hoofnagle JH: A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2004;39 :188 –196.
377.Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N: Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. Lancet 2001;358 :893 –894,2001
378.Gill HK, Wu GY. Non alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: effects of weight loss and a review of popular diets. Are low carbohydragte diets the answer? World J Gastrenterol 2006;12:345-353.
379.Hernandez R, Martinez-Lara E, Canuelo A, del Moral ML, Blanco S, Siles E, Jimenez A, Pedrosa JA, Peinado MA.Steatosis recovery after treatment with a balanced sunflower or olive oil-based diet: involvement of perisinusoidal stellate cells. World J Gastroenterol. 2005;11(47):7480-5.
380.Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. Am J Epidemiol 1995;142:288-94.
381.Ιπποκράτους Άπαντα Εκδόσεις Ζήτρος, 2003.
382.Ross GA, Seegmiller JE. Hyperuricemia and gout: classification, complications and management. N Engl J Med 1979;300:1459-68.
383.Myers AR, Epstein FH, Dodge HJ, Mikkelsen WM. The relationship of serum uric acid to risk factors in coronary heart disease. Am J Med 1968;45:520-8.
384.Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999;131:7-13. Puig JG, Ruilope LM. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. J Hypertens 1999;17:869-72.

385.Tinahones JF, Perez-Lindon G, C-Soriguer FJ, Pareja A, Sanchez-Guijo P, Collantes E. Dietary alterations in plasma very low density lipoprotein levels modify renal excretion of urates in hyperuricemic-hypertriglyceridemic patients. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1188-91.
386.Lonardo A, Loria P, Leonardi F, Borsatti A, Neri P, Pulvirenti M, Verrone AM, Bagni A, Bertolotti M, Ganazzi D, Carulli N; POLI.ST.E.N.A. Study Group. Policentrica Steatosi Epatica Non Alcolica. Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. A case-control study.Dig Liver Dis. 2002 Mar;34:204-11.
387.Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F, Burnier M. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. BMC Public Health 2004;4:9-..
388.Istok R, Kovalancik M, Rovensky J. Total plasma homocysteine in patients with gout. J Rheumatol 1999;26:2068-9.
389.Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Pedersen O. Analysis of the relationship between fasting serum uric acid and the insulin sensitivity index in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians.
Eur J Endocrinol. 1998;138:63-9.
390.Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatori V, Tosi F, Travia D, Zenti MG, Branzi P, Santi L, Muggeo M. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. Int J Obes Relat Metab Disord. 1996;20:975-80.
391.Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, Lee MH, Park JR, Kim H, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW, Ryu SH, Keum DG. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. Circ J. 2005;69(8):928-33
392.Muscelli E, Natali A, Bianchi S, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. Am J Hypertens 1996;9:746-52.
393.Ter Maaten JC, Voorburg A, Heine RJ, Ter Wee PM, Donker AJ, Gans RO. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. Clin Sci Lond 1997;92:51-8.
394.Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:25-9.
395.Nagahama K, Inoue T, Iseki K, Touma T, Kinjo K, Ohya Y, Takishita S. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. Hypertens Res 2004;27:835-41.
396.Alderman M, Aiyer KJ. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. Curr Med Res Opin. 2004 Mar;20(3):369-79.
397.Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation and vascular disease. Semin Nephrol 2005;25:39-42.
398.Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. J Am Soc Nephrol.2005;16:3553-62.
399.Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? Atherosclerosis 2000;148:131-9.
400.Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, Ouyang X, Feig DI, Block ER, Herrera-Acosta J, Patel JM, Johnson RJ. A causal role for uric acid iin fructose-induced metabolic syndrome. Am J Physiol Renal Physiol 2006 ; 290:F625-31.
401.Drum DE, Goldman PA, Jankowski CB. Elevation of serum uric acid as a clue to alcohol abuse. Arch Intern Med 1981;141:477-9.
402.Vandenberg MK, Moxley G, Breitbach SA, Roberts WN. Gout attacks in chronic alcoholics occur at lower serum urate levels than in nonalcoholics. J Rheumatol 1994;21:700-4.
403.Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2000 May 10;283(18):2404-10.
404.Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. N Engl J Med 1982;307:1598-602.
405.Gibson T, Rodgers AV, Simmonds HA, Toseland P. Beer drinking and its effect on uric acid. Br J Rheumatol 1984;23:203-9.
406.Nicholls A, Scott JT. Effect of weight-loss on plasma and urinary levels of uric acid. Lancet 1972;2:1223-4.

407.Johnson R. J., Rideout B. A. Uric Acid and Diet :Insights into the Epidemic of Cardiovascular Disease N Engl J Med 2004; 350:1071-1073
408.Shlesinger N. Dietary factors and hyperuricemia. Curr Pharm Des 2005;11:4133-8.
409.Jacob RA, Spinozzi GM, Simon VA, Kelley DS, Prior RL, Hess-Pierce B, Kader AA. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. J Nutr. 2003 Jun;133(6):1826-9.
410.Lee SJ, Terkeltaub RA, Kavanaugh A Recent developments in diet and gout. Curr Opin Rheumatol. 2006 Mar;18:193-8.
411.Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. Ann Rheum Dis 2000;59:539-43.
412.McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56:111-28.
413.Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexo E, Clarke R, McPartlin J. et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. Clin Chem. 2004;50(1):3–32.
414..Araki A, Sako Y. Determination of free and total homocysteine in human plasma by high performance liquid chromatography with fluorescence detection. J Chromatogr. 1987;422:43–52.
415.Dedoussis GV, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Choumerianou D, Stefanadis C; ATTICA Study Group. An association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation and inflammation markers related to cardiovascular disease. Int J Cardiol. 2005;100(3):409-14.
416..Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 338:1042–1050, 1998
417.Holven KB, Holm T, Aukrust P, Christensen B, Kjekshus J, Andreassen AK, Gullestad L, Hagve TA,
418.Svilaas A, Ose L, Nenseter MS. Effect of folic acid on endothelium-dependent vasodilation and nitric oxid-derived products in hyperhomocysteinemiac subjects. Am J Med. 2001;110(7):536–42.
419. Gori AM, Corsi AM, Fedi S, Gazzini A, Sofi F, Bartali B, Bandinelli S, Gensini GF, Abbate R, Ferrucci. L. A proinflammatory state is associated with hyperhomocysteinemia in the elderly. Am J Clin Nutr 2005;82:335-341.
420.Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. BMJ. 2002;325(7574):1202–6.
421.Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2008;83(11):1203-12.
422.Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Framingham Offspring Study: Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: Framingham Offspring Study. Diabetes Care 24:1403–1410, 2001
423.Moat SJ, Land D, McDowell IFW, Clarke ZL, Madhavan AK, Lewis MJ, Goodfellow J. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. J Nutr Biochem. 2004;15:64–79.
424.Gillum R: Distribution of serum total homocysteine and its association with diabetes and cardiovascular risk factors of the insulin resistance syndrome in Mexican American men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Nutr 2003; 2:6
425.Bar-On H, Kidron M, Friedlander Y, Ben Yehuda A, Selhub J, Rosenberg IH, Friedman G: Plasma total homocysteine levels in subjects with hyperinsulinemia. J Intern Med 247:287–294, 2000
426.Cho NH, Lim S, Jang HC, Park HK, Metzger BE. Elevated homocysteine as a risk factor for the development of diabetes in women with a previous history of gestational diabetes mellitus: a 4-year prospective study. Diabetes Care. 2005;28(11):2750-5.
427.Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, WittemanJ, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Luis AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Andria G et al: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. JAMA 1997;277:1775–1781.
428.Molloy AM. Folate and homocysteine interrelationships including genetics of the relevant enzymes. Curr Op Lipidol. 2004;15:49–57.
439.Hatzis CM, Bertsias GK, Linardakis M, Scott JM, Kafatos AG. Dietary and other lifestyle correlates of serum folate concentrations in a healthy adult population in Crete, Greece: a cross-sectional study. Nutr J. 2006;5:5

430.Vrentzos GE, Papadakis JA, Malliaraki N, Bampalis DE, Repa A, Lemonomichelaki V, Petinellis EG, Ganotakis ES. Serum homocysteine concentration as a marker of nutritional status of healthy subjects in Crete, Greece. J Hum Nutr Diet. 2006 Apr;19(2):117-23.
431.Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2006;296(22):2720-6.
432.Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, Hess DL, Davis CE. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation. 1998;98:204–210.
433..Shekelle P.Lowering homocysteine with folic acid and B vitamins did not prevent vascular events after myocardial infarction. ACP J Club. 2006;145(1):3
434.Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. Ann Intern Med. 1999;131(5):363–75.
435.Pinto X, Vilaseca MA, Balcells S, Artuch R, Corbella E, Meco JF, Vila R, Pujol R, Grinberg D. A folate-rich diet is as effective as folic acid from supplements in decreasing plasma homocysteine concentrations. Int J Med Sci. 2005;2(2):58-63.
436.Sakuta H, Suzuki T. Alcohol consumption and plasma homocysteine. Alcohol. 2005 Oct;37(2):73-7.
437. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Kontogianni MD, Chrysohoou C, Chloptsios Y, Zampelas A, Trichopoulou A, Stefanadis C. The J-shape association of ethanol intake with total homocysteine concentrations: the ATTICA study. Nutr Metab (Lond). 2004 Oct 14;1(1):9
438.Su TC, Jeng JS, Wang JD, Torng PL, Chang SJ, Chen CF, Liau CS.Homocysteine, circulating vascular cell adhesion molecule and carotid atherosclerosis in postmenopausal vegetarian women and omnivores. Atherosclerosis. 2006 Feb;184(2):356-62.
439.Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW, van den Berg M, de Jong SC, Mackaay AJ, van Campen CM, Visser FC, Jakobs CA, Bulterjis EJ, Rauwerda JA. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. Lancet. 2000;355(9203):517–22.
440.Virtanen JK, Voutilainen S, Rissanen TH, Happonen P, Mursu J, Laukkanen JA, Poulsen H, Lakka TA, Salonen JT. High dietary methionine intake increases the risk of acute coronary events in middle-aged men. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2006 Mar;16(2):113-20. [Epub 2005 Nov 2].
441.Jensen MK, Koh-Banerjee P, Franz M, Sampson L, Gronbaek M, Rimm EB. Whole grains, bran, and germ in relation to homocysteine and markers of glycemic control, lipids, and inflammation. Am J Clin Nutr. 2006 Feb;83(2):275-83.
442.Koebnick C, Garcia AL, Dagnelie PC, Strassner C, Lindemans J, Katz N, Leitzmann C, Hoffmann I. Long-term consumption of a raw food diet is associated with favorable serum LDL cholesterol and triglycerides but also with elevated plasma homocysteine and low serum HDL cholesterol in humans. J Nutr. 2005;135(10):2372-8
443.Broekmans WM, Klopping-Ketelaars IA, Schuurman CR, Verhagen H, van den Berg H, Kok FJ, van Poppel G. Fruits and vegetables increase plasma carotenoids and vitamins and decrease homocysteine in humans. J Nutr. 2000;130(6):1578–83.
444.Wenger NK.Do diet, folic acid, and vitamins matter? What did we learn from the Women's Health Initiative, the Women's Health Study, the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study, and other clinical trials? Cardiol Rev. 2007;15(6):288-90
445.Samman S, Sivarajah G, Man JC, Ahmad ZI, Petocz P, Caterson ID. A mixed fruit and vegetable concentrate increases plasma antioxidant vitamins and folate and lowers plasma homocysteine in men. J Nutr 2003;133:2188–93
446.Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zeimbekis A, Zampelas A, Papademetriou L, Masoura C, Stefanadis C. The associations between smoking, physical activity, dietary habits and plasma homocysteine levels in cardiovascular disease-free people: the 'ATTICA' study. Vasc Med. 2004 May;9(2):117-23.
447.Noakes M, Foster PR, Keogh JB, James AP, Mamo JC, Clifton PM. Comparison of isocaloric very low carbohydrate/high saturated fat and high carbohydrate/low saturated fat diets on body composition and cardiovascular risk. Nutr Metab (Lond). 2006 ;3:7.
448.Michalsen A, Lehmann N, Pithan C, Knoblauch NT, Moebus S, Kannenberg F, Binder L, Budde T, Dobos GJ. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. Eur J Clin Nutr. 2006 ;60(4):478-85.

449.Kant AK, Graubard BI. A comparison of three dietary pattern indexes for predicting biomarkers of diet and disease. J Am Coll Nutr. 2005 Aug;24(4):294-303.
450.Dedoussis GV, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Zampelas A, Choumerianou D, Stefanadis C. Effect of interaction between adherence to a Mediterranean diet and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T mutation on homocysteine concentrations in healthy adults: the ATTICA Study. Am J Clin Nutr. 2004;80(4):849-54.
451.Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. JAMA 258:1183–1186,1987
452.Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. JAMA. 1998 May 13;279(18):1477-82.
453.Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature.Ann Intern Med. 1993 Jun 15;118(12):956-63.
454.Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, Thompson SG, Lowe GD, Collins R, Kostis JB, Wilson AC, Folsom AR, Wu K, Benderly M, Goldbourt U, Willeit J, Kiechl S, Yarnell JW, Sweetnam PM, Elwood PC, Cushman M, Psaty BM, Tracy RP, Tybjaerg-Hansen A, Haverkate F, de Maat MP, Fowkes FG, Lee AJ, Smith FB, Salomaa V, Harald K, Rasi R, Vahtera E, Jousilahti P, Pekkanen J, D'Agostino R, Kannel WB, Wilson PW, Tofler G, Arocha-Piñango CL, Rodriguez-Larralde A, Nagy E, Mijares M, Espinosa R, Rodriquez-Roa E, Ryder E, Diez-Ewald MP, Campos G, Fernandez V, Torres E, Marchioli R, Valagussa F, Rosengren A, Wilhelmsen L, Lappas G, Eriksson H, Cremer P, Nagel D, Curb JD, Rodriguez B, Yano K, Salonen JT, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Hedblad B, Lind P, Loewel H, Koenig W, Meade TW, Cooper JA, De Stavola B, Knottenbelt C, Miller GJ, Cooper JA, Bauer KA, Rosenberg RD, Sato S, Kitamura A, Naito Y, Palosuo T, Ducimetiere P, Amouyel P, Arveiler D, Evans AE, Ferrieres J, Juhan-Vague I, Bingham A, Schulte H, Assmann G, Cantin B, Lamarche B, Després JP, Dagenais GR, Tunstall-Pedoe H, Woodward M, Ben-Shlomo Y, Davey Smith G, Palmieri V, Yeh JL, Rudnicka A, Ridker P, Rodeghiero F, Tosetto A, Shepherd J, Ford I, Robertson M, Brunner E, Shipley M, Feskens EJ, Kromhout D, Dickinson A, Ireland B, Juzwishin K, Kaptoge S, Lewington S, Memon A, Sarwar N, Walker M, Wheeler J, White I, Wood A. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. JAMA. 2005;294(14):1799-809.
455.Fibrinogen Studies Collaboration, Kaptoge S, White IR, Thompson SG, Wood AM, Lewington S, Lowe GD, Danesh J. Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. Am J Epidemiol. 2007;166(8):867-79.
456.Canseco-Avila LM, Jerjes-Sánchez C, Ortiz-López R, Rojas-Martínez A, Guzmán-Ramírez D. Fibrinogen. Cardiovascular risk factor or marker? Arch Cardiol Mex. 2006;76 Suppl 4:158-72.
457.Mora S, Lee IM, Buring JE, Ridker PM. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. JAMA. 2006;295(12):1412-9.
458.Balagopal P, Sweeten S, Mauras N: Increased synthesis rate of fibrinogen as a basis for its elevated plasma levels in obese female adolescents. Am J Physiol 282:E899–E904, 2002
459.Schreiner PJ, Wu KK, Malinow MR, Stinson VL, Szklo M, Nieto FJ, Heiss G. Hyperhomocyst(e)inemia and hemostatic factors: the atherosclerosis risk in communities study. Ann Epidemiol. 2002 May;12(4):228-36
460.Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, Preti P, Mugellini A, Corradi L, Lunardi P: ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. J Cardiovasc Pharmacol 1998;32:616–620
461.Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM, Lipinska I, D'Agostino RB, Wilson PWF: Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. JAMA 283:221–228, 2000
462.Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, Virkamaki A, Hovatta O, Hamsten A, Taskinen MR, Yki-Jarvinen H: Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. Thromb Haemost 85:619–625, 2001
463.Barazzoni R, Kiwanuka E, Zanetti M, Cristini M, Vettore M, Tessari P: Insulin acutely increases fibrinogen production in type 2 diabetic but not in non-diabetic people. Diabetes 52:1851–1856, 2003

464.Ganda OP, Arkin CF: Hyperfibrinogenemia: an important risk factor for vascular complications in diabetes. Diabetes Care 15:1245–1250, 1992
465.Von Eyben FE, Mouritsen EA, Holm J, Montvilas P, Dimcevski G, Rasmussen IH, Kristensen LL, Suciu G, Von Eyben R. Fibrinogen and other coronary risk factors. Metabolism. 2005;54(2):165-70.
466.Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. Circulation. 2002 Apr 16;105(15):1785-90.
467.Jiang R, Jacobs DR Jr, Mayer-Davis E, Szklo M, Herrington D, Jenny NS, Kronmal R, Barr RG. Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. Am J Epidemiol. 2006;163(3):222-31.
468.Pieterse Z, Jerling JC, Oosthuizen W, Kruger HS, Hanekom SM, Smuts CM, Schutte AE. Substitution of high monounsaturated fatty acid avocado for mixed dietary fats during an energy-restricted diet: effects on weight loss, serum lipids, fibrinogen, and vascular function. Nutrition. 2005;21(1):67-75.
469.Pacheco YM, Bermúdez B, López S, Abia R, Villar J, Muriana FJ.Ratio of oleic to palmitic acid is a dietary determinant of thrombogenic and fibrinolytic factors during the postprandial state in men.Am J Clin Nutr. 2006;84(2):342-9.
470.Damsgaard CT, Frøkiaer H, Andersen AD, Lauritzen L. Fish oil in combination with high or low intakes of linoleic acid lowers plasma triacylglycerols but does not affect other cardiovascular risk markers in healthy men. J Nutr. 2008;138(6):1061-6.
471.Thijssen MA, Hornstra G, Mensink RP. Stearic, oleic, and linoleic acids have comparable effects on markers of thrombotic tendency in healthy human subjects. J Nutr. 2005 Dec;135(12):2805-11.
472.Hämäläinen H, Rönnemaa T, Virtanen A, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Rastas M, Aunola S, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Improved fibrinolysis by an intensive lifestyle intervention in subjects with impaired glucose tolerance. The Finnish Diabetes Prevention Study. Diabetologia. 2005;48(11):2248-53.
473.Mezzano D, Leighton F.Haemostatic cardiovascular risk factors: differential effects of red wine and diet on healthy young. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003;33(5-6):472-8.
474.Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. BMJ. 1999;319(7224):1523-8.
475.Jones PJ, Demonty I, Chan YM, Herzog Y, Pelled D. Fish-oil esters of plant sterols differ from vegetable-oil sterol esters in triglycerides lowering, carotenoid bioavailability and impact on plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations in hypercholesterolemic subjects. Lipids Health Dis. 2007 Oct 25;6:28.
476.Allman-Farinelli MA, Gomes K, Favaloro EJ, Petocz P. A diet rich in high-oleic-acid sunflower oil favorably alters low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and factor VII coagulant activity. J Am Diet Assoc. 2005;105(7):1071-9.
477.de Lange M, de Geus EJ, Kluft C, Meijer P, van Doornen LJ, Boomsma DI, Snieder H. Genetic influences on fibrinogen, tissue plasminogen activator-antigen and von Willebrand factor in males and females. Thromb Haemost. 2006 Mar;95(3):414-9.
478.Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM: Elevated levels of acute-phase reactants and plasminogen activator inhibitor 1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes 200;51:1131–1137.
479.Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH: Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. Lancet 1993; 341:1165–1168.
480.Gürlek A, Bayraktar M, Kirazli S: Increased plasminogen activator inhibitor-1 activity in offspring of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 200;23 :88 –92.
481.Danesh J, Collins R, Peto R: Lipoprotein (a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. Circulation 2000;102:1082-...
482.Mooser V, Mancini FP, Bopp S et al. Sequence polymorhisms in the apo(a) gene associated with specific levels of Lp(a) in plasma. Hum Mol Genet 1995;4:173.
483.Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL. Lipoprotein (a) levels and risk for coronary heart disease in men aged 55 years old and younger; a prospective study. JAMA 1996;276:544-548.
484.Davidson M. The mobile lipid clinic. Lippincot Williams and Wilkins Pub. Philadelphia, USA, 2002.

485.Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Stefanadis C. Status and management of blood lipids in Greek adults and their relation to socio-demographic, lifestyle and dietary factors: the ATTICA Study. Blood lipids distribution in Greece. Atherosclerosis. 2004 Apr;173(2):353-61
486.Dionyssiou-Asteriou A, Rizos I. Serum lipoprotein-(a) levels in a Greek population sample without a history of premature myocardial infarction. J Cardiovasc Risk. 1996;3:277-80.
487.Buechler C, Ulrich H, Ritter M et al. Lipoprotein(a) up-regulates the expression of the plasminogen activator inhibitor2 in human blood monocytes. Blood 2001;97:981.
488.Scott J. Lipoprotein(a). Thrombogenesis linked to atherogenesis at last? Nature. 1989;341:22–3.
Hobbs HH, White AL. Lipoprotein(a): intrigues and insights. Curr Op Lipidol1999;10:225.
489.Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al.Lipoprtein(a) as a predictor for coronary heart disease: the PRIME study. Atherosclerosis 2002;163:377.
490.Sharrett AR, Ballantayne CM, Coady SA, et al Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoprteins A-I and B and HDL density subfractions:the Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Circulation 2001;104;1108.
491.Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. Curr Atheroscler Rep. 2005;7(5):389-95.
492.Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S et al. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Brunneck Study. Circulation 1999;100:1154.
493.Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM el al. Relation of lipoprotein(a) as coronary risk factor to type 2 diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholestero in patients > or= 65 years of age (The Italian Longitudinal Study on Aging) Am J Cardiol 2002;89:825.
494.Koschinsky Ml, Marcovina SM. The relationship between lipoprotein(a) and the complication of diabetes mellitus. Acta diabetol 2003;40:65.
495.Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. Circulation. 2000;102(10):1082-5.
496.Cantin B, Despres JP, Lamarche B et al. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease factor in men (the Quebec Cardiovascular Study) Am J Cardiol 2002;89:662.
497.Longenecker JC, Klag MG, Marcovina SM, et al. Small lipoprtein(a) size predicts mortality in end-stage renal disease:the CHOICE study. Circulation 2002;106:2812-..
Zorio E, Falco C, Arnau MA, Espana F, Osa A, Ramon LA, Castello R, Almenar L, Palencia MA, Estelles 498.A.Lipoprotein (a) in young individuals as a marker of the presence of ischemic heart disease and the severity of coronary lesions. Haematologica. 2006 Apr;91(4):562.
499.Lichtenstein AH. Dietary trans fatty acid. J Cardiopulm Rehab 2000;20:143-47.
500.Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B et al. Effects of reducing saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA study protocol1. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:44-48.
501. Bloedon LT, Balikai S, Chittams J, Cunnane SC, Berlin JA, Rader DJ, Szapary PO. Flaxseed and cardiovascular risk factors: results from a double blind, randomized, controlled clinical trial. J Am Coll Nutr. 2008;27(1):65-74.
502.Russo F, Chimienti G, Riezzo G, Pepe G, Petrosillo G, Chiloiro M, Marconi E. Inulin-enriched pasta affects lipid profile and Lp(a) concentrations in Italian young healthy male volunteers. Eur J Nutr. 2008;47(8):453-9.
503.Tselepis AD, John Chapman M. Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase. Atheroscler Suppl. 2002;3(4):57-68
504. Corson MA, Jones PH, Davidson MH. . Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker. Am J Cardiol. 2008;101(12A):41F-50F
505.Antonopoulou S, Fragopoulou E, Karantonis HC, Mitsou E, Sitara M, Rementzis J, Mourelatos A, Ginis A, Phenekos C. Effect of traditional Greek Mediterranean meals on platelet aggregation in normal subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. J Med Food. 2006;9(3):356-62
506. Karantonis HC, Fragopoulou E, Antonopoulou S, Rementzis J, Phenekos C, Demopoulos CA. Effect of fast-food Mediterranean-type diet on type 2 diabetics and healthy human subjects' platelet aggregation. Diabetes Res Clin Pract. 2006;72(1):33-41.
507.Tzotzas T, Filippatos TD, Triantos A, Bruckert E, Tselepis AD, Kiortsis DN. Effects of a low-calorie diet associated with weight loss on lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) activity in healthy obese women. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008;18(7):477-82.

508.Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Stefanadis C. Epidemiology of Cardiovascular risk factors in Greece; aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. BMC Public Health 2003;3:32:1-9.
509.World Medical Association Declaration of Helsinki (2000) [http://www.wma.net/e/policy/b3.htm].
510. Guidelines for the Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire. on February 28, 2006 [http://www.ipaq.ki.se
511.Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc 2003; 35:1381-1395.
512.Katsouyanni K, Rimm EB, Gnardellis C, Trichopoulos D, Polychronopoulos E, Trichopoulou A. Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers. Int J Epidemiol 1997;26:S118-S127.
513.Gnardellis C, Trichopoulou A, Katsouyianni K, Polychronopoulos E, Rimm EB, Trichopoulos D.. Reproducibility and validity of an extensive semi-quantitative Food Frequency Questionnaire among Greek school teachers. Epidemiology 1995, 6: 74-77.
514.Supreme Scientific Health Council, Ministry of Health and Welfare of Greece. Dietary guidelines for adults in Greece. Archives of Hellenic Medicine 1999,16:516-524.
515.willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. Am J Clin Nutr. 1995;6:1402S–1406S.
516.Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C: Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006, 16:559-68.
517.A. Trichopoulou and K. Georga, Composition tables of simple and composite foods, Parisianos Pub., Athens, Greece 2003/
518.Trichopoulou A. Composition of Greek Foods and Dishes. Athens School of Public Health: Athens, 1992.
519. Trichopoulou A, Toupadaki N, Tzonou A, Katsouyanni K, Manousos O, Kada E, Trichopoulos D. The macronutrient composition of the Greek diet: estimates derived from six case-control studies. Eur. J. Clin. Nutr.1993;47: 549-558.
520.World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation presented at the World Health Organization; June 3-5, 1997; Geneva, Switzerland; Publication WHO/NUT/NCD/98.1.
521.Dobbelsteyn C, Joffres M, MacLean D, et al: A comparative evaluation of waist circumference, waist-to hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors: The Canadian Heart Health Surveys. Int J Obes Relat Metab Disord 2001;25:652-661.
522.National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002,106(25):3143-421.
523.Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972 Jun;18(6):499-502.
524.González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. Comparison of several formulas to assess insulin action in the fasting state with the hyperglycemic-hyperinsulinemic clamp technique in healthy individuals. Rev Invest Clin 2003; 5: 419-22.
525. Muntner P, He J, Chen J, Fonseca V, Whelton PK. Prevalence of non-traditional cardiovascular disease risk factors among persons with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, diabetes, and the metabolic syndrome: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Ann Epidemiol. 2004;14(9):686-95.
526.Bo S, Gambino R, Durazzo M, Ghione F, Musso G, Gentile L, Cassader M, Cavallo-Perin P, Pagano G. Associations between serum uric acid and adipokines, markers of inflammation, and endothelial dysfunction. J Endocrinol Invest. 2008;31(6):499-504.
527.Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J, Pinillos MD, et al. A Mediterranean and a high-carbohydrate diet improve glucose metabolism in healthy young persons. Diabetologia 2001;44:2038-2043.
528.Toobert DJ, Glasgow RE, Strycker LA, Barrera M Jr, Radcliffe JL, Wander RC, Bagdade JD. Biologic and quality-of-life outcomes from the Mediterranean Lifestyle Program: a randomized clinical trial. Diabetes Care. 2003;26:2288-93.

529.Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sánchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, Escribano A, Moyano MJ, Peréz-Martinez P, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F. A MUFA-rich diet improves posprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. J Am Coll Nutr. 2007;26(5):434-44.
530.Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. Diabetes Care 2004;27:2067-73.
531.Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA 2001;286:1218–1227. 532.Boden G, Sargard K, Homko C et al. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and diabetes and insulin resistance in obese patients with type 2. Ann Intern Med 2005;142:403-411.
533. Chahoud G, Aude YW, Mehta JL. Dietary recommendations in the prevention and treatment of coronary heart disease: do we have the ideal diet yet?Am J Cardiol 2004;94:1260-7.
534.Zazpe I, Sanchez-Tainta A, Estruch R, Lamuela-Raventos RM, Schröder H, Salas-Salvado J, Corella D, Fiol M, Gomez-Gracia E, Aros F, Ros E, Ruíz-Gutierrez V, Iglesias P, Conde-Herrera M, Martinez-Gonzalez MA. A large randomized individual and group intervention conducted by registered dietitians increased adherence to Mediterranean-type diets: the PREDIMED study. J Am Diet Assoc. 2008;108(7):1134-45.
535.Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner D, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Blüher M, Stumvoll M, Stampfer MJ; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med. 2008;359(3):229-41.
536.Murakami K, Okubo H, Sasaki S. Effect of dietary factors on incidence of type 2 diabetes: a systematic review of cohort studies. J Nutr Sci Vitaminol 2005. 51:292-310
537.Duc Son le NT, Hanh TT, Kusama K, Kunii D, Sakai T, Hung NT, Yamamoto S. Anthropometric characteristics, dietary patterns and risk of type 2 diabetes mellitus in Vietnam. J Am Coll Nutr 2005. 24:229-234.
538.Haag M, Dippenaar NG. Dietary fats, fatty acids and insulin resistance: short review of a multifaceted connection. Med Sci Monit 2005. 11:RA359-367.
539.Jiang R, Ma J, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Dietary iron intake and blood donations in relation to risk of type 2 diabetes in men: a prospective cohort study. Am J Clin Nutr 2004. 79:70-75.
540.Peppa M, Goldberg T, Cai W, Rayfield E, Vlassara H. Glycotoxins: a missing link in the "relationship of dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men". Diabetes Care 2002. 25:1898-1899.
541.Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. Eur J Clin Nutr. 2009 May;63(S2):S5-S21.
de la Monte SM, Neusner A, Chu J, Lawton M. Epidemilogical Trends Strongly Suggest Exposures as Etiologic 542.Agents in the Pathogenesis of Sporadic Alzheimer's Disease, Diabetes Mellitus, and Non-Alcoholic Steatohepatitis. J Alzheimers Dis. 2009 Apr 10.
543.Rajpathak S, Ma J, Manson J, Willett WC, Hu FB. Iron intake and the risk of type 2 diabetes in women: a prospective cohort study. Diabetes Care. 2006;29(6):1370-6.
544.Montonen J, Jarvinen R, Heliovaara M, Reunanen A, Aromaa A, Knekt P. Food consumption and the incidence of type II diabetes mellitus. Eur J Clin Nutr 2005. 59:441-448.
545.Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE, Willett WC, Meigs JB, Weikert C, Heidmann C, Colditz GA, Hu FB. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. Am J Clin Nutr 2005. 82:675-684.
546.Archer SL, Greenlund KJ, Valdez R, Casper ML, Rith-Najarian S, Croft JB. Differences in food habits and cardiovascular disease risk factors among Native Americans with and without diabetes: the Inter-Tribal Heart Project. Public Health Nutr 2004. 7:1025-1032.
547.Bautista MC, Engler MM. The Mediterranean diet: is it cardioprotective? Prog Cardiovasc Nurs 2005. 20:70-76.
548.Hofman Z, van Drunen JD, de Later C, Kuipers H. The effect of different nutritional feeds on the postprandial glucose response in healthy volunteers and patients with type II diabetes. Eur J Clin Nutr 2004. 58:1553-1556.

549.Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Albert CM, Manson JE. Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. Circulation 2003. 107:1852-1857.
550.Glauber H, Wallace P, Griver K, Brechtel G. Adverse metabolic effect of omega-3 fatty acids in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med 1988. 108:663-668.
551.Nilsson M, Stenberg M, Frid AH, Holst JJ, Bjorck IM. Glycemia and insulinemia in healthy subjects after lactoseequivalent meals of milk and other food proteins: the role of plasma amino acids and incretins. Am J Clin Nutr 2004. 80:1246-1253.
552.Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. Diabetes Care 2005. 28:2926-2932.
553.Pereira MA, Jacobs DR Jr, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. JAMA 2002. 287:2081-2089.
554.Hoppe C, Molgaard C, Vaag A, Barkholt V, Michaelsen KF. High intakes of milk, but not meat, increase s-insulin and insulin resistance in 8-year-old boys. Eur J Clin Nutr 2005. 59:393-398.
555.Shahar DR, Abel R, Elhayany A, Vardi H, Fraser D. Does dairy calcium intake enhance weight loss among overweight diabetic patients? Diabetes Care. 2007 Mar;30(3):485-9.
556.Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, Benito S, Tortosa A, Bes-Rastrollo M. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. BMJ. 2008 Jun 14;336(7657):1348-51.
557.Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2006 Dec 14;444(7121):840-6.
558.Kris-Etherton P., Eckel R., Howard B., Jeor S., Bazzare T: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-Style, National Education Program/AHA Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. Circulation 2001, 103: 1823-1825.
559.Andreoli A, Lauro S, Di Daniele N, Sorge R, Celi M, Volpe SL. Effect of a moderately hypoenergetic Mediterranean diet and exercise program on body cell mass and cardiovascular risk factors in obese women. Eur J Clin Nutr. 2008 Jul;62(7):892-7.
560.Engeli S, Sharma AM. Emerging concepts in the pathophysiology and treatment of obesity-associated hypertension. Curr Opin Cardiol 2002; 17 : 355 –359.
561.Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. J Am Coll Surg. 2008;207(6):928-34.
562.Thomas F, Bean K, Pannier B, Oppert JM, Guize L, Benetos A: Cardiovascular mortality in overweight subjects: the key role of associated risk factors. Hypertension 2005, 46(4): 654-9.
563.You T, Berman DM, Ryan AS, Nicklas BJ. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(4):1739-46.
564.Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, Miller GD, Penninx BW, Loeser RF, Palla S, Bleecker E, Pahor M. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: a randomized controlled clinical trial. Am J Clin Nutr. 2004;79(4):544-51.
565.Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D.Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. JAMA. 2003;289(14):1799-804.
566.Mena MP, Sacanella E, Vazquez-Agell M, Morales M, Fitó M, Escoda R, Serrano-Martínez M, Salas-Salvadó J, Benages N, Casas R, Lamuela-Raventós RM, Masanes F, Ros E, Estruch R. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. Am J Clin Nutr. 2009;89(1):248-56. 567.Dedoussis GV, Kanoni S, Mariani E, Cattini L, Herbein G, Fulop T, Varin A, Rink L, Jajte J, Monti D, Marcellini F, Malavolta M, Mocchegiani E. Mediterranean diet and plasma concentration of inflammatory markers in old and very old subjects in the ZINCAGE population study. Clin Chem Lab Med. 2008;46(7):990-6.
568.Nicklas BJ, You T, Pahor M: Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: Effects of dietary weight loss and exercise training. Can Med Assoc J 2005;172:1199-1209.
569.Abramson JL and Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. Arch Intern Med 2002;162: 1286–1292
570.Goldhammer, E., Tanchilevitch, A., Maor, I., Beniamini, Y., Rosenschein, U., Sagiv, M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients Int. J. Cardiol 2005;100,93-99.

571.Mattusch, F., Dufaux, B., Heine, O., Mertens, I., Rost, R. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training Int. J. Sports Med. 2000;21,21-24.
572.Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, and Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. Am J Epidemiol 2001;153: 242–250.
573.Nakou ES, Liberopoulos EN, Milionis HJ, Elisaf MS .The role of C-reactive protein in atherosclerotic cardiovascular disease: an overview. Curr Vasc Pharmacol. 2008;6(4):258-70.
574.Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and the risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. Circulation 2003;107:391-397.
575.Kullo IJ, Seward JB, Bailey KR, et al: C-reactive protein is related to arterial wave reflection and stiffness in asymptomatic subjects from the community. Am J Hypertens 2005; 18:1123-1129.
576.Grundy SM: Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. JAMA 2003;290:3000-3002.
577.Wisse BE: The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. J Am Soc Nephrol 2004;15:2792-2800
578.Reaven GM: Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2399-2403.
579.Garner B, Witting PK, Waldeck AR, et al: Oxidation of high density lipoproteins: I: Formation of methionine sulfoxide in apolipoproteins AI and AII is an early event that accompanies lipid peroxidation and can be enhanced by alpha-tocopherol. J Biol Chem 1998;273:6080-6087.
580.Schulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu F: Relationship between adiponectin and glycemic control, blood lipids and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27:1680-1687.
581.Ravin KR, Kamari Y, Navni I, Grossman E, Sharabi Y: Adiponectin: Linking the metabolic syndrome to its cardiovascular consequences. Expert Rev Cardiovasc Ther 2005;3:465-471.
582.Schneider JG, von Eynatten M, Schekofer S, Nawroth P, Dugi KA: Low plasma adiponectin levels are associated with increased hepatic lipase activity in vivo. Diabetes Care 2005;28:2181-2186.
583.Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. J Am Soc Nephrol. 2004;15(11):2792-800.
584.Steinberg GR. Inflammation in obesity is the common link between defects in fatty acid metabolism and insulin resistance. Cell Cycle. 2007;6(8):888-94.
585.Festa A, D'Agostino R, Willimas K, et al: The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. Int J Obes 2001;25:1407-1415.
586.Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM: Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. Int J Obes 2001;25:1327-1331
587.Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-αin human obesity and insulin resistance. J Clin Invest 1995;95:2409-2415.
588.Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ, Diamant M: Alanine aminotransferase and the 6-year risk of the metabolic syndrome in Caucasian males and females: the Hoorn Study. Diabet Med 2007, 24(4):430-5.
589.Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K: Serum γ-glutamyltransferase and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes in middle-aged Japanese males. Diabetes Care 2004, 27:1427–1432.
590.Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB Jr, Haffner SM: Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes 2005, 54(11):3140-7.
591.Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA: High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. Diabetes 2002,51:1889-95.
592.Sung KC, Ryan MC, Kim BS, Cho YK, Kim BI, Reaven GM: Relationships between estimates of adiposity, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in a large group of nondiabetic Korean adults. Diabetes Care 2007, 30(8):2113-8.
593.Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. Ann Intern Med. 2002;137:1–10.
594.Saito T, Nishise Y, Makino N, Haga H, Ishii R, Okumoto K, Ito JI, Watanabe H, Saito K, Takeda H, Togashi H, Kubota I, Daimon M, Kato T, Kawata S. Impact of metabolic syndrome on elevated serum

alanine aminotransferase levels in the Japanese population. Metabolism. 2009 May 1. [Epub ahead of print].
595.Tortosa A, Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, Basterra-Gortari FJ,Nuñez-Cordoba JM, Martinez-Gonzalez MA: Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. Diabetes Care 2007, 30(11):2957-9.
596.Gill HK, Wu GY: Non alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: effects of weight loss and a review of popular diets. Are low carbohydrate diets the answer? World J Gastrenterol 2006,12:345-353.
597.Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA: Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. Hepatology 2009, 49(1):80-6.
598.Wallace TM, Utzschneider KM, Tong J, Carr DB, Zraika S, Bankson DD, Knopp RH, Kahn SE: Relationship of liver enzymes to insulin sensitivity and intra-abdominal fat. Diabetes Care 2007, 30:2673–2678.
599.Qureshi K, Abrams GA: Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2007, 13(26):3540-53.
600.Panagiotakos DB, Tzima N, Pitsavos C, Chrysohoou C, Zampelas A, Toussoulis D, Stefanadis C. The association between adherence to the Mediterranean diet and fasting indices of glucose homoeostasis: the ATTICA Study. J Am Coll Nutr. 2007 Feb;26(1):32-8.
601.Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, Meigs JB, Hu FB: Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic females. Am J Clin Nutr 2006, 84(2):328-35.
602. Fragopoulou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Tampourlou M, Chrysohoou C, Nomikos T, Antonopoulou S, Stefanadis C. The association between adherence to the Mediterranean diet and adiponectin levels among healthy adults: the ATTICA study. J Nutr Biochem. 2009 Apr 13. [Epub ahead of print]
603.Galli C, Visioli F. Antioxidant properties of Mediterranean diet. Int J Vitam Nutr Res. 2001 May;71(3):185-8. 604.Ghiselli A, D'Amicis A, Giacosa A. The antioxidant potential of the Mediterranean diet. Eur J Cancer Prev. 1997;6 Suppl 1:S15-9.
604. Tiniakos DG.Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems.Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009 May 27. [Epub ahead of print]
605.Ryckman C, Gilbert C, de Medicis R, Lussier A, Vandal K, Tessier PA. Monosodium urate monohydrate crystals induce the release of the proinflammatory protein 100A8/A9 from neutrophils. J Leukoc Biol. 2004;76:433–440.
606. di Giovine FS, Malawista SE, Thornton E, Duff DW. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution, J Clin Invest 1991; 87 (1991):1375–1381.
607.Coutinho, S.T. Turner and P.A. Peyser et al., Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome and subclinical coronary atherosclerosis, Am J Hypertens 2007;,20:83–89.
608. Ruggiero C , Cherubini A, Ble A et al. Uric acid and inflammatory markers, Eur Heart J 2006; 27:1174–1181.
609. Ruggiero C, Cherubini A, Miller E et al. Usefulness of uric acid to predict changes in C-reactive protein and interleukin-6 in 3-year period in Italians aged 21 to 98 years, Am J Cardiol 2007;100:115–121.
610. Leyva F, Anker SD, Godsland IF, et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. Eur Heart J 1998;19:1814-22.
611.Kanellis, S. Watanabe and J.H. Li et al., Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2, Hypertension 2003;41:1287–1293.
612.Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. J Am Soc Nephrol 2005;16:3553–3562.
613.Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. J Physiol. 2004;16:589–606.
614.Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, Krotova K, Block ER, Prabhakar S, Johnson RJ. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and vasoconstriction. Kidney Int. 2005;67:1739–1742.

615. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. Clin Chim Acta. 2008 Jun;392(1-2):1-7.
616. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. J Cardiovasc Pharmacol 2001 Sep;38(3):365-71.
617.Tamba S, Nishizawa H, Funahashi T, Okauchi Y, Ogawa T, Noguchi M, Fujita K, Ryo M, Kihara S, Iwahashi H, Yamagata K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in Japanese men. Intern Med. 2008;47(13):1175-80
618.Lin JD, Chiou WK, Chang HY, Liu FH, Weng HF. Serum uric acid and leptin levels in metabolic syndrome: a quandary over the role of uric acid. Metabolism. 2007 Jun;56(6):751-6.
619.Bo S, Gambino R, Durazzo M, Ghione F, Musso G, Gentile L, Cassader M, Cavallo-Perin P, Pagano G. Associations between serum uric acid and adipokines, markers of inflammation, and endothelial dysfunction. J Endocrinol Invest. 2008;31(6):499-504.
620. Kaysen GA, Levin NW, Mitch WE, Chapman AL, Kubala L, Eiserich JP. Evidence that C-reactive protein or IL-6 are not surrogates for all inflammatory cardiovascular risk factors in hemodialysis patients. Blood purification 2006;24(5-6):508-16.
621.Zhang H, Park Y, Wu J, Chen X, Lee S, Yang J, Dellsperger KC, Zhang C. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. Clin Sci (Lond). 2009 Feb;116(3):219-30.
622.Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. Obes Rev. 2008;9(1):20-9.
623.Weinhold B, Rüther U. Interleukin-6-dependent and -independent regulation of the human C-reactive protein gene. Biochem J. 1997;327:425-9.
624.Kaysen George A; Levin Nathan W; Mitch William E; Chapman Anna L P; Kubala Loppnow H, Westphal E, Buchhorn R, Wessel A, Werdan K. Interleukin-1 and related proteins in cardiovascular disease in adults and children. Shock. 2001;16 Suppl 1:3-9.
625.Sutterwala FS, Ogura Y, Flavell RA. The inflammasome in pathogen recognition and inflammation. J Leukoc Biol. 2007;82(2):259-64.
626.Gasse P, Riteau N, Charron S, Girre S, Fick L, Pétrilli V, Tschopp J, Lagente V, Quesniaux VF, Ryffel B, Couillin I. Uric acid is a danger signal activating NALP3 inflammasome in lung injury inflammation and fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2009 May 15;179(10):903-13.
627.Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. Curr Pharm Des. 2005;11:4145–4151.
628.Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk?, Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007;17: 409–414.
629.Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: Important role of uric acid. J. Lipid Res. 2003; 44: 512–21
630.Abuja PM. Ascorbate prevents prooxidant effects of urate in oxidation of human low-density lipoprotein. FEBS Lett. 1999; 446: 305–308.
631.Bagnati M, Perugini C, Cau C, Bordone R, Albano E, Bellomo G. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. Biochem J. 1999; 340: 143–152
632.Sánchez-Moreno C, Cano MP, de Ancos B, Plaza L, Olmedilla B, Granado F, Martín A. Mediterranean vegetable soup consumption increases plasma vitamin C and decreases F2-isoprostanes, prostaglandin E2 and monocyte chemotactic protein-1 in healthy humans. J Nutr Biochem. 2006;17(3):183-9.
633.Sánchez-Moreno C, Cano MP, de Ancos B, Plaza L, Olmedilla B, Granado F, Martín A. Consumption of high-pressurized vegetable soup increases plasma vitamin C and decreases oxidative stress and inflammatory biomarkers in healthy humans. J Nutr. 2004 Nov;134(11):3021-5.
634.Kotur-Stevuljevic J, Memon L, Stefanovic A et al., Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients, Clin Biochem 2007;40:181–187.
635.Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National health nutrition examination survey. JAMA 2000;283(18):2404-10.
636.Moriarity JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk Communities (ARIC) Study. Ann. Epidemiol. 2000; 10: 136–43.
637.Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ.Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. Nat Clin Pract Nephrol. 2005;1(2):80-6.

638.Siener R, Hesse A. The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation. Eur J Nutr. 2003 Dec;42(6):332-7.
639.Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Lentzas Y, Chrysohoou C, Das UN, Stefanadis C. Diet, exercise, and C-reactive protein levels in people with abdominal obesity: the ATTICA epidemiological study. Angiology. 2007;58(2):225-33.
640.Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M, Zampelas A, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. Am J Clin Nutr. 2005;82(3):694-9.
641. Tzima N, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Zampelas A, Chrysohoou C, Stefanadis C.Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and blood pressure levels, in overweight and obese people; the Attica study. Lipids Health Dis. 2007;6:22.
642.Panagiotakos DB, Tzima N, Pitsavos C, Chrysohoou C, Papakonstantinou E, Zampelas A, Stefanadis C. The relationship between dietary habits, blood glucose and insulin levels among people without cardiovascular disease and type 2 diabetes; the ATTICA study. Rev Diabet Stud. 2005;2(4):208-15.
643.Trichopoulos D, Lagiou P. Mediterranean diet and cardiovascular epidemiology. Eur J Epidemiol 2004;19:7– 8.
644.Assmann G, de Backer G, Bagnara S, et al. International consensus statement on olive oil and the Mediterranean diet: implications for health in Europe. The Olive Oil and the Mediterranean Diet Panel. Eur J Cancer Prev 1997;6:418 –21.
645.Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med 2003;348:2599–608.
646.Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). Lancet 1996;347:781– 6.
647.Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:23–33.
648. Rexrode KM, Lee IM, Cook NR, Hennekens CH, Buring JE. Baseline characteristics of participants in the Women's Health Study. J Womens Health Gend Based Med 2000;9:19 –27.
649.Blomhoff R. Dietary antioxidants and cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol. 2005;16:47–54.
650. Diniz YS, Cicogna AC, Padovani CR, Silva MD, Faine LA, Galhardi CM, Rodrigues HG, Novelli EL.Dietary restriction and fibre supplementation: oxidative stress and metabolic shifting for cardiac health. Can J Physiol Pharmacol. 2003 Nov;81(11):1042-8.
651. Reckelhoff JF, Romero JC. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2003 Apr;284(4):R893-912.
652.Scott JA, King GL. Oxidative stress and antioxidant treatment in diabetes. Ann N Y Acad Sci. 2004;1031:204-13.
653.Francois M, Kojda G.Effect of hypercholesterolemia and of oxidative stress on the nitric oxide-cGMP pathway. Neurochem Int. 2004 Nov;45(6):955-61.
654.Burke A, Fitzgerald GA. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury.Prog Cardiovasc Dis. 2003 Jul-Aug;46(1):79-90
655.Covas MI. Bioactive effects of olive oil phenolic compounds in humans: reduction of heart disease factors and oxidative damage. Inflammopharmacology. 2008;16(5):216-8.
656.Covas MI, Nyyssönen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJ, Kiesewetter H, Gaddi A, de la Torre R, Mursu J, Bäumler H, Nascetti S, Salonen JT, Fitó M, Virtanen J, Marrugat J, EUROLIVE Study Group. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006;145(5):333-41.
657.Machowetz A, Poulsen HE, Gruendel S, Weimann A, Fito M, Marrugat J, de la Torre R, Salonen JT, Nyyssonen K, Mursu J, Nascetti S, Gaddi A, Kiesewetter H, Baumler H, Selmi H, Kaikkonen J, Zunft HJ, Covas MI, Koebnick C. Effect of olive oils on biomarkers of oxidative DNA stress in North and South Europeans. FASEB J 2007;21:45-52.
658.Leighton F, Cuevas A, Guasch V, et al. Plasma polyphenols and antioxidants, oxidative DNA damageand endothelial function in a diet and wine intervention study in humans. Drugs Exp Clin Res 1999;25:133–41.
659.Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, Francés F, Cabezas C, López-Sabater Mdel C, Marrugat J, García-Arellano A, Arós F, Ruiz-Gutierrez V, Ros E, Salas-Salvadó J, Fiol M, Solá

R, Covas MI; for the PREDIMED Study Investigators. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2007;167(11):1195-203.
660.Aronis P, Antonopoulou S, Karantonis HC, Phenekos C, Tsoukatos DC. Effect of fast-food Mediterranean-type diet on human plasma oxidation. J Med Food. 2007;10(3):511-20.
661.Di Renzo L, Di Pierro D, Bigioni M, Sodi V, Galvano F, Cianci R, La Fauci L, De Lorenzo A. Is antioxidant plasma status in humans a consequence of the antioxidant food content influence? Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2007;11(3):185-92.
662.Sylvia Wassertheil-Smoller, Biostatistics and epidemiology: a primer for health and biomedical professionals, 3rd ed, Springer, 2004.
663.Jurek AM, Greenland S, Maldonado G, Church TR. Proper interpretation of non-differential misclassification effects: expectation vs. observations. Int J Epidemiol 2005;34:680-7.
664.Liu K. Measurement error and its impact on partial correlation and multiple linear regression analyses. Am J Epidemiol 1988;127:864-74.
665.Lara JJ, Scott JA, Lean ME. Intentional mis-reporting of food consumption and its relationship with body mass index and psychological scores in women. J Hum Nutr Diet. 2004;17(3):209-18.
666.Parati G, Mancia G. White coat effect: semantics, assessment and pathophysiological implications. J Hypertens. 2003;21(3):481-6.
667.Bennett S. Blood pressure measurement error: its effect on cross-sectional and trend analyses. J. Clin. Epidemiol. 1994, 47,(3); 293-301.
668.Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Skoumas Y, Stefanadis C. The implications of anthropometric, inflammatory and glycaemic control indices in the epidemiology of the metabolic syndrome given by different definitions: a classification analysis. Diabetes Obes Metab. 2007;9(5):660-8.
669.Bonora E, Targger G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M: Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degree of glucose tolerance and insulin sensitivity. Diabetes Care 2000;23:57– 63. 670.Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, Shoji T, Okuno Y, Morii H: Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulphonylureas. Diabetes Care 1999;22: 818–822.
671.Rudenski AS, Hadden DR, Atkinson AB, Kennedy L, Matthews DR, Merrett JD et al. Natural history of pancreatic islet B-cell function in Type 2 diabetes mellitus studied over 6 years by homeostasis model assessment. Diabet Med 1988; 5: 36–41.
672.Turner RC, Rudenski AS, Matthews DR, Levy JC, O'Rahilly SP, Hosker JP. Application of structured model of glucose-insulin relations to assess B-cell function and insulin sensitivity. Horm Metab Res Suppl 1990; 24: 66–71.
673.Tzoulaki I, Brown IJ, Chan Q, Van Horn L, Ueshima H, Zhao L, Stamler J, Elliott P; International Collaborative Research Group on Macro-/Micronutrients and Blood Pressure. Relation of iron and red meat intake to blood pressure: cross sectional epidemiological study. BMJ. 2008;337:a547.
674.Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R: High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking.Alcohol Alcohol 2004, 39(4):336-9.
675.Pepys MB. C-reactive protein is neither a marker nor a mediator of atherosclerosis. Nat Clin Pract Nephrol. 2008 May;4(5):234-5.
676.Ortiz MA, Campana GL, Woods JR, Boguslawski G, Sosa MJ, Walker CL, Labarrere CA. Continuously-infused human C-reactive protein is neither proatherosclerotic nor proinflammatory in apolipoprotein e-deficient mice. Exp Biol Med (Maywood). 2009 Jun;234(6):624-31.
677.Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? Redox Rep 2004;9:145–52.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

της Τζήμα Ναταλίας

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ
Ημερομηνία γέννησης: 11-02-1973 Τόπος γέννησης: Θεσ/νίκη
Μέλος Ιατρικού συλλόγου Αθηνών

ΒΑΣΙΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ

8/2003- Υποψήφια διδάκτωρ του Χαροκόπειου Πανεπιστήμιου Αθηνών, με θέμα διδακτορικής διατριβής: «**Νεότεροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και διατροφικές συνήθειες σε δείγμα του γενικού πληθυσμού**»

6/ 2003 Μεταπτυχιακό δίπλωμα (Master) στη βιοϊατρική έρευνα: πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών «Κλινική και Εργαστηριακή Ιατρική» με εξειδίκευση στη «Φαρμακολογία» με βαθμό « άριστα» στην Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών.
Στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος εκπόνηση διπλωματικής εργασίας με θέμα: «Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων σε ενδονοσοκομειακούς ασθενείς» (επιδημιολογική μελέτη)

9/1990 -7/1996 Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
Πτυχίο Ιατρικής με βαθμό «λίαν καλώς» (γενική βαθμολογία 7,8)

9/1987 - 6/1990 1^{ο} Λύκειο Νέου Ψυχικού, Αθήνα.

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

10/2004- Ως ιατρός-Παθολόγος στην Υγειονομική Μονάδα της Βουλής των Ελλήνων.

4/2004- Ιδιωτική άσκηση της Παθολογίας παράλληλα με την προαναφερθείσα επαγγελματική δραστηριότητα.

10/2006- Συμμετοχή στην διδασκαλία του μαθήματος της «Παθολογικής Φυσιολογίας» και σε κατ' επιλογήν μαθήματα, κατόπιν πρόσκλησης της καθηγήτριας κα Σκοπούλη. (Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου)

10/2003-6/2006 Εργασία στο τμήμα «Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής» του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, ως έκτακτο εκπαιδευτικό προσωπικό (407) στην «Παθολογική Φυσιολογία» (ανάθεση των εργαστηριακών ασκήσεων του μαθήματος)
και στο μάθημα «Μηχανισμοί Νόσων» στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών «Εφαρμοσμένη Διαιτολογία και Διατροφή».

12/2003-10/2004 Ως Παθολόγος στο Νοσοκομείο «Ευρωκλινική».

12/2003 Απόκτηση του τίτλου ειδικότητας της «Ειδικής Παθολογίας».

10/2003	Ολοκλήρωση της πενταετούς ειδικότητας στην «ειδική Παθολογία».
4/2003 – 7/2003	Τρίμηνη εκπαίδευση στο σακχαρώδη διαβήτη και παρακολούθηση των δραστηριοτήτων και του εκπαιδευτικού προγράμματος του Διαβητολογικού Κέντρου της Πανεπιστημιακής Παθολογικής κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου.
11/2000- 10/2003	Εργασία ως ειδικευόμενη ιατρός στο Γ Παθολογικό Τμήμα του Περιφερικού Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς».
9/1998-11/2000	Εργασία ως ειδικευόμενη ιατρός στο Α παθολογικό Τμήμα του Νομαρχιακού Γενικού Νοσοκομείου Δυτικής ΑΤΤΙΚΗΣ.
10/1996-9/1998	Εκπλήρωση υποχρέωσης υπηρεσίας υπαίθρου ως αγροτική ιατρός στο περιφερικό ιατρείο Καταπόλων – Αμοργού.

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1.Tzima N, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Polychronopoulos E, Skoumas J, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet moderates the association of aminotransferases with the prevalence of the metabolic syndrome; the Attica cross-sectional study. (Η τήρηση της Μεσογειακής διατροφής τροποποιεί την σχέση των αμινοτρανσφερασών με τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου: Η συγχρονική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ) Εγκρίθηκε προς δημοσίευση στο διεθνές επιστημονικό περιοδικό Nutrition and Metabolism (ήδη είναι προσβάσιμο στην ηλεκτρονική μορφή του περιοδικού), 2009.

2.Tzima N., Pitsavos C, Panagiotakos DB., Skoumas J, Zampelas A, Chrysohoou C, Stefanadis C. Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and blood pressure levels, in overweight and obese people; The Attica study Lipids in Health and Disease 2007, 6:22 (Μεσογειακή διατροφή και ινσουλινοευαισθησία, λιπιδαιμικό προφίλ και επίπεδα αρτηριακής πιέσεως σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, δημοσιευμένο στο διεθνές ιατρικό περιοδικό «Λιπίδια στην υγεία και στην ασθένεια»)

3. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Lentzas Y, Chrysohoou C, Das UN, Stefanadis C. Diet, exercise, and C-reactive protein levels in people with abdominal obesity: the ATTICA epidemiological study. Angiology. 2007 Apr-May;58(2):225-33. (Δίαιτα, άσκηση και επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης σε άτομα με κεντρική παχυσαρκία. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, δημοσιευμένο άρθρο στο διεθνές ιατρικό περιοδικό Αγγειολογία)

4. Panagiotakos DB, Tzima N, Pitsavos C, Chrysohoou C, Zampelas A, Toussoulis D, Stefanadis C. The association between adherence to the Mediterranean diet and fasting indices of glucose homoeostasis: the ATTICA Study. Journal American College Nutrition. 2007 Feb;26(1):32-8. (Η σχέση της μεσογειακής διατροφής με δείκτες ομοιόστασης της γλυκόζης κατά τη νηστεία, δημοσιευμένο στην ιατρική «Εφημερίδα του Αμερικανικού Κολλεγίου Διατροφής)

5.Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M, Zampelas A, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. American Journal Clinical Nutrition 2005 Sep;82(3):694-9. (Η τήρηση Μεσογειακής δίαιτας συνδέεται με την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα σε υγιείς

ενηλίκους. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, δημοσιευμένο άρθρο στην Αμερικάνικη Εφημερίδα Κλινικής Διατροφής)

6:Panagiotakos DB, Tzima N, Pitsavos C, Chrysohoou C, Papakonstantinou E, Zampelas A, Stefanadis C. The Relationship between Dietary Habits, Blood Glucose and Insulin Levels among People without Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes; The ATTICA Study. Rev Diabet Stud. 2005 Winter;2(4):208-15. (Η σχέση των διατροφικών συνηθειών και των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης, σε άτομα χωρίς καρδιαγγειακά προβλήματα και χωρίς τύπου 2 διαβήτη, δημοσιευμένο άρθρο στην διεθνή ιατρική επιθεώρηση «Επισκόπηση Διαβητικών Μελετών»)

7. «Ανεπιθύμητες ενέργειες Θεοφυλλίνης»: δημοσίευση στην Ιατρική επιθεώρηση του ΙΚΑ,1994

8. « Ανεπιθύμητες ενέργειες λιθίου» : δημοσίευση στην Ιατρική επιθεώρηση του ΙΚΑ,1994

ΛΟΙΠΟ ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

Συμμετοχή ως συνεργάτης στην μετάφραση της έκδοσης του βιβλίου «Εγχειρίδιο Διατροφής και Ανοσίας» των M. Eric Gershwin, Penelope Nestel, Carl L. Keen, (επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης, καθηγήτρια Παθολογίας-Ανοσολογίας Φ. Σκοπούλη) εκδόσεις Παρισιάνου 2008.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

-«Η σχέση της Μεσογειακής Διατροφής με παράγοντες συννοσηρότητας για στεφανιαία νόσο σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα: Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ» 2^{ο} Πανελλήνιο συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, 29/11 ως 2/12/2006, Αθήνα.

-«Η σχέση των ηπατικών ενζύμων με παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση και με την μεσογειακή διατροφή: Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ» 2^{ο} Πανελλήνιο συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, 29/11 ως 2/12/2006, Αθήνα.

-«Η σχέση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης με την διατροφή και άλλους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο σε ενηλίκους με κεντρική παχυσαρκία: Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ» 2^{ο} Πανελλήνιο συνέδριο Αθηροσκλήρωσης, 29/11 ως 2/12/2006, Αθήνα.

-The association between adherence to the Mediterranean diet and fasting indices of glucose homoeostasis; the ATTICA study. XXVIII Annual Congress of the EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC2006), Barcelona, Spain, August - September, 2006.

-«Η σχέση της φυσικής δραστηριότητας με δείκτες φλεγμονής και παραμέτρους πήξης/ινωδόλυσης σχετιζόμενων με καρδιαγγειακή νόσο σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο: επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ», προφορική ανακοίνωση στο 6^{ο} Πανελλήνιο συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής (26-28/1/2006)

-«Ομάδες τροφίμων και γλυκαιμικός έλεγχος σε άτομα με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ», προφορική ανακοίνωση στο 6^{ο} Πανελλήνιο συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής (26-28/1/2006)

-«Δείκτες ομοιόστασης της γλυκόζης και Μεσογειακή δίαιτα: επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ», προφορική ανακοίνωση στο 6^{ο} Πανελλήνιο συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής (26-28/1/2006)

-«Η σχέση της κεντρικής παχυσαρκίας με δείκτες φλεγμονής: επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ», προφορική ανακοίνωση στο 6^{ο} Πανελλήνιο συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής (26-28/1/2006)

-«Η σχέση παχυσαρκίας και Μεσογειακής διατροφής σε δείγμα ενηλίκων Ελλήνων: επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ», προφορική ανακοίνωση στο 6^{ο} Πανελλήνιο συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής (26-28/1/2006)

-«Συσχέτιση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, ασπιρίνης και αντιπηκτικών με τον αριθμό, το μέγεθος, την εμφάνιση και την συμπεριφορά ελκών σε ασθενείς με οξεία αιμορραγία ανώτερου πεπτικού»: κατατέθηκε ως ανακοίνωση για το Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο του 2004

-«Use and overuse of acid-suppressive therapy in a central hospital»: αναρτημένη ανακοίνωση στο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Παθολογίας του 2003 στο Βερολίνο

-«Tranferrin receptors in different types of anemia»: αναρτημένη ανακοίνωση στο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Παθολογίας του 2003 στο Βερολίνο

-«Εποχιακή διακύμανση εισαγωγών για θρομβοεμβολικά επεισόδια» (προφορική ανακοίνωση) στο Πανελλήνιο Ιατρικό συνέδριο του 2003

-«Εκτίμηση της συσχέτισης του αριθμού των αιμοπεταλίων και της σπληνομεγαλίας με την ύπαρξη κιρσών οισοφάγου σε κιρρωτικούς ασθενείς» (προφορική ανακοίνωση) στο Πανελλήνιο Ιατρικό συνέδριο του 2003

-«Δηλητηρίαση με παρακεταμόλη» (προφορική ανακοίνωση) στο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής του 2003

-Παρουσίαση «ενδιαφέρουσας περίπτωσης» στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος του παθολογικού Τομέα Του Νοσοκομείου «Γ. Γεννηματάς» το 2003

-«Κλινικοεπιδημιολογικά χαρακτηριστικά και αίτια οξέων αιμορραγιών κατωτέρου πεπτικού συστήματος» (αναρτημένη ανακοίνωση) στο 22^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας 2002

-«Ευρήματα ορθοσιγμοειδοσκόπησης και κολονοσκόπησης σε ασθενείς με οξεία αιμορραγία κατώτερου πεπτικού συστήματος. (αναρτημένη ανακοίνωση) στο 22^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας 2002

-«Κλινικοεργαστηριακά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε παθολογικό τμήμα λόγω ουρολοίμωξης» (αναρτημένη ανακοίνωση) στο Πανελλήνιο συνέδριο Παθολογίας του 2002

-«Η οξεία γαστρεντερίτιδα στα επείγοντα ιατρεία και ως αίτιο εισαγωγής σε παθολογική κλινική» (αναρτημένη ανακοίνωση) στο Πανελλήνιο συνέδριο Παθολογίας του 2002

-«Συχνότητα κλινικών και εργαστηριακών εκδηλώσεων ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε παθολογικό τμήμα λόγω συστηματικού ερυθηματώδους λύκου» (αναρτημένη ανακοίνωση) στο Πανελλήνιο συνέδριο Παθολογίας του 2002

-«Καταστάσεις που σχετίζονται με αιφνίδια πτώση του επιπέδου συνείδησης σε ηλικιωμένους ανοϊκούς ασθενείς, νοσηλευόμενους σε παθολογική κλινική» (αναρτημένη ανακοίνωση) στο Παγκρήτιο Συνέδριο του 2002

-«Η εκτίμηση της πολυφαρμακίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς» (αναρτημένη ανακοίνωση) στο Πανελλήνιο Ιατρικό συνέδριο του 2002

-«Κλινική εκτίμηση και αξιολόγηση της ανοϊκής συνδρομής με βάση τα ευρήματα αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου» (αναρτημένη ανακοίνωση) στο Γηριατρικό Συνέδριο του 2002

-«Νεότερα και πειραματικά φάρμακα στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια»: παρουσίαση σε ιατρικό φροντιστήριο στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος του παθολογικού τομέα του Νοσοκομείου Αθηνών «Γ. Γεννηματάς»

-«Η αύξηση της θερμοκρασίας σώματος σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ως δείκτης βαρύτητας του εγκεφαλικού» (αναρτημένη ανακοίνωση) στο Πανελλήνιο συνέδριο Παθολογίας του 2001

-«Χαρακτηριστικά ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο» (αναρτημένη ανακοίνωση) στο 20^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας 2000

-«Χαρακτηριστικά σχετιζόμενα με το χρόνο επιβίωσης στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα» » (αναρτημένη ανακοίνωση) στο 20^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας 2000

-«Εξωηπατικές μεταστάσεις ηπατοκυτταρικού καρκίνου» (αναρτημένη ανακοίνωση) στο 20^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας 2000

- «Κλινική εξέλιξη ιογενών ηπατιτίδων»: εργασία που παρουσιάστηκε σε στρογγυλή τράπεζα στο 2ο Πανελλήνιο συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής

-«Παθογενετικοί μηχανισμοί οξείας νεφρικής ανεπάρκειας»: εργασία που παρουσιάστηκε στις -«Μέρες Παθολογίας» φοιτητών στο Νοσοκομείο Σωτηρία (1994)

-«Φυτοφάρμακα και καρκίνος»: εργασία στα πλαίσια του μαθήματος Ιατρική της εργασίας κατά την φοίτηση στην Ιατρική Σχολή

-Συλλογή υλικού για την εργασία «Φάρμακα και 3^{η} ηλικία» (20^{ο} Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο)

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ – ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ

-Παρακολούθηση μαθημάτων Πολιτικής Σχεδίασης Εκτάκτου Ανάγκης στην σχολή Π.Σ.Ε.Α/Υ.Δ.Τ για αρχηγούς και υπαρχηγούς Ανεξάρτητων Ιδρυμάτων και ανεξάρτητων Δημόσιων Ιδρυμάτων

-Μετεκπαιδευτικά μαθήματα στον Σακχαρώδη Διαβήτη, του Διαβητολογικού Κέντρου του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου, υπό την αιγίδα της European Association for the study of Diabetes, 24-28/11/2008

-Μοναδική συμμετέχουσα από την Ελλάδα στο Θερινό σχολείο 2008, του Διεθνούς Ινστιτούτου Βιοφυσικής, με θέμα «Βιοφωτόνια και εφαρμογές των βιοφωτονίων» στο Neuss της Γερμανίας, με επικεφαλής τον καθηγητή Prof Dr Fritz Alfred Popp και προσκεκλημένους καθηγητές από όλον τον κόσμο. (Summer School of Biophotonics and applications of biophotons)

-Παρακολούθηση και ευδόκιμη αποφοίτηση από τα μαθήματα Πολιτικής Σχεδίασης Εκτάκτου Ανάγκης στην σχολή Π.Σ.Ε.Α/Υ.Δ.Τ από 14/1/08 μέχρι 1.2.08

-Παρακολούθηση και επιτυχής συμμετοχής στις εξετάσεις του σεμιναρίου-μαθήματος Prehospital Trauma life support PHTLS, «Προνοσοκομειακή υποστήριξη της ζωής από τραυματισμό» που πραγματοποιήθηκε στην Simuland, στις 29030/9/2007, με ευθύνη του Ελληνικού Τμήματος του Αμερικάνικου Κολλεγίου και διευθυντή των προγραμμάτων ATLS/PHTLS στν Ελλάδα, καθηγητή Χειρουργικής κ. Ανδρουλάκη

-International Workshop on Autoimmunity: Physiological and pathophysiological aspects. Αθήνα, 25-27/5/2007.

-15th European Congress on Obesity, April 2007, Βουδαπέστη, Ουγγαρία

-Μάθημα διαχείρισης της Παχυσαρκίας: Από την επιστήμη στην δράση, από τις διαλέξεις στην απτή εμπειρία (Scope Course: obesity management, from science to action, from lectures to hands-on experience,) Βουδαπέστη, Ουγγαρία, 25-4-2007

-Σεμινάριο "Harvard Nutrition and Metabolism Seminar- Mediterranean diet in 21 century" , Αθήνα, 31 -3-2007

-Nabudripad's Allergy elimination Techniques Seminars (Advanced 1 NAET certification Course), 11-3-2007, Juan les Pins, Γαλλία

-Nabudripad's Allergy elimination Techniques Seminars (Basic NAET certification Course), 12-0-2006, Juan les Pins, Γαλλία

-41° συνέδριο της Ευρωπαϊκής Ένωσης για την μελέτη του Διαβήτη, 10-15/9/2005

-Μάθημα διαχείρισης της Παχυσαρκίας για τον Παθολόγο, Scope Obesity management Course for the Internist, Αθήνα, 4-6-2005 (οργανώνεται από την Διεθνή Ένωση για την μελέτη της Παχυσαρκίας-International Association for the Study of Obesity (IASO)

-9° συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Λιπιδολογίας και Αθηροσκλήρωσης με θέμα «Φαρμακευτική αγωγή και διαιτητική παρέμβαση στην πρόληψη και θεραπεία της καρδιαγγειακής νόσου», Αθήνα, 4-6-2005

-Σεμινάριο ανανηπτών στην Βασική καρδιοπνευμονική αναζωογόνηση Ενηλίκων και Αυτόματη Εξωτερική Απινίδωση 21-5-2005 (οργανώθηκε από την Καρδιοπνευμονική Αναζωογόνηση της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας και πραγματοποιήθηκε στην Βουλή των Ελλήνων).

-Bjorntorp Symposium: Stress, obesity and Metabolic syndrome, Αθήνα 9 και 10-4-2005

-Τέταρτος μεταπτυχιακός κύκλος κατάρτισης (θεωρητικό και πρακτικό μέρος) Αθήνα, Τμήμα Επιστήμης Διατροφής και Διαιτολογίας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (28-3-2005 ως και 5-4-20050με θέμα ΙΣΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ (από το δίκτυο εργαστηρίων Μοριακής Ιατρικής και Ανοσολογίας)

-Ημέρες Παθολογίας 2003

-Μετεκπαιδευτικά σεμινάρια στο σακχαρώδη διαβήτη 2003

-Εξελίξεις και προοπτικές στο σακχαρώδη διαβήτη (λέσχη Ινσουλίνης 2003)

-Εξελίξεις και προοπτικές στο σακχαρώδη διαβήτη (λέσχη Ινσουλίνης 2002)

-CME Certificate:Course Title: Secondary Stroke Prevention: Clinical Implications Date Completed:29/9/2002

-Εθνικό Συνέδριο Aids και σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων 1999

-13th congress of the European association of internal medicine 1995

-Παρακολούθηση και όλων των συνεδρίων στα οποία προαναφέρθηκε συμμετοχή με εργασίες

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ- Η/Υ

Αγγλική:	First Certificate in English –Cambridge /Ιδιαίτερη ευχέρεια στην ανάγνωση επιστημονικών περιοδικών και κειμένων καθώς και στην μετάφραση τους.
Γαλλική:	Diplome d' etudes francaises (2eme degrée) Sorbonne/ επάρκεια στη γαλλική γλώσσα
Γερμανική:	Zertifikat Deutch als Fremdsprache
Ιταλική:	Certificato di conoscenza della lingua italiana (scuola Leonardo da Vinci)

Σεμινάριο εκμάθησης βασικών γνώσεων χρήσης ηλεκτρονικού υπολογιστή (Word, χρήση διαδικτύου)/ σεμινάριο εκμάθησης Access/ σχετική εμπειρία με το στατιστικό πακέτο SPSS.

ΛΟΙΠΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ - ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

-Reviewer επιστημονικών άρθρων στα διεθνή περιοδικά «American College of Nutrition» και «Nutrition Journal».

-Τακτικό μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης.

-Συμμετοχή στο «δίκτυο παρατηρητών νοσηρότητας πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας» για την ενισχυμένη επιδημιολογική επιτήρηση λοιμωδών νοσημάτων των Ολυμπιακών και παραολυμπιακών αγώνων (21-7 ως 1-10-2004) του ΚΕΕΛ.

-Συμμετοχή στην εκπαιδευτική ομάδα του Ομοιοπαθητικού προγράμματος σπουδών της Ε.Ε.Ο.Ι.Σ. Τακτικό μέλος της Ε.Ε.Ο.Ι.Σ καθώς και στην European Committee for Homeopathy.