



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' Καρδιολογική Κλινική και Ομώνυμο (Α' Καρδιολογικό - Αιμοδυναμικό)

Εργαστήριο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Διευθυντής: Καθηγητής Χ. Στεφανάδης

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΚΑΙ  
ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ  
ΓΕΝΕΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ  
ΔΕΙΚΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΠΟΥ  
ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ**

Λάμπρος Παπαδημητρίου

Ιατρός Καρδιολόγος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ



## **Τίτλος διδακτορικής διατριβής:**

Ο ρόλος των διατροφικών συνηθειών και του τρόπου ζωής σε συνάρτηση με γενετικούς παράγοντες στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης που σχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο.

**Ημερομηνία Αίτησης:** 04/08/2004

**Ημερομηνία Ορισμού 3μελούς Επιτροπής:** 19/10/2004

**Ημερομηνία Ορισμού Θέματος:** 29/07/2005

**Ημερομηνία Κατάθεσης της Διδακτορικής Διατριβής:** 31/01/2013

## **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

Χρήστος Πίτσαβος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ. Πανεπιστημίου Αθηνών (επιβλέπων)

Νικόλαος Ζακόπουλος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ. Πανεπιστημίου Αθηνών

Χριστόδουλος Στεφανάδης, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ. Πανεπιστημίου Αθηνών

## **Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:**

1. Χριστόδουλος Στεφανάδης, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ. Πανεπιστημίου Αθηνών
2. Χρήστος Πίτσαβος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ. Πανεπιστημίου Αθηνών (επιβλέπων)
3. Νικόλαος Ζακόπουλος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ. Πανεπιστημίου Αθηνών
4. Δημήτριος Τούσουλης, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ. Πανεπιστημίου Αθηνών
5. Κωνσταντίνος Τσιούφης, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ. Πανεπιστημίου Αθηνών
6. Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Ε.Κ. Πανεπιστημίου Αθηνών
7. Γεράσιμος Σιάσος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Ε.Κ. Πανεπιστημίου Αθηνών

**Βαθμός:** Άριστα

## **Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών:**

Καθηγητής Μελέτιος Αθανάσιος Δημόπουλος

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

Αφιερωμένο στη σύζυγό μου  
Δήμητρα.



## Περιεχόμενα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	9
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	9
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	13
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	15
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	17
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ	17
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ	19
Στοιχεία από την Ευρώπη	19
Στοιχεία από τις ΗΠΑ	22
Στοιχεία από την Ελλάδα	23
1.1 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ	23
1.1.1 Φυσική ιστορία αθηροσκλήρωσης	26
1.2 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	37
1.2.1 Πολυμορφισμός C825T του γονιδίου των πρωτεϊνών G	40
1.2.2 Πολυμορφισμός C677T της μεθυλοτετραυδροφολικής ρεδοκτάσης	41
1.2.3 Πολυμορφισμός G174C του ευοδατικού γονιδίου της ιντερλευκίνης 6	42
1.2.4 Πολυμορφισμός G894T της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO	42
1.3 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	43
1.3.1 Τρόφιμα, ομάδες τροφών και στεφανιαία νόσος	43
1.3.2 Η υπεροχή των διατροφικών προτύπων	45
1.3.3 Διατροφικά πρότυπα και στεφανιαία νόσος	46
1.3.4 Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο και στεφανιαία νόσος	47
1.4 ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	48
1.5 ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ	50
1.6 Η ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΛΟΙΠΩΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕ ΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ	54
1.6.1 Κλασικοί παράγοντες κινδύνου	54
1.6.2. Νεότεροι παράγοντες κινδύνου	61
ΣΚΟΠΟΣ	70
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	71
3.1 ΔΕΙΓΜΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	71
3.2 ΒΙΟΗΘΙΚΗ	73
3.3 ΜΕΤΡΗΣΙΜΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	73
3.3.1 Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά	74
3.3.2 Ατομικές συνήθειες	74
3.3.3 Διατροφικές συνήθειες	75
3.3.4 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	81
3.3.5 Κλινικά χαρακτηριστικά	81
<b>3.3.6 Εργαστηριακές μετρήσεις</b>	82
3.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	83
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	85
4.1 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ	85
4.1.1 Ανθρωπομετρικά, κλινικά, εργαστηριακά, κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά	85
4.1.2 Κατανομή των πολυμορφισμών	87
4.1.3 Κατανομή των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης	90

4.1.4 Περιβαλλοντικές επιδράσεις	91
4.2 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ	92
4.3 ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ	94
4.4 Η ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΕΠΙ ΤΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΟΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ	98
4.4.1. Αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού C825T της GNB3 με το περιβάλλον στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και οξείδωσης	99
4.4.2. Αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού C677T της MTHFR με το περιβάλλον στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και οξείδωσης	101
4.4.3. Αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού G174C της IL6 με το περιβάλλον στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και οξείδωσης	103
4.4.4. Αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού G894T της eNOS με το περιβάλλον στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και οξείδωσης	107
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	110
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ	117
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ	119
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	121
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	150



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 και ιδιαίτερα:

- Τον Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Χριστόδουλο Στεφανάδη, ο οποίος μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ σοβαρά με την κλινική έρευνα και για τις δυνατότητες που δίνει στους νέους καρδιολογούς στα πρώτα βήματα της καριέρας τους
- Τον “Δάσκαλο” και μέντορά μου Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Χρήστο Πίτσαβο, δίπλα στον οποίο έμαθα τις αρχές της κλινικής Καρδιολογίας και των ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, και ο οποίος δόμησε τις προϋποθέσεις για την εκπόνηση της διατριβής
- Τον Καθηγητή της Θεραπευτικής Κλινικής κ. Νικόλαο Ζακόπουλο για την καθοδήγησή του κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής
- Τον Αναπληρωτή Καθηγητή του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου Αθηνών και εκλεκτό φίλο κ. Δημοσθένη Παναγιωτάκο, που υπήρξε ο άνθρωπος που με μύησε στη τέχνη της επιστημονικής συγγραφής
- Την Καρδιολόγο Χριστίνα Χρυσοχόου, Επιμελήτρια Α’ ΕΣΥ, και τον κ. Ιωάννη Σκούμα, Αναπληρωτή Δ/ντή εκ των βασικών συντελεστών της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ και του παρόντος πονήματος
- Την εκλεκτή συνάδελφο και φίλη Καρδιολόγο Κων/να Μασούρα και τον Κλινικό Διαιτολόγο Μανώλη Κάμπαξη για τη συνεχή υποστήριξη και συμπαράστασή τους

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: Ν. Κατηνιώτη, Σ. Βελλά, Κ., Ι. Λέντζα, Α. Ζεϊμπέκη, Ε. Τσετσέκου, Ν. Τζήμα, Κ. Πάλλιου, Κ. Βασιλειάδου, Κ. Τσελικά, Σ. Πουλοπούλου και κα Μ. Τούτουζα (διαχείριση δεδομένων), τους οποίους ευχαριστώ θερμά.

Τέλος δε θα μπορούσα να μην αναφερθώ στους πολύ κοντινούς μου ανθρώπους, τη σύζυγό μου Δήμητρα Κεφαλογιάννη και τους γονείς μου Ελευθέριο και Ευθυμία Παπαδημητρίου για τη ηθική συμπαράσταση και τις διαρκείς παραινέσεις τους για ολοκλήρωση αυτού του έργου. Τους ευχαριστώ όλους από καρδιάς.

Αθήνα, Ιανουάριος 2013

Λάμπρος Παπαδημητρίου



Η στεφανιαία νόσος αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας, τόσο στον αναπτυγμένο όσο και στον αναπτυσσόμενο κόσμο.

Η επίπτωση, η νοσηρότητα αλλά και η θνησιμότητα της νόσου ποικίλουν από πληθυσμό σε πληθυσμό, γεγονός που αποδεικνύει ότι η στεφανιαία νόσος είναι πολυπαραγοντική σημαντικό δε ρόλο στη παθογένεσή της διαδραματίζει η γενετική επιδεκτικότητα του ατόμου, αν και το ακριβές περιεχόμενο της γενετικής ευαισθησίας δεν είναι γνωστό επακριβώς.

Με τον όρο «παράγων» ή «δείκτης» κινδύνου ορίζεται κάθε χαρακτηριστικό ή γεγονός που συμβαίνει πριν και συνδιακυμαίνεται με τη συχνότητα της νόσου. Ο όρος αυτός περιλαμβάνει τροποποιημένα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής όπως το κάπνισμα, η καθιστική ζωή, η διατροφή κ.α. και βιοχημικές παραμέτρους καθώς και μη τροποποιήσιμα χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο και το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου. Ένας παράγοντας κινδύνου μπορεί να αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα ενός νοσήματος ή να σχετίζεται πλασματικά με αυτό, χωρίς να έχει οποιαδήποτε άλλη αιτιολογική σημασία.

Δεν είναι υπερβολή να λεχθεί ότι η αναγνώριση μετρήσιμων μεγεθών που σχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο αποτελεί μία από τις σημαντικότερες προόδους στην καρδιολογία. Τα μετρήσιμα μεγέθη, οι παράγοντες κινδύνου δηλαδή, είναι σημαντικοί γιατί είναι καθοριστικοί παράγοντες για την εκτίμηση του βαθμού του κινδύνου που διατρέχει ένα άτομο για την μελλοντική εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και διότι οι παράγοντες αυτοί θα πρέπει να αποτελούν στόχο θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Οι θεωρούμενοι ως καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου – κάπνισμα, υψηλή χοληστερόλη, χαμηλή HDL χοληστερόλη, αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδης διαβήτης – μπορούν να εξηγήσουν το 90% του επιπλέον κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στο γενικό πληθυσμό αλλά εξηγούν μόνο το 30% περίπου της μεταβλητότητας της στεφανιαίας νόσου μεταξύ πληθυσμών. Οι καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου χαρακτηρίζονται σαν αιτιολογικοί.

Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων αυτοί οι πέντε παράγοντες κινδύνου συμβάλλουν στο μηχανισμό της αθηροσκλήρωσης και προδιαθέτουν στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως, τα δεδομένα που αναδεικνύουν τον αιτιολογικό τους ρόλο είναι πάρα πολλά.

Τις τελευταίες δεκαετίες πολλές διεθνείς επιδημιολογικές μελέτες έχουν διερευνήσει το αιτιολογικό σύμπλεγμα της στεφανιαίας νόσου αναδεικνύοντας διάφορους παράγοντες κινδύνου, μερικοί εκ των οποίων συνδέονται άμεσα με το σύγχρονο τρόπο ζωής, όπως η ανθυγιεινή διατροφή, η παχυσαρκία, τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, το ψυχοκοινωνικό άγχος, η κατάθλιψη, καθώς επίσης και το χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο των ανθρώπων. 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. 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 C αντιδρώσα πρωτεΐνη, η ομοκυστεΐνη, η φωσφολιπάση A2, τα λευκά αιμοσφαίρια, η ιντερλευκίνη 6, ο παράγων νέκρωσης των όγκων (TNF-α), η απολιποπρωτεΐνη Β, η λιποπρωτεΐνη α, το ινωδογόνο, το αμυλοειδές α, ο αναστολέας

ενεργοποίησης του πλασμινογόνου (PAI-1), ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (tPA), τα μόρια προσκόλλησης (ICAM, VCAM), οι μεταλλοπρωτεϊνάσες, όπως επίσης και διάφοροι δείκτες οξειδωτικού stress.

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 των μεταλλάξεων, του γενετικού υποστρώματος και της κληρονομικότητας στα καρδιαγγειακά νοσήματα και ειδικά στην στεφανιαία νόσο, μελετάται ενδελεχώς τις τελευταίες δεκαετίες. Παρόλη την εξέλιξη της τεχνολογίας και την καταγραφή του ανθρώπινου γονιδιώματος (Human Genome Project) έχουμε καταφέρει να δικαιολογήσουμε μόνο το 30% της μεντελιανής κληρονομικότητας σε σχέση με τη στεφανιαία νόσο. Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια να αποκρυπτογραφηθεί και το υπόλοιπο ποσοστό της κρυφής κληρονομικότητας. Έτσι έχουν ενοχοποιηθεί άλλες άγνωστες μεταλλάξεις, οι αλληλεπιδράσεις γονιδίων-περιβάλλοντος και γονιδίου-γονιδίου (επίσταση). Μέρος αυτού του κενού επιχειρεί να καλύψει η παρούσα διδακτορική διατριβή με τίτλο: **«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ ΣΕ ΣΥΝΑΡΤΗΣΗ ΜΕ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ»**.

**Σκοπός:** Η μελέτη της αλληλεπίδρασης των χαρακτηριστικών του τρόπου ζωής με συγκεκριμένους γενετικούς πολυμορφισμούς 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, 1.528 γυναίκες και 1.514 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 κοινωνικοδημογραφικά, ανθρωπομετρικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά. Μετρήθηκαν οι εξής δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης: οξειδωμένη LDL-χοληστερόλη (oxLDL), C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ιντερλευκίνη 6 (IL6), παράγων νέκρωσης των όγκων α (TNFa), ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC), ενώ έγινε και προσδιορισμός των πολυμορφισμών 1) C825T του γονιδίου των G πρωτεϊνών 2) C677T της μεθυλοτετραυδροφολικής ρεδοκτάσης 3) G174C του γονιδίου της ιντερλευκίνης 6 4) G894T της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO. Μέσω ερωτηματολογίων, προσδιορίστηκαν οι καπνιστικές συνήθειες, το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας, και 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:** Η κατανομή του ελαττωματικού γονιδίου για κάθε επιμέρους γενετικό πολυμορφισμό στο αντιπροσωπευτικό δείγμα του Ελληνικού Πληθυσμού ήταν 80%, 59%, 47% και 45% για τους πολυμορφισμούς C825T, C677T, G174C και G894T αντίστοιχα. Αφού έγινε έλεγχος του δείγματος ως προς το φύλο, την ηλικία διαπιστώθηκε ότι οι συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί επηρεάζουν τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και θρόμβωσης. Πιο συγκεκριμένα 1) ο πολυμορφισμός C825T σχετίζεται με τα επίπεδα της TAC, oxLDL, TNFa, και IL6 2) ο C677T με όλους τους εξεταζόμενους δείκτες 3) ο G174C με τους TAC, CRP, IL6, και TNFa 4) και ο G894T με τα επίπεδα των IL6, CRP, oxLDL και TNFa. Στη συνέχεια μελετήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις γονιδιο-περιβάλλοντος ως προς τους προαναφερόμενους δείκτες και διαπιστώθηκε η τροποποιητική δράση: 1) σε σχέση με τον C825T της διατροφής στα επίπεδα της TAC, της φυσικής δραστηριότητας στον TNFa, IL6 2) σε σχέση με τον C677T του καπνίσματος με όλους τους δείκτες, της άσκησης με τους oxLDL, IL6, CRP και της διατροφής με τους TAC, CRP, TNFa 3) σε σχέση με τον G174C της άσκησης με τους CRP, IL6, TNFa, της διατροφής με τους TAC, TNFa και του καπνίσματος με τους CRP, TNFa 4) σε σχέση με τον πολυμορφισμό G894T της διατροφής στους IL6, CRP, TNFa, της άσκησης στην IL6 και του καπνίσματος στα επίπεδα της oxLDL.

**Συμπεράσματα:** Οι μελετώμενοι πολυμορφισμοί τροποποιούν το καρδιαγγειακό φορτίο ενός αντιπροσωπευτικού δείγματος του Ελληνικού Πληθυσμού, όπως αυτό εκφράζεται με τα επίπεδα δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης. Η Μεσογειακή Διατροφή, η φυσική δραστηριότητα και οι καπνιστικές συνήθειες αλληλεπιδρούν με το γονιδίωμα ως προς την έκφραση αυτών των δεικτών. Ο αντιαθηρογόνος ρόλος της Μεσογειακής διατροφής και της φυσικής δραστηριότητας μπορεί -τουλάχιστον σε έναν βαθμό- να ερμηνευτεί μέσω της τροποποίησης της διαδικασίας φλεγμονής και οξειδωσης ακόμη και σε άτομα με ελαττωματικά γονίδια. *Πλησιάζει η εποχή όπου ανάλογα με το γενετικό υπόστρωμα κάθε ατόμου θα δίδονται εξατομικευμένες συμβουλές με στόχο την τροποποίηση του κινδύνου εκδήλωσης Στεφανιαίας Νόσου.*

**Aim:** To study the interaction of lifestyle characteristics with certain gene polymorphisms regarding novel risk factors, which are related to Coronary Artery 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. Oxidized-LDL Cholesterol (oxLDL), C reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL6), Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and Total Antioxidant capacity (TAC) were measured as markers of inflammation and thrombosis, while the following polymorphisms were identified: 1) C825T of G protein's gene 2) C677T of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 3) G174C of IL6's gene 4) G894T of endothelial synthetase of NO (eNOS). Questionnaires were used to assess the smoking and diet habits and the statu of physical activity. 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:** The distribution of the defective gene of each polymorphism in this Greek cardiovascular free population was 80%, 59%, 47% and 45% for C825T, C677T, G174C and G894T, respectively. We reported that, after the adjustment of our sample for age, sex and lifestyle, the aforementioned polymorphisms affect the levels of inflammatory and thrombotic markers. In detail: 1) C825T polymorphism is related to the levels of TAC, oxLDL, TNFa and IL6 2) C677T with all the aforementioned markers 3) G174C with TAC, CRP, IL6, and TNFa 4) G894T with IL6, CR, oxLDL and TNFa. Accordingly, we tested the gene-environment interactions regarding the measured markers and we showed that: 1) by interacting with C825T diet modify the levels of TAC, physical activity the TNFa, IL6 2) by interacting with C677T smoking modify all the markers, physical activity modify oxLDL, IL6, CRP, and diet TAC, CRP, TNFa 3) by interacting with G174C physical activity is related to CRP, IL6, TNFa, diet to TAC, TNFa and smoking to CRP, TNFa and 4) by interacting with G894T diet modify IL6, CRP, TNFa, physical activity IL6, and smoking alter the levels of oxLDL.

**Conclusions:** The aforementioned polymorphisms modify the Cardiovascular burden, as it is expressed with the levels of inflammatory and thrombotic markers, of a cardiovascular disease free Greek population. Mediterranean diet, physical activity and smoking habits interact with with the genome regarding these markers. The cardioprotective effect of Mediterranean diet and of regular physical activity could partially be explained by the attenuation of the inflammatory and thrombotic process, even in persons with defective genes. The era of personalized recommendations per subject's genome, aiming to the reduction of Coronary Artery Disease risk, is not science fiction, but a reality that will be soon part of medical practice.

Ακολουθώς 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.

ο πολυμορφισμός C825T των πρωτεϊνών G ως C825T ή GNB3

ο πολυμορφισμός C677T της τετραυδροφολικής ρεδοκτάσης ως MTHFR ή C677T

ο πολυμορφισμός G174C της ιντερλευκίνης 6 ως G174C

ο πολυμορφισμός G894T της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου ως G894T ή eNOS

η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ως AST

η γ-γλουταμυλτρανσπεπτιδάση ως γGT

η C αντιδρώσα πρωτεΐνη ως CRP

η ιντερλευκίνη 6 ως IL6

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

το μονοξείδιο του αζώτου ως NO

η οξειδωμένη LDL χοληστερόλη ως oxLDL

η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα ως TAC

ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ως ΠΟΥ

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, ιδιαίτερος δε τους νεότερους, θα ήταν παράλειψη να μην παραθέσουμε κάποια δεδομένα για την επιδημιολογία της στεφανιαίας νόσου. Θα αναφερθούμε στον πολυπαραγοντικό χαρακτήρα της αλλά και στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της, όπως την αθηροσκλήρωση, δίδοντας έμφαση στο ρόλο της φλεγμονής, της οξειδωσης αλλά και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου στην όλη διαδικασία.

### **ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ**

Οι καρδιαγγειακές νόσοι αποτελούν την πολυπληθέστερη αιτία θανάτων παγκόσμια. Περισσότερα από 17 εκατ. άτομα πέθαναν από καρδιαγγειακά αίτια το 2008. Από αυτούς πάνω από 3 εκατ. ήταν ηλικίας μικρότερης των 60 ετών και θα μπορούσαν να είχαν προβλεφθεί. Το ποσοστό των πρώιμων καρδιαγγειακών θανάτων κυμαίνεται από 4% στις χώρες υψηλού ΑΕΠ έως 42% σε εκείνες με χαμηλό ΑΕΠ. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι κατά τη διάρκεια των περασμένων 2 δεκαετιών οι θάνατοι από καρδιαγγειακά αίτια έχουν μειωθεί στις αναπτυγμένες χώρες και αυξηθεί σε αυτές με μικρότερο ΑΕΠ (CVD WHO).

Οι καρδιαγγειακές νόσοι κατατάσσονται:

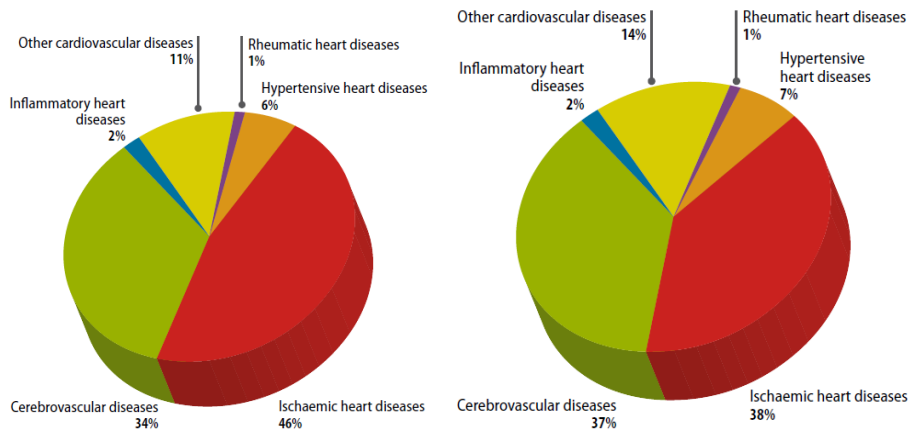
A) στις καρδιαγγειακές νόσους που οφείλονται στην αθηροσκλήρωση και περιλαμβάνουν

- Τη στεφανιαία νόσο
- Τη νόσο των εγκεφαλικών αγγείων
- Τις νόσους της αορτής και των αρτηριών, συμπεριλαμβανομένων της υπέρτασης και της περιφερικής αγγειακής νόσου

Και B) τις υπόλοιπες

- Τις συγγενείς καρδιοπάθειες
- Τη ρευματική καρδιακή νόσο
- Τις μυοκαρδιοπάθειες και
- Τις καρδιακές αρρυθμίες

Η κατανομή των καρδιαγγειακών θανατηφόρων συμβαμάτων σε άνδρες και γυναίκες φαίνονται στο Σχήμα 1 και Σχήμα 2. Το Σχήμα 3 και Σχήμα 4 δείχνουν την παγκόσμια κατανομή της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ανά φύλο.

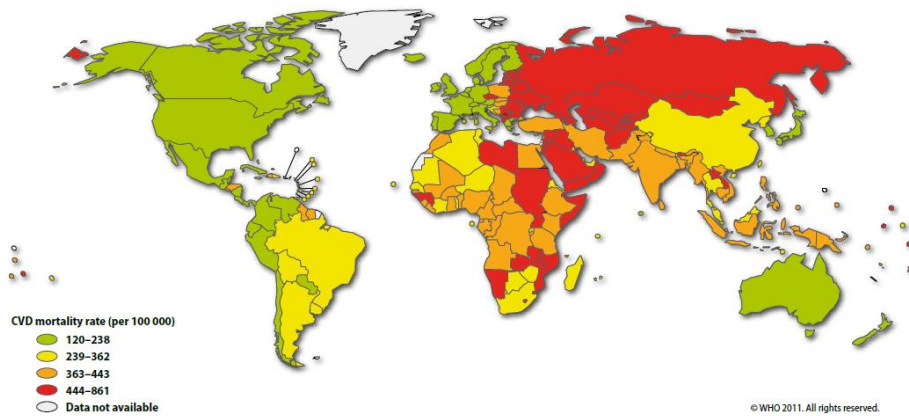


**Σχήμα 1**

**Σχήμα 1.** Κατανομή των καρδιαγγειακών θανάτων λόγω εμφραγμάτων, εγκεφαλικών και άλλων τύπων καρδιαγγειακής νόσου στους άνδρες

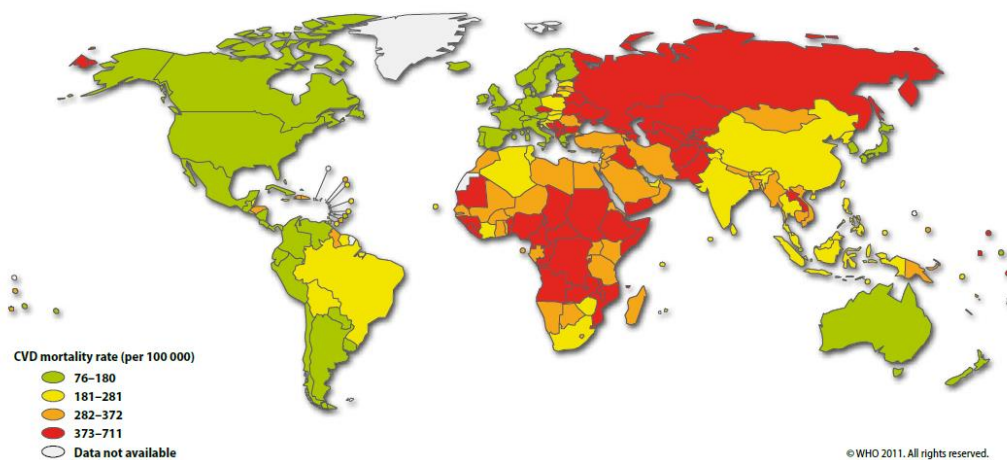
**Σχήμα 2**

**Σχήμα 2.** Κατανομή των καρδιαγγειακών θανάτων λόγω εμφραγμάτων, εγκεφαλικών και άλλων τύπων καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες



**Σχήμα 3**

**Σχήμα 3.** Παγκόσμιος χάρτης κατανομής της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στους άνδρες (τυποποιημένη ηλικία, ανά 100000)



**Σχήμα 4**

**Σχήμα 4.** Παγκόσμιος χάρτης κατανομής της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στις γυναίκες (τυποποιημένη ηλικία, ανά 100000)

## **ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ**

Η πρώτη αξιοσημείωτη αναφορά στην καταγραφή και μελέτη της **στεφανιαίας νόσου** έγινε από τον Osler στο σύγγραμμα του Lectures on Angina Pectoris and Allied States (1896), στο οποίο παρουσιάστηκαν διάφορες εκδηλώσεις της νόσου και αρχές της επιδημιολογίας της. Από τις αρχές της δεκαετίας του 1950 η επιδημιολογική έρευνα συστηματοποιήθηκε και έστρεψε το ενδιαφέρον της στους παράγοντες εκείνους που συντελούν στην αύξηση της συχνότητας της νόσου στους πληθυσμούς. Η μελέτη Framingham Heart Study έδωσε στην επιστημονική κοινότητα τα πρώτα ισχυρά εργαλεία για την κατανόηση της αιτιολογίας της νόσου, με βάση τις παρατηρήσεις ενός κλειστού πληθυσμού 8.000 ατόμων του συγκεκριμένου χωριού των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (1). Στις αρχές της δεκαετίας του 1960 η μελέτη των Επτά Χωρών συμπεριέλαβε 16 υπό-πληθυσμούς ανδρών, οι οποίοι εξετάστηκαν κάτω από τις οδηγίες του Keys και των συνεργατών του (2). Η πολυετής παρακολούθηση αυτών των ατόμων βοήθησε την επιστημονική ομάδα της μελέτης των Επτά Χωρών να εξάγει χρήσιμα συμπεράσματα για τις παρατηρηθείσες διαφορές τόσο στη συχνότητα της νόσου, όσο και στον κίνδυνο εκδήλωσης της υπό την επίδραση διαφόρων παραγόντων (3).

### **Στοιχεία από την Ευρώπη**

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου στην Ευρώπη υπεύθυνη για το θάνατο 1.8 εκατομμυρίων ατόμων ετησίως, το 22% των θανάτων στις γυναίκες, και το 20% στους άνδρες. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση υπολογίζεται ότι 638.00 άτομα χάνουν τη ζωή τους από στεφανιαία νόσο. Εικόνα 1, Εικόνα 2.

Εικόνα 1. Ευρωπαϊκή ετήσια θνησιμότητα ανά αιτία στους άνδρες

Men	Year	All causes	Coronary heart disease	Stroke	Other CVD	Stomach cancer	Colo-rectal cancer	Lung cancer	Breast cancer	Other cancer	Respiratory disease	Injuries and poisoning
Albania	2004	9,949	1,593	1,521	1,565	233	60	464	0	950	544	793
Armenia	2009	14,253	4,150	1,300	1,799	288	1,179	2,386	6	1,556	1,034	913
Austria	2010	36,692	7,185	1,869	4,665	479	1,106	2,386	12	6,481	2,171	2,715
Azerbaijan	2007	26,517	3,380	3,959	6,195	379	102	428	8	1,896	1,579	1,745
Belarus	2009	70,565	25,519	7,411	2,815	1,393	1,029	2,815	0	5,382	3,026	10,895
Belgium	2005	50,949	6,380	3,072	6,145	511	1,535	5,038	17	8,001	6,512	3,952
Bosnia and Herzegovina	1991	17,010	2,006	1,764	3,531	334	217	1,206	0	1,570	648	1,678
Bulgaria	2008	58,303	8,065	10,352	16,632	883	1,340	2,700	26	5,416	2,700	2,980
Croatia	2009	26,019	4,885	3,268	2,942	532	1,059	2,176	19	3,951	1,353	1,889
Cyprus	2009	2,780	462	159	392	28	50	168	3	397	214	217
Czech Republic	2009	54,080	12,101	4,820	7,130	707	2,277	3,977	15	8,531	3,505	4,176
Denmark	2006	27,013	3,257	1,969	2,915	227	1,033	2,077	16	4,716	2,388	1,591
Estonia	2009	8,010	1,881	534	1,328	153	201	476	301	1,067	301	1,003
Finland	2009	25,152	6,024	1,756	2,078	278	537	1,432	4	3,560	1,333	2,901
France	2008	271,671	21,525	13,497	33,256	2,903	8,820	22,153	193	55,038	17,190	22,406
Georgia	2009	24,191	3,053	3,743	5,903	273	161	638	2	1,647	414	1,308
Germany	2010	409,022	67,403	23,576	58,492	5,777	13,340	29,381	107	69,627	32,009	20,187
Greece	2009	57,015	7,461	6,654	9,031	842	1,351	5,341	0	9,279	5,609	2,897
Hungary	2009	66,324	15,588	6,246	7,721	1,002	2,754	5,687	14	8,732	3,669	4,850
Iceland	2009	1,033	204	75	102	13	41	63	3	193	71	79
Ireland	2009	15,044	2,919	872	1,054	232	560	1,063	3	2,759	1,806	1,370
Israel	2008	19,495	2,543	916	1,466	276	625	1,066	21	2,975	1,581	1,381
Italy	2008	284,027	38,176	25,318	35,158	5,925	9,812	25,366	134	52,261	21,166	14,481
Kazakhstan	2009	78,647	13,434	8,809	11,234	1,413	772	2,630	0	4,806	4,995	13,361
Kyrgyzstan	2009	20,125	5,161	2,865	777	426	90	334	5	879	1,755	2,664
Latvia	2009	14,564	4,027	1,721	1,432	285	324	841	5	1,717	431	1,642
Lithuania	2009	21,828	6,416	2,102	1,598	407	514	1,149	4	2,515	1,077	3,283
Luxembourg	2009	1,798	189	147	288	22	54	164	1	312	154	174
Malta	2010	1,489	319	103	88	22	60	122	0	251	164	89
Monaco	1987	252	23	26	69	4	6	25	0	40	9	8
Montenegro	2009	3,012	256	203	1,059	22	34	208	3	240	165	167
Netherlands	2010	65,977	6,004	3,462	8,809	926	2,663	6,536	32	12,981	6,660	3,240
Norway	2009	19,864	2,843	1,376	1,984	171	758	1,230	7	3,479	1,985	1,551
Poland	2009	203,826	25,407	15,913	42,293	3,460	5,516	16,392	69	27,000	12,206	18,623
Portugal	2009	53,691	3,950	6,127	4,779	1,412	2,097	2,720	15	8,184	6,399	3,087
Republic of Moldova	2010	23,211	7,506	2,824	879	312	372	746	11	1,791	1,614	2,863
Romania	2010	137,957	27,021	22,490	24,482	2,355	3,000	7,705	60	15,037	8,062	9,561
Russian Federation	2009	1,048,314	278,933	143,803	90,796	20,265	17,255	42,706	240	75,180	55,463	173,089
San Marino	2005	116	6	12	31	9	6	12	0	22	3	7
Serbia	2009	52,377	6,759	7,232	11,749	738	1,534	3,752	30	5,938	2,589	2,709
Slovakia	2009	27,446	7,717	2,660	2,463	400	1,012	1,592	9	3,697	1,843	2,325
Slovenia	2009	9,293	1,059	867	1,091	229	473	733	4	1,792	606	1,033
Spain	2009	199,095	20,320	13,216	21,279	3,533	8,319	17,296	71	33,847	24,929	9,773
Sweden	2010	43,919	8,204	3,111	5,739	378	1,309	1,922	6	7,682	2,551	2,912
Switzerland	2007	29,544	4,637	1,585	3,886	321	925	2,104	8	5,568	2,020	2,306
Tajikistan	2005	15,831	3,267	1,287	3,127	282	65	113	0	742	1,390	1,280
TFYR Macedonia	2003	9,832	1,280	1,725	2,125	233	200	555	0	932	406	440
Turkmenistan	1998	16,517	3,648	626	2,861	167	40	151	0	722	2,543	1,842
Ukraine	2009	351,395	136,369	40,343	22,733	5,696	6,017	12,009	93	24,888	14,861	36,482
United Kingdom	2009	270,804	47,306	19,171	21,322	3,176	8,504	19,760	77	50,740	35,958	13,233
Uzbekistan	2005	74,569	20,373	8,404	10,461	918	178	754	1	3,112	6,317	7,706
Total EU		2,417,769	356,366	191,784	321,660	36,552	78,561	184,354	897	401,620	201,613	154,701
Total Europe		4,370,407	888,194	436,861	510,983	71,250	110,286	261,436	1,348	550,079	307,978	423,857

Εικόνα 2. Ευρωπαϊκή ετήσια θνησιμότητα ανά αιτία στις γυναίκες

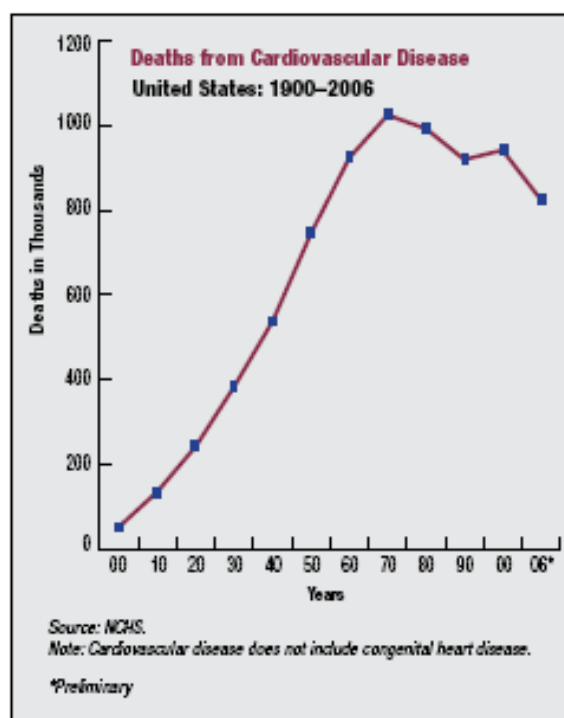
Year	All causes	Coronary heart disease	Stroke	Other CVD	Stomach cancer	Colo-rectal cancer	Lung cancer	Breast cancer	Other cancer	Respiratory disease	Injuries and poisoning
2004	7,799	1,065	1,661	1,486	138	41	141	138	553	389	291
2009	13,307	3,875	1,864	1,307	167	193	227	497	1,299	751	309
2010	40,507	7,756	3,274	8,447	378	999	1,266	1,502	5,150	2,045	1,486
2007	23,922	2,695	5,130	6,285	229	118	119	251	1,495	1,488	520
2009	64,532	25,236	10,172	1,902	960	169	357	1,194	4,629	1,091	3,001
2005	51,985	5,110	4,720	9,173	316	1,398	1,384	2,268	5,801	5,641	2,508
1991	13,670	1,181	2,025	4,290	170	172	234	272	1,193	449	413
2008	52,220	6,360	12,088	17,995	608	1,180	601	1,313	3,788	1,766	919
2009	26,395	5,657	4,656	4,568	340	801	623	898	2,927	910	1,088
2009	2,402	215	218	505	23	40	49	102	280	181	95
2009	53,341	13,664	7,372	9,013	509	1,548	1,478	1,607	7,040	2,888	1,770
2006	28,205	2,979	2,663	3,188	154	1,024	1,708	1,246	3,426	2,865	1,081
2009	8,089	2,451	851	1,751	150	207	133	236	906	146	281
2009	24,752	5,510	2,624	2,369	209	554	596	819	3,009	877	1,249
2008	260,803	16,219	18,780	43,386	1,743	7,789	6,838	11,634	34,507	15,486	14,632
2009	22,434	2,835	4,466	5,725	169	134	136	500	1,379	352	343
2010	449,746	65,723	37,974	99,521	4,400	12,276	13,627	17,466	52,934	28,506	13,125
2009	51,301	4,461	8,839	12,007	462	1,029	1,106	1,914	6,004	5,161	804
2009	64,090	17,598	7,899	9,869	822	2,177	2,766	2,169	6,438	2,797	2,337
2009	969	146	84	118	3	22	69	36	122	104	39
2009	13,854	2,209	1,242	1,396	125	371	691	676	1,916	1,887	524
2008	19,746	2,171	1,128	2,034	180	611	495	971	2,765	1,619	655
2008	297,443	37,338	38,299	51,299	4,252	8,505	7,743	12,195	38,698	16,605	9,844
2009	64,131	11,575	10,236	11,026	851	775	566	1,368	4,616	2,729	3,897
2009	15,773	5,377	2,917	477	166	104	91	241	888	1,250	804
2009	15,368	4,566	2,915	1,417	244	364	178	438	1,553	219	516
2009	20,204	8,001	3,671	1,504	281	472	233	594	1,963	484	885
2009	1,823	116	191	392	13	71	71	85	243	152	96
2010	1,521	327	161	154	9	51	37	79	221	129	30
1987	251	6	51	73	2	11	9	8	25	12	5
2009	2,884	161	317	1,222	17	47	65	73	185	110	65
2010	70,081	4,378	5,377	10,979	524	2,407	3,678	3,213	9,413	6,356	2,509
2009	21,478	2,535	1,954	2,797	155	780	830	671	2,466	2,137	1,045
2009	181,114	22,368	20,451	51,533	1,871	4,587	5,956	5,242	23,248	8,446	5,674
2009	51,273	3,608	8,158	6,850	969	1,519	739	1,620	5,127	5,803	1,390
2010	20,420	9,060	3,348	895	170	345	181	457	1,248	819	829
2010	121,766	26,276	26,815	29,275	1,184	2,310	1,951	3,153	10,561	4,670	2,818
2009	962,229	306,244	228,731	88,154	15,206	21,088	8,727	23,517	66,553	23,999	51,487
2005	103	3	16	31	5	3	7	3	19	1	1
2009	51,623	6,115	9,492	15,604	428	1,086	1,303	1,614	4,625	1,614	1,030
2009	25,467	9,295	3,321	2,793	284	707	467	746	2,920	1,328	632
2009	9,457	929	1,294	2,192	130	313	297	434	1,342	657	566
2009	185,838	15,294	17,941	32,007	2,163	5,841	3,129	6,129	21,213	18,353	4,723
2010	46,600	6,808	4,491	7,591	284	1,247	1,661	1,395	5,766	2,506	1,747
2007	31,545	4,398	2,540	5,568	221	815	999	1,268	3,881	1,713	1,476
2005	13,082	2,439	1,358	3,271	167	39	61	109	621	1,357	448
2003	8,174	786	1,864	2,404	123	130	86	240	648	301	133
1998	13,179	3,247	750	2,971	102	64	46	100	578	1,989	736
2009	355,344	174,613	60,139	26,392	3,704	5,818	2,348	8,089	19,111	6,228	10,454
2009	288,813	35,425	30,511	27,314	1,855	7,155	15,292	11,678	38,251	40,738	7,848
2005	66,016	19,144	9,793	10,940	621	184	281	795	2,979	5,140	2,436
<b>Total EU</b>	<b>2,418,063</b>	<b>324,984</b>	<b>272,140</b>	<b>443,920</b>	<b>23,962</b>	<b>66,141</b>	<b>73,675</b>	<b>89,953</b>	<b>291,718</b>	<b>176,692</b>	<b>80,088</b>
<b>Total Europe</b>	<b>4,237,039</b>	<b>915,548</b>	<b>636,832</b>	<b>643,457</b>	<b>48,256</b>	<b>99,691</b>	<b>91,676</b>	<b>133,263</b>	<b>416,523</b>	<b>233,244</b>	<b>161,603</b>

Source: WHO Global Mortality Database <http://www.who.int/healthinfo/morttab/les/en/index.html>

European Cardiovascular Disease Statistics 2012

## Στοιχεία από τις ΗΠΑ

Τα στατιστικά στοιχεία της American Heart Association στην τελευταία έκδοση του 2009 εκτιμούν ότι 80.000.000 Αμερικανοί ενήλικες (ένας στους τρεις) πάσχουν από έναν ή περισσότερους τύπους καρδιαγγειακής νόσου, εκ των οποίων 38.100.000 εκτιμάται ότι είναι ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 60 ετών. Η ετήσια επίπτωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων πρώτης εκδήλωσης αυξάνεται από 3 ανά 1.000 άνδρες στις ηλικίες των 35-44 ετών σε 74 ανά 1.000 άνδρες στις ηλικίες 85-94 ετών. Για τις γυναίκες παρόμοια ποσοστά συμβαίνουν με καθυστέρηση μιας δεκαετίας. Το χάσμα μεταξύ των δύο φύλων συρρικνώνεται με την πρόοδο της ηλικίας. Πριν από την ηλικία των 75 ετών, μία μεγαλύτερη αναλογία καρδιαγγειακών επεισοδίων οφειλόμενων σε στεφανιαία νόσο συμβαίνει στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες και μία μεγαλύτερη αναλογία επεισοδίων οφειλόμενων σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συμβαίνει στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες. Τα δεδομένα για τη θνησιμότητα δείχνουν ότι η καρδιαγγειακή νόσος, ως υποκείμενη αιτία θανάτου, ευθυνόταν για το 35,3% των θανάτων το 2005 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (4).



Γράφημα: Θάνατοι από καρδιαγγειακή νόσο στις ΗΠΑ (1900-2006).

Ειδικότερα, για την στεφανιαία νόσο, σύμφωνα με τα στοιχεία της American Heart Association, η εκτιμώμενη ετήσια επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι 610.000 νέα επεισόδια και 325.000 υποτροπές. Ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης ενός πρώτου στεφανιαίου επεισοδίου είναι 64,5 έτη για τους άνδρες και 70,3 έτη για τις γυναίκες. Το 2005 η στεφανιαία νόσος υπολογίζεται ότι ευθυνόταν για 1 στους 5 θανάτους στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Περίπου κάθε 25 δευτερόλεπτα ένας Αμερικανός εμφανίζει καρδιαγγειακό επεισόδιο, ενώ κάθε ένα λεπτό περίπου, ένα άτομο πεθαίνει από αυτό. Το 82% των ατόμων που καταλήγουν από στεφανιαία νόσο είναι ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 65 ετών. Αξίζει να σημειωθεί ότι μία πρόσφατη μελέτη σχετική με την μείωση των θανάτων εξαιτίας στεφανιαίας νόσου από το 1980 έως το 2000 ανέδειξε ότι περίπου το 47% της μείωσης οφειλόταν σε θεραπείες της *βασισμένης σε ενδείξεις ιατρικής* ενώ το 44% οφειλόταν σε μεταβολές των παραγόντων κινδύνου. Ωστόσο, οι βελτιώσεις αυτές αντισταθμίζονται από την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος και την επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη (5).



## **Στοιχεία από την Ελλάδα**

Όσον αφορά στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα στοιχεία της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος, στις καρδιαγγειακές νόσους αποδίδονταν το 50% των θανάτων, ενώ η στεφανιαία νόσος ήταν η τρίτη αιτία θανάτου και ευθυνόταν για το 13,3% του συνόλου των θανάτων, ενώ οι στεφανιαίοι θάνατοι προσδιορίζονται στους 16.825.

Το 1979 η Ελλάδα ήταν στην 4<sup>η</sup> θέση όσον αφορά στη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο στους άνδρες πίσω από τη Γαλλία, την Ισπανία και την Πορτογαλία. Κατά τη δεκαετία 1979-1989 η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο δεν μεταβλήθηκε αλλά έπεσε στην 7<sup>η</sup> θέση του ευρωπαϊκού χάρτη καθώς στις άλλες χώρες οι διάφορες παρεμβάσεις υγείας είχαν θετικό αντίκτυπο στη βελτίωση του ανωτέρου δείκτη. Την επόμενη δεκαετία η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο στους άνδρες παρέμεινε αμετάβλητη στην Ελλάδα αλλά σημείωσε σημαντική μείωση στις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες κατατάσσοντας την στην 17<sup>η</sup> θέση. Τέλος, το 2005 παρ' ότι παρατηρήθηκε μια μικρή ελάττωση, παρέμεινε σημαντικά μεγαλύτερη από τις άλλες ευρωπαϊκές χώρες υπερτερώντας μόνο της στεφανιαίας θνησιμότητας των χωρών του πρώην ανατολικού μπλοκ. Επομένως σύμφωνα και με τον συγγραφέα του άρθρου τα τελευταία 30 χρόνια λόγω της έλλειψης προγραμμάτων προαγωγής της δημόσιας υγείας η Ελλάδα, όσον αφορά τη θνησιμότητα εκ της στεφανιαίας νόσου, μετατράπηκε από μεσογειακή σε ανατολικού τύπου χώρα (6).

### **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 επικρατούσε 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 με ενδοκρινή και παρακρινή δράση, επιφορτισμένα με πολλαπλές λειτουργίες που βρίσκονται σε 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. 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 προσκίνητο όπου διαδραματίζεται η αθηροσκλήρωση, συμβαίνουν παράλληλες πράξεις και σε άλλα σημεία του οργανισμού όπως α. στο λιπώδη ιστό με τις παραγόμενες από αυτόν ουσίες, αντιποκίνες, β. στο ήπαρ και το σύνολο των μεταβολικών διεργασιών που συντελείται σε αυτό και γ. στην 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 (7). Καθώς τα θύματα των εκδηλώσεων 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 σημαντικότερη 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 (8,9). Σύμφωνα με την θεωρία αυτή, τα λίπη μετατρέπονταν σε πιο φλεγμονώδεις μορφές που επέσφραναν 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 (8). Από την θεωρία της αγγειακής βλάβης οδηγηθήκαμε στην υπόθεση της «απάντησης στην αγγειακή βλάβη» που διατυπώθηκε από τον R. Ross, ήδη από το 1976 (9). Σύμφωνα με αυτή την υπόθεση, η αθηρογένεση αρχικά, γινόταν αντιληπτή ως βλάβη 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 παρασιτά την μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του οξειδίου του αζώτου (NO) (10).

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 (11-13). 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 (14). 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, θεωρείται ως ένα πρώιμο στάδιο της αθηροσκλήρωσης, ωστόσο, αναγνωρίζεται ότι ο καταρράκτης των αθηροσκληρωτικών γεγονότων είναι πολύ πιο πολύπλοκος (15). Παράλληλα με την διατύπωση αυτών των θεωριών,



όλο και περισσότεροι ερευνητές αντιμετωπίζουν την αθηροσκλήρωση ως μία φλεγμονώδη (ινο)υπερπλαστική διεργασία (16),(17),(18). Έτσι, έχει γίνει σαφές ότι ο διαταραγμένος μεταβολισμός λιπιδίων δεν είναι ο μόνος καθοριστής της αθηροσκλήρωσης. 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 (19). 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 (20). 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» T 2 βοηθητικών κυττάρων (Th2) καθώς και των αιμοποιητικών-ρυθμιστικών κυτταροκινών και χυμοκινών, διαμέσου ανατροφοδοτικών μηχανισμών υπό τον έλεγχο νευροορμονών (21).

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 προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες από T1 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 (22),(23).

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 (24),(25). 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 (26),(27). Αρκετές εργασίες αναδεικνύουν και τον σημαντικότατο ρόλο των μιτοχονδρίων στα οξειδωτικά φαινόμενα που εμπλέκονται στην αθηροσκλήρωση (28). Πάντως, παρά τα προαναφερόμενα δεδομένα, δεν είναι ακόμα σαφές αν οι οξειδωτικές διεργασίες αποτελούν αιτία ή μόνο απάντηση σε κάποιο άλλο βλαπτικό ερέθισμα (29). Οι Stocker and Keaney προκρίνουν την

θεωρία της οξειδωτικής απάντησης στην φλεγμονή προκειμένου συνθέσουν τις θεωρίες της απάντησης στην βλάβη και της υπόθεσης της οξειδωτικής τροποποίησης (30). 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 T 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 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.

### **1.1.1 Φυσική ιστορία αθηροσκλήρωσης**

#### **1.1.1.1 Προσαρμοστική πάχυνση του έσω χιτώνα: φυσιολογικό γεγονός ή πρόωμη 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, 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 (31). Για την ακρίβεια, επικρατούν συνθήκες μειωμένης τριβής διαχωρισμού ή αυξημένη περιδίγιση. 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 Β (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 (32). 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-a (33). Όλες οι παραπάνω

αλλαγές σηματοδοτούνται στο κύτταρο με πρωτεϊνικές κινάσες (34).

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 (35),(36). 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 προσαρμοστική πάχυνση διακρίνεται από την πρόιμη παθολογική δύσκολα και μόνο χάρη στην ανεύρεση λιπιδίων υπενδοθηλιακά. Η προσθήκη κάποιου βλαπτικού παράγοντα (π.χ. υπέρταση) μετατρέπει τις προσαρμοστικές 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 (37). 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 αριθμού; 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 (38). 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 φιβρονεκτίνη. Η περιοχή της βλάβης δεν χαρακτηρίζεται μόνο από αύξηση της εξωκυττάριας ουσίας και των πρωτεογλυκανών αλλά και από αλλαγή της δομής των πρωτεογλυκανών (μεγαλύτερες πλάγιες άλυστοι, 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 (39).

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 διαδικασίες που μπορούν να επιτρέψουν την κατακράτηση 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 (40).

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;

## **II. 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 παραγωγή αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών (ή προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών αλλά και προθρομβωτικών 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 παραγωγή αγγειοσυσπαστικών, προφλεγμονωδών και προθρομβωτικών ουσιών από το ενδοθήλιο. Τότε, στο ενδοθήλιο αρχίζουν να προσκολλώνται στοιχεία της κυκλοφορίας, που φυσιολογικά αποτρέπονταν, με προεξάρχοντα τα λευκά αιμοσφαίρια (41).

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. 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 μονοκυττάρων 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 χυμιοελκτικό πρηνές που σε μεγάλο βαθμό προσφέρεται από μια χυμοκίνη, την χυμιοελκτική 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 μεταλλοπρωτεΐνωσης, που επιτρέπει να ενεργοποιήσουν μόρια όπως ο παράγων νέκρωσης των όγκων  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ). Δεν ανευρίσκονται σε φυσιολογικές αρτηρίες αλλά σε περιοχές με αθηροσκλήρωση (42).

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 γλυκοπρωτεΐνη IIb/IIIa (της οικογένειας των  $\beta 3$  ιντεγκρινών). 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 A2, η ιντερλευκίνη 1, χυμοκίνες, μόρια προσκόλλησης (π.χ. p-σελεκτίνη και η γλυκοπρωτεΐνη IIb/IIIa) και διαμεμβρανικές πρωτεΐνες όπως η CD240 (43). 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 (T βοηθητικών κυττάρων, T κυτταρολυτικών, NK –κυττάρων φυσικών φονέων και B 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 (44).

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 A2, προσταγλαδίνη H2 και ενδοθηλίνη 1 ενώ τα αγγειοδιασταλτικά είναι το μονοξείδιο του αζώτου (NO), ο εξ ενδοθηλίου υπερπλωτικός παράγοντας (EDHF) και η προστακυκλίνη. Ο αγγειακός τόνος καθορίζεται από την ισορροπία αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών. Το προεξάρχον πάντως στην δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι ο περιορισμός της βιοδιαθεσιμότητας των αγγειοδιασταλτικών ουσιών, κυρίως του μονοξειδίου του αζώτου, NO.

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 ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS) και αναστέλλει την συσσωρευση 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- $\kappa$ B και προκαλεί προς τα κάτω ρύθμιση της έκφρασης πολλών προφλεγμονωδών γονιδίων. Έχει επίσης έναν διπλό ρόλο στο φαινόμενο της απόπτωσης, έχοντας τις περισσότερες φορές αντιαποπτωτική δράση. Το NO 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 (45), (46). Η ρύθμιση της παραγωγής NO

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 NO, μέσω αποδόμησής του. Η συνθετάση 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 BH<sub>4</sub>, 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 (47),(48). 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-φλεγμαιίνοντος ενδοθηλίου, πολλοί βλαπτικοί παράγοντες είναι δυνατό να πυροδοτήσουν το φαινόμενο και οι περισσότεροι συνδέονται με υπερπαραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου και, έτσι που το αυξημένο οξειδωτικό στρες 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 (49). 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 (50). 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 ενδοκυττάρων 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 (51). 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 οξειδωση, γλυκοζυλίωση, σύνδεση με πρωτεογλυκάνες, ενσωμάτωση σε ανοσοσυμπλέγματα), τότε γίνεται τοξική τόσο για το ενδοθήλιο όσο και για τα λεία μυϊκά κύτταρα (52), (53).
2. Ομοκυστεΐνη: Είναι τοξική για το ενδοθήλιο, προθρομβωτική, αυξάνει την παραγωγή κολλαγόνου και μειώνει την βιοδιαθεσιμότητα του NO (54).
3. Ελεύθερες ρίζες (εξαιτίας π.χ. καπνίσματος, διαβήτη, υπέρτασης) (55), (56) .
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 οξειδωση 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 (57).
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 (58), (59).
6. Παχυσαρκία: Μέσω τοξικής δράσης αντιποκινών που επάγουν την έκφραση οξειδωμένης LDL, όπως ο TNF- $\alpha$  και η ιντερλευκίνη 1 $\beta$ . Επίσης, μέσω της ινσουλινοαντίστασης, διαβήτη, δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης (60).
7. Πρωτεΐνες θερμικού σοκ (HSPs): Μπορεί να ενεργοποιήσουν τόσο το αγγειακό ενδοθήλιο όσο και τα μακροφάγα, οδηγώντας στην έκκριση ιντερλευκίνης-6 και TNF- $\alpha$  (61), (62).
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 forsyntus*, *Streptococcus mutans*. Ωστόσο, δεν υπάρχει άμεση απόδειξη ότι αυτοί οι μικροοργανισμοί προκαλούν αθηροσκληρωτικές βλάβες, ούτε έχει καταστεί εφικτό να προκληθούν τέτοιες βλάβες σε πειραματικά μοντέλα με την εμφύτευση των μικροοργανισμών αυτών (63), (64), (65),(66), (67),(68). 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 T λεμφοκυττάρων, παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων και αυτοαντισωμάτων κ.ά.
9. Ισχαιμία-υποξία-οξέωση: μέσω των μιτοχονδρίων που λειτουργούν ως ανιχνευτές της τάσης οξυγόνου (69), (70).
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 E-σελεκτίνη ενώ φαίνεται ότι επιτείνει το φαινόμενο της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων (71), (72).

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)(73). Επομένως, παρά τα όποια ερωτήματα που ανακύπτουν 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 I: μεμονωμένα μακροφάγα αφρώδη κύτταρα

Πράξη II: πολλαπλά στρώματα αφρωδών κυττάρων

Πράξη III: προστίθενται μεμονωμένες εξωκυττάριας λίμνες λιπιδίων

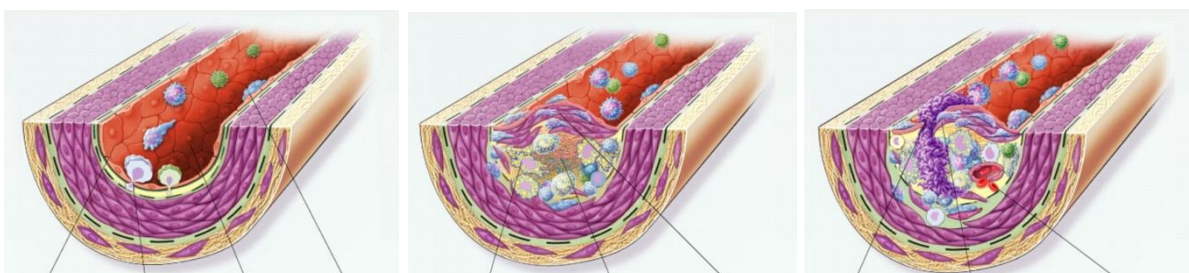
Πράξη IV: από τη συμβολή τους δημιουργείται εξωκυττάριας πυρήνας λιπιδίων

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

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 (74), (75).



Πίνακας 1.

Ιστολογική ταξινόμηση και ορολογία αθηρωσκληρωτικών βλαβών		Επιπλέον ορολογία
Βλάβη τύπου I	Αρχική αλλαγή	
Βλάβη τύπου II	IIa: με τάση προς εξέλιξη IIb: ανθίσταται στην εξέλιξη	Λιπώδης γράμμωση (λωρίδα)
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. Ειδικότερα, τα κυκλοφορούντα μόρια της LDL χοληστερόλης εισέρχονται στο ενδοθήλιο α) λόγω της αυξημένης χημειοταξίας με τη μεσοκυττάρια ουσία β) μέσω της δημιουργίας των οξειδωμένων παραγώγων της LDL χοληστερόλης, που προκαλούν δυσλειτουργία και καταστροφή του ενδοθηλίου. Το τραυματισμένο ενδοθήλιο και τα οξειδωμένα παράγωγα της LDL χοληστερόλης δρουν χημειοτακτικά στα μονοκύτταρα, τα οποία διαπερνούν το ενδοθήλιο και διαφοροποιούνται σε μακροφάγα. Επίσης, η LDL χοληστερόλη συνδέεται με τη μεσοκυττάρια ουσία (πρωτεογλυκάνες) και ενδοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα της έσω στιβάδας, διαμέσου διαμεμβρανικών υποδοχέων, δημιουργώντας τα αφρώδη κύτταρα. (76). Τα μακροφάγα πολλαπλασιάζονται και απελευθερώνουν διάφορους αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες, συντηρώντας και ενισχύοντας τα προφλεγμονώδη σήματα και οδηγώντας τα λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα να μεταναστεύσουν στην περιοχή της βλάβης όπου πολλαπλασιάζονται, αλλάζουν φαινότυπο και αρχίζουν να συνθέτουν θεμέλιο ουσία (77),(78), (79).

Σε αυτήν την «μεταμόρφωση» των μακροφάγων σημαντικό ρόλο κατέχει ο ο παράγοντας διέγερσης αποικίας μακροφάγων M-CSF. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα παρουσιάζουν αντιγόνα στα T 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 T λεμφοκυττάρων, οδηγούν τα τελευταία να εισέλθουν στον έσω χιτώνα και 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, 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 (χυμιοελεκτική 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 (80).

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 νεότερα 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 (81). Έτσι, από την λιπώδη γράμμωση, σε αρκετές των περιπτώσεων θα οδηγηθούμε στο προαθήρωμα ( Τύπος III), το αθήρωμα ( Τύπος IV) και το ινοαθήρωμα (Τύπος V), που παριστά την τυπική αθηρωματική πλάκα, όπως την γνωρίζουμε (82). Η βλάβη τύπου III προσδιορίζεται από τη λίμναση λιπιδίων στη μεσοκυττάρια ουσία, λόγω της καταστροφής των μακροφάγων με τη διαδικασία της απόπτωσης χωρίς όμως να διαταρράσσεται η αρχιτεκτονική της έσω στιβάδας, ενώ εμφανίζονται ως επηρμένες κίτρινες γραμμώσεις. (83). Κάποια ποσότητα λίπους ενδέχεται να φαγοκυτταρωθεί από τα λεία μυϊκά 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 μυϊκών κυττάρων, που όπως προαναφέρθηκε έχουν μεταβάλλει φαινότυπο και μιμούνται τη λειτουργία των ινοβλαστών παράγοντας εξωκυτάρια θεμέλια ουσία, δημιουργούν υπενδοθηλιακά μια ινώδη κάψα (84). Τα τροποποιημένα λεία μυϊκά 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 (49). Οι τύποι των βλαβών I-III είναι συνέπεια του χρόνιου τραυματισμού του ενδοθηλίου και της συμμετοχής των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου έχουν μακροχρόνια ασυμπτωματική πορεία και συναποτελούν τη φάση I της αθηροσκλήρωσης.

Σε αυτή τη φάση ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος των T 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 (85).

Η συνεχιζόμενη πέψη λιπώδους τοξικού υλικού από τα λεία μυϊκά κύτταρα, προάγει την απόπτωση τους. Ο θάνατος τους οδηγεί σε απελευθέρωση του λιπώδους περιεχομένου εξωκυτταρίως και σε εκφύλιση του ινώδους ιστού. Η εκφύλιση και νέκρωση του ινώδους ιστού,

οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση του εξωκυττάριου λιπώδους περιεχομένου και τελικά στον σχηματισμό νέου λιπώδους πυρήνα. Ο τύπος IV χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση μεγάλων ποσοτήτων λιπιδίων (χοληστερόλης και εστέρων της) στη μεσοκυττάρια ουσία. Τα λιπίδια αυτά θεωρείται ότι αποτελούν το λιπώδη πυρήνα της βλάβης. Αυτό που την ξεχωρίζει από τον τύπο III είναι οι μεγαλύτερες ποσότητες των λιπιδίων, η έναρξη εναπόθεσης κολλαγονικού ιστού (ο οποίος παράγεται στα λεία μυϊκά κύτταρα) και η διάσπαση της αρχιτεκτονικής της έσω στιβάδας, εκ του λιπώδους πυρήνα. Λέγεται και αθήρωμα και εμφανίζεται είτε ως αρχόμενη στένωση του αγγείου είτε συνηθέστερα ως μεγέθυνση και σκλήρυνση του αγγείου. 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 ημισελινοειδή αυτή διάταξη, έχει την τάση να επεκτείνεται επιμήκως, προς τους ώμους της δηλαδή, κι όταν η τάση πλέον γίνει μεγάλη μπορεί και να ραγεί (86).

Η ινώδης κάψα χαρακτηρίζεται από ένα κυτταρικό περίβλημα, που συντίθεται από λεία μυϊκά κύτταρα, μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα, επομένως χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη διήθηση που αυξάνει σταδιακά σε μέγεθος. Από την άλλη υπάρχει ένα νεκρωτικό κέντρο από μη κυτταρικό τοξικό υλικό (οξειδωμένη LDL). Επιπλέον, η αθηρωματική πλάκα έχει την τάση να λεπταίνει στην περιφέρεια και κάποια στιγμή ενδεχομένως να ραγεί προκειμένου να το περιεχόμενο της να έρθει σε επαφή με τον αυλό του αγγείου, εξαιτίας αυξημένου όγκου και πίεσης του νεκρωτικού πυρήνα ή/ και δράσης πρωτεολυτικών ενζύμων από τους γείτονες ιστούς. (87).

### **III. Ασβέστωση της πλάκας**

Βλάβες στις οποίες παρατηρείται αθρόα εναπόθεση ινώδους ιστού (κολλαγονικού ιστού) χαρακτηρίζονται ως τύπου V. Οι βλάβες αυτές προκαλούν ενδαυλική στένωση στα αγγεία και έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση των πρώτων κλινικών συμπτωμάτων (π.χ. στηθάγχη). 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 περιοχών της πλάκας, φαίνεται ότι ξεκινά από νωρίς και όχι τόσο όψιμα, όσο πιστευόταν αρχικά (88). Η θνησιμότητα και θνητότητα της αθηροσκλήρωσης οφείλεται πρωτίστως στις επιπλοκές των βλαβών IV-V, όπως είναι η ρήξη και η αιμορραγία των αθηρωματικών πλακών. Σύμφωνα με τους μελετητές η ρήξη, η θρόμβωση, το αιμάτωμα, η αιμορραγία των αθηρωμάτων αποτελούν τις βλάβες τύπου VI και προκαλούν τα μείζονα συμβάματα, όπως είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η εξέλιξη των συμπτωματικών πλέον βλαβών IV-VI δεν είναι διαδοχική και βαθμιαία, αλλά ταχύτατη, απότομη και απρόβλεπτη.

### **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  $\beta$  (transforming growth factor) TGF- $\beta$  και ο αυξητικός παράγοντας προερχόμενος από τα αιμοπετάλια PDGF διεγείρουν τη σύνθεση κολλαγόνων ινών από τα λεία μυϊκά κύτταρα ενώ η  $\gamma$ -ιντερφερόνη προερχόμενη από τα T 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 μεταλλοπρωτεϊνάσων (matrix metalloproteinase, Οικόγενεια MMP), που ανευρίσκονται όχι σε φυσιολογικές αρτηρίες, αλλά σε σημεία αθηροσκληρωτικών βλαβών(89) , (90). Επιπλέον, τα μαστοκύτταρα που βρίσκονται στην πλάκα είναι δυνατό να απελευθερώσουν παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF-a (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 T - 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) (91).

Τότε η βλάβη χαρακτηρίζεται επιπεπλεγμένη ή τύπου VI. Ανάλογα με το μέγεθος και βάθος της λύσης και την ισορροπία των παραγόντων πήξης/ινωδολύσης (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 φμπρονεκτίνη) 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 (92), (93). Κατά τη ρήξη φανερώνεται υλικό ισχυρά θρομβογονικό, όπως ο ιστικός παράγοντας, κολλαγόνικές ίνες και μόρια χοληστερόλης. Υπάρχουν πάντως ισχυρές ενδείξεις ότι ο ιστικός παράγον 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 αγγειοδραστικών 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/ινωδολύσης αλλά και από τη δράση των λευκοκυττάρων της περιοχής. Τα λευκοκύτταρα περιέχουν ένα αριθμό πρωτεασών, όπως ενεργοποιητές πλασμινογόνου, μεταλλοπρωτεϊνάσες και πρωτεάσες σερίνης καθώς επίσης και ουροπλασμινογόνο που προάγει την αυτόματη λύση του θρόμβου.

Αρα, 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 (94),(95), (96).

#### **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 προκαλούν στένωση του αυλού (97).

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.

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 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ**

*“GENES LOAD THE GUN, THE ENVIRONMENT PULLS THE TRIGGER”*

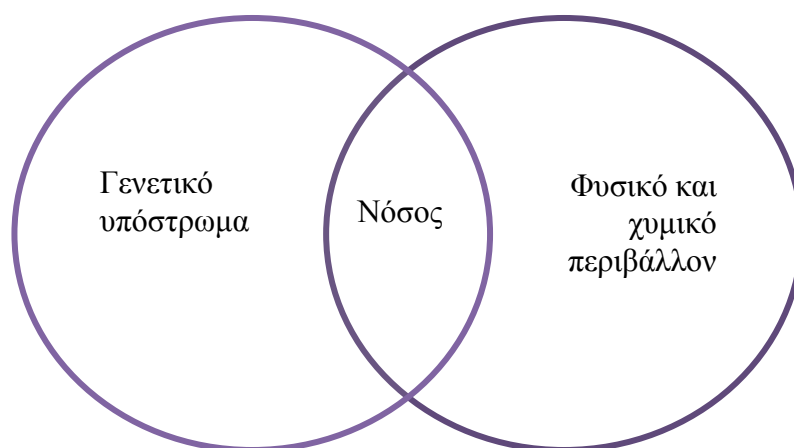
*Elliot Joslin*

Η ανακάλυψη το 1953 της δομής και λειτουργίας του γενετικού υλικού έθεσε τις βάσεις της μοριακής γενετικής. Επίσης η ολοκλήρωση της καταγραφής του συνόλου του ανθρώπινου γονιδιώματος, The Human Genome Project (HGP), το 2003 προστέθηκε στη φαρέτρα της επιστημονικής κοινότητας για τη διάγνωση και θεραπεία πολλών ασθενειών. Έτσι από τον Οκτώμβριο του 1990 μέχρι το 2003 καταγράφηκαν 20-25.000 ανθρώπινα γονίδια, και προσδιορίστηκαν οι αλληλουχίες 3 δισεκατομμυρίων περίπου βάσεων.

Οι νόσοι ανάλογα με την αιτιολογία τους κατατάσσονται στις α) χρωμοσωμικές, δηλαδή αυτές που οφείλονται σε ανωμαλίες στον αριθμό ή τη δομή των χρωμοσωμάτων, όπως π.χ. το σύνδρομο Down β) τις μονογονιδιακές, που προκαλούνται από τη μετάλλαξη σε μια γονιδιακή θέση, ενώ ελέγχονται με τους Μεντελιανούς Νόμους κληρονομικότητας, όπως π.χ. ορισμένες μορφές της υπερτροφικής αποφρακτικής μυοκαρδιοπάθειας, η οικογενής υπερχοληστερολαιμία γ) τις πολυπαραγοντικές νόσους που οφείλονται σε μεταλλάξεις πολλών γονιδίων και την αλληλεπίδρασή τους με περιβαλλοντικά ερεθίσματα.

Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας αυτών των πολυπαραγοντικών νόσων, όπως είναι ο καρκίνος, οι καρδιαγγειακές νόσοι και η αθηροσκλήρωση αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της σύγχρονης Ιατρικής. Το χαρακτηριστικό τους είναι πως δεν εκδηλώνουν τη νόσο όλοι οι φορείς του ελαττωματικού γονιδίου, αλλά το ελαττωματικό γονίδιο προδιαθέτει το άτομο στην εκδήλωση της νόσου, το οποίο θα γίνει όταν το άτομο βερεθεί στο κατάλληλον περιβάλλον ή δεχθεί τα ανάλογα ερεθίσματα. Αναφορικά λοιπόν με τη στεφανιαία νόσο όταν ένα άτομο με γενετικά αυξημένο κίνδυνο εκτεθεί σε περιβάλλον αυξημένου κινδύνου τότε το άτομο εκδηλώνει πρόωμη στεφανιαία νόσο.

Κατά άλλους η στεφανιαία νόσος εκδηλώνεται όταν η γενετικά καθορισμένη επιδεκτικότητα ενός ατόμου αδυνατεί να ανταποκριθεί επαρκώς σε έναν τραυματισμό ή στρεσογόνο παράγοντα. Τα ενδιάμεσα στάδια της ανεπαρκούς απάντησης του οργανισμού αποτελούν η φλεγμονή, η απόπτωση, τα οποία μπορεί μεν να είναι κλινικά σιωπηλά αλλά αποτελούν αποτελεσματικούς στόχους παρέμβασης.



Οι πολυπαραγοντικές λοιπόν νόσοι έχουν διαφορετικό κάθε φορά βαθμό μετάδοσης, διεισδυτικότητας και έκφρασης. Παρά την καταγραφή του ανθρώπινου γονιδιώματος και τη συσχέτιση τους με το φαινότυπο, την έκφραση δηλαδή των πρωτεϊνών, έχει εξηγηθεί μόνο το 30% της «μεντελιανής» κληρονομικότητας. Το υπόλοιπο ποσοστό έχει αποδοθεί στην ύπαρξη 1) μικρότερων ελαττωματικών γονιδιακών αλληλουχιών που δεν έχουν ανακαλυφθεί μέχρι σήμερα 2) γονιδιο-περιβαλλοντικών αλληλεπιδράσεων και 3) γονιδιο-γονιδιακών αλληλεπιδράσεων, που ονομάζεται επίσταση (98).

Τελευταία γίνεται λόγος για την επιγενετική, ή οποία ορίζεται τα φαινόμενα που προκαλούν διαφοροποίηση του γενετικού υλικού κατά τη μεταφορά του από το ένα κύτταρο στο άλλο (με τη μίτωση), ή από τη μία γενιά στην άλλη (με τη μείωση). Οι επιγενετικές αλλαγές έχει αποδειχθεί ότι οφείλονται α) στη μεθυλίωση του DNA β) τη διαφοροποίηση των ιστονών γ) την επανακατανομή των νουκλεοσωμάτων δ) την ύπαρξη μικρών αλληλουχιών μη μεταγραφικών

mRNA (micro ή miRNA), οι οποίες προκαλούνται από την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων και χυμικών σημάτων (99).

Ο ρόλος των περιβαλλοντικών επιδράσεων έχει μελετηθεί σε μοντέλα ζώων, όπου η διατροφή επηρέασε τη μεταγραφή του mRNA αλλά και σε ανθρώπους, καθώς σε μελέτη παρατηρήθηκε πως η χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη διαίτα μετέβαλε το ποσοστό μεθυλίωσης του DNA (100,101). Ο ρόλος των επιγενετικών αλλαγών έχει αξιολογηθεί στον καρκίνο (102) και τις καρδιαγγειακές νόσους (103). Πολλές μελέτες έχουν δείξει το ρόλο των επιγενετικών μηχανισμών στην παθοφυσιολογία ανάπτυξης της ΣΝ, όπως η παρατηρούμενη υπομεθυλίωση στις αθηρωματικές πλάκες (104), και η ανεύρεση συσχέτισης μεταξύ των μειωμένων επιπέδων δεικτών της μεθυλίωσης με το όνομα LINE-1 με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (105).

Τα επιγενετικά φαινόμενα είναι πιθανόν αναστρέψιμα μέσα από την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, και για αυτό το λόγο τα τελευταία χρόνια έχουν καθιερωθεί οι μελέτες αλληλεπίδρασης γονιδίων περιβάλλοντος (GXE), ενώ το ενδιαφέρον της επιστήμης έχει επίσης στραφεί και στην ανεύρεση χρήσιμων βιοδεικτών (101).

Επίσης, σχετικά με το φαινόμενο της επίστασης, ενώ οι διαδοσμένες μελέτες συσχέτισης των γονιδίων (GWAS) έχουν αποκαλύψει πολλές γονιδιακές θέσεις που προκαλούν συνήθεις νόσους, δεν έχουν τη στατιστική δύναμη να ελέγξουν τις γονιδιο-γονιδιο αλληλεπιδράσεις (GXG) με αποτέλεσμα την αδυναμία πλήρους κατανόησης της μετάδοσης και εκδήλωσης των πολυπαραγοντικών καρδιαγγειακών νόσων (106,107).

Ο σχεδιασμός της παρούσας μελέτης έγινε με στόχο τη μελέτη αυτών των επιγενετικών επιδράσεων στο αντιπροσωπευτικό δείγμα του Ελληνικού Πληθυσμού στην προσπάθεια εμπλουτισμού της διεθνούς τράπεζας δεδομένων πάνω στο θέμα αυτό αλλά και στην εξαγωγή συμπερασμάτων για την έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη συμβουλευτική αντιμετώπιση ατόμων επιδεκτικών στην εκδήλωση στεφανιαίας νόσου.

Ο Roberts καταγράφει σε μια πρόσφατη ανασκόπηση στο JACC (108) τις γονιδιακές θέσεις και τις αντίστοιχες μελέτες που έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για ΣΝ (109) και φαίνονται στον παρακάτω πίνακα. ( Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Γενετικοί Πολυμορφισμοί που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για ΣΝ

Chromosomal Location	SNP	Nearby Genes	Risk Allele Frequency (Allele)	Odds Ratio (95% CI)
<b>Locl that associate with cholesterol</b>				
1p32.3	rs11206510	PCSK9	0.82 (T)	1.15 (1.10-1.21)
1p13.3	rs599839	SORT1	0.78 (A)	1.29 (1.18-1.40)
2p21	Rs4299376	ABCG8	0.33 (G)	1.08 (1.04-1.13)
6q25.3	rs3798220	LPA	0.02 (C)	1.92 (1.48-2.49)
8q24.13	rs17321515	TRIB1	0.54 (A)	1.10 (1.06-1.15)
9q34.2*	rs579459	ABO	0.21 (C)	1.10 (1.07-1.13)
11q23.3	rs964184	ZNF259, APOA5-A4-C3-A1	0.13 (G)	1.13 (1.10-1.16)
19p13.2	rs1122608	LDLR	0.77 (G)	1.14 (1.09-1.19)
<b>Locl that associate with hypertension</b>				
10q24.32	rs12413409	CYP17A1, CNNM2, NT5C2	0.89 (G)	1.12 (1.08-1.16)
12q24.12	rs3184504	SH2B3	0.44 (T)	1.13 (1.08-1.18)
<b>Locl that do not associate with known risk factors</b>				
1p32.2	rs17114036	PPAP2B	0.91 (A)	1.17 (1.13-1.22)
1q41	rs17465637	MIA3	0.74 (C)	1.20 (1.12-1.30)
2q33.1	rs6725887	WDR12	0.15 (C)	1.16 (1.10-1.22)
3q22.3	rs2306374	MRAS	0.18 (C)	1.15 (1.11-1.19)
5q31.1	Rs2706399	IL5	0.52 (G)	1.07 (1.03-1.11)
6p24.1	rs6903956	C6orf105	0.07 (A)	1.65 (1.44-1.90)
6p24.1	rs12526453	PHACTR1	0.67 (C)	1.13 (1.09-1.17)
6p21.31	rs17609940	ANKS1A	0.75 (G)	1.07 (1.05-1.10)
6q23.2	rs12190287	TCF21	0.62 (C)	1.08 (1.06-1.10)
7q22.3	rs10953541	BCAP29	0.75 (C)	1.08 (1.05-1.11)
7q32.2	rs11556924	ZC3HC1	0.62 (C)	1.09 (1.07-1.12)
9p21.3	rs4977574	CDKN2A, CDKN2B, ANRIL	0.46 (G)	1.25 (1.18-1.31) 1.37 (1.26-1.48)
10p11.23	rs2505083	KIAA1462	0.42 (C)	1.07 (1.04-1.09)
10q11.21	rs1746048	CXCL12	0.87 (C)	1.33 (1.20-1.48)
10q23.31	rs1412444	LIPA	0.34 (T)	1.09 (1.07-1.12)
11q22.3	rs974819	PDGF	0.29 (T)	1.07 (1.04-1.09)
13q34	rs4773144	COL4A1, COL4A2	0.44 (G)	1.07 (1.05-1.09)
14q32.2	rs2895811	HHIPL1	0.43 (C)	1.07 (1.05-1.10)
15q25.1	rs3825807	ADAMTS7	0.57 (A)	1.08 (1.06-1.10)
17p13.3	rs216172	SMG6, SRR	0.37 (C)	1.07 (1.05-1.09)
17p11.2	rs12936587	RASD1, SMCR3, PEMT	0.56 (G)	1.07 (1.05-1.09)
17q21.32	rs46522	UBE2Z, GIP, ATP5G1, SNF8	0.53 (T)	1.06 (1.04-1.08)
21q22.11	rs9982601	MRPS6	0.15 (T)	1.19 (1.13-1.27)

Εμείς αναλύσαμε τους εξής τέσσερις πολυμορφισμούς, που οφείλονται σε σημειακές μεταλλάξεις (SNPs), σε σχέση με τους δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης που σχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο:

- 1) τον πολυμορφισμό C825T του υπεύθυνου για τις πρωτεΐνες G
- 2) τον πολυμορφισμό C677T της μεθυλοτετραυδροφολικής ρεδοκτάσης
- 3) τον πολυμορφισμό G174C του ευοδατικού γονιδίου της ιντερλευκίνης 6 και
- 4) τον πολυμορφισμό G894T του γονιδίου της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO.

### 1.2.1 Πολυμορφισμός C825T του γονιδίου των πρωτεϊνών G

Οι πρωτεΐνες G εκφράζονται σε όλα τα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος και ο κύριος ρόλος τους εντοπίζεται στη μεταφορά του ερεθίσματος από την εξωτερική κυτταρική επιφάνεια στο εσωτερικό του κυττάρου ευοδώνοντας την ανάλογη κάθε φορά απάντηση. Αυτό επιτυγχάνεται μεταβάλλοντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωση των δεύτερων αγγελιαφόρων όπως είναι το cAMP, cGMP, Na, K, Ca, IP3 (110).

Από μελέτες συσχέτισης έχει βρεθεί μια παραλλαγή του γονιδίου που ελέγχει αυτές τις



διαμεμβρανικές πρωτεΐνες. Σε αυτή τη σημειακή μετάλλαξη (SNP) η θυμίνη αντικαθιστά την κυτοσίνη στη θέση 825 με αποτέλεσμα την αύξηση της λειτουργίας τους (111).

Στη διεθνή βιβλιογραφία παρατηρούνται πολυάριθμες αναφορές που συσχετίζουν τον πολυμορφισμό C825T με την αρτηριακή υπέρταση, την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, την παχυσαρκία, την ινσουλιναντίσταση, τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο και την κολπική μαρμαρυγή (112-117).

Αναφορικά με την επίδραση της στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης έχει ενοχοποιηθεί η δράση του πολυμορφισμού στο διαμεμβρανικό σύστημα ανταλλαγής Na/K (118).

Η μελέτη των πολυμορφισμών σε διαφορετικούς πληθυσμούς τις περισσότερες φορές καταλήγει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα, που όμως η ανεύρεση τους και η προσπάθεια εξήγησής τους έχει ιδιαίτερη διαγνωστική αξία. Έτσι μια πρόσφατη έρευνα ασθενών με στεφανιαία νόσο/μαρτύρων με πληθυσμό 2.500, 700 ατόμων αντίστοιχα, ανέφερε ότι σε αυτόν τον πληθυσμό η περιγραφόμενη γενετική διαφοροποίηση δε συσχετίστηκε με την στεφανιαία νόσο, την υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία (119).

Στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ μελετήσαμε τη συσχέτιση του ανωτέρω πολυμορφισμού με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και διαπιστώσαμε ότι δεν υφίσταται στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο αντιπροσωπευτικό δείγμα του Ελληνικού Πληθυσμού. Αυτά τα δεδομένα όπως και αυτά που χρησιμοποιήσαμε στη μελέτη μας δημοσιεύθηκαν στο J Hum Hypert το 2006 (120).

### **1.2.2 Πολυμορφισμός C677T της μεθυλοτετραυδροφολικής ρεδουκτάσης**

Η ομοκυστεΐνη, όπως αναλύεται και σε επόμενο κεφάλαιο, αποτελεί αμινοξύ που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της μεθειονίνης και επομένως στον αντιοξειδωτικό προστατευτικό μηχανισμό του οργανισμού Σχήμα 5.

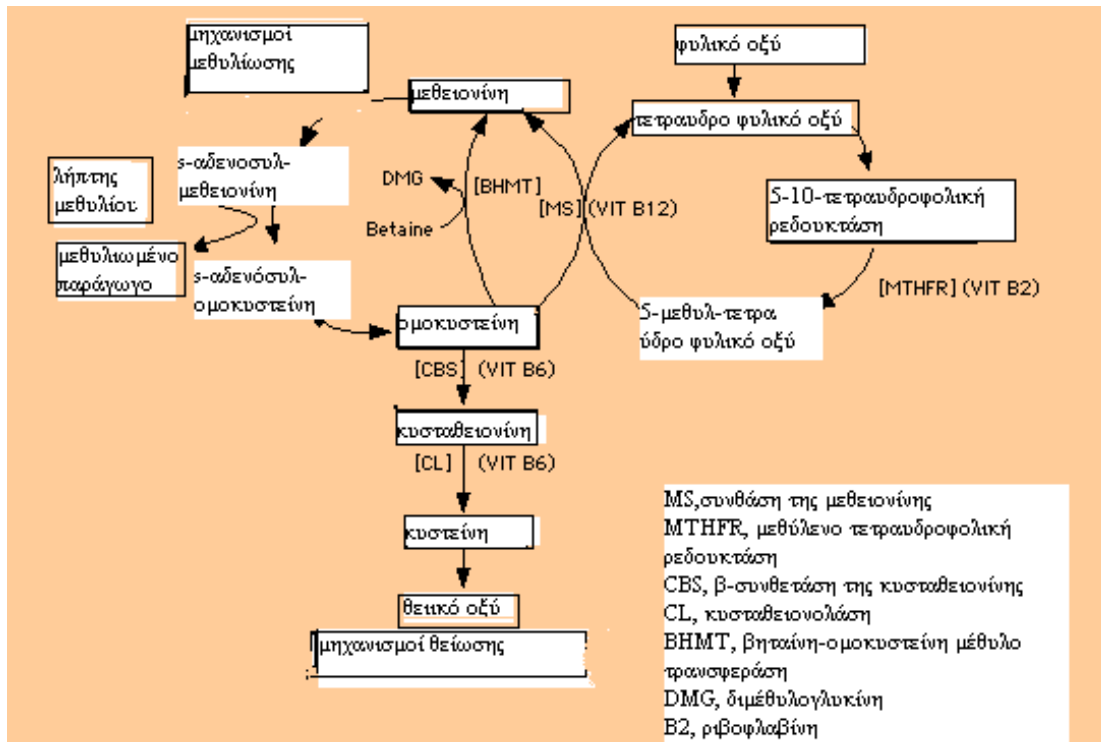
Το ένζυμο μεθυλοτετραυδροφολική ρεδουκτάση μετατρέποντας το 5,10 μεθυλοτετραυδροφολικό οξύ στο 5-μεθυλοτετραυδροφολικό οξύ συμμετέχει στη μετατροπή τα ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα.

Η σημειακή μετάλλαξη στη θέση 677 της κυτοσίνης από θυμίνη προκαλεί μειωμένη ενζυμική δραστηριότητα και μεγαλύτερα επίπεδα ομοκυστεΐνης και χαμηλότερα επίπεδα φυλικού οξέος (121). Επομένως λόγω της συσχέτισης του ανωτέρω πολυμορφισμού με τα υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης έχουν γίνει πολυάριθμες αναλύσεις στην προσπάθειά τους συσχέτισής του με τον αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου.

Έχει αναφερθεί ότι η αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης κατά 5 mmol/m συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο αλλά και με υψηλότερα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης κατά 20mg/dl (122). Επίσης η γνωστή συσχέτιση των επιπέδων του φυλικού οξέος με τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον στον συγκεκριμένο πολυμορφισμό καθώς έχει παρατηρηθεί ότι οι ομοζυγώτες ως προς το μεταλλαγμένο αλληλίο έχουν μεγαλύτερες διατροφικές απαιτήσεις σε φυλικό οξύ για να επιτύχουν αντίστοιχα επίπεδα ομοκυστεΐνης συγκριτικά με τους υπόλοιπους γονότυπους (123).

Έχει μελετηθεί η συσχέτιση του πολυμορφισμού της MTHFR σε σχέση με πλήθος άλλων παθήσεων όπως η ημικρανία, το ισχαιμικό εγκεφαλικό, ψυχικές παθήσεις, διαφορές συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες και διάφορους τύπους καρκίνου με, όπως αναμένετο, αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Σχήμα 5. Μεταβολισμός της Ομοκυστεΐνης



### 1.2.3 Πολυμορφισμός G174C του ευδοωτικού γονιδίου της ιντερλευκίνης 6

Η ιντερλευκίνη 6 αποτελεί μια ρυθμιστική προφλεγμονώδη κυτοκίνη που εκφράζεται στα κύτταρα του λιπώδους ιστού, τα ενδοθηλιακά, τα λευκά αιμοσφαίρια και κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Ο πολυμορφισμός που προκύπτει από τη σημειακή μετάλλαξη της αντικατάστασης της γουανίνης από κυτοσίνη στη θέση 174 του ευδοωτικού γονιδίου της IL6 φαίνεται ότι σχετίζεται με τη μεταγραφική ικανότητα του συγκεκριμένου γονιδίου.

Η σχέση του πολυμορφισμού G174C με τα επίπεδα της IL6 δεν είναι ξεκάθαρη καθώς οι πολυάριθμες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί περιγράφουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, γεγονός που αποδεικνύει πως η έκκριση της IL6 δεν είναι ένα στατικό, μονοπαραγοντικό φαινόμενο, αλλά εξαρτάται από την αλληλεπίδραση πολλαπλών γονιδιακών τύπων με άλλες κυκλοφορούντες κυτοκίνες ή διαβιβαστές (124-132).

Παρόλα αυτά έχει μελετηθεί εκτενώς η συσχέτισή της με διάφορες κλινικές καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, η ινσουλιναντίσταση, η στεφανιαία νόσος, η νόσος Alzheimer όπως επίσης και η μακροζωία. Η ομάδα μας έχει ήδη ανακοινώσει και αναμένεται σύντομα να δημοσιευθούν σε διεθνές περιοδικό αποτελέσματα που συσχετίζουν τον προαναφερόμενο πολυμορφισμό με καλύτερα επίπεδα γλυκαιμικού ελέγχου, και ειδικότερα με χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας και υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης.

### 1.2.4 Πολυμορφισμός G894T της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO

Το NO παράγεται από την L-αργινίνη με την κατάλυση της συνθετάσης του NO. Στον ανθρώπινο οργανισμό υπάρχουν τρεις μορφές αυτού του ενζύμου, η νευρωνική (nNOS) που εντοπίζεται κυρίως στα κύτταρα του ΚΝΣ, η επαγόμενη (iNOS) στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, και η ενδοθηλιακή (eNOS) στα ενδοθηλιακά αγγειακά κύτταρα. Η

eNOS μέσω της ρύθμισης της παραγωγής του NO αποτελεί βασικό παράγοντα ρύθμισης του αγγειακού τόνου, ενώ έχει επίσης αποδειχθεί ότι φέρει αντιαιμοπεταλιακές, αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες (133,134). Γι' αυτό το λόγο έχει αποτελέσει ιδιαίτερο αντικείμενο έρευνας για τον εντοπισμό σημειακών μεταλλάξεων.

Έτσι λοιπόν η αντικατάσταση της γουανίνης από θυμίνη στη θέση 894 του γονιδίου της eNOS προκαλεί αντικατάσταση της γλουταμίνης από ασπαρτικό οξύ στη θέση 298 του ενζύμου. Ο πολυμορφισμός G894T βρίθκει αναφορών αναφορικά με τη συσχέτιση του με την υπέρταση, τη στεφανιαία νόσο με αντικρουόμενα αποτελέσματα (135-139).

## **1.3 ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ**

### **1.3.1 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 (140). Η αθηρογόνος δράση κυρίως των κορεσμένων λιπών της διατροφής αποδείχτηκε και στον άνθρωπο, στις αρχές της δεκαετίας του '50 (141). 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, 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 (142). 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, 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 E, C και β-καροτίνης –μέσω των τροφών-, φρούτων και ινών, αλκοόλ ενώ η δράση της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης E και C, των κορεσμένων, πολυακόρεστων και ολικών λιπών, του α-λινολενικού οξέος, του γάλακτος και των αυγών χρήζει περαιτέρω διερεύνησης (143). 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 αλλά και μελέτες παρέμβασης έδειξαν ότι η κατανάλωση trans λιπαρών οξέων συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο (144).

Ενώ για τα τρανς λιπαρά οξέα υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα για τον αθηρογόνο ρόλο τους, δεν έχει απολύτως αποσαφηνιστεί η επίδραση των κορεσμένων, πολυακόρεστων και ολικών λιπών στο καρδιαγγειακό σύστημα. Στοιχεία από την μελέτη των Επτά Χωρών είχαν δείξει σχέση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τα κορεσμένα λίπη αλλά μικρή με το ολικό λίπος (145). Πάντως πρόσφατες έρευνες παρέμβασης δεν έδειξαν καρδιαγγειακό όφελος από τον περιορισμό του ολικού λίπους ενώ η αντικατάσταση του κορεσμένου λίπους από υδατάνθρακες δεν είχε την αναμενόμενη ευεργετική δράση αφού μείωνε εξίσου την LDL και HDL χοληστερόλη και έτσι δεν τροποποιούσε τον λόγο αυτών (146),(147). 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 (148).

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 (149), (150), (151).

Η κατανάλωση ξηρών καρπών, σε μεγάλες μελέτες, φάνηκε να σχετίζεται με μείωση των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου (152).

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. 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 (153).

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 (154), (155), (156), (157).

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 (158).

Όσον αφορά στα μικροθρεπτικά στοιχεία, έχουν διαπιστωθεί τα εξής:

1. Υπάρχει όγκος δεδομένων 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 (159).
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 πολυφαινόλων και άλλων φυτοχημικών και αντιοξειδωτικών των τροφών (160). Τέλος, υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, περιορίζει τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο (161).

Άρα, το συμπέρασμα που εξάγεται από τις περισσότερες έρευνες είναι ότι μια διατροφή:

πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, πλήρη δημητριακά, ξηρούς καρπούς και όσπρια, ψάρι (κυρίως λιπαρό), γαλακτοκομικά προϊόντα με χαμηλά λιπαρά και έλαια συμβάλλει στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου.

Μπορεί επομένως κανείς να υποθέσει ότι αν αντί να τροποποιήσει τη διατροφή του ως προς ένα μόνο συστατικό, υιοθετήσει μια συνολικότερη αλλαγή τρόπου διατροφής, θα πρέπει να αναμένει πολύ μεγαλύτερα οφέλη.

### 1.3.2 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 (155), (162).

Καθώς κανείς δεν τρώει συστατικά αλλά τρόφιμα, μα κι ούτε μεμονωμένα τρόφιμα αλλά γεύματα με συνδυασμό τροφίμων, 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. 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, και οι ανάλογες διατροφικές συστάσεις είναι ευκολότερο να εφαρμοστούν στο γενικό πληθυσμό (163),(164).

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 μεζόνων διατροφικών προτύπων (165).

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. 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;)(165).

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 συνήθειες 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.

### **1.3.3 Διατροφικά πρότυπα και στεφανιαία νόσος**

Πράγματι υπάρχουν αρκετά ισχυρά τεκμήρια για συσχέτιση ορισμένων διατροφικών προτύπων με την στεφανιαία νόσο (166). 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 (167),(168), (169).

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 (145). 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 (170).

### 1.3.4 Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο και στεφανιαία νόσος

Αν και οι διάφορες 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 (171). 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 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 (162),(172),(173),(174). 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 (175). 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 (176). 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 (177),(178),(179). Παρότι υπάρχουν αρκετά στοιχεία για τον

καρδιοπροστατευτικό ρόλο της Μεσογειακής διατροφής, ότι δηλαδή μειώνει τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (πρωτογενής πρόληψη) αλλά και τα καρδιαγγειακά συμβλήματα και σχετιζόμενα 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 αντικείμενου αυτής της έρευνας.

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.

#### **1.4 ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ**

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής και η εξέλιξη της τεχνολογίας έχουν δημιουργήσει τη βάση για τον περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας. Η εξέλιξη των μέσων μαζικής μεταφοράς και η διασκέδαση μέσω της τηλεόρασης έχει οδηγήσει στην ελάττωση της κατανάλωσης ενέργειας από τον σύγχρονο άνθρωπο στην παχυσαρκία και την έξαρση των καρδιαγγειακών νόσων. Τις τελευταίες δεκαετίες πειραματικά δεδομένα έχουν καθιερώσει την ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης των χαμηλών επιπέδων φυσικής δραστηριότητας κατά την εργασία ή τον ελεύθερο χρόνο με τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. (180,181)

Οι επιστημονικές ενδείξεις για την ευεργετική δράση της φυσικής δραστηριότητας είναι πλέον επαρκείς ώστε η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία να καθιερώσει τον καθιστικό τρόπο ζωής ως ένα κύριο τροποποιησιμο παράγοντα κινδύνου για τις καρδιαγγειακές νόσους (182). Ως φυσική δραστηριότητα θεωρείται κάθε κίνηση του σώματος που προκαλείται από σύσπαση των μυών που απαιτεί την κατανάλωση ενέργειας και προάγει την υγεία. Ενώ η άσκηση είναι μια υποκατηγορία της φυσικής δραστηριότητας και ορίζεται ως η οργανωμένη και επαναλαμβανόμενη κίνηση του σώματος που γίνεται για τη βελτίωση ή τη διατήρηση ενός ή περισσοτέρων στοιχείων της φυσικής κατάστασης. Ο Dr Guy παρατήρησε ότι η σκληρή άσκηση ήταν ωφέλιμη για την υγεία και ότι η καθιστική ζωή είχε τις ίδιες επιδράσεις σε άνδρες και γυναίκες (183). Ο Morris παρατήρησε ότι οι εργαζόμενοι στις μεταφορές παρουσίαζαν μεγαλύτερα ποσοστά καρδιαγγειακής θνησιμότητας, ενώ διαπίστωσε και τις καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες της φυσικής δραστηριότητας στους ταχυδρόμους της εποχής (184). Η μελέτη όμως που απέδειξε την αντίστροφη συσχέτιση φυσικής δραστηριότητας και καρδιαγγειακής νόσου ήταν η College Alumni Health Study με περίπου 36.500 άτομα (185).

Σήμερα ο ΠΟΥ κατατάσσει την καθιστική ζωή ως μια από τις 10 πρώτες αιτίες θανάτων και αναπηρίας. Περισσότεροι από 2 εκατομμύρια θάνατοι κάθε χρόνο μπορούν να αποδοθούν στην έλλειψη φυσικής δραστηριότητας (186). Σύμφωνα με τον ΠΟΥ η φυσική δραστηριότητα προάγει την υγεία μέσω: 1) της μείωσης του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη 2) της ελάττωσης του κινδύνου εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης 3) της ελάττωσης των τιμών της αρτηριακής πίεσης σε άτομα που ήδη έχουν υπέρταση 4) της μείωσης του άγχους και της κατάθλιψης 5) της διατήρησης του σωματικού βάρους 6) της διατήρησης της ομοιόστασης των μυών, των οστών και των αρθρώσεων και 7) μέσω της προαγωγής της ψυχολογικής υγείας.

Το 2012 η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική εταιρία στις κατευθυντήριες οδηγίες της για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου συνέστησε μια μετρία έντασης δραστηριότητα τουλάχιστον 2.5 ωρών εβδομαδιαίως ( ή 1-2.5 ωρών έντονης άσκησης) (187).



Δυστυχώς από τα τελευταία πανευρωπαϊκά στατιστικά στοιχεία φαίνεται ότι το ποσοστό της φυσικής δραστηριότητας είναι αρκετά χαμηλό σε όλη την Ευρώπη. Αξίζει να σημειωθεί ότι ποσοστό μεγαλύτερο του 25% των χωρών της Κύπρου, Ελλάδας, Ιταλίας, Πορτογαλίας και Ρουμανίας ανέφεραν ότι έχουν μηδενική φυσική δραστηριότητα. Αντίθετα τα υψηλότερα ποσοστά φυσικής δραστηριότητας παρατηρούνται σε χώρες όπως η Ολλανδία, η Σουηδία, η Λετονία, η Δανία και η Σλοβενία. Πίνακας 3.

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 ινσουλινοευσαιθησίας, καλύτερη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη, βελτίωση λιπιδίων και επιπέδων πίεσης, αλλά και βελτίωση δεικτών φλεγμονής και ρεολογικών δεικτών (188),(189).

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 (190). Έχει πάντως διαπιστωθεί ότι τα οφέλη από την άσκηση ή φυσική δραστηριότητα πολλαπλασιάζονται αν συνδυαστούν με μια ισορροπημένη διατροφή, όπως είναι η Μεσογειακή.

**Πίνακας 3. Συχνότητα της καθημερινής φυσικής δραστηριότητας μεταξύ των Ευρωπαίων Ενηλίκων**

	5 times per week or more (%)	3 to 4 times per week (%)	1 to 2 times per week (%)	1 to 3 times per month (%)	Less often (%)	Never (%)
<b>Austria</b>	15	21	33	14	12	5
<b>Belgium</b>	21	14	22	10	14	19
<b>Bulgaria</b>	25	17	23	8	19	3
<b>Cyprus</b>	20	14	17	4	13	32
<b>Czech Republic</b>	17	13	21	13	23	13
<b>Denmark</b>	43	18	24	7	4	4
<b>Estonia</b>	40	16	21	7	8	8
<b>Finland</b>	29	23	26	9	9	4
<b>France</b>	33	17	25	9	6	10
<b>Germany</b>	28	24	26	8	8	6
<b>Greece</b>	15	14	19	10	15	27
<b>Hungary</b>	41	15	16	6	11	11
<b>Ireland</b>	33	22	19	5	8	12
<b>Italy</b>	7	9	21	14	16	33
<b>Latvia</b>	44	17	15	7	7	9
<b>Lithuania</b>	39	15	13	6	13	14
<b>Luxembourg</b>	37	17	22	7	9	8
<b>Malta</b>	32	13	17	4	9	24
<b>Netherlands</b>	42	20	22	7	4	5
<b>Poland</b>	26	15	19	9	10	17
<b>Portugal</b>	17	15	16	5	10	36
<b>Romania</b>	19	11	13	8	18	27
<b>Slovakia</b>	27	18	22	9	16	8
<b>Slovenia</b>	39	21	20	5	10	5
<b>Spain</b>	33	22	16	7	12	10
<b>Sweden</b>	40	21	23	7	7	2
<b>United Kingdom</b>	37	15	21	7	9	11
<b>EU</b>	27	17	21	9	11	14

Source: European Commission, Eurobarometer 72.3 Special Eurobarometer 334 [http://ec.europa.eu/public\\_opinion/archives/ebs/ebs\\_334\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_334_en.pdf)  
 Notes: Some percentages do not add to 100% due to a small proportion of 'don't know' responses in some countries.  
 Question: 'How often do you engage in a physical activity outside sport such as cycling or walking from a place to another, dancing, gardening...?'

Η συσχέτιση της φυσικής δραστηριότητας με τους φλεγμονώδεις δείκτες έχει μελετηθεί εκτενώς από μεγάλο αριθμό ερευνητών. Τα αποτελέσματα της NHANES III σε 13.748 άτομα έδειξαν ότι η CRP συσχετίζεται αντίστροφα με το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας (191). Ομοίως σε 875 άτομα ηλικίας 70-79 ετών μόνο υψηλά επίπεδα κατ' οίκον δραστηριότητας συσχετίστηκαν αντίστροφα και ανεξάρτητα με χαμηλότερα επίπεδα IL6 και CRP (192). Επίσης η ανάλυση των στοιχείων από 3.638 υγιείς Αμερικανούς έδειξαν μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 23% σε αυτούς που παρουσίαζαν φυσική δραστηριότητα 4-21 φορές το μήνα και 47% σε αυτούς με πάνω από 22 φορές (193). Όσον αφορά στους δείκτες θρόμβωσης ο Wannamethee παρατήρησε αντίστροφη συσχέτιση της φυσικής δραστηριότητας με τους παράγοντες πήξης VIII και IX, το ινωδογόνο, τον παράγοντα vWF και τον tPAI και τη CRP (194). Παρ' όλο που και η παχυσαρκία επιδρά βλαπτικά στο θρομβωτικό φορτίο υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την αλληλεπίδραση του ανωτέρου παράγοντα με τη φυσική δραστηριότητα ως προς τους δείκτες φλεγμονής, οξειδωσης και θρόμβωσης.

Τέλος, ελληνικά δεδομένα από τη μελέτη CARDIO 2000 έδειξαν ότι η καθιστική ζωή σχετίζεται με τον διπλασιασμό του κινδύνου εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου. Η υιοθέτηση μέτριας φυσικής άσκησης για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 5 ετών, φαίνεται να μειώνει κατά 11% το στεφανιαίο κίνδυνο, ανεξαρτήτως της παρουσίας των άλλων παραγόντων κινδύνου ενώ, η μέτρια - έντονη φυσική άσκηση για 5 τουλάχιστον έτη με παράλληλη κατανάλωση τροφών χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος και απουσία καπνιστικών συνηθειών, φαίνεται να σχετίζεται με την μείωση του κινδύνου κατά 28%. Το προηγούμενο εύρημα βρέθηκε στατιστικά σημαντικό ακόμα και στα άνω των 70 ετών άτομα της μελέτης.

## **1.5 ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ**

Παρά τα 50 χρόνια επιστημονικών αποδείξεων για τη στενή συσχέτιση του καπνίσματος με τη στεφανιαία νόσο η συχνότητα των καπνιστικών συνηθειών παραμένει υψηλή και αποτελεί τον πιο σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου. 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 οξειδωση της LDL χοληστερόλης και από την άλλη επιδρούν στη βιοσυνθετική οδό του μονοξειδίου 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.

Υπολογίζεται ότι πάνω από 6 εκατομμύρια άνθρωποι το χρόνο χάνουν τη ζωή τους εξαιτίας του καπνίσματος. Στην Ευρώπη περίπου το 20% των καρδιαγγειακών θανάτων στους άνδρες και το 3% στις γυναίκες οφείλονται στο κάπνισμα.

Βέβαια τα τελευταία 30 χρόνια η επίπτωση του καπνίσματος μεταξύ των ανδρών έχει μειωθεί με φωτεινή εξαίρεση τη Ρωσία. Αντιθέτως παρουσιάζεται μικρότερη μείωση στο ποσοστό των καπνίζόντων γυναικών. Αξίζει επίσης να σημειωθεί η ανησυχητική αύξηση του καπνίσματος σε νέα άτομα που παρατηρείται κυρίως σε χώρες όπως η Ιταλία, η Τσεχία, η Ουγγαρία και η

Σλοβακία (Εικόνα 3,4). Το κάπνισμα παρουσιάζει αντίστροφη σχέση με το κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο και επηρεάζει κυρίως τις χαμηλότερα οικονομικά τάξεις.

Ελληνικά στοιχεία από την μελέτη CARDIO 2000 έδειξαν ότι κάπνισμα τουλάχιστον 20 τσιγάρων ημερησίως, για περισσότερο από 5 έτη, τριπλασιάζει τον στεφανιαίο κίνδυνο (OR = 3.07, 95% ΔΕ 2.93 – 4.45, P-Value < 0.001), λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, το φύλο, τα επίπεδα χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και αρτηριακής πίεσης των ατόμων. Το κάπνισμα καπνού πίπας οδηγεί σε μείωση του κινδύνου κατά 35% σε σχέση με τους καπνιστές τσιγάρων, ενώ διπλασιάζει τον κίνδυνο σε σχέση με τους μη καπνιστές (OR = 1.97, 95% ΔΕ 1.54–2.34, P-Value < 0.05). 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 (195).

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 (196). 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 (197). Μεταanalύσεις 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 (198), (199). Ο σχετικός κίνδυνος στεφανιαίας νόσου σε παθητικούς καπνιστές αυξάνεται όσο αυξάνει το επίπεδο και η χρονική διάρκεια της έκθεσης.

Από τα στοιχεία της μελέτης CARDIO 2000 παρατηρήθηκε ότι η έκθεση σε παθητικό κάπνισμα εξαιτίας του συντρόφου/συζύγου (τουλάχιστον 30 λεπτών την ημέρα) σύμφωνα με το εκτιμηθέν μοντέλο κινδύνου βρέθηκε να διπλασιάζει το στεφανιαίο κίνδυνο στις γυναίκες (OR = 2.12, 95% ΔΕ 1.75 – 2.44, P-Value < 0.01), ανεξαρτήτου ηλικίας. Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο παίζει και η έκθεση σε παθητικό κάπνισμα στο χώρο εργασίας. Πιο συγκεκριμένα οι μη-καπνιστές που εκτίθενται καθημερινά σε παθητικό κάπνισμα (τουλάχιστον 30 λεπτών την ημέρα) έχουν 48% περισσότερες πιθανότητες εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου από τους μη-καπνιστές που εργάζονται σε μη-καπνιστικό περιβάλλον (OR = 1.48, 95% ΔΕ 1.21 – 2.01, P-Value < 0.01). Το παθητικό κάπνισμα είναι στόχος για άμεση παρέμβαση και έχει μελετηθεί σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες, κατά το παρελθόν.

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 (200). Ανάλογα οφέλη από τη διακοπή του καπνίσματος αποκομίζει κανείς όχι μόνο σε προχωρημένη αλλά και σε ήπια αθηροσκλήρωση.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η 50χρονη παρακολούθηση πρώην καπνιστών έδειξε ότι αυτοί που σταμάτησαν το κάπνισμα μεταξύ της ηλικίας 35-44 ετών είχαν τα ίδια ποσοστά επιβίωσης με αυτούς που δεν είχαν καπνίσει ποτέ. 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

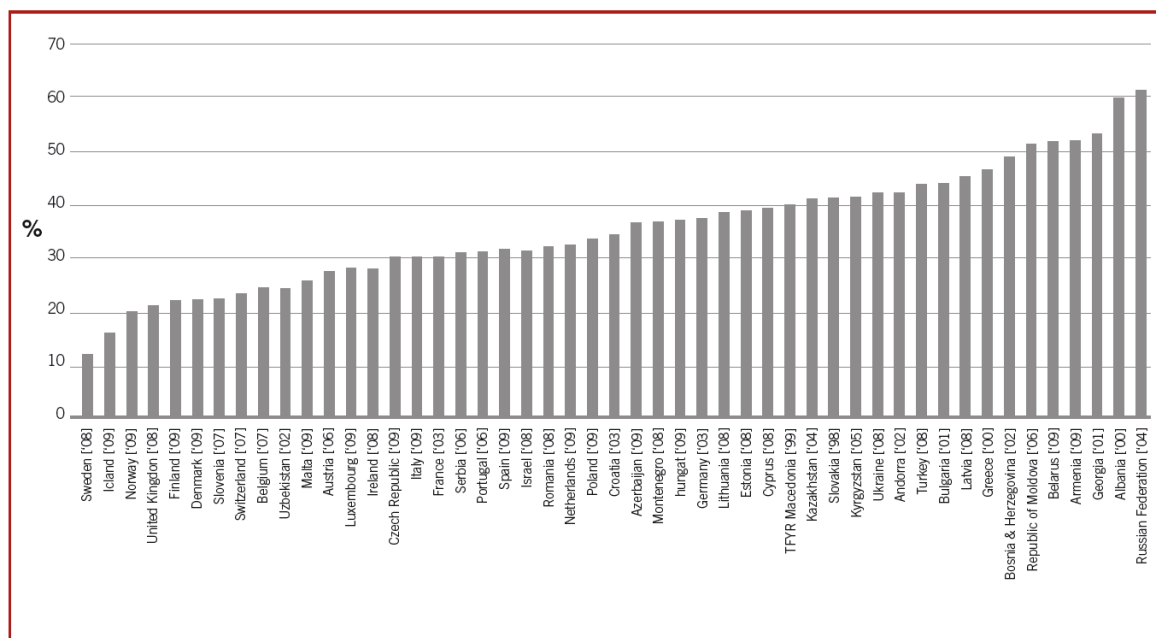
λόγω πιθανώς της προσωπικής ενεργοποίησης που απαιτεί, δεν έχει λάβει ως παρέμβαση την προβολή που της αρμόζει.

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 σημαντικότετου 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.

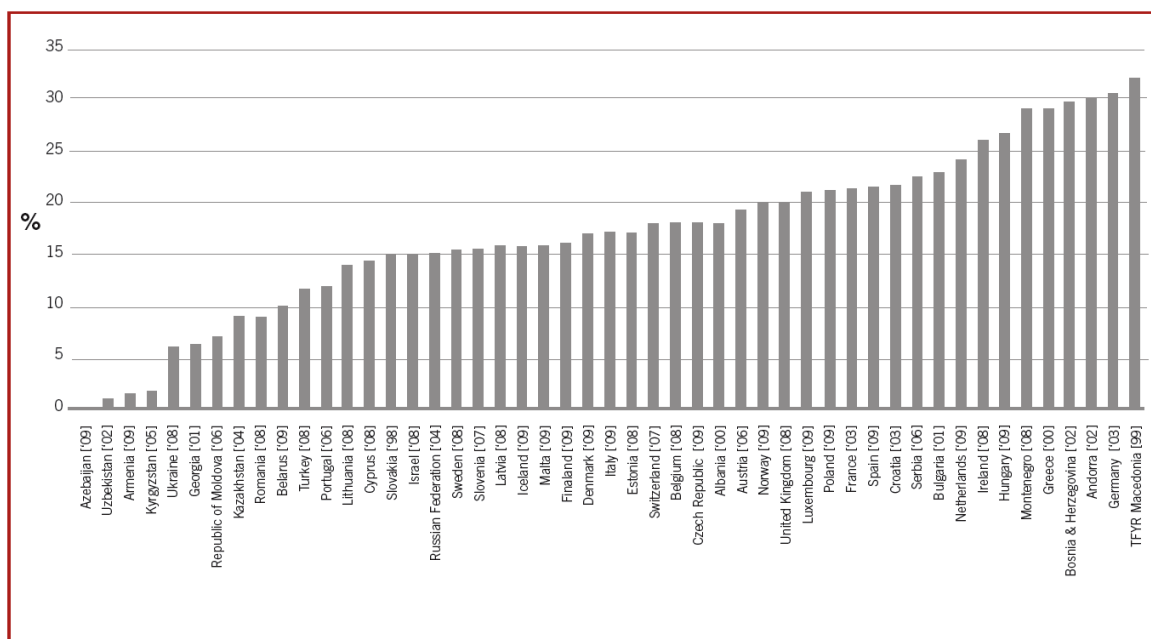
Η συνήθεια αυτή φαίνεται ότι σχετίζεται με μια γενικότερη «ανθυγιεινή» συμπεριφορά π.χ. υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, ανθυγιεινή διατροφή κ.λ.π. Επιπλέον, τρόφιμα ή και συνολικά διατροφικά πρότυπα που φαίνεται να ασκούν ευνοϊκή επίδραση π.χ. στην κατάσταση οξειδωσης του οργανισμού, αναμένεται να είναι 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.

Για όλους τους παραπάνω λόγους πολιτικές και ευρύτερες κοινωνικές παρεμβάσεις, οι οποίες έχουν ως στόχο τη διακοπή του καπνίσματος, αποτελούν βασική εθνική και παγκόσμια προτεραιότητα για την προαγωγή της υγείας.

Εικόνα 3. Επιπολασμός καπνίσματος στους άνδρες ηλικίας >15 ετών



Εικόνα 4. Επιπολασμός καπνίσματος στις γυναίκες ηλικίας >15 ετών



European Cardiovascular Disease Statistics 2012

## **1.6 Η ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΛΟΙΠΩΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕ ΤΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ**

### **1.6.1 Κλασικοί παράγοντες κινδύνου**

#### **1.6.1.1 Δυσλιπιδαιμία**

Αν και δεν αναγνωρίζεται από όλους ότι οι διαταραχές των λιπιδίων αποτελούν τον κύριο βλαπτικό παράγοντα για αθηροσκλήρωση, υπάρχει ομοφωνία ότι η δυσλιπιδαιμία παριστά σημαντικότατο και μάλιστα τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου (201). Οι επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες αποκάλυψαν, αρχικά, την σχέση της ολικής χοληστερόλης με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Ωστόσο, τώρα πλέον, υπάρχει πληθώρα δεδομένων σχετικά με την κατανομή και προγνωστική αξία και άλλων λιπιδίων του αίματος και λιποπρωτεϊνών στην στεφανιαία νόσο (202),(203),(204).

Τα λιπίδια σχετίζονται με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τροποποιούνται από αυτούς (205),(206). Η μελέτη *Framingham*, πρώτη ανακοίνωσε ότι η διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη, τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσεως 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 (207). 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 (208).

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 ανδρών 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 (209).

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 (210,211).

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 χημειοελκτική 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 LDL. 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-E που προέρχεται από την VLDL (άπο-B480). Και αυτά τα μόρια μπορούν, πιθανότατα να υποστούν οξειδωση όπως η LDL. Από την άλλη, η HDL έχει προστατευτική δράση, αφού μπορεί να μεταφέρει αντιοξειδωτικά ένζυμα, όπως η ακετυλυδρολάση και η απαοξόνωση του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων PAF, τα οποία είναι σε θέση να διασπάζουν τα οξειδωμένα λίπη και να εξουδετερώσουν τις προφλεγμονώδεις δράσεις.

**LDL χοληστερόλη:** Καθοριστικός θεωρείται ο ρόλος της στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, καθώς τόσο αυτή όσο και τα οξειδωμένα παράγωγά της αλληλεπιδρούν με το επιθήλιο και εισέρχονται στην έσω στιβάδα. 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 (201). Στη μελέτη NHANES III το 22% των ανδρών and 17% των γυναικών είχαν επίπεδα LDL χοληστερόλης άνω των 160 mg/dl. % (209). 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 (212),(213). 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 (214). 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 (215),(216). 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, η σόγια αλλά και οι ξηροί καρποί, για παράδειγμα τα καρύδια, όπως έδειξε και πρόσφατη μετανάλυση (217),(218). 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 περιγραφικών αλλά και μελετών παρέμβασης έδειξαν ότι η HDL χοληστερόλη διαδραματίζει καθοριστικό 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 (208). 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 (219), (220). 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 (147). 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 (221),(222),(223). Η προσθήκη τέλος καρυδιών σε μια διατροφή με χαμηλά λιπαρά βελτίωσε τον λόγο HDL προς ολική χοληστερόλη (224).

**Τριγλυκερίδια:** Οι ειδικοί της ATP III πρότειναν ως όριο τα 150 mg/dl, πάνω από τα οποία 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 (225). Στην μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, σχεδόν ένα τρίτο των ανδρών και μόνο το 13% των γυναικών είχε επίπεδα τριγλυκεριδίων άνω των 150 mg/dl (208). 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 LDL, 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 σύστασή της. 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. (226),(227).

### 1.6.1.2. 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 πρωτεύουσα στρατηγική στον περιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ η παρέμβαση γίνεται πιο επιθετική σε άτομα που φέρουν και άλλο παράγοντα κινδύνου (πχ 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 κατατάσσονται 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 (228). 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 (όπως και τα προ-υπερτασικά) παρουσιάζουν αυξημένους δείκτες φλεγμονής, έτσι που τώρα και η υπέρταση να περιλαμβάνεται στον κατάλογο των νοσημάτων ήπιας φλεγμονώδους φύσης (229),(230). 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 πίεσεως 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 (231). 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. Μεταanalύσεις 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 (232). 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 (233). 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 (234). Τελευταία συζητείται ο ρόλος των πολυφαινόλων (π.χ της μαύρης σοκολάτας) στην αρτηριακή πίεση (235). 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 (236). Σε σχέση με την κλασική διατροφική πυραμίδα της Αμερικάνικης 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 πίεσεως (237). Πάντως εκτός από την διατροφή *DASH* και η Μεσογειακή διατροφή φάνηκε να μειώνει τα επίπεδα αρτηριακής πίεσεως. 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 (238),(239).

### 1.6.1.3 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 (240).

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 (241),(242).

Καθώς αυξάνεται η παχυσαρκία, αυξάνονται και τα ποσοστά σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και προδιαβήτη κι έτσι, η συνισταμένη τους αναφέρεται ως diabetes, από τα αρχικά των λέξεων diabetes και obesity (243),(244). 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 υπερινσουλιναμία 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 (245). 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 προθρομβωτική 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 (246),(247),(248).

Πολλές από τις προαναφερόμενες διεργασίες βρίσκονται υπό τον έλεγχο των υποδοχέων που ενεργοποιούνται από επαγωγείς υπεροξειδωσωμάτων, 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 υπεροξειδωσωμάτων PPARs: Έχουν αναγνωριστεί οι α, γ και β/δ υποδοχείς με τροποποιητικές δράσεις -εκτός των άλλων- και στα αγγειακά κύτταρα. Οι α ενεργοποιούνται από πολυακόρεστα λίπη και οξειδωμένα παράγωγα 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 υπεροξειδωσωμάτων PPARs εκφράζονται στα αγγειακά κύτταρα (ενδοθηλιακά, λεία

μυϊκά κύτταρα και T λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, όπου έχουν αντιφλεγμονώδη και αντιθηρογόνο δράση) (249).

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 (250). Η μελέτη *Oslo Diet and Exercise Study (ODES)* ανέφερε σημαντικές μειώσεις την αντίσταση στην ινσουλίνη, στην ινσουλίνη νηστείας, το C πεπτιδίο 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 (251). 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 μεταanalύσεις 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 (252), (253), (254). Όσον αφορά στην επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων, είναι προς το παρόν αμφιλεγόμενη (255),(256). 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.

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) (257),(258),(259). 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 (260),(261). Γενικά, είναι αποδεκτό ότι η κατανάλωση λαχανικών και ινών συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη (262),(263).

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 (264), (265),(266),(267),(268). 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 (269),(270),(271).

#### 1.6.1.4 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  $>30 \text{ Kg/m}^2$ , ενώ άτομα με δείκτη μάζας σώματος μεταξύ 25 και 29,9  $\text{Kg/m}^2$  χαρακτηρίζονται υπέρβαρα (272),(273). Η παχυσαρκία, εξαιτίας του καθιστικού τρόπου ζωής και της ακατάλληλης συχνά διατροφής, τείνει να λάβει διαστάσεις επιδημίας, ιδιαίτερα στον αναπτυσσόμενο 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 (274),(275). 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 (231,276),(277). 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  $\geq 94\text{cm}$  και για τις γυναίκες  $\geq 80\text{cm}$  καθώς και ο λόγος περιμέτρος μέσης προς περίμετρο ισχίων  $\geq 0,95$  και  $\geq 0,8$  αντίστοιχα (278).

Τα τελευταία χρόνια γνωρίζουμε ότι, ο λιπώδης ιστός της περιοχής της κοιλιάς, όταν επιπλακεί με φλεγμονή, παράγει μια σειρά ουσιών, τις αντιποκίνες που δρουν στο μεταβολισμό (προκαλώντας αλλαγές που χαρακτηρίζουν το μεταβολικό σύνδρομο), και προκαλούν ενδοθηλιακή 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 δεδομένη και έχει επιβεβαιωθεί και από τα αποτελέσματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ (279),(280),(281),(282).

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 (283), (284), (285). Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, κατάφερε να δείξει ότι η Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με μειωμένο επιπολασμό καθολικής και κεντρικής παχυσαρκίας, ενώ άλλες μικρές μελέτες παρέμβασης, έδειξαν ότι η απώλεια βάρους είναι εφικτή με μία υποθερμιδική δίαιτα Μεσογειακού τύπου. (178), (286)

Πάντως σε άτομα με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, παραδόξως τα παχύσαρκα άτομα έχουν καλύτερη πρόγνωση (287). Έτσι, εγέρθηκε το ζήτημα αν υπάρχουν δύο τύποι παχυσαρκίας, όπου η μία είναι καλοηθέστερη μεταβολικά της άλλης. Σε αυτό το σημείο εντοπίζεται ένα βιβλιογραφικό κενό, μιας και δεν έχει διερευνηθεί αν η Μεσογειακή διατροφή συνδέεται με μια παχυσαρκία «μεταβολικά καλοηθέστερη». (288).

#### **1.6.1.7 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 (289).

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) (290). Πρόσφατα και σε δείγμα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗΣ, διάφορες ψυχολογικές συνιστώσες συσχετίστηκαν με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών και δεικτών αιμόστασης (291). Ειδικά η σχέση της κατάθλιψης με τη στεφανιαία νόσο, τεκμηριώθηκε και από δύο μεταanalύσεις (292),(293). 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 (294). Πρόσφατα, ερευνητές της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, διαπίστωσαν ότι η Μεσογειακή διατροφή σχετιζόταν με καλύτερες παραμέτρους μέτρησης του άγχους και της επιθετικής συμπεριφοράς (295).

## 1.6.2. Νεότεροι παράγοντες κινδύνου

### 1.6.2.1 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 (296). 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. 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 συμπαραγοντες των εμπλεκόμενων ενζύμων (297),(298). Το ένζυμο που συχνότερα οδηγεί σε υπερομοκυστεϊναιμία είναι η μεθυλένο-τετραϋδροφυλική ρεδοκτάση-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 (299).

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 (297). Με πολλαπλές μελέτες, εδραιώθηκε και η σχέση της υποομοκυστεϊναιμίας με την αθηροσκλήρωση, τη στεφανιαία νόσο αλλά και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια (300), (301). Ειδικότερα, στο μηχανισμό της αθηρωμάτωσης η ομοκυστεΐνη α) διεγείρει την παραγωγή των χημειοτακτικών πρωτεϊνών (MCP-1), άρα και τη συγκέντρωση των μονοκυττάρων στις αθηρωματικές περιοχές β) ελαττώνει την παραγωγή του NO γ) ένα προϊόν του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης,(η θειονολακτόνη) ευοδώνει την ενδοκυττάρωση μορίων LDL χοληστερόλης από τα μακροφάγα δ) ενεργοποιεί τη διαδικασία της θρόμβωσης και αποτελεί χημειοτακτικό παράγοντα των αιμοπεταλίων. (302), (303).

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 μειώνει 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 (304). Η ομοκυστεΐνη δεν έχει συσχετιστεί μόνο με στεφανιαία νόσο, με θανατηφόρα και μη επεισόδια, αλλά και με τους παράγοντες κινδύνου για αυτήν (305),(306). 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 (307), (308).

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 B6 και B12 και της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης (305), (309). Στη Βόρεια 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 στην Ευρώπη (310). 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 B12 στο πλάσμα που σχετίζονταν με υψηλά ποσά ομοκυστεΐνης (311), (312). 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 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 (313),(67).

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 (314). Ωστόσο, η πρόσθετη χορήγηση φυλλικού οξέος δεν φάνηκε να έχει κάποια επίπτωση στα καρδιαγγειακά συμβάματα (315). 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 (316). Ερευνητές από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ διαπίστωσαν σε δείγμα ελληνικού πληθυσμού 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 (317). Όσον αφορά σε άτομα που ακολουθούν αποκλειστικά χορτοφαγική διατροφή, τα υψηλότερα ποσά ομοκυστεΐνης αποδίδονται σε μειωμένη βιταμίνη B12. Ωστόσο, επειδή αυτή η διατροφή είναι χαμηλή σε μεθειονίνη, συνήθως η ομοκυστεΐνη δεν είναι αυξημένη όσο αναμενόταν (318). Σε υπερομοκυστεϊναιμία ως απόρροια μεγάλης πρόσληψης τροφών πλούσιων σε μεθειονίνη, ευεργετική επίδραση φαίνεται πως έχει κυρίως η B6 (319), (320), (321). 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 (322). Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη σε 201 άτομα που κατανάλωναν ωμές τροφές σε ποσοστό 70-100%, διαπιστώθηκε στο 38% έλλειψη βιταμίνης B12 και αυξημένη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης. (323). 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 (324), (325).

Λίγες είναι οι μελέτες που αναφέρονται στη σχέση της ομοκυστεΐνης με ολοκληρωμένα διατροφικά πρότυπα (321),(326),(327). Μελετητές συσχέτισαν ανάστροφα τα επίπεδα ομοκυστεΐνης με ένα δείκτη υγιεινής διατροφής που βασιζόταν στην προσήλωση της διατροφής στην κλασική Αμερικανική διατροφική πυραμίδα USDA (328). 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 ρεδοκτάση-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 (329). 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.

#### **1.6.2.2. 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 μεταanalύσεις και ανασκοπήσεις (330), (331), (332), (333),(334). Θεωρείται λοιπόν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου και σχετίζεται με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου και με γενετικούς πολυμορφισμούς (335). 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 φιβράτες, 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 (336),(337),(338),(339),(340),(341),(342),(343),(344). Το ινωδογόνο και η παραγόμενη εξ' αυτού -παρουσία θρομβίνης- νική 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 (345). Γενικότερα φαίνεται πως η μεταγευματική λιπαιμία επηρεάζουν το ηπαιτικό/ινωδολυτικό σύστημα (346). 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 (347),(348),(349),(350). Το αλκοόλ φαίνεται να μειώνει τα ποσά ινωδογόνου και αυτό έχει επιβεβαιωθεί με αρκετές μελέτες (351),(352). Η σχέση ολοκληρωμένων διατροφικών προτύπων και ειδικά της Μεσογειακής διατροφής, με το ινωδογόνο

παραμένει αμφιλεγόμενη. Έτσι, ενώ η συγχρονική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ 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(353), (327). 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 υπερτριγλυκεριδαίμια, οπότε παρεμβάσεις που μειώνουν αυτήν ενδεχομένως επιδρούν και σε αυτόν τον παράγοντα (354). Παρόλο που αυτοί οι παράγοντες έχουν αποτελέσει αντικείμενο μεγάλης έρευνας, δεν χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη και θεωρούνται μάλλον δείκτες παρά ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου (355),(356),(357),(358),(359).

### 1.6.2.3 Λιποπρωτεΐνη-α

Η λιποπρωτεΐνη-α θεωρείται ως ένας ακόμη από τους νεότερους αναδυόμενος παράγων κινδύνου για στεφανιαία νόσο (360). Συγκροτείται από ένα τμήμα της LDL, με το αποB-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 (361). 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 (362). 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 (363). 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 (208). 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 (364). 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) (365), (366). 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, ενώ, όπως η LDL, υφίσταται οξείδωση και προσλαμβάνεται από μακροφάγα, που έτσι μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα προάγοντας την αθηροσκληρωτική διαδικασία. (367). 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 (71).

Η σχέση της λιποπρωτεΐνης-α με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ερευνήθηκε με διάφορες μελέτες, τόσο αναδρομικού, όσο και προοπτικού αλλά και συγχρονικού χαρακτήρα (368), (369), (370). 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 (360). 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 (371),(372),(373). Πέραν του ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, η λιποπρωτεΐνη-α συνδέεται με άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες όπως την LDL χοληστερόλη, την HDL χοληστερόλη και την ομοκυστεΐνη (71).

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 (208). 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 τριών 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 (374),(375). 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 (376),(377).

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 A2 (Lp-PLA2), γνωστή και ως σύμπλοκο παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων-ακετυλυδρολάσης (PAF-AH) (378). Η Lp-PLA2, όπως και η C αντιδρώσα πρωτεΐνη, φαίνεται να διπλασιάζει τον κίνδυνο για πρωτογενή και δευτερογενή καρδιαγγειακά επεισόδια (379). 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 (380),(381). Ευεργετική επίδραση στον παράγοντα Lp-PLA2 φαίνεται να έχει και η υποθερμιδική δίαιτα σε άτομα παχύσαρκα (382).

#### 1.6.2.4 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, καθώς α) έχει βρεθεί στις αθηρωματικές πλάκες β) το σύμπλεγμα CRP-LDL χοληστερόλης προσλαμβάνεται ευκολότερα από τα μακροφάγα γ) διεγείρει την παραγωγή μορίων προσκόλλησης, ιντερλευκινών και των χημειοτακτικών πρωτεϊνών των μονοκυττάρων (MCP-1) δ) εμποδίζει την παραγωγή του οξειδίου του αζώτου (NO), ουσίας η οποία δρα προστατευτικά στη λειτουργία του ενδοθηλίου και δεν θεωρείται απλώς δείκτης αλλά συγκαταλέγεται στους νεότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, παρότι η συζήτηση περί της αιτιότητας της σχέσης δεν έχει τελεσφορήσει (383),(384),(385),(386). Η C αντιδρώσα πρωτεΐνη ανήκει στα κυκλοφορούντα μέλη της οικογένειας των πεντραξινών, αποτελείται από πέντε υποενοότητες των 23 kD, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση, παράγεται ως επί το πλείστον στο ήπαρ, ως πρωτεΐνη οξείας φάσης αλλά -σύμφωνα με νεότερα δεδομένα, κι από κύτταρα στις περιοχές των αθηροσκληρωτικών βλαβών-. 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 A του ορού (387),(388),(389), (390).

Το αμυλοειδές A είναι επίσης μια φλεγμονώδης πρωτεΐνη που μεταφέρεται στο πλάσμα κυρίως με HDL μόρια, και συχνά αντικαθιστά την απολιπορωτεΐνη A1 με αποτέλεσμα την αύξηση της απολιπορωτεΐνης B. Το αμυλοειδές A 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 (391).

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 (392), (393),(394),(395). 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 (88). 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 (396). Παρόλα αυτά, αυτό που συμβαίνει οξέως μετά την άσκηση είναι μία αύξηση της εξόδου ιντερλευκίνης 6 και παράγοντα νέκρωσης των όγκων α στο πλάσμα.

Επίσης, η CRP σε ποντίκια αναστέλλει τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και διεγείρει την ηπατική λιπογένεση (397). 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 (398), (399), (400). Η πιθανότερη εξήγηση είναι η μεγαλύτερη απελευθέρωση αντιποκινών που οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής C αντιδρώσας πρωτεΐνης από το ήπαρ (401). 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 φλεγμένον 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 (402),(403). 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 (404),(405),(406). 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.

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 *Framingham Risk Score*, όμως μια τελευταία ανασκόπηση 31 προοπτικών μελετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν συμβάλλει στην καλύτερη εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (407),(408),(409). 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 ιδιαίτερος υπόψη οι τιμές C αντιδρώσας πρωτεΐνης σε άτομα που χαρακτηρίζονται ως ενδιάμεσου κινδύνου για καρδιαγγειακά (δηλ. με 10-20% κίνδυνο για στεφανιαία νόσο τα επόμενα δέκα χρόνια) (209). 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 αντανάκλαται 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 (410). 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 (411). Η κατανάλωση ξηρών καρπών φαίνεται να συνδέεται με χαμηλότερα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης και ιντερλευκίνης 6 (412). 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 (413), (414). 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 (415). Αν και η χορήγηση βιταμίνης E, 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 (416). 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 (417). 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 (418). Για άλλες ομάδες τροφίμων δεν υπάρχουν δεδομένα από τη διεθνή και εγχώρια βιβλιογραφία.

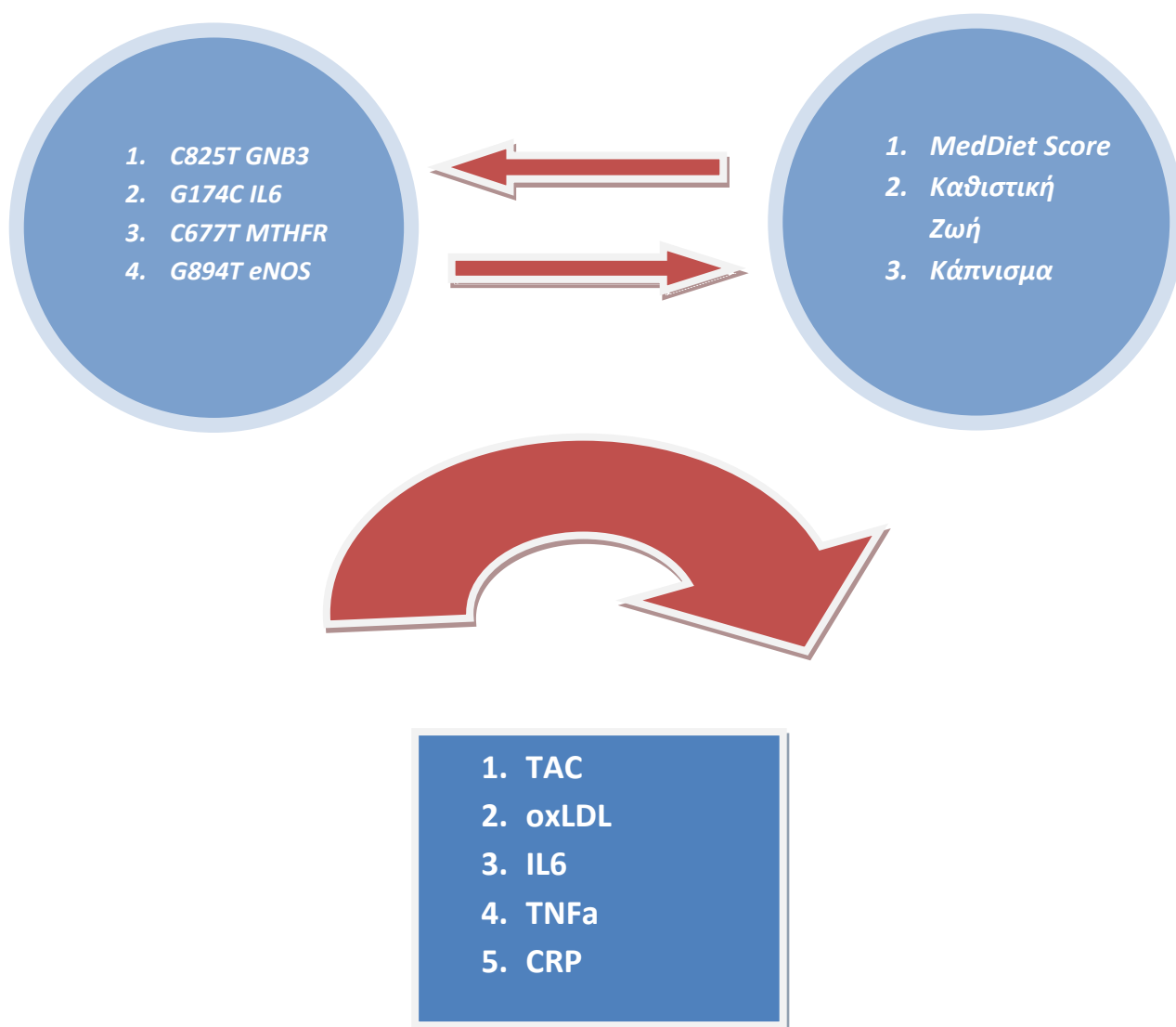
Μέχρις στιγμής έχουν σπάνια διερευνηθεί οι επιδράσεις ολοκληρωμένων διατροφικών προτύπων στην C αντιδρώσα πρωτεΐνη και σε άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες. Ο Erlinger και οι συνεργάτες του, έδειξαν σε άτομα με υψηλή C αντιδρώσα πρωτεΐνη, η *DASH* διατροφή που αποσκοπεί στη μείωση της υπέρτασης, (πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, με λιγότερο νάτριο) απέτυχε να έχει επωφελή επίδραση επί των λιπιδίων (419). 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 (420). 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 (421),(177).

## ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η διερεύνηση της αλληλεπίδρασης συγκεκριμένων γενετικών πολυμορφισμών με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα των αναδυόμενων παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

Η ανάδειξη ενδεχόμενων αλληλεπιδράσεων, θα βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση αλλά και την διατύπωση ορισμένων υποθέσεων σχετικά με την παθοφυσιολογία αυτής της πολυπαραγοντικής νόσου. Επίσης, θα καταστήσει δυνατή την εξατομικευμένη εφαρμογή της πρωτογενούς πρόληψης, καθώς θα γνωρίζουμε ανάλογα με το γενετικό υπόστρωμα του κάθε ατόμου ποιες θα πρέπει να είναι οι συστάσεις ως προς τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για την ελάττωση του καρδιαγγειακού φορτίου. Οι συγκεκριμένοι στόχοι της εργασίας περιγράφονται στο παρακάτω σχήμα.



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 καρδιαγγειακής νόσου (αλλά και καρκίνου), στον Ελληνικό πληθυσμό (422).

### 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 εκτιμώμενο 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 ελάχισσες 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 4

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 νοσηλεύτες). 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 καμία 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 ελάχιστο 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 (423).

### **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. Ακολουθώντας 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<sup>ο</sup> τριτημόριο)
- μεσαίας φυσικής δραστηριότητας (2<sup>ο</sup> τριτημόριο)
- υψηλής φυσικής δραστηριότητας (3<sup>ο</sup> 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 (424), (425).

Στο δείγμα της μελέτης μας για τις ανάγκες της στατιστικής μας ανάλυσης οι ομάδες των ατόμων της μεσαίας και υψηλής φυσικής δραστηριότητας συνενώθηκαν, ώστε τελικά έγινε ο διαχωρισμός σε άτομα που παρουσίαζαν καθιστική ζωή και μη.

### **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<sup>1</sup>. 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 Ελληνικό τμήμα της μελέτης Ευρωπαϊκής Προοπτικής Έρευνας για τον Καρκίνο και την διατροφή (EPIC) (426),(427).

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:

---

<sup>1</sup> Τα ερωτηματολόγια συχνότητας αποτελούν την συνηθέστερη μέθοδο συλλογής διατροφικών πληροφοριών σε επιδημιολογικές έρευνες διότι αντικατοπτρίζουν διαισθητικά 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.

νηστεία
ειδική διαίτα για παχυσαρκία
ειδική διαίτα για διαβήτη
ειδική διαίτα για υψηλά λιπίδια
ειδική διαίτα για υπέρταση
ειδική διαίτα για αλλεργία
ειδική διαίτα για εγκυμοσύνη
διαίτα χαμηλή σε λίπος
διαίτα χαμηλή σε νάτριο
διαίτα ελεύθερη γλουτένης
χορτοφαγική διαίτα
διαίτα υψηλή σε φυτικές ίνες
άλλες δίαιτες
διαίτα με χρήση συμπληρωμάτων
βιταμίνη Α
Β-καροτένιο
βιταμίνη Β1
βιταμίνη Β2
βιταμίνη Β6
βιταμίνη Β12
παντοθενικό οξύ
φυλλικό οξύ
βιταμίνη C
βιταμίνη D
βιταμίνη E
βιταμίνη Κ
σίδηρος
σελήνιο

ψευδάργυρος
μαγνήσιο
ασβέστιο
άλλα συμπληρώματα
οινοπνευματώδη ποτά
λικέρ
ουίσκι
βότκα/τζιν
μπράντυ/κονιάκ
ούζο
άλλα ποτά
κρασί
μπύρα
γάλα πλήρες
γάλα χαμηλών λιπαρών
γιαούρτι πλήρες
γιαούρτι χαμηλών λιπαρών
φέτα
σκληρά τυριά
άλλα τυριά
ρυζόγαλο
κρέμα
αλλαντικά
αυγά
ψωμί
παξιμάδι
ψωμί του τοστ
δημητριακά
μέλι/μαρμελάδα

μαργαρίνη
βούτυρο
ελληνικός καφές
καφές ντεκαφεϊνέ
άλλοι καφέδες
τσάι
άγριο τσάι/χαμομήλι
ζάχαρη
χορτόσουπα
κρεατόσουπα
πατσάς
κοτόσουπα
ψαρόσουπα
φακές
ρεβύθια
φασόλια σούπα
τραχανάς
φασόλια γίγαντες
φάβα
κουκιά
αρακάς
ζυμαρικά
ζυμαρικά με σάλτσα ντομάτας
ζυμαρικά με κιμά
ζυμαρικά με άλλες σάλτσες
ρύζι
σπανακόρυζο
λαχανόρυζο
πρασόρυζο

γεμιστά
ντολμαδάκια γιαλαντζί
τυρόπιτα
χορτόπιτα
κρεατόπιτα
κοτόπιτα
πίτσα
βοδινό
χοιρινό
αρνί
κατσίκι
κεφτεδάκια/σουτζουκάκια
συκώτι, έντερα
σουβλάκι με πίτα
κοτόπουλο
ντολμάδες με κιμά
γιουβαρλάκια
γεμιστά με κιμά
παστίτσιο
μουσακάς
μικρά ψάρια
μεγάλα ψάρια
θαλασσινά
μπριάμ
φασολάκια
μπάμιες
κολοκυθάκια
παντζάρια
μελιτζάνα
καρότα μαγειρεμένα

μανιτάρια
σπανάκι
αγκινάρα
σκόρδο
μαϊντανός
δυόσμος
κάπαρη
ρόκα
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

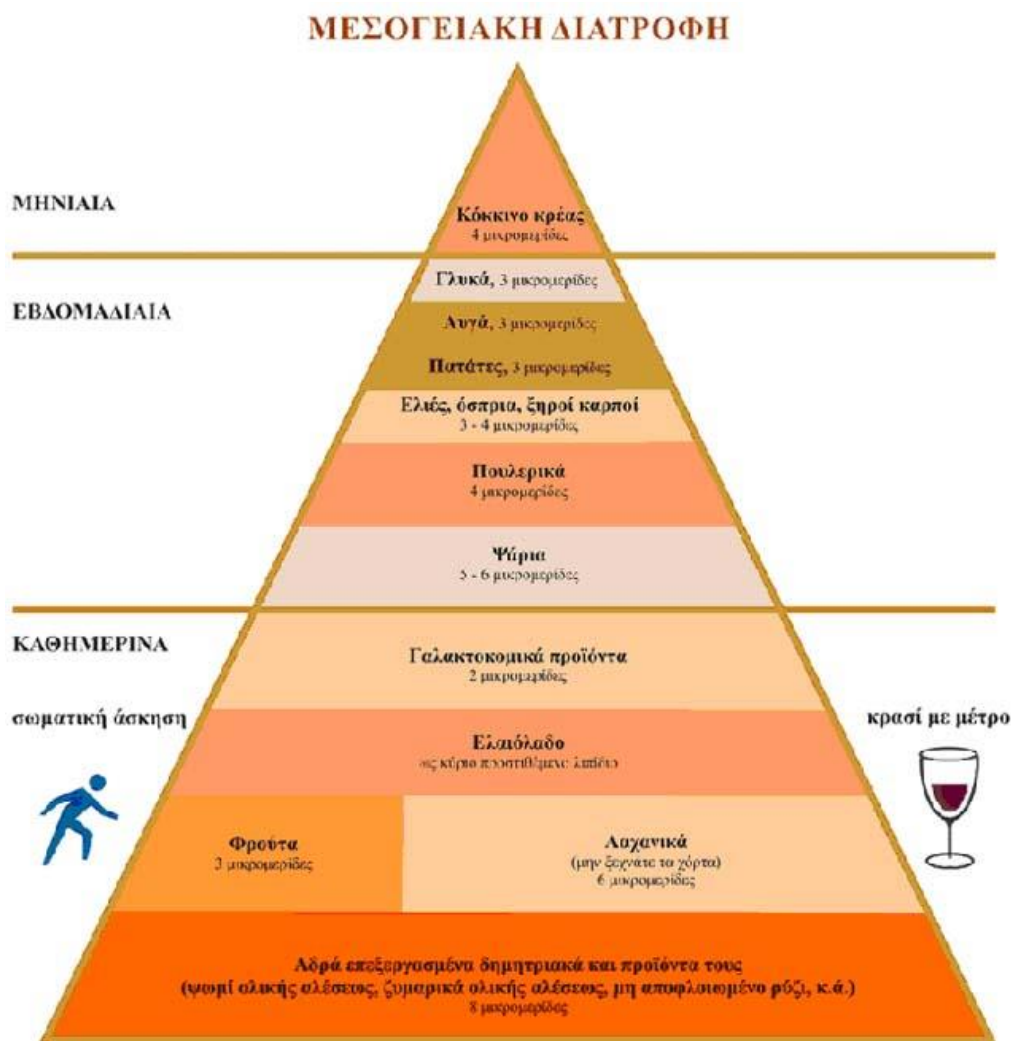
μπισκότα	γλυκό του κουταλιού	σχάρα με βούτυρο
κέικ	βραστό φαγητό	φαγητό τηγανητό/ψητό/στη σχάρα με μαργαρίνη
μπακλαβά/κανταΐφι/γαλακτομπούρεκο	μαγειρευτό φαγητό	φαγητό τηγανητό/ψητό/στη σχάρα με ελαιόλαδο
ραβανί/καρυδόπιτα	ψητό/στη σχάρα φαγητό	φαγητό τηγανητό/ψητό/στη σχάρα με σπορέλαιο
χαλβάς σιμιγδαλένιος	τηγανητό φαγητό	σαλάτα με ελαιόλαδο
χαλβάς πολιτικός	φαγητό μαγειρεμένο με βούτυρο	σαλάτα με σπορέλαιο
πάστες	φαγητό μαγειρεμένο με μαργαρίνη	σαλάτα χωρίς λάδι
κουραμπιέδες	φαγητό μαγειρεμένο με ελαιόλαδο	
μελομακάρονα	φαγητό μαγειρεμένο με σπορέλαιο	
λουκουμάδες/τηγανίτες	φαγητό τηγανητό/ψητό/στη	

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 (428). 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 κρασοπότιστα ημερησίως, συνοδευτικά συνήθως των γευμάτων). Επιπλέον, παρόλο που η κατανάλωση γάλακτος είναι περιορισμένη, η κατανάλωση τυριού (κυρίως φέτας) και γιαουρτιού είναι σχετικά υψηλές.



Μία μικρομερίδα αντιστοιχεί περίπου στο μισό της μερίδας που καθορίζουν οι αγορανομικές διατάξεις

Θυμηθείτε επίσης:

- πίνετε άφθονο νερό
- αποφύγετε το αλάτι χρησιμοποιείτε μυρωδικά (ρίγανη, βασιλικό, θυμάρι, κ.λπ.) στη θέση του

Πηγή: Ανώτατο Ειδικό Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας, Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας

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<sup>2</sup> τροφίμων (βλέπε πίνακα), 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. Ακολουθώντας την πρακτική πολλών ερευνητών χρησιμοποιήθηκαν οι διάμεσες τιμές και με βάση τα τριτημόρια του δείκτη, κάποια άτομα χαρακτηρίστηκαν ως έχοντα

<sup>2</sup> Η ομαδοποίηση των τροφών, έγινε με γνώμονα ότι οι τροφές της ίδιας ομάδας έχουν παρόμοια επίπεδα μακροθρεπτικών και ειδικών συστατικών.

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

προς το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (429). Ο δείκτης προέκυψε 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 διατροφική πυραμίδα (430). Πιο συγκεκριμένα, τροφές που χαρακτηρίζουν την Μεσογειακή διατροφή (π.χ. φρούτα ή λαχανικά, όπως αναλύθηκε παραπάνω) βαθμολογήθηκαν με:

- 0, σε περίπτωση μηδενικής ή σπάνιας κατανάλωσης 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 5.** Υπολογισμός δείκτη αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή Διατροφή

<i>Πόσο συχνά καταναλώνεις;</i>	<i>Συχνότητα κατανάλωσης (μερίδες/μήνα)</i>					
	<i>Ποτέ</i>	<i>1-4</i>	<i>5-8</i>	<i>9-12</i>	<i>13-18</i>	<i>&gt;18</i>
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
	<i>Ποτέ</i>	<i>Σπανίως</i>	<i>&lt;1</i>	<i>1-3</i>	<i>3-5</i>	<i>Καθημερινά</i>
Χρήση ελαιολάδου στο μαγείρεμα (φορές/εβδομάδα)	0	1	2	3	4	5
	<i>&lt;300</i>	<i>300</i>	<i>400</i>	<i>500</i>	<i>600</i>	<i>&gt;700 ή 0</i>
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 (431),(432). 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 (433).

### 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  $> 29,9 \text{ Kg/m}^2$  ενώ υπέρβαρο χαρακτηρίζεται το άτομο με δείκτη μάζας σώματος  $25-29,9 \text{ Kg/m}^2$  (434).

Μετρήθηκε επίσης η περίμετρος μέσης σε εκατοστά (στο μέσο μεταξύ  $12^{\text{ου}}$  πλευρού και λαγόνιας ακρολοφίας), καθώς και η περίμετρος ισχίων, στο πιο προεξέχον σημείο. Οι περιμέτροι αυτές χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της κεντρικής παχυσαρκίας. Ως κεντρική παχυσαρκία ορίστηκε ο λόγος περίμετρος μέσης προς περίμετρο ισχίων (Π.Μ/Π.Ι.)  $\geq 0,95$  στους άνδρες και  $\geq 0,8$  στις γυναίκες (278).

### 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 πίεσεως 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 πίεσεως 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 (228).

Ως υπερχοληστερολαιμία ορίστηκαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας >200 mg/dl ή η λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (435).

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 προδιαβήτη ορίστηκε η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) για τιμές σακχάρου 100-125 mg/dl (242).

### 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<sub>1</sub> ή H<sub>2</sub> 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-B 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) (436). 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-προσδεμένου 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%.

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 νεφελόμετρο (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).

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%.

Ο προσδιορισμός των γενετικών πολυμορφισμών έγινε με μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR). Πιο συγκεκριμένα έγινε εξαγωγή του γενετικού υλικού από 2-5ml ολικού αίματος χρησιμοποιώντας το Qiaamp-DNA kit (QIAGEN, Hilden, Germany). Στη συνέχεια έγινε ενίσχυση των γονιδίων μέσω της PCR γειτνιαζόντων αλληλουχίας βάσεων εκινητών συγκεκριμένων για κάθε πολυμορφισμό. (πχ 5'TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGA3'(sense) και 5'AGGACGGTGCGGTGAGAGTG3' (antisense) για την MTHFR, 5'-GCT GCC CAG GTC TGA TCC C-3'(sense) και 5'-TGG GGA GGG TCC TTC CAG C-3'(antisense) για την GNB3, 5-CATGAGGCTCAGCCCCAGAAC-3 (sense) και 5-AGTCAATCCCTTTGGTGCTCAC-3 (antisense) για την eNOS, και συγκεκριμένο γονοτυπικού καθορισμού kit της One Lambda, Inc., Canoga Park, California, USA για την IL6). Τα δείγματα ενισχύθηκαν για 35 κύκλους συμπεριλαμβανομένου αποκορεσμού στους 94 °C για 1', ενοφθάλμισης στους 59°C για 45'' και προέκτασης στους 72 °C για 2'. Τα παράγωγα της PCR υποβλήθηκαν σε ενζυματική πέψη/διάσπαση για 16 ώρες στους 37°C, ενώ ο διαχωρισμός έγινε με ηλεκτροφόρηση σε γέλη αгарόζης 3%. Τα ανωτέρω προϊόντα υπέστησαν περαιτέρω διάσπαση σε δύο τμήματα, ανάλογα με τον εξεταζόμενο κάθε φορά πολυμορφισμό, και οπτικοποιήθηκαν με τη χρώση εθιδίου του βρωμιδίου, με τη χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας.

### **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 τον 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  $\chi^2$  κριτηρίου (ή του διαστρωματικού κριτηρίου Mantell-Haenzel, στις περιπτώσεις που ενδεικνυόταν). Στις συσχετίσεις μεταξύ των ομάδων με διακριτές κατηγορικές μεταβλητές 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 CRP(αλλά και των ox-LDL, IL-6 και TAC), 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  $\rho$  (Spearman) για μεταβλητές με μη κανονικές κατανομές. Όποτε υπήρχαν πολλαπλές συγκρίσεις, χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni, προκειμένου να μειωθεί το σφάλμα τύπου 1. Έγινε χρήση μοντέλων πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για να ελεγχθεί η σχέση μεταξύ των γονοτύπων των πολυμορφισμών α) GNB3 β) MTHFR γ) G174C και δ) G894T με τους ακόλουθους δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης 1) CRP, 2) IL-6, 3) oxLDL, 4) TAC 5) TNF- $\alpha$ , μετά από έλεγχο ως προς την ηλικία, το φύλο, τις καπνιστικές και διατροφικές συνήθειες και το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας.

Βασισμένοι στην στατιστική ισχύ της ανάλυσης (χρησιμοποιώντας το λογισμικό East 3, 2003 Cytel Software Corporation, USA) διαπιστώσαμε ότι το δείγμα της μελέτης μας ήταν επαρκές για την αξιολόγηση στατιστικά σημαντικών διαφορών στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας του 5% μεταξύ των διαφόρων γονοτύπων των εξεταζόμενων πολυμορφισμών και των επιπέδων των ανωτέρω δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης.

Τα αποτελέσματα που προέκυπταν από τα πολυπαραγοντικά μοντέλα παρουσιάζονταν υπό την μορφή του συντελεστή παλινδρόμησης  $\beta$  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

#### 4.1.1 Ανθρωπομετρικά, κλινικά, εργαστηριακά, κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά

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

Πίνακας 6

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
<i>Χαμηλό: &lt; 9</i>	334 (22%)	382 (25%)	
<i>Μέσο: 10-14</i>	590 (39%)	626 (41%)	
<i>Υψηλό: &gt;14</i>	590 (39%)	520 (34%)	
Εισόδημα (ευρώ)			< 0,001
<i>Χαμηλό: &lt;8.000</i>	197 (13%)	443 (29%)	
<i>Μέσο: 8.000-10.000</i>	500 (33%)	520 (34%)	
<i>Υψηλό: 10.000-20.000</i>	590 (39%)	458 (30%)	
<i>Πολύ υψηλό: &gt;20.000</i>	227 (15%)	107 (7%)	
Καπνιστικές συνήθειες			< 0,001
<i>Νυν καπνιστής</i>	772 (51%)	596 (39%)	0,001
<i>Πρώην καπνιστής</i>	227 (15%)	107 (7%)	0,001
<i>Ουδέποτε καπνιστής</i>	515 (34%)	825 (54%)	
Φυσική δραστηριότητα			0,005
<i>Καθιστική ζωή</i>	863 (57%)	917 (60%)	
<i>Χαμηλή</i>	197 (13%)	138 (9%)	
<i>Μέση</i>	227 (15%)	244 (16%)	
<i>Υψηλή</i>	227 (15%)	229 (15%)	

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

Πίνακας 7

<b>Ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά</b>			
	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 8

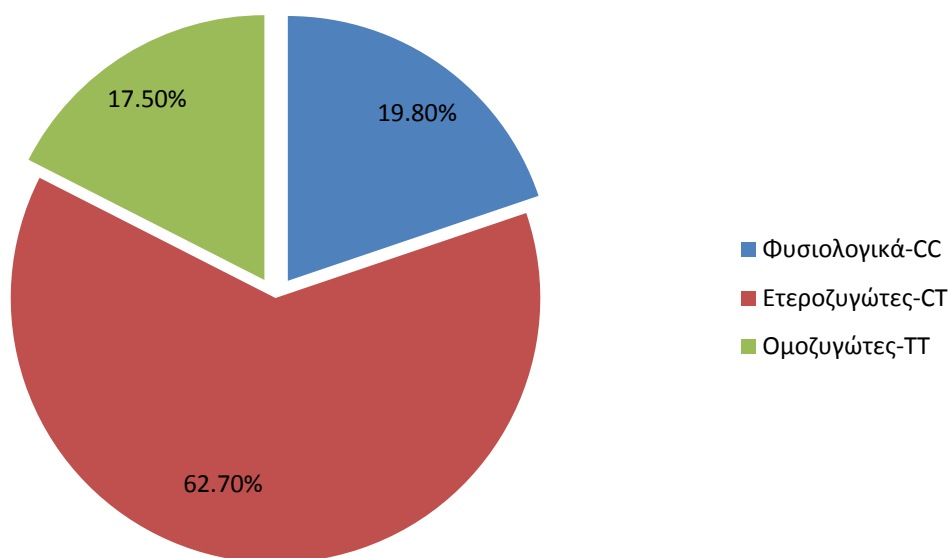
<b>Βιοχημικές (εργαστηριακές) παράμετροι I</b>			
	Άνδρες (n=1514)	Γυναίκες (n=1528)	τιμή p
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	195±42	191±41	0,01
HDL (mg/dL)	44±15	52±14	<0,001
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	125 ± 38	118 ± 36	0,001
τριγλυκερίδια (mg/dL)	138±57	103±56	0,001
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (mg/dL)	96±31	90±21	<0,001

*Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερά απόκλιση*

#### 4.1.2 Κατανομή των πολυμορφισμών

Πρώτος στόχος ήταν ο προσδιορισμός των υπό μελέτη γενετικών πολυμορφισμών στο αντιπροσωπευτικό τμήμα του Ελληνικού Πληθυσμού. Πρέπει να σημειωθεί ότι λόγω οικονομοτεχνικών ζητημάτων ότι η ανάλυση του γενετικού υλικού δεν έγινε στο σύνολο του πληθυσμού αλλά σε τυχαία επιλεγμένα υποσύνολά του. Όσον αφορά τη περιγραφική στατιστική το δείγμα μας διέθετε τη στατιστική δύναμη για ανάλυση μόνο σε σχέση με το φύλο. Πίνακας 9, Πίνακας 10, Πίνακας 11, Πίνακας 12.

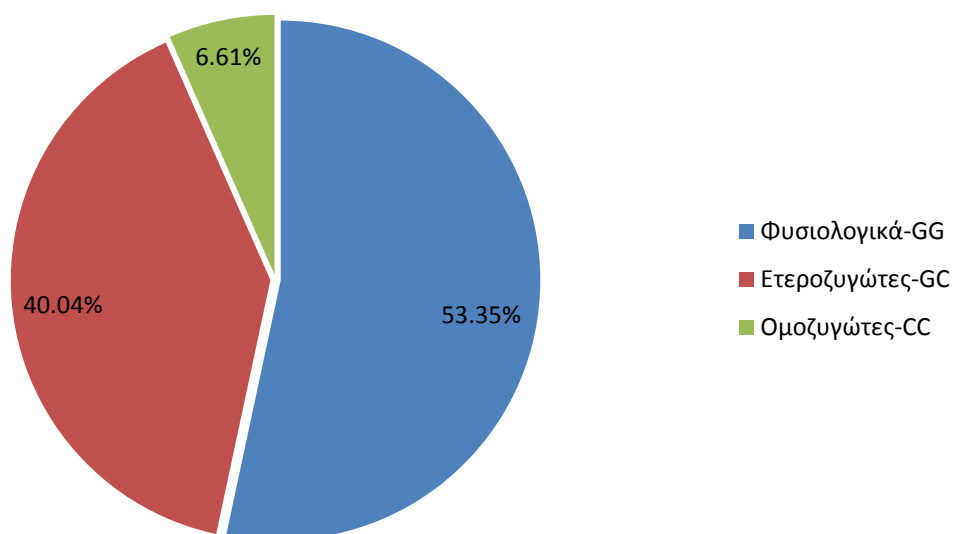
Σχήμα 6. Κατανομή του Πολυμορφισμού GNB3 σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του Ελληνικού Πληθυσμού



Πίνακας 9

Κατανομή ανά φύλο του Πολυμορφισμού GNB3			
	Γυναίκες	Άνδρες	Σύνολο
Φυσιολογικά-CC(%)	14 (24.1)	21 (17.6)	35 (19.8)
Ετεροζυγώτες-CT(%)	32 (55.2)	79 (66.4)	111 (62.7)
Ομοζυγώτες-TT(%)	12 (20.7)	19 (16.0)	31 (17.5)
Σύνολο(%)	58 (100)	119 (100)	177 (100)

Σχήμα 7. Κατανομή του Πολυμορφισμού G174C σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του Ελληνικού Πληθυσμού

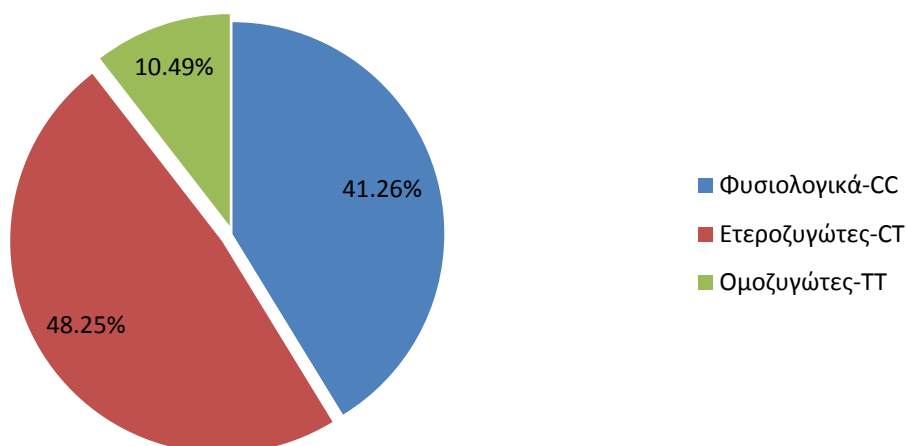


Πίνακας 10

Κατανομή ανά φύλο του Πολυμορφισμού G174C			
	Γυναίκες	Άνδρες	Σύνολο
Φυσιολογικά-GG(%)	141 (51.3)	196 (54.9)	337 (53.3)
Ετεροζυγώτες-GC(%)	118 (42.9)	135 (37.8)	253 (40)
Ομοζυγώτες-CC(%)	16 (5.8)	26 (7.3)	42 (6.6)
Σύνολο(%)	275 (100)	357 (100)	632 (100)



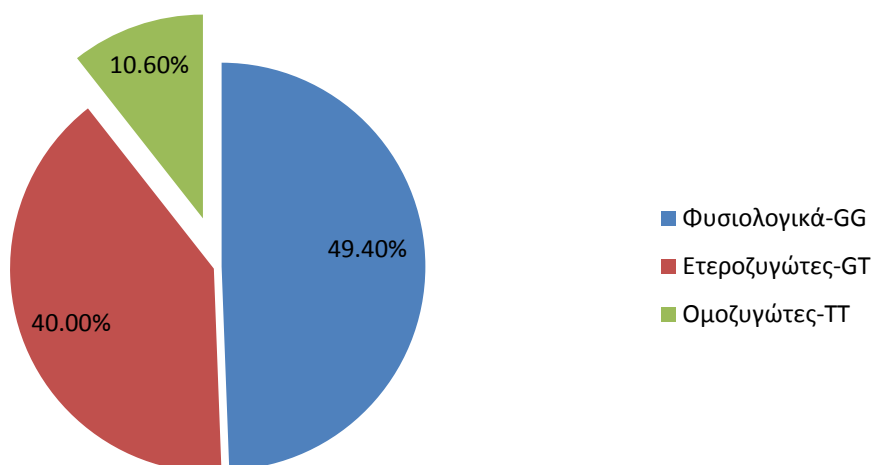
Σχήμα 8. Κατανομή του Πολυμορφισμού της MTHFR σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του Ελληνικού Πληθυσμού



Πίνακας 11

Κατανομή ανά φύλο του Πολυμορφισμού της MTHFR			
	Γυναίκες	Άνδρες	Σύνολο
Φυσιολογικά-CC(%)	106 (41.7)	131 (40.9)	237 (41.3)
Ετεροζυγώτες-CT(%)	121 (47.6)	156 (48.8)	277 (48.3)
Ομοζυγώτες-TT(%)	27 (10.6)	33 (10.3)	60 (10.5)
Σύνολο(%)	254 (100)	320 (100)	574 (100)

Σχήμα 9. Κατανομή του Πολυμορφισμού eNOS (G894T) σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του Ελληνικού Πληθυσμού



Πίνακας 12

Κατανομή ανά φύλο του Πολυμορφισμού eNOS (G894T)			
	Γυναίκες	Άνδρες	Σύνολο
Φυσιολογικά-GG(%)	162 (49.4)	132 (49.4)	294 (49.4)
Ετεροζυγώτες-GT(%)	135 (41.2)	103 (38.6)	238 (40)
Ομοζυγώτες-TT(%)	31 (9.5)	32 (12)	63 (10.6)
Σύνολο(%)	328 (100)	267 (100)	595 (100)

#### 4.1.3 Κατανομή των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης

Εφόσον στόχος αυτής της μελέτης είναι ο προσδιορισμός της αλληλεπίδρασης περιβάλλοντος και γενετικού υλικού στους δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης, επόμενο ζητούμενο αποτέλεσε ο υπολογισμός τους στο αντιπροσωπευτικό δείγμα του ελληνικού πληθυσμού. Από τον Πίνακα 13 προκύπτει ότι οι Ελληνίδες παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα φλεγμονής και οξειδωσης όπως αυτό αποτυπώνεται με τις στατιστικά σημαντικά χαμηλότερες τιμές της ιντερλευκίνης 6, του παράγοντα νεκρώσεως των όγκων και τα υψηλότερα επίπεδα ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας σε σχέση με τους άνδρες. Το παρόν εύρημα θα αναλυθεί διεξοδικά στη συνέχεια.

Πίνακας 13.

Μέσες Τιμές των Δεικτών Φλεγμονής και Οξειδωσης ανά φύλο στον Πληθυσμό της μελέτης Αττική			
	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
Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (μmol/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

#### 4.1.4 Περιβαλλοντικές επιδράσεις

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι διαφορές που παρατηρούνται στα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής, που αντικατοπτρίζουν και τις περιβαλλοντικές επιδράσεις στη μελέτη μας, μεταξύ των Ελληνίδων και των Ελλήνων. Από τον Πίνακα 14 καταδεικνύεται ότι νυν καπνιστές είναι το 39% των γυναικών έναντι 51% των ανδρών ( $p=0.001$ ), ενώ ουδέποτε καπνιστές το 54% έναντι 34% αντίστοιχα ( $p=0.001$ ). Οι Ελληνίδες παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά φυσικής δραστηριότητας σε σχέση με τους άνδρες, αλλά διατροφικά χαρακτηριστικά πλησιέστερα στη Μεσογειακή διατροφή, καθώς ο δείκτης προσήλωσης σε αυτή είναι υψηλότερος σε αυτές (28 έναντι 24 στους άνδρες,  $p<0.0001$ ).

Αξίζει να σημειωθεί ότι στη συνέχεια εκτός των προαναφερόμενων παραγόντων στις περιβαλλοντικές επιδράσεις συμπεριλαμβάνονται και η ηλικία και το φύλο. Κι αυτό γιατί ανάλογα με την ηλικία και το φύλο διαμορφώνεται ένα διαφορετικό εξωκυττάριο περιβάλλον που σε συνεργασία με το γενετικό υλικό διαμορφώνουν τον κυτταρικό φαινότυπο. Παρόλα αυτά σε όσους Πίνακες δεν περιγράφονται, αυτοί έχουν ήδη ελεγχθεί ως προς τους δυο αυτούς μη τροποποιήσιμους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 14

<b>Κατανομή των χαρακτηριστικών του τρόπου ζωής ανά φύλο στον πληθυσμό της μελέτης Αττική</b>			
	Άνδρες (n=1514)	Γυναίκες (n=1528)	τιμή p
Καπνιστικές συνήθειες			< 0,001
<i>Νυν καπνιστής</i>	772 (51%)	596 (39%)	0,001
<i>Πρώην καπνιστής</i>	227 (15%)	107 (7%)	0,001
<i>Ουδέποτε καπνιστής</i>	515 (34%)	825 (54%)	
Φυσική δραστηριότητα			0,005
<i>Καθιστική ζωή</i>	863 (57%)	917 (60%)	
<i>Χαμηλή</i>	197 (13%)	138 (9%)	
<i>Μέση</i>	227 (15%)	244 (16%)	
<i>Υψηλή</i>	227 (15%)	229 (15%)	
<i>Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή</i>	24±6	28±7	P<0.0001

## 4.2 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

Στην προσπάθειά μας ανεύρεσης πιθανών συγχυτικών παραγόντων που θα μπορούσαν να αλλοιώσουν την αλληλεπίδραση των εξεταζόμενων παραγόντων, αναλύσαμε τη συσχέτιση των πολυμορφισμών με τα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής. Έτσι ο Πίνακας 15 καταδεικνύει ότι δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ηλικία, τη φυσική δραστηριότητα, τις καπνιστικές συνήθειες και το Δείκτη προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή σε σχέση με τον πολυμορφισμό GNB3 στις πρωτεΐνες G.

Πίνακας 15

<b>Πολυπαραγοντική ανάλυση Πολυμορφισμού GNB3 σε σχέση με τρόπο ζωής (ANOVA)</b>				
	Φυσιολογικά	Ετεροζυγώτες	Ομοζυγώτες	P value
Ηλικία (έτη)	47±10	43±9	44±9	0.129
Καθιστική Ζωή (n)	14	41	13	0.862
Κάπνισμα (n)	16	46	16	0.591
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	25±9	26±7	26±5	0.860

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση. Οι κατηγορικές ως σχετικές συχνότητες. <sup>†</sup> p: προέρχεται από δοκιμασία ANOVA και δείχνει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, ανάμεσα στις ομάδες, συνολικά.

Αντίθετα όσον αφορά τον πολυμορφισμό της MTHFR τα φυσιολογικά άτομα φέρονται να διατρέφονταν πιο ανθυγιεινά σε σχέση με τα άτομα που έφεραν το μεταλλαγμένο αλληλίο, ενώ περισσότεροι ομοζυγώτες ως προς τη μετάλλαξη ήταν ενεργοί καπνιστές (63.3% των ομοζυγωτών) σε σχέση με τους ετεροζυγώτες (45%) και τα φυσιολογικά άτομα (48.1%) (p=0.038).

Πίνακας 16

<b>Πολυπαραγοντική ανάλυση Πολυμορφισμού MTHFR σε σχέση με τρόπο ζωής (ANOVA)</b>				
	Φυσιολογικά	Ετεροζυγώτες	Ομοζυγώτες	P value
Ηλικία(έτη)	41±10	41±11	42±10	0.77
Καθιστική Ζωή(n)	97	105	19	0.452
Κάπνισμα(n)	114	125	38	0.038
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	25±10	27±6	27±7	0.002

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση. Οι κατηγορικές ως σχετικές συχνότητες. <sup>†</sup> p: προέρχεται από δοκιμασία ANOVA και δείχνει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, ανάμεσα στις ομάδες, συνολικά.

Επίσης κατά την ανάλυση των χαρακτηριστικών του τρόπου ζωής σε σχέση με τον πολυμορφισμό της ιντερλευκίνης 6, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας (p=0.047)

Πίνακας 17

<b>Πολυπαραγοντική ανάλυση Πολυμορφισμού G174C σε σχέση με τρόπο ζωής (ANOVA)</b>				
	Φυσιολογικά	Ετεροζυγώτες	Ομοζυγώτες	P value
Ηλικία(έτη)	42±10	42±10	41±10	0.904
Καθιστική Ζωή(n)	148	86	23	0.047
Κάπνισμα(n)	164	115	23	0.480
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	27±8	26±7	25±7	0.302

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση. Οι κατηγορικές ως σχετικές συχνότητες. <sup>†</sup> p: προέρχεται από δοκιμασία ANOVA και δείχνει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, ανάμεσα στις ομάδες, συνολικά.

Τέλος όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα το δείγμα αυτό του Ελληνικού Πληθυσμού παρουσίαζε σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ηλικία των συμμετεχόντων σε σχέση με τον πολυμορφισμό της συνθετάσης του NO.

Πίνακας 18

Πολυπαραγοντική ανάλυση Πολυμορφισμού eNOS(G894T) σε σχέση με τρόπο ζωής (ANOVA)				
	Φυσιολογικά	Ετεροζυγώτες	Ομοζυγώτες	P value
Ηλικία(έτη)	49±14	50±13	44±12	0.006
Καθιστική Ζωή(n)	112	79	22	0.548
Κάπνισμα	104	89	20	0.693
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	25±6	25±5	26±3	0.075

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερά απόκλιση. Οι κατηγορικές ως σχετικές συχνότητες. <sup>†</sup> p: προέρχεται από δοκιμασία ANOVA και δείχνει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, ανάμεσα στις ομάδες, συνολικά.

### 4.3 ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

Πρώτος στόχος λοιπόν, ήταν η διερεύνηση της σχέσης των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης με τους εξεταζόμενους πολυμορφισμούς σε υποσύνολα του πληθυσμού της μελέτης.

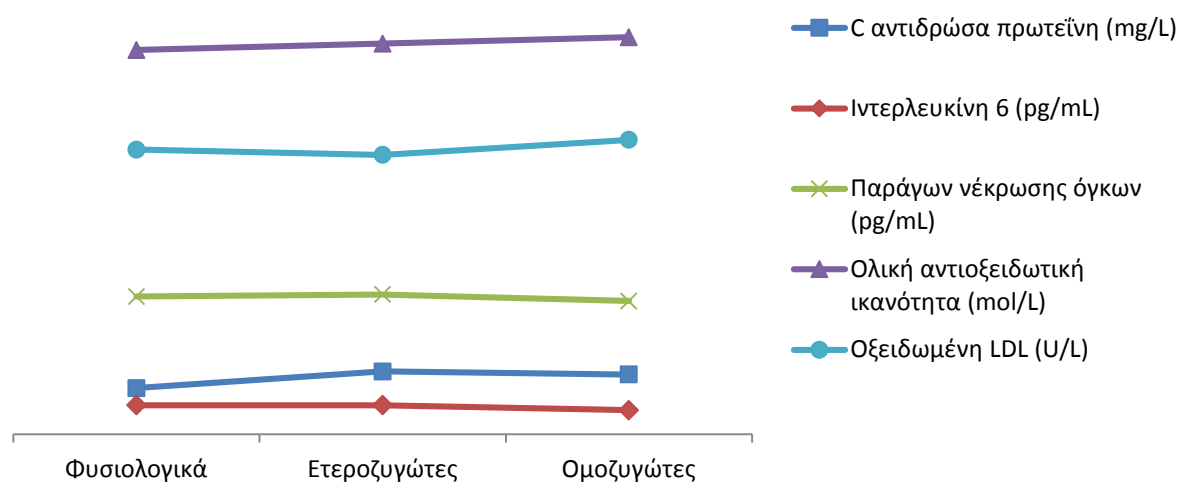
Έτσι όσον αφορά τους πολυμορφισμούς GNB3 και G174C δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης σε σχέση με τους επιμέρους γονότυπους. (Πίνακας 19, Πίνακας 20).

Πίνακας 19

Πολυπαραγοντική ανάλυση Πολυμορφισμού της GNB3 (C825T) σε σχέση με δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης (ANOVA)				
	Φυσιολογικά	Ετεροζυγώτες	Ομοζυγώτες	P value
C αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	1.9±2	2.4±2.9	2.3±2.9	0.558
Ιντερλευκίνη 6 (pg/mL)	1.5±0.32	1.5±0.4	1.4±0.4	0.793
Παράγων νέκρωσης όγκων (pg/mL)	6.8±2.4	7±3.3	6.4±3.9	0.736
Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (mol/L)	210.6±38	230.5±51.2	251.6±38.3	0.150
Οξειδωμένη LDL (U/L)	52.7±18.5	48.9±19.1	60.3±25.1	0.30

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερά απόκλιση. Οι κατηγορικές ως σχετικές συχνότητες. <sup>†</sup> p: προέρχεται από δοκιμασία ANOVA και δείχνει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, ανάμεσα στις ομάδες, συνολικά.

Σχήμα 10. Κατανομή των δεικτών φλεγμονής και οξείδωσης σε σχέση με τον Πολυμορφισμό C825T της GNB3



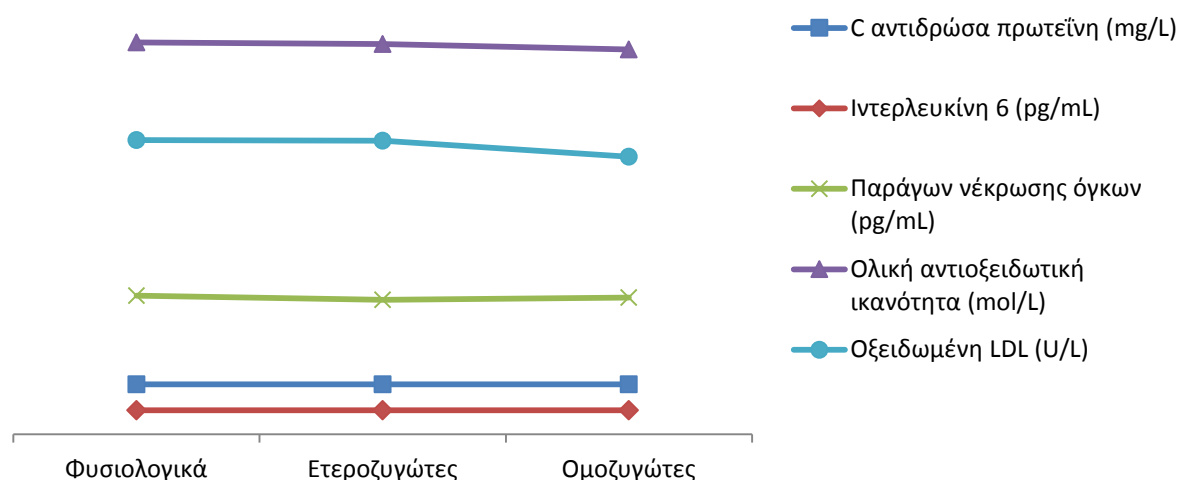
Πίνακας 20

**Πολυπαραγοντική ανάλυση Πολυμορφισμού της IL6 (G174C) σε σχέση με δείκτες φλεγμονής και οξείδωσης (ANOVA)**

	Φυσιολογικά	Ετεροζυγώτες	Ομοζυγώτες	P value
C αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	2.0±2.5	2.0±2.5	2.0±1.9	0.971
Ιντερλευκίνη 6 (pg/mL)	1.4±0.4	1.4±0.3	1.4±0.2	0.851
Παράγων νέκρωσης όγκων (pg/mL)	6.9±2.9	6.5±2.5	6.7±2.9	0.169
Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (mol/L)	234.3±48.3	229.3±46.7	212.3±45.1	0.276
Οξειδωμένη LDL (U/L)	60.2±27.8	59.5±27.4	47.6±17.5	0.121

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση. Οι κατηγορικές ως σχετικές συχνότητες. <sup>†</sup> p: προέρχεται από δοκιμασία ANOVA και δείχνει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, ανάμεσα στις ομάδες, συνολικά.

Σχήμα 11. Κατανομή των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης σε σχέση με τον Πολυμορφισμό G174C της IL-6



Όσον αφορά τον πολυμορφισμό της MTHFR οι ομοζυγώτες ως προς το μεταλλαγμένο γονίδιο παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα TNF-a ( $p=0.005$ ), καθώς και μεγαλύτερες τιμές oxLDL ( $p=0.0001$ ).

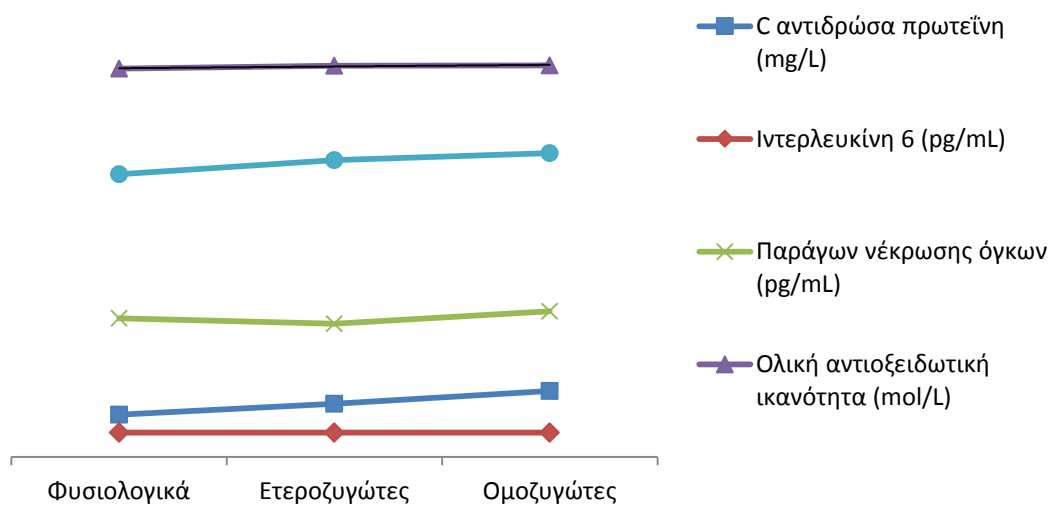
Πίνακας 21

Πολυπαραγοντική ανάλυση Πολυμορφισμού της MTHFR (C677T) σε σχέση με δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης (ANOVA)				
	Φυσιολογικά	Ετεροζυγώτες	Ομοζυγώτες	P value
C αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	1.8±2.1	2.1±2.6	2.5±2.7	0.154
Ιντερλευκίνη 6 (pg/mL)	1.4±0.2	1.4±0.3	1.4±0.3	0.153
Παράγων νέκρωσης όγκων (pg/mL)	6.9±2.7	6.4±2.6	7.6±3.1	0.005
Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (mol/L)	222.8±65.3	232.4±24.8	233.5±23.7	0.403
Οξειδωμένη LDL (U/L)	51.3±23.9	62.3±28.8	68.6±20.8	0.0001

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση. Οι κατηγορικές ως σχετικές συχνότητες. <sup>†</sup> p: προέρχεται από δοκιμασία ANOVA και δείχνει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, ανάμεσα στις ομάδες, συνολικά.



Σχήμα 12. Κατανομή των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης σε σχέση με τον Πολυμορφισμό C677T της MTHFR



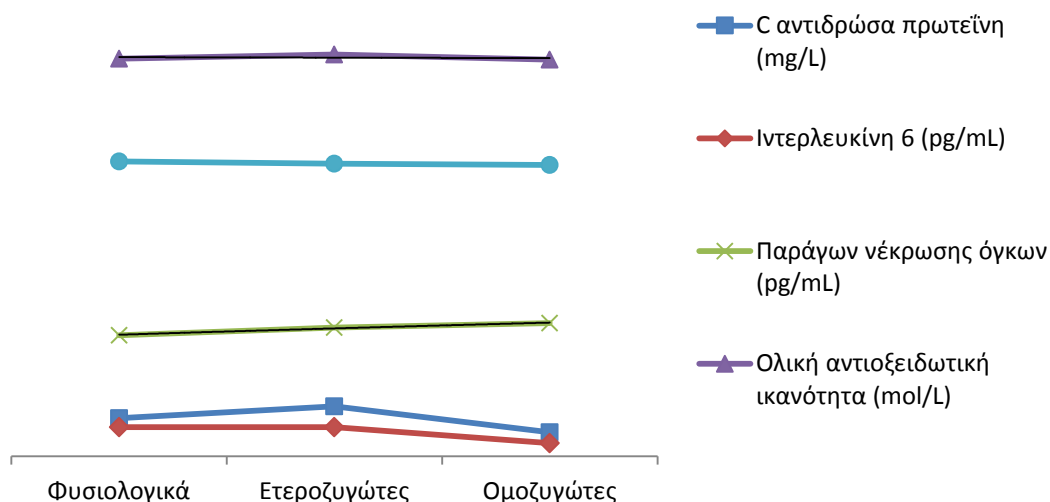
Τέλος αξίζει να σημειωθεί πως παρατηρήθηκαν χαμηλότερα επίπεδα ΙL6 στους ομοζυγώτες ως προς το μεταλλαγμένο αλληλίο T σε σχέση με τους ετεροζυγώτες και τα φυσιολογικά άτομα ( $p=0.04$ ).

Πίνακας 22

Πολυπαραγοντική ανάλυση Πολυμορφισμού eNOS (G894T) σε σχέση με δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης (ANOVA)				
	Φυσιολογικά	Ετεροζυγώτες	Ομοζυγώτες	P value
C αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	1.7±2.0	2.0±2.2	1.4±1.9	0.108
Ιντερλευκίνη 6 (pg/mL)	1.5±0.8	1.5±0.7	1.2±0.5	0.040
Παράγων νέκρωσης όγκων (pg/mL)	5.4±6.4	6.0±6.7	6,4±7.4	0.518
Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (mol/L)	253.6±74.1	269.0±47.9	250.0±0.00	0.654
Οξειδωμένη LDL (U/L)	60.7±26.5	58.9±24.5	57.7±23.5	0.647

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέση τιμή ± σταθερά απόκλιση. Οι κατηγορικές ως σχετικές συχνότητες. <sup>†</sup> p: προέρχεται από δοκιμασία ANOVA και δείχνει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, ανάμεσα στις ομάδες, συνολικά.

Σχήμα 13. Κατανομή των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης σε σχέση με τον Πολυμορφισμό G894T της eNOS



Τα παραπάνω αποτελέσματα είναι ενδεικτικά αλλά σε καμία περίπτωση αντιπροσωπευτικά των παθοφυσιολογικών διεργασιών και αλληλεπιδράσεων που λαμβάνουν χώρα. Αποτελεί μια μονοδιάστατη απεικόνιση σε σχέση με έναν μόνο παράγοντα, τον υπό εξέταση πολυμορφισμό. Στο επόμενο κεφάλαιο όπου θα περιγραφούν και θα αναλυθούν οι επιγενετικές επιδράσεις του περιβάλλοντος θα γίνει προσαρμογή του δείγματός μας ως προς το φύλο και την ηλικία γεγονός που θα προσδώσει μεγαλύτερη εγκυρότητα και αξιοπιστία στα αποτελέσματά μας.

#### 4.4 Η ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ ΕΠΙ ΤΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΟΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή επικεντρώθηκε στη μελέτη της αλληλεπίδρασης του γενετικού υποστρώματος, όπως αυτό προσδιορίστηκε με τους υπό μελέτη πολυμορφισμούς και περιβαλλοντικών παραγόντων όσον αφορά τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης. Επομένως επόμενο ζητούμενο ήταν η αναζήτηση της ανωτέρω αλληλεπίδρασης μέσω της εφαρμογής αρχικά μιας πολυπαραγοντικής ανάλυσης και στη συνέχεια ενός μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης, με τον ταυτόχρονο έλεγχο ως προς την ηλικία, τις καπνιστικές συνήθειες, το φύλο, τη φυσική δραστηριότητα και την προσήλωση ή μη στη Μεσογειακή Διατροφή. Από τα αποτελέσματα που περιγράφηκαν στα Κεφάλαια 4.2, 4.3 φαίνεται ότι στις επιμέρους αναλύσεις υπεισέρχονται διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες. Έτσι μεταξύ των διάφορων γονοτύπων σε σχέση με τον πολυμορφισμό της ιντερλευκίνης 6 παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την καθιστική ζωή (Πίνακας 17, Πίνακας 19). Τα φυσιολογικά άτομα, οι ετεροζυγώτες και οι ομοζυγώτες ως προς τον πολυμορφισμό της MTHFR παρουσίαζαν διαφορές στις καπνιστικές συνήθειες, τον δείκτη προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή, τον παράγοντα νεκρώσεως των όγκων και την οξειδωμένη LDL χοληστερόλη (Πίνακας 16, Πίνακας 21). Αντίθετα το εξεταζόμενο δείγμα του πληθυσμού ως προς τον πολυμορφισμό GNB3 δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντικές διαφορές τόσο στα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής όσο και στους δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης (Πίνακας 15, Πίνακας 20). Τέλος διαπιστώθηκαν διαφοροποιήσεις στα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6, του δείκτη προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή και την ηλικία μεταξύ των διάφορων γονοτύπων ως προς τον πολυμορφισμό της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (Πίνακας 22, Πίνακας 18). Λόγω των ανωτέρω

παρατηρήσεων κατέστη αναγκαία η εφαρμογή του μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης ώστε ταυτόχρονα να αποκαλυφθεί η αλληλεπίδραση του περιβάλλοντος με το γονίδιο στους δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης αλλά και να ισχυροποιηθεί η εγκυρότητα του τελικού αποτελέσματος, αφού έγινε στατιστικός έλεγχος ως προς την ηλικία και το φύλο. Επίσης λόγω μη ομοιόμορφης σκέδασης των τιμών των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης, οι αναλύσεις έγιναν λογαριθμοποιώντας τους (πλην του TNF-a), ώστε να αποκτήσουν κανονική κατανομή και τα αποτελέσματά μας να αποκτήσουν μεγαλύτερη αξιοπιστία και εγκυρότητα.

#### 4.4.1. Αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού C825T της GNB3 με το περιβάλλον στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης

Αρχικά αναλύσαμε τον πολυμορφισμό GNB3 σε σχέση με την TAC. Η απλή μονοπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ότι από μόνος του ο ανωτέρω πολυμορφισμός επηρεάζει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τα επίπεδα της TAC ( $p=0.058$ ). Όταν όμως γίνει έλεγχος ως προς τα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής, το φύλο και την ηλικία, η συσχέτιση διατηρεί και ενισχύει τη στατιστική σημαντικότητά της ( $p=0.018$ ,  $R^2$  από 0.063 σε 0.251). Από τον παρακάτω πίνακα διαπιστώνουμε από το προτεινόμενο μοντέλο μόνο οι διατροφικές συνήθειες επηρεάζουν τη συσχέτιση του πολυμορφισμού GNB3 με τα επίπεδα της TAC ( $p=0.002$ ) (Πίνακας 23).

Στον Πίνακα 24 καταδεικνύεται ότι δεν υπάρχει συσχέτιση του πολυμορφισμού με τα επίπεδα της oxLDL ( $p=0.321$ ). Όταν ληφθούν υπόψιν οι περιβαλλοντικές επιδράσεις τότε η ανωτέρω συσχέτιση αποκτά στατιστική σημαντικότητα ( $p=0.006$ ), η οποία όμως οφείλεται στον μη τροποποιήσιμο παράγοντα της ηλικίας ( $p=0.004$ ) και όχι στις άλλες περιβαλλοντικές επιδράσεις.

Ο Πίνακας 25 δείχνει ότι τα επίπεδα του TNFα επηρεάζονται από την αλληλεπίδραση περιβάλλοντος γονιδιώματος ( $p=0.0001$  από 0.756 όταν ελήφθη υπόψιν μόνο ο πολυμορφισμός), και ειδικότερα από τη φυσική δραστηριότητα ( $p=0.005$ ).

Η φυσική δραστηριότητα αλληλεπιδρά με τον πολυμορφισμό GNB3 ως προς τον φαινότυπο των επιπέδων της IL6 ( $p=0.001$ ). (Πίνακας 26).

Τέλος όσον αφορά τα επίπεδα της CRP μετά από την προσαρμογή ως προς τις περιβαλλοντικές επιδράσεις, το φύλο και την ηλικία δεν κατέστη δυνατή η ανάδειξη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης ( $p=0.101$  από 0.652 όταν ελήφθη υπόψιν μόνο ο πολυμορφισμός). (Πίνακας 27).

Πίνακας 23

Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού GNB3(ανεξάρτητη μεταβλητή) με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας.			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: log_TAC	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
Μοντέλο 1: πολυμορφισμός GNB3	0.25	0,058	0.063
Μοντέλο 2: πολυμορφισμός GNB3 και περιβαλλοντικές επιδράσεις		0.018	0.251
<i>Ηλικία</i>	-0.001	0,991	
<i>Φύλο</i>	0.129	0,305	
<i>Φυσική Δραστηριότητα</i>	-0.032	0,794	
<i>Καπνιστικές Συνήθειες</i>	0.031	0,806	
<i>Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή</i>	0,403	0,002	

Μετά από προσαρμογή ως προς το φύλο και την ηλικία

Πίνακας 24

**Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού GNB3(ανεξάρτητη μεταβλητή) με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα της οξειδωμένης LDL χοληστερόλης.**

Εξαρτώμενη μεταβλητή: log_oxLDL	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
Μοντέλο 1: πολυμορφισμός GNB3	0.08	0,321	0.006
Μοντέλο 2: πολυμορφισμός GNB3 και περιβαλλοντικές επιδράσεις		0.006	0.111
Ηλικία	0.235	0,004	
Φύλο	0.085	0,291	
Φυσική Δραστηριότητα	0.068	0,384	
Καπνιστικές Συνήθειες	-0.037	0,641	
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	-0.124	0,126	

Πίνακας 25

**Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού GNB3(ανεξάρτητη μεταβλητή) με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα του παράγοντα νεκρώσεως των όγκων.**

Εξαρτώμενη μεταβλητή: TNF-a	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
Μοντέλο 1: πολυμορφισμός GNB3	-0.24	0,754	0.001
Μοντέλο 2: πολυμορφισμός GNB3 και περιβαλλοντικές επιδράσεις		0.0001	0.186
Ηλικία	0.116	0,108	
Φύλο	0.348	0,0001	
Φυσική Δραστηριότητα	-0.2	0,005	
Καπνιστικές Συνήθειες	0.087	0,220	
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	-0.063	0,398	

Πίνακας 26

**Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού GNB3(ανεξάρτητη μεταβλητή) με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6**

Εξαρτώμενη μεταβλητή: log_IL6	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
Μοντέλο 1: πολυμορφισμός GNB3	-0.059	0,439	0.003
Μοντέλο 2: πολυμορφισμός GNB3 και περιβαλλοντικές επιδράσεις		0.0001	0.153
Ηλικία	0.282	0,0001	
Φύλο	0.179	0,014	
Φυσική Δραστηριότητα	-0.233	0,001	
Καπνιστικές Συνήθειες	-0.009	0,894	
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	-0.079	0,285	

Πίνακας 27

<b>Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού GNB3(ανεξάρτητη μεταβλητή) με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης.</b>			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: logCRP	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
<i>Μοντέλο 1: πολυμορφισμός GNB3</i>	0.035	0,652	0.001
<i>Μοντέλο 2: πολυμορφισμός GNB3 και περιβαλλοντικές επιδράσεις</i>		0.101	0.027
<i>Ηλικία</i>	0.019	0,802	
<i>Φύλο</i>	0.022	0,782	
<i>Φυσική Δραστηριότητα</i>	-0.120	0,118	
<i>Καπνιστικές Συνήθειες</i>	0.094	0,222	
<i>Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή</i>	-0.179	0,026	

#### 4.4.2. Αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού C677T της MTHFR με το περιβάλλον στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης

Σε σχέση με τον πολυμορφισμό της C677T της MTHFR, η επίδραση των καπνιστικών συνηθειών, της φυσικής δραστηριότητας και του δείκτη προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή διατήρησε τη στατιστική σημαντικότητα της συσχέτισης του προαναφερόμενου πολυμορφισμού με τα επίπεδα της TAC ( $p=0.0001$  από  $p=0.021$ ) και ειδικότερα μια αύξηση του δείκτη προσήλωσης στη Μεσογειακή διατροφή κατά 10 μονάδες προκαλεί αύξηση της TAC κατά  $6.3\mu\text{mol/l}$ . Πίνακας 28.

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 29 η oxLDL συσχετίζεται με τον πολυμορφισμό της MTHFR ( $p=0.001$ ), η οποία διατηρείται και όταν ληφθούν υπόψιν τα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής, το φύλο και η ηλικία ( $p=0.001$ ). Έτσι οι καπνιστές και τα άτομα με εκδυτικοποιημένες διατροφικές συνήθειες αλλά και παραδόξως και τα φυσικά δραστήρια άτομα παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα oxLDL.

Παρόμοια αλληλεπίδραση του περιβάλλοντος παρουσιάζεται και στα επίπεδα του TNF $\alpha$ . Στην περίπτωση αυτή όμως να μεν οι καπνιστές και τα άτομα που δεν ακολουθούν το Μεσογειακό Τρόπο Διατροφής παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα TNF $\alpha$ , αλλά η δύναμη της επίδρασης είναι μικρή ( $b=0.09$  και  $-0.088$  αντίστοιχα). (Πίνακας 30).

Αντίθετα ενώ η μονοπαραγοντική ανάλυση δεν ανέδειξε σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού της MTHFR και της IL6 ( $p=0.388$ ), μετά τον έλεγχο ως προς την ηλικία, το φύλο και το περιβάλλον, φαίνεται ότι τα επίπεδα της IL6 μεταβάλλονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ( $p=0.0001$ ) και για την ακρίβεια αυτή η αλλαγή οφείλεται τόσο στη φυσική δραστηριότητα, όσο και στις καπνιστικές και διατροφικές συνήθειες ( $p=0.022$ ,  $0.056$  και  $0.094$  αντίστοιχα). (Πίνακας 31).

Με ανάλογο τρόπο η φυσική δραστηριότητα ( $p=0.009$ ), το κάπνισμα ( $p=0.05$ ) και η Μεσογειακή διατροφή ( $p=0.075$ ) επηρεάζουν τα επίπεδα της CRP σε σχέση με τον πολυμορφισμό της MTHFR ( $p=0.0001$  από  $0.371$ ). (Πίνακας 32).

Πίνακας 28

<b>Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού της MTHFR (ανεξάρτητη μεταβλητή) με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας.</b>			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: log_TAC	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
Μοντέλο 1: πολυμορφισμός της MTHFR	0.174	0,021	0.030
Μοντέλο 2: πολυμορφισμός της MTHFR και περιβαλλοντικές επιδράσεις		0.0001	0.420
Ηλικία	0.075	0,229	
Φύλο	0.057	0,349	
Φυσική Δραστηριότητα	0.030	0,630	
Καπνιστικές Συνήθειες	0.163	0,008	
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	0,628	0,0001	

Πίνακας 29

<b>Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού της MTHFR με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα της οξειδωμένης LDL χοληστερόλης.</b>			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: log_oxLDL	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
Μοντέλο 1: πολυμορφισμός της MTHFR	0.184	0,001	0.034
Μοντέλο 2: πολυμορφισμός της MTHFR και περιβαλλοντικές επιδράσεις		0.001	0.071
Ηλικία	-0.015	0,795	
Φύλο	-0.052	0,385	
Φυσική Δραστηριότητα	0.116	0,045	
Καπνιστικές Συνήθειες	0.158	0,007	
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	-0.101	0,098	

Πίνακας 30

<b>Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού της MTHFR με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα του παράγοντα νεκρώσεως των όγκων.</b>			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: TNF-a	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
Μοντέλο 1: πολυμορφισμός της MTHFR	-0.086	0,045	0.007
Μοντέλο 2: πολυμορφισμός της MTHFR και περιβαλλοντικές επιδράσεις		0.0001	0.258
Ηλικία	0.292	0,0001	
Φύλο	0.318	0,0001	
Φυσική Δραστηριότητα	-0.42	0,269	
Καπνιστικές Συνήθειες	0.09	0,018	
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	-0.088	0,030	

Πίνακας 31

<b>Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού της MTHFR με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα της ιντερλευκίνης δ</b>			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: log_IL6	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
Μοντέλο 1: : πολυμορφισμός της MTHFR	0.036	0,388	0.001
Μοντέλο 2: πολυμορφισμός της MTHFR και περιβαλλοντικές επιδράσεις		0.0001	0.323
Ηλικία	0.523	0,0001	
Φύλο	0.103	0,005	
Φυσική Δραστηριότητα	-0.081	0,022	
Καπνιστικές Συνήθειες	0.067	0,056	
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	-0.063	0,094	

Πίνακας 32

<b>Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού της MTHFR με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης.</b>			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: logCRP	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
Μοντέλο 1: πολυμορφισμός της MTHFR	0.038	0,371	0.001
Μοντέλο 2: πολυμορφισμός της MTHFR και περιβαλλοντικές επιδράσεις		0.0001	0.066
Ηλικία	0.164	0,0001	
Φύλο	0.032	0,464	
Φυσική Δραστηριότητα	-0.108	0,009	
Καπνιστικές Συνήθειες	0.079	0,059	
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	-0.079	0,075	

#### 4.4.3. Αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού G174C της IL6 με το περιβάλλον στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης

Όσον αφορά την επίδραση του πολυμορφισμού G174C στα επίπεδα της TAC αυτή υφίσταται μόνο όταν γίνει προσαρμογή ως προς το περιβάλλον, το φύλο και την ηλικία ( $p=0.0001$  από  $p=0.671$ ). Πιο συγκεκριμένα το στοιχείο των χαρακτηριστικών του τρόπου ζωής που διαμορφώνει τη σχέση του πολυμορφισμού με τα επίπεδα της TAC είναι η διατροφή ( $p=0.0001$ ), ώστε μια αύξηση κατά 10 μονάδες του δείκτη προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή προκαλεί μια αύξηση κατά 5.7μmol/l στα επίπεδα της TAC ( $b=0.573$ ). (Πίνακας 33).



Αντίθετα τα επίπεδα της oxLDL δεν μεταβάλλονται σε σχέση με τον προαναφερόμενο πολυμορφισμό ακόμη κι όταν γίνει έλεγχος για τις περιβαλλοντικές επιδράσεις, το φύλο και την ηλικία ( $p=0.33$  και  $0.52$  αντίστοιχα). (Πίνακας 34).

Στον Πίνακα 35 καταδεικνύεται ο σημαντικός ρόλος της επίδρασης του περιβάλλοντος στη σχέση του πολυμορφισμού G174C με τα επίπεδα του TNF $\alpha$  ( $p=0.0001$  έναντι  $p=0.119$  προτού ελεγχθεί το μοντέλο ως προς το περιβάλλον, το φύλο και την ηλικία). Έτσι τα φυσικά δραστήρια άτομα ( $p=0.005$ ,  $b=-0.070$ ), οι μη καπνιστές ( $p=0.015$ ,  $b=0.088$ ) και τα άτομα με συνήθειες πλησιέστερα στη Μεσογειακή Διατροφή ( $p=0.03$ ,  $b=0.084$ ) παρουσιάζουν οριακά χαμηλότερες τιμές του TNF $\alpha$ .

Όσον αφορά τα επίπεδα της IL6 σε σχέση με τον ανωτέρω πολυμορφισμό σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι διάφοροι τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου όπως φαίνεται στον Πίνακας 36 ( $R^2=0.301$  και  $p=0.0001$  έναντι  $R^2=0.0001$  και  $p=0.773$ ). Πιο αναλυτικά στο συγκεκριμένο μοντέλο, και αφού έγινε έλεγχος ως προς την ηλικία και το φύλο, μόνο η φυσική δραστηριότητα ( $p=0.003$ ,  $b=-0.103$ ) και το κάπνισμα ( $p=0.082$ ,  $b=0.06$ ) επηρεάζουν τη φαινοτυπική έκφραση των επιπέδων της IL6.

Τέλος ενώ στο μονοπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης τα επίπεδα της CRP δε συσχετίζονται με τον πολυμορφισμό G174C ( $p=0.773$ ), όταν εφαρμόζεται ο έλεγχος ως προς το φύλο την ηλικία και τα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής αναδεικνύεται ο ευεργετικός ρόλος του περιβάλλοντος και ειδικότερα της φυσικής δραστηριότητας ( $p=0.001$ ,  $b=-0.132$ ) και της απουσίας καπνίσματος ( $p=0.06$ ,  $b=-0.082$ ) στα επίπεδα του πολυσυζητημένου δείκτη φλεγμονής ( $p=0.0001$ ). (Πίνακας 37).

Πίνακας 33

<b>Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού G174C της ιντερλευκίνης 6 με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας.</b>			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: log_TAC	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
<i>Μοντέλο 1: πολυμορφισμός G174C</i>	0.032	0,671	0.001
<i>Μοντέλο 2: πολυμορφισμός G174C και περιβαλλοντικές επιδράσεις</i>		0.0001	0.327
<i>Ηλικία</i>	0.083	0,214	
<i>Φύλο</i>	-0.001	0,991	
<i>Φυσική Δραστηριότητα</i>	-0.006	0,930	
<i>Καπνιστικές Συνήθειες</i>	0.103	0,109	
<i>Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή</i>	0,573	0,0001	



Πίνακας 34

<b>Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού G174C της ιντερλευκίνης 6 με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα της οξειδωμένης LDL χοληστερόλης.</b>			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: log_oxLDL	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
<i>Μοντέλο 1: πολυμορφισμός G174C</i>	0.054	0,330	0.0001
<i>Μοντέλο 2: πολυμορφισμός G174C και περιβαλλοντικές επιδράσεις</i>		0.520	-0.003
<i>Ηλικία</i>	0.004	0,940	
<i>Φύλο</i>	-0.033	0,580	
<i>Φυσική Δραστηριότητα</i>	0.058	0,316	
<i>Καπνιστικές Συνήθειες</i>	0.094	0,103	
<i>Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή</i>	-0.064	0,281	

Πίνακας 35

<b>Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού G174C της ιντερλευκίνης 6 με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα του παράγοντα νεκρώσεως των όγκων.</b>			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: TNFα	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
<i>Μοντέλο 1: πολυμορφισμός G174C</i>	-0.064	0,119	0.004
<i>Μοντέλο 2: πολυμορφισμός G174C και περιβαλλοντικές επιδράσεις</i>		0.0001	0.260
<i>Ηλικία</i>	0.256	0,0001	
<i>Φύλο</i>	0.345	0,0001	
<i>Φυσική Δραστηριότητα</i>	-0.070	0,056	
<i>Καπνιστικές Συνήθειες</i>	0.088	0,015	
<i>Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή</i>	-0.084	0,030	

Πίνακας 36

<b>Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού G174C της ιντερλευκίνης 6 με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6.</b>			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: Log_IL6	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
<i>Μοντέλο 1: πολυμορφισμός G174C</i>	-0.012	0,773	0.0001
<i>Μοντέλο 2: πολυμορφισμός G174C και περιβαλλοντικές επιδράσεις</i>		0.0001	0.301
<i>Ηλικία</i>	0.481	0,0001	
<i>Φύλο</i>	0.126	0,0001	
<i>Φυσική Δραστηριότητα</i>	-0.103	0,003	
<i>Καπνιστικές Συνήθειες</i>	0.06	0,082	
<i>Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή</i>	-0.06	0,1	

Πίνακας 37

<b>Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού G174C της ιντερλευκίνης 6 με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης.</b>			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: log_CRP	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
<i>Μοντέλο 1: πολυμορφισμός G174C</i>	0.012	0,773	0.0001
<i>Μοντέλο 2: πολυμορφισμός G174C και περιβαλλοντικές επιδράσεις</i>		0.0001	0.061
<i>Ηλικία</i>	0.138	0,001	
<i>Φύλο</i>	0.039	0,349	
<i>Φυσική Δραστηριότητα</i>	-0.132	0,001	
<i>Καπνιστικές Συνήθειες</i>	0.077	0,053	
<i>Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή</i>	-0.065	0,121	

#### 4.4.4. Αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού G894T της eNOS με το περιβάλλον στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης

Στην παρούσα μελέτη στην προσπάθειά μας να αναδείξουμε τον τροποποιητικό ρόλο του περιβάλλοντος στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης σε σχέση με τον πολυμορφισμό G894T της eNOS διαπιστώσαμε ότι τα επίπεδα της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας δεν επηρεάζονται από την αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού και των χαρακτηριστικών του τρόπου ζωής ακόμη κι όταν γίνει έλεγχος ως προς την ηλικία και το φύλο ( $p=0.115$ ) (Πίνακας 38).

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων του Πίνακα 39 διαπιστώνεται ότι το περιβάλλον και πιο εξειδικευμένα το κάπνισμα ( $p=0.001$ ,  $b=0.155$ ) τροποποιεί τη συσχέτιση του προαναφερόμενου πολυμορφισμού και της oxLDL επί τα χείρω ( $p=0.0001$ , έναντι  $p=0.469$  όταν δεν έχει γίνει προσαρμογή ως προς το φύλο, την ηλικία και τις περιβαλλοντικές επιδράσεις).

Επίσης από την ανάλυση του Πίνακα 40 αναδεικνύεται ότι τα επίπεδα του TNF $\alpha$  εξαρτώνται από την αλληλεπίδραση περιβάλλοντος και του πολυμορφισμού, μετά τον έλεγχο ως προς την ηλικία και το φύλο ( $p=0.0001$  έναντι  $p=0.252$  στη μονοπαραγοντική ανάλυση). Εκ των περιβαλλοντικών παραγόντων εκείνο που επηρεάζει το μοντέλο είναι οι διατροφικές συνήθειες, ώστε μια αύξηση κατά 10 μονάδες του δείκτη προσήλωσης στη μεσογειακή διατροφή προκαλεί μια μείωση κατά 1.0  $\mu\text{g/ml}$  του TNF $\alpha$  ( $p=0.063$ ,  $b=-0.103$ ).

Στη συνέχεια εξετάσαμε την πιθανή επίδραση του περιβάλλοντος στα επίπεδα της IL6 σε σχέση με τον πολυμορφισμό της eNOS. Έτσι ενώ μετά την μονοπαραγοντική ανάλυση αυτή η συσχέτιση δεν παρουσίασε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ( $p=0.249$ ), αυτό έγινε μετά την προσαρμογή ως προς το περιβάλλον, το φύλο και την ηλικία ( $p=0.0001$ ). Ειδικότερα, στα επίπεδα της IL6 με τον προαναφερόμενο πολυμορφισμό φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό τροποποιητικό ρόλο η φυσική δραστηριότητα ( $p=0.002$ ,  $b=-0.128$ ) και ο Μεσογειακός τρόπος Διατροφής ( $p=0.002$ ,  $b=-0.151$ ). Επομένως με σειρά σημαντικότητας τα άτομα με πιο υγιεινές διατροφικές συνήθειες και με υψηλότερο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα IL6. (Πίνακας 41).

Τελειώνοντας την ανάλυση των δεδομένων μας διαπιστώσαμε ότι τα επίπεδα της CRP εξαρτώνται από την αλληλεπίδραση του περιβάλλοντος και του συγκεκριμένου γενετικού υποστρώματος, μετά τον έλεγχο ως προς το φύλο και την ηλικία ( $p=0.0001$ , έναντι  $p=0.842$  που παρατηρήθηκε στη μονοπαραγοντική ανάλυση μόνο ως προς τον πολυμορφισμό). Από το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης διαπιστώθηκε η επίδραση μόνο της διατροφής εκ των περιβαλλοντικών παραγόντων, και ειδικότερα μια αύξηση του δείκτη προσήλωσης της Μεσογειακής Διατροφής κατά 10 μονάδες προκάλεσε μείωση κατά 1.6 $\text{mg/ml}$  στα επίπεδα της CRP σε σχέση πάντα με τον πολυμορφισμό G894T της eNOS ( $p=0.0002$ ,  $b=-0.164$ ). (Πίνακας 42).

Πίνακας 38

<b>Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού G894T της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας.</b>			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: log_TAC	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
Μοντέλο 1: πολυμορφισμός G894T	0.140	0,286	0.020
Μοντέλο 2: πολυμορφισμός G894T και περιβαλλοντικές επιδράσεις		0.115	0.170
Ηλικία	-0.272	0,069	
Φύλο	-0.113	0,435	
Φυσική Δραστηριότητα	0.054	0,683	
Καπνιστικές Συνήθειες	-0.312	0,026	
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	-0.022	0,881	

Πίνακας 39

<b>Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού G894T της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα της οξειδωμένης LDL χοληστερόλης.</b>			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: log_oxLDL	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
Μοντέλο 1: πολυμορφισμός G894T	-0.033	0,469	0.001
Μοντέλο 2: πολυμορφισμός G894T και περιβαλλοντικές επιδράσεις		0.0001	0.078
Ηλικία	0.177	0,001	
Φύλο	0.188	0,0001	
Φυσική Δραστηριότητα	-0.058	0,182	
Καπνιστικές Συνήθειες	0.145	0,001	
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	0.088	0,091	

Πίνακας 40

<b>Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού G894T της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα του παράγοντα νεκρώσεως των όγκων.</b>			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: TNF-a	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
Μοντέλο 1: πολυμορφισμός G894T	0.054	0,252	0.003
Μοντέλο 2: πολυμορφισμός G894T και περιβαλλοντικές επιδράσεις		0.0001	0.056
Ηλικία	0.122	0,022	
Φύλο	0.076	0,128	
Φυσική Δραστηριότητα	0.021	0,653	
Καπνιστικές Συνήθειες	-0.031	0,516	
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	-0.103	0,063	

Πίνακας 41

Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού G894T της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: log_IL6	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
Μοντέλο 1: πολυμορφισμός G894T	-0.050	0,249	0.002
Μοντέλο 2: πολυμορφισμός G894T και περιβαλλοντικές επιδράσεις		0.0001	0.099
Ηλικία	0.180	0,0001	
Φύλο	-0.002	0,955	
Φυσική Δραστηριότητα	-0.128	0,002	
Καπνιστικές Συνήθειες	0.054	0,201	
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	-0.151	0,002	

Πίνακας 42

Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, της αλληλεπίδρασης του πολυμορφισμού G894T της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς τα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης.			
Εξαρτώμενη μεταβλητή: logCRP	b-συντελεστής	τιμή p	Τιμή R <sup>2</sup>
Μοντέλο 1: πολυμορφισμός G894T	-0.009	0,842	0.0001
Μοντέλο 2: πολυμορφισμός G894T και περιβαλλοντικές επιδράσεις		0.0001	0.049
Ηλικία	0.065	0,195	
Φύλο	0.028	0,782541	
Φυσική Δραστηριότητα	-0.062	0,159	
Καπνιστικές Συνήθειες	0.034	0,450	
Δείκτης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή	-0.164	0,002	

Μετά από την στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων και απαντώντας στα ερωτήματα-στόχους που τέθηκαν, σχετικά με την αλληλεπίδραση των χαρακτηριστικών του τρόπου ζωής με συγκεκριμένους γενετικούς πολυμορφισμούς ως προς τους δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης, οι οποίοι αποτελούν αντικείμενο έρευνας για την ανάδειξή τους σε παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης Στεφανιαίας Νόσου, σε ελεύθερα σιτιζόμενο πληθυσμό χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα, η παρούσα διατριβή:

A) κατέγραψε την κατανομή συγκεκριμένων γενετικών πολυμορφισμών σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του Ελληνικού Πληθυσμού,

B) μετά από τον έλεγχο του δείγματός μας ως προς το φύλο, την ηλικία και άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες<sup>3</sup> παρατηρήσαμε ότι ο πολυμορφισμός C825T της GNB3 συσχετίζεται με τα επίπεδα του TAC, της IL6, της oxLDL και του TNF-α, ενώ ο πολυμορφισμός C677T της MTHFR σχετίζεται με τους παραπάνω δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης με την προσθήκη της CRP. Επίσης τα επίπεδα των TAC, CRP, IL6, και TNFα σχετίζονται με τον πολυμορφισμό G174C της IL6. Τέλος ανάμεσα στους γονότυπους του πολυμορφισμού G894T της eNOS παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές των oxLDL, IL6, CRP, και TNFα.

Γ) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υφίστανται επιγενετικές επιδράσεις του περιβάλλοντος, όπως αυτό εκφράζεται με τις καπνιστικές, διατροφικές συνήθειες και τη φυσική δραστηριότητα, στο γενετικό υλικό σε σχέση με συγκεκριμένους δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης.

Στην συνέχεια, θα συζητηθούν διεξοδικά τα επί μέρους ευρήματα.

Σήμερα το ενδιαφέρον του επιστημονικού κόσμου έχει στραφεί στην πλήρη καταγραφή του γενετικού υλικού. Υπάρχει η πεποίθηση ότι το διαφορετικό καρδιαγγειακό φορτίο των διάφορων πληθυσμών οφείλεται τόσο στο διαφορετικό γονιδίωμα όσο και στην αλληλεπίδραση διαφορετικών περιβαλλοντικών παραγόντων. Έτσι πιστεύουμε ότι η ανάλυση του γενετικού υλικού ενός αντιπροσωπευτικού δείγματος του Ελληνικού Πληθυσμού είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την εξήγηση της φυλετικής ποικιλότητας της αιτιοπαθογένειας πολλών μη μεταδοτικών ασθενειών στο μέλλον.

Όσον αφορά τον πολυμορφισμό C825T διαπιστώσαμε ότι η συχνότητα του T αλληλίου ήταν περίπου 80.5%. Οι Siffert et al σε μια μετα-ανάλυση τους αναφέρουν ότι τέτοια ποσοστά παρατηρούνται κυρίως σε παλαιούς εθνογενετικά πληθυσμούς (αφροαμερικανούς, αβορίγινες αυστραλούς), ενώ στους ασιάτες παρουσιάζεται σε ποσοστό περίπου 50% και στους καυκάσιους σε ποσοστό 30% (116). Επομένως φαίνεται ότι ο πολυμορφισμός αυτός των πρωτεϊνών G, επιπολάζει σε μεγαλύτερο ποσοστό στον Ελληνικό Πληθυσμό. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την επίδραση των διαφορετικών περιβαλλοντικών επιδράσεων μπορεί να ευθύνονται για μεγάλο μέρος της ετερογένειας που εμφανίζεται στο καρδιαγγειακό φαινότυπο της χώρας μας. Η περαιτέρω ανάλυση των ευρημάτων μας που ακολουθεί παρέχει κι άλλες ενδείξεις προς αυτήν την κατεύθυνση.

Αντίθετα όσον αφορά τον πολυμορφισμό της G174C στο ευοδατικό γενετικό τόπο της IL6, η οποία αποτελεί μια από τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, στο δείγμα της μελέτης μας το μεταλλαχθέν αλληλίο C επιπολάζε σε ποσοστό 46%, ποσοστό όμοιο με αυτό που παρατηρείται στη Καυκάσια φυλή, αλλά πολύ μεγαλύτερο από αυτά που εμφανίζονται στη μαύρη φυλή, και τους ασιάτες (437). Αντίθετα σε ένα Γερμανικό (438) και Φινλανδικό πληθυσμό (439) τα φυσιολογικά άτομα είχαν επιπολασμό 26%, σε αμερικανούς ήταν 38% (440), ενώ στον πληθυσμό μας έφτασε το 53.4%.

<sup>3</sup> Στην πολυπαραγοντική ανάλυση ελήφθη υπόψιν 1.το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας (που ως συμπεριφορά συχνά συμπορεύεται με κάποιους τύπους διατροφής), 2. το κάπνισμα (δεν εμπλέκεται παθοφυσιολογικά αλλά παρουσιάζει ενίοτε συγγραμμικότητα με κάποιες διατροφικές συμπεριφορές), 3. Το φύλο 4. Την ηλικία( ως μη τροποποιησιμοι παράγοντες κινδύνου και 5. Οι διατροφικές συνήθειες σε σχέση με το πρότυπο της Μεσογειακής Διατροφής

Αναφορικά με τον πολυμορφισμό G894T της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO, ενός γονιδίου που έχει μεγάλο αριθμό δημοσιεύσεων στην προσπάθεια ανάδειξης σχέσης με τη στεφανιαία νόσο και την υπέρταση, τα αλληλίο T επιπόλαζε σε ποσοστό 45% στον πληθυσμό μας, γεγονός που έρχεται σε αντιστοιχία με το 35% που παρατηρείται στην καυκάσια φυλή (441). Αντίθετα στους αφροαμερικανούς το ποσοστό αυτό είναι χαμηλότερο 15.5%, ενώ σε μια μεταανάλυση με περίπου 6.000 άτομα, η συχνότητα του T αλληλίου υπολογίστηκε στο 11.1% στον πληθυσμό της ανατολικής Ασίας και στο 14.5% στον υπόλοιπο Ασιατικό πληθυσμό (442).

Ο πολυμορφισμός C677T της MTHFR συνδέεται με αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης και έχει μελετηθεί εκτενώς η συσχέτισή του με καρδιαγγειακές νόσους και μη (443). Σε μια εκτενή μετανάλυση που συμπεριέλαβε συνολικά 18.600 άτομα (ασθενείς και μάρτυρες) υπολογίστηκε η συχνότητα του T αλληλίου στο 37.2% στην Καυκάσια φυλή (με αξιοσημείωτη ετερογένεια όμως καθώς κυμαινόταν από 16.9-44%), 40.53% στους κατοίκους της ανατολικής Ασίας, 9.34% στους κατοίκους της νότιας Ασίας και 9.73% στους Αφροαμερικανούς. Επομένως το υπολογισθέν 58% στον Ελληνικό Πληθυσμό μάλλον κινείται στα ανώτερα παρατηρηθέντα επίπεδα, λαμβανομένου υπόψιν και του μικρού αριθμού του δείγματός μας.

Οι Ordovas et al (107) αναφέρουν ότι οι γενετικές μελέτες συσχέτισης (Genome Wide Association-GWA) έχουν βοηθήσει στην ανίχνευση πολλών γονιδιακών τόπων που θεωρούνται υπεύθυνοι για την εκδήλωση των καρδιαγγειακών νόσων, αλλά και πάλι έχουν ερμηνεύσει μόνο το 30% της μεντελιανής κληρονομικότητας. Το υπόλοιπο ποσοστό οφείλεται τόσο σε πολυμορφισμούς που δεν έχουν εντοπισθεί όσο και σε γονίδιο-γονίδιο (επίσταση) και γονίδιο-περιβαλλοντολογικές αλληλεπιδράσεις. Στο πλαίσιο αυτό η μελέτη της συσχέτισης συγκεκριμένων ελαττωματικών γονιδίων με τους νέους αναδυόμενους παράγοντες κινδύνου, και η διερεύνηση της αλληλεπίδρασης του γενετικού υλικού με τη διατροφή, το κάπνισμα και τη φυσική δραστηριότητα στον Ελληνικό Πληθυσμό συμβάλλει στον εμπλουτισμό των γνώσεών μας στην παθοφυσιολογία πολυπαραγοντικών νόσων, όπως η Στεφανιαία Νόσος με απώτερο στόχο την προσωποποιημένη πρωτογενή πρόληψη ανάλογα με το γενετικό υπόστρωμα του κάθε ατόμου.

Όσον αφορά τον εξεταζόμενο πολυμορφισμό της GNB3 αφού έγινε έλεγχος ως προς την ηλικία, το φύλο και τις περιβαλλοντικές επιδράσεις αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της TAC ( $p=0.018$ ), της oxLDL ( $p=0.006$ ), της TNFa ( $p=0.0001$ ), της IL6 ( $p=0.0001$ ), αλλά όχι στα επίπεδα της CRP ( $p=0.101$ ). Πιο συγκεκριμένα οι ομοζυγώτες ως προς τη μετάλλαξη TT παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα TAC, oxLDL, TNFa, και χαμηλότερα επίπεδα IL6. Παρόλο που ο ανωτέρω πολυμορφισμός σε αρκετές μελέτες έχει συσχετισθεί με την υπέρταση, τη στεφανιαία νόσο και την παχυσαρκία είναι η πρώτη μελέτη που αναδεικνύει συσχετίσεις του πολυμορφισμού με τους δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης, εκτός της CRP. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι ο ανωτέρω πολυμορφισμός στη μελέτη μας δεν άσκησε τον ίδιο ρόλο στη διαδικασία της φλεγμονής και οξειδωσης καθώς ναι μεν συσχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα TAC, και χαμηλότερα IL6, αλλά ταυτόχρονα τα ομοζυγωτικά άτομα παρουσιάζουν και μεγαλύτερες τιμές oxLDL και TNFa. Επομένως αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί είτε στο μικρό δείγμα της μελέτης είτε σε πολύπλοκες γενετικο-περιβαλλοντικές επιδράσεις.

Επίσης μετά από ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τον πολυμορφισμό GNB3 διαπιστώσαμε ένδεια μελετών που ερευνούν τις επιγενετικές επιδράσεις του περιβάλλοντος στην εκδήλωση των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης Έτσι δείξαμε ότι η μεσογειακή διατροφή αλληλεπιδρά με τον ανωτέρω πολυμορφισμό αυξάνοντας τα επίπεδα της TAC. Αντίθετα όσον αφορά τα επίπεδα της oxLDL παρόλη την ύπαρξη συσχέτισης με τον πολυμορφισμό, δεν υφίσταται αλληλεπίδραση με το περιβάλλον. Σχετικά με τα επίπεδα της TNFa και της IL6 η φυσική δραστηριότητα αλληλεπιδρά με ευεργετικό ρόλο σε σχέση με τη συγκεκριμένη γενετική διαφοροποίηση, ενώ σε σχέση με τα επίπεδα της CRP δεν διαπιστώθηκε κάποια συσχέτιση. Μια σχετική αναφορά στο Journal of Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology ανέδειξε την αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού με το δείκτη

μάζας σώματος ως προς τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης (444). Έτσι αν θεωρήσουμε ότι τα χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης σχετίζονται και με χαμηλότερο φλεγμονώδες φορτίο μπορούμε να παραλληλίσουμε τις δυο μελέτες ως προς την ύπαρξη της αλληλεπίδρασης του συγκεκριμένου γονιδιακού τόπου με το περιβάλλον.

Ο πολυμορφισμός της MTHFR έχει συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης και τη στεφανιαία νόσο. Στο δείγμα της μελέτης και μετά από έλεγχο των πιθανών συγχυτικών παραγόντων φάνηκε ότι οι ομοζυγώτες TT παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα TAC ( $p=0.0001$ ), oxLDL ( $p=0.001$ ), TNFa ( $p=0.0001$ ), IL6 ( $p=0.0001$ ) και CRP ( $p=0.0001$ ). Κατά τον ίδιο τρόπο οι Fau et al ανέδειξαν την θετική συσχέτιση του T αλληλίου με τα επίπεδα της oxLDL (445). Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ μελέτησε τη σχέση του ανωτέρω πολυμορφισμού με το φλεγμονώδες φορτίο η οποία ανέφερε την έλλειψη συσχέτισης του ανωτέρω πολυμορφισμού με τα επίπεδα ινωδογόνου, αμυλοειδούς α και των λευκών αιμοσφαιρίων (299) η οποία βρισκόταν σε συμφωνία με την ανάλυση ενός γερμανικού πληθυσμού 800 περίπου ασθενών/μαρτύρων (446). Τέλος οι Juo et al (447) κατέδειξαν ότι ο πολυμορφισμός C677T δε συσχετίζεται με τα μόρια προσκόλλησης ICAM πληθυσμό 300 ατόμων χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Έκ του μοντέλου λογιστικής παλινδρόμησης και αφού έγινε ως προς το φύλο και την ηλικία αποδείχθηκε ότι οι διατροφικές συνήθειες αλληλεπιδρούν με τον γονότυπο του πολυμορφισμού της MTHFR ως προς τα επίπεδα της TAC ( $p=0.0001$ ), του TNFa ( $p=0.03$ ) και της CRP ( $p=0.056$ ) ως εξής: τα άτομα που έχουν διατροφικές συνήθειες πλησιέστερα στη Μεσογειακή Διατροφή, έχουν υψηλότερες τιμές TAC και χαμηλότερες τιμές TNFa και CRP σε σχέση με τον προαναφερόμενο πολυμορφισμό. Οι ερευνητές της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ ήταν από τους πρώτους που διερεύνησαν την επιγενετική επίδραση της διατροφής και πιο συγκεκριμένα της Μεσογειακής, με τα επίπεδα ομοκυστεΐνης, τα οποία συνδέονται γραμμικά με το οξειδωτικό στρες. Παρατήρησαν λοιπόν ότι οι φορείς του αλληλίου T με μεγαλύτερες τιμές του δείκτη αποτίμησης του MedDietScore παρουσίαζαν χαμηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης συγκριτικά με εκείνα που δεν ήταν φορείς της μετάλλαξης. Πιο συγκεκριμένα η αύξηση του MedDietScore κατά 10 μονάδες προκαλούσε ελάττωση των επιπέδων κατά 4, 2  $\mu\text{mol/l}$  στους ομοζυγώτες και ετεροζυγώτες αντίστοιχα, ενώ δεν προκάλεσε μεταβολή των επιπέδων στα φυσιολογικά άτομα. Επιπρόσθετα αποδείχθηκε ότι αυτή η σχέση δεν οφειλόταν στην αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών αλλά στη Μεσογειακή Διατροφή σαν class effect (448). Η ανωτέρω ευεργετική επίδραση ακόμη και σε άτομα φορείς μεταλλάξεων που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο αποτελεί έναν από τους λόγους της καρδιοπροστατευτικής δράσης της Μεσογειακής Διατροφής και καθιστά σε μεγαλύτερο βαθμό επιτακτική την ανάγκη εξατομικευμένης (ανάλογα με το γενετικό υπόστρωμα) τροποποίησης των παραγόντων κινδύνου για την μείωση του καρδιαγγειακού φορτίου. Ανάλογη θετική αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού C677T με τη διατροφή (χαμηλά επίπεδα φυλικού οξέος) ως προς τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου περιγράφηκε από τους Klerk et al σε 25.000 περίπου άτομα (449).

Στο δείγμα του πληθυσμού μας αποδείχθηκε η επιγενετική επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στον πολυμορφισμό της MTHFR αναφορικά με τα επίπεδα της oxLDL ( $p=0.045$ ), της IL6 ( $p=0.022$ ) και της CRP ( $p=0.009$ ). Έτσι τα φυσικά δραστήρια άτομα παρουσίαζαν χαμηλότερα επίπεδα IL6 και CRP, αλλά η αλληλεπίδραση με το γονότυπο της MTHFR προκαλούσε παραδόξως αύξηση της OxLDL. Οι ευεργετικές επιδράσεις στη διατήρηση και επαγωγή της υγείας, αλλά και η αντίστροφη συσχέτιση της είναι γνωστές από καιρό (450,451). Ο προστατευτικός της ρόλος μπορεί να αποδοθεί στην ελάττωση του καρδιαγγειακού φορτίου όπως τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και τα επίπεδα των λιπιδίων. Η ανάλυση του συνόλου του δείγματος της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ έδειξε ότι τα φυσικά δραστήρια άτομα έχουν χαμηλότερα επίπεδα CRP, TNFa, IL6 ινωδογόνου και αμυλοειδούς α (452) και ότι αυτή η δράση στο επίπεδο του οξειδωτικού στρες είναι ανεξάρτητη του αυξημένου σωματικού βάρους και της προδιάθεσης, κατά πολλούς γενετικής, για εκδήλωση μεταβολικού συνδρόμου (453).



Σε οικογένειες από τη μελέτη του San Antonio Family Heart Study ευρέθη ότι στα γονίδια μπορούσε να αποδοθεί το 80% της διακύμανσης της αντιοξειδωτικής ικανότητας, ενώ ανάμεσα στους μη καπνιστές αυτό περιοριζόταν στο 26% (454). Στον ελληνικό πληθυσμό, και σε ότι αφορά τον πολυμορφισμό της MTHFR, οι καπνιστές παραδόξως εμφανίζουν μεγαλύτερες τιμές TAC ( $p=0.008$ ), αλλά και ως ανεμμένο υψηλότερα επίπεδα oxLDL ( $p=0.007$ ), TNFa( $p=0.018$ ), IL6 ( $p=0.056$ ) και CRP( $p=0.059$ ).

Πρόσφατα οι Camargo et al (455) σε μια πολύ καλά οργανωμένη μελέτη παρέμβασης έδειξαν ότι η καθημερινή χρήση ελαιόλαδου στο πρωινό προκαλεί μια υποέκφραση 98 γονιδιακών τόπων που ελέγχουν κυτοκίνες δημιουργώντας έτσι ένα λιγότερο οξειδωτικό περιβάλλον για το κύτταρο. Η παρατήρηση λοιπόν αυτή δίδει μια αξιόπιστη εξήγηση για το πως η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή, βασικό στοιχείο της οποίας είναι η χρήση ελαιολάδου, φαίνεται να αλληλεπιδρά με το πολυμορφισμό της MTHFR μειώνοντας την οξειδωτική και φλεγμονώδη διαδικασία, καθώς αυξάνει τα επίπεδα της TAC ( $p=0.0001$ ) και ελαττώνει τις τιμές της TNFa ( $p=0.03$ ) και της CRP ( $p=0.075$ ).

Το εύρος των μελετών που γίνονται παγκοσμίως σε σχέση με αλληλεπιδράσεις γονιδιώματος-περιβάλλοντος φαίνεται και σε μια πρόσφατη δημοσίευση στο Circulation (456) όπου μελετήθηκε η επίδραση της μόλυνσης του περιβάλλοντος και ορισμένων διατροφικών στοιχείων (μέσω ερωτηματολογίων) σε σχέση με τον πολυμορφισμό της MTHFR σε 1.030 άτομα από την ευρύτερη περιοχή της Βοστώνης, ως προς το δείκτη μεταβλητότητας των καρδιακών παλμών. Μετά την ανάλυση των αποτελεσμάτων ευρέθη ότι η μόλυνση του περιβάλλοντος αλληλεπιδρά επί τα χείρω με το αλληλίο T ως προς την έκφραση του δείκτη μεταβλητότητας των καρδιακών παλμών.

Ο πολυμορφισμός G174C μεταβάλλει την έκφραση της IL6, οπότε συμμετέχοντας στη διαδικασία της φλεγμονής, στον πληθυσμό μας και αφού έγινε προσαρμογή ως προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες αναδείχθηκε αντίστροφη συσχέτιση με την TAC ( $p=0.0001$ ) και την IL6 ( $p=0.0001$ ) και θετική με την CRP ( $p=0.0001$ ). Στη διεθνή βιβλιογραφία παρατηρούνται αντικρουόμενες αναφορές σε σχέση με τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και οξείδωσης. Έτσι στον πληθυσμό μας τα φυσιολογικά άτομα GG παρουσίασαν τα υψηλότερα επίπεδα της IL6, που έρχεται σε συμφωνία με τα ευρήματα άλλων μελετών (124,125) η τελευταία εκ των οποίων αφορούσε άτομα μεγαλύτερων ηλικιών. Αντιθέτως υπάρχουν αναφορές που συνδέουν τους ομοζυγώτες CC με τα υψηλότερα επίπεδα IL6 (128,129,132). Η ανάλυση της συσχέτισης του ανωτέρω πολυμορφισμού σε σχέση με τα επίπεδα της IL6 απέτυχε να αναδείξει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα σε 3.200 άτομα ασθενών με ΣΝ και μαρτύρων (130). Επιπρόσθετα, οι Brull et al έδειξαν ότι οι ομοζυγώτες CC παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα IL6 6 ώρες μετά από χειρουργείο αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (457). Σε αυτήν την περίπτωση, οι υψηλότερες τιμές IL6 σε CC ομοζυγώτες μπορεί να οφείλονται στη διάχυτη αθηρωμάτωση ώστε οι μακροχρόνιες φλεγμονώδεις διεργασίες με διάφορα μόρια μπορεί να προκαλούν ένα είδος ανοσοκαταστολής, έναντι της παραγωγής προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών δεικτών (458,459). Αυτή η ετερογένεια των αποτελεσμάτων μπορεί επίσης να αποδοθεί τόσο σε αλληλεπιδράσεις με άλλους γενετικούς τόπους και το περιβάλλον όσο και στις διαφορετικές κλινικές καταστάσεις στις οποίες έχει μελετηθεί η συσχέτιση.

Σχετικά με την αλληλεπίδραση του περιβάλλοντος/γενετικού υλικού (πολυμορφισμός G174C) ως προς τα επίπεδα δεικτών φλεγμονής και οξείδωσης αποδείχθηκε ότι οι διατροφικές συνήθειες παίζουν σημαντικό ευεργετικό ρόλο στη διαμόρφωση των επιπέδων της TAC ( $p=0.0001$ ) και του TNFa ( $p=0.03$ ). 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 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 (460). 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 B (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 *Euroolive* αλλά και άλλες (461,462). 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 B-6, B-12, C και E καθώς και φυλλικού οξέος και διαφόρων μετάλλων. Παρόλα 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 (463). Η τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη *PREDIMED study* ακολούθησε την δική μας έρευνα και έδειξε και αυτή μείωση της οξείδωσης των λιποπρωτεϊνών με την Μεσογειακή διατροφή (464). Την σχέση των *in vitro* αντιοξειδωτικών με την *in vivo* αντιοξειδωτική διεργασία έδειξε και η έρευνα των Di Renzo και των συνεργατών. Το συμπέρασμά τους ήταν ότι η αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος συνδέεται με την αντιοξειδωτική ενεργότητα των τροφών (465).

Σε αντίθεση με τα ευρήματα της μελέτης μας οι Corella et al (466) πραγματοποίησαν μια 3μηνη μελέτη παρέμβασης, για να μελετήσουν την αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού της G174C με τα επίπεδα της δεικτών φλεγμονής και οξείδωσης. Έτσι ένας πληθυσμός 721 ατόμων υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου τυχαίοποιήθηκε ως προς τη λήψη διατροφής χαμηλής σε λιπαρά και τη Μεσογειακή Διατροφή μέσω της χορήγησης ελαιολάδου (1l/εβδομάδα) ή 30 γρ καρυδιών. Στο τέλος των 3μηνών δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση του πολυμορφισμού με τα επίπεδα της IL6 και των μορίων προσκόλλησης. Παρόλα αυτά όταν η ίδια παρέμβαση πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της μελέτης *PREDIMED*, ενώ αρχικά οι CC ομοζυγώτες παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές δείκτη μάζας σώματος και βάρους, μετά από την 3χρονη παρέμβαση τα συγκεκριμένα άτομα (CC) παρουσίασαν και τη μεγαλύτερη ελάττωση στο βάρος, καταδεικνύοντας εκ νέου την αλληλεπίδραση της Μεσογειακής Διατροφής με το συγκεκριμένο γονιδιακό τόπο (467).

Όπως αναφέραμε η Διεθνής Επιστημονική Κοινότητα πραγματοποιεί αρκετές έρευνες διερεύνησης της αλληλεπίδρασης γονιδίου περιβάλλοντος για την πλήρη κατανόηση της υπολειπόμενης «κεκρυμμένης» κληρονομικότητας των πολυπαραγοντικών νόσων. Στη μελέτη CAPS σε δείγμα 1.000 ατόμων του γενικού πληθυσμού αναλύθηκε η αλληλεπίδραση της λήψης αλκοόλ σε σχέση με τους ομοζυγώτες CC ως προς τα επίπεδα της IL6 και του πάχους του έσω μέσου χιτώνα. Οι ομοζυγώτες CC που κατανάλωναν >30γρ αλκοόλης ημερησίως παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες τιμές IL6, και του πάχους του έσω-μεσου χιτώνα όπως επίσης και μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρωτιδικής αθηρωματικής πλάκας. Επομένως ο προσδιορισμός του πολυμορφισμού G174C και ο συνακόλουθος αυστηρός έλεγχος της λήψης αλκοόλ θα επέφερε θεωρητικά σημαντικά οφέλη στην πρωτογενή πρόληψη της αθηρωματικής νόσου. (468)

Από το λογιστικό μοντέλο παλινδρόμησης φαίνεται επίσης ότι η φυσική δραστηριότητα αλληλεπιδρά με τον πολυμορφισμό της IL6, ασκώντας ευεργετικό ρόλο στα επίπεδα της CRP ( $p=0.001$ ), του TNFα ( $p=0.056$ ), ενώ αυξάνει τα επίπεδα της IL6( $p=0.003$ ).

Οι Halvestadt et al μελέτησαν την αλληλεπίδραση του προαναφερόμενου πολυμορφισμού με την εντατική άθληση σε 65 άτομα με πρότερο προφίλ καθιστικής ζωής και έδειξαν ότι οι ομοζυγώτες CC παρουσίασαν τις μεγαλύτερες τιμές αύξησης της HDL χοληστερόλης (469). Επίσης άλλοι μελετητές, σε αντιστοιχία με τα ευρήματά μας, έδειξαν ότι τα φυσιολογικά άτομα

μετά από αερόβια άσκηση παρουσιάζουν καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, άρα και χαμηλότερο οξειδωτικό φορτίο σε σχέση με τους φορείς του μεταλλαγμένου αλληλίου (470).

Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα συνδέεται με αύξηση των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης (471). Η μελέτη AIRGENE συμπεριέλαβε 1.003 μετεμφραγματικά άτομα και εξέτασε την ύπαρξη ή μη αλληλεπίδρασης 5 πολυμορφισμών της IL6 με το κάπνισμα ως προς τα επίπεδα της CRP, και του ινωδογόνου. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων δεν έδωσε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ως προς τον πολυμορφισμό G174C αλλά μόνο ως προς εκείνον του γονιδιακού τύπου rs2069840. Αυτό βέβαια όπως αναφέρεται μπορεί και να οφείλεται στην υψηλή συχνότητα του G αλληλίου που παρατηρήθηκε στο συγκεκριμένο πληθυσμό (472). Ομοίως και ο Saiio έδειξε ότι σε ένα πληθυσμό 300 Ιαπώνων το κάπνισμα είχε θετική αλληλεπίδραση ως προς τον πολυμορφισμό G634C σε σχέση με τα επίπεδα της CRP. Τα αποτελέσματα από τη Μελέτη Αττική ανέδειξαν την επιβαρυντική αλληλεπίδραση του καπνίσματος με τον υπό εξέταση πολυμορφισμό ως προς τα επίπεδα της CRP ( $p=0.053$ ) και του TNFa ( $p=0.015$ ).

Η 1<sup>η</sup> Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών έχει ασχοληθεί με τους δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης σε σχέση με τον πολυμορφισμό της eNOS. (473,474). Τα ευρήματα της ανάλυσής μας, δηλαδή το ότι οι ομοζυγώτες ως προς το T αλληλίο παρουσιάζουν στατιστικά μεγαλύτερα επίπεδα TNFa ( $p=0.0001$ ), και μικρότερες τιμές oxLDL ( $p=0.0001$ ), IL6 ( $p=0.0001$ ), CRP ( $p=0.0001$ ), ινωδογόνου ( $p=0.029$ ) και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων ( $p=0.04$ ) ενώ τα επίπεδα της TAC δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση, δημοσιεύθηκαν το 2004 στο Am Heart J.

Οι Αντωνιάδης και συνεργάτες μελέτησαν την ανωτέρω συσχέτιση τόσο στην οξεία φάση του εμφράγματος όσο και ένα χρόνο μετά σε ένα πληθυσμό ασθενών μαρτύρων 228 και 519 ατόμων αντίστοιχα. Σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε ότι οι φορείς του αλληλίου T παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές παράγοντα vonWillebrand (vWF), oxLDL και IL6 κάτι που μετά από ένα χρόνο διατηρήθηκε μόνο ως προς τον παράγοντα vWF. Βασισμένοι σε αυτή τη μελέτη μπορεί να υποθεθεί ότι η προαναφερόμενη γενετική διαφοροποίηση μπορεί να διαφοροποιεί την απάντηση του eNOS σε οξείες καταστάσεις, διαφοροποιώντας την ενδοθηλιακή κυτταρική απάντηση. Αυτά τα ευρήματα είναι συμβατά με την παρατήρηση ότι ο πολυμορφισμός G894T επηρεάζει την απαντητικότητα του eNOS στην αλφα-αδρενεργική ενεργοποίηση (475), και ότι συσχετίζεται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στους ανθρώπους (476,477). Αντίθετα οι Λεκάκης και συνεργάτες μελετώντας 122 άτομα με σταθερή στεφανιαία νόσο δεν διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της CRP σε σχέση με τον πολυμορφισμό G894T (478).

Ένας από τους πρωταρχικούς στόχους της μελέτης μας ήταν η διερεύνηση της αλληλεπίδρασης της διατροφής, του καπνίσματος και της φυσικής δραστηριότητας με τον ανωτέρω πολυμορφισμό ως προς τους δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης. Έτσι αφού έγινε έλεγχος του δείγματός μας ως προς το φύλο και την ηλικία διαπιστώσαμε ότι όσο πλησιέστερες ακολουθούσαν τη Μεσογειακή Διατροφή τα συγκεκριμένα άτομα τόσο χαμηλότερα επίπεδα IL6 ( $p=0.004$ ), CRP ( $p=0.002$ ), και TNF-α ( $p=0.0001$ ) εμφάνιζαν. Εάν θεωρήσουμε ότι οι δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης συσχετίζονται αντίστροφα με την ενδοθηλιακή λειτουργία, μια ανάλογη μελέτη παρέμβασης έλαβε χώρα στην Μεγ. Βρετανία (479). Σε αυτή μελετήθηκε σε 39 άτομα η αλληλεπίδραση της διατροφής με φρούτα και λαχανικά με τον πολυμορφισμό G894T ως προς το δείκτη ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (FMD) τόσο οξέως όσο και μετά από παρέλευση 8 εβδομάδων. Παρατηρήθηκε λοιπόν ότι τα φυσιολογικά άτομα GG μετά την κατανάλωση των φρούτων παρουσίασαν μετά από 180 λεπτά υψηλότερες τιμές FMD σε σχέση αυτά που περιείχαν το αλληλίο T. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο FMD μετά από την ολοκλήρωση της παρέμβασης στις 8 εβδομάδες.

Στο αντιπροσωπευτικό αυτό δείγμα του Ελληνικού Πληθυσμού μετά από προσαρμογή ως προς το φύλο και την ηλικία δείξαμε ότι η φυσική δραστηριότητα αλληλεπιδρά ευεργετικά στα επίπεδα της IL6 ( $p=0.004$ ) ως προς τον πολυμορφισμό G894T. Αρκετές από τις μελέτες

αλληλεπίδρασης γονιδίου-περιβάλλοντος αναφορικά με τα προαναφερθέντα ευρήματά μας έχουν γίνει στην Βραζιλία. Πρόκειται για μελέτες παρέμβασης με αρκετά μικρότερο δείγμα αλλά με τη στατιστική δύναμη να αναδείξουν το ζητούμενο τελικό σημείο. Πιο συγκεκριμένα 47 άτομα του γενικού πληθυσμού, χωρίς ενδείξεις καρδιαγγειακής νόσου, ακολούθησαν άσκηση 40 λεπτών τρεις φορές εβδομαδιαίως για έξι μήνες. Η ακόλουθη ανάλυση των επιπέδων του NO, και της αρτηριακής πίεσης προ και μετά του πέρατος της μελέτης, έδειξε ότι η άσκηση άσκησε την ίδια ευεργετική επίδραση στους προαναφερθέντες δείκτες ασχέτως του εάν τα άτομα έφεραν τη μετάλλαξη ή όχι (480). Κατά τον ίδιο τρόπο μια ανάλογη 2μηνη παρέμβαση, σε πληθυσμό με τον ίδιο επιπολασμό του μεταλλαχθέντος αλληλίου, προκάλεσε την ίδια βελτίωση του οξειδωτικού φορτίου, όπως αυτό μετρήθηκε με τη δραστηριότητα της υπεροξειδικής δισμουτάσης, ασχέτως του γονοτύπου τους αναφορικά με τον πολυμορφισμό G894T (481). Επομένως τα στοιχεία αυτά έρχονται σε αντίθεση με αυτά που καταγράψαμε στον Ελληνικό πληθυσμό. Αντίθετα σε μια μελέτη 6μηνης παρέμβασης συστηματικής άσκησης σε 55 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ευρέθη ότι τα άτομα που έφεραν το αλληλίο T του πολυμορφισμού C786T του eNOS στο τέλος της μελέτης παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα παραγωγής NO και χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, αποδεικνύοντας τη δυναμική σχέση αλλά και τη σημασία του συνδυασμού του αναφερόμενου γενετικού υποστρώματος με την άσκηση (482). Το ότι αυτές οι αντικρουόμενες παρατηρήσεις έγιναν στον ίδιο φυλογενετικά πληθυσμό αποδεικνύει την πολυπλοκότητα των αλληλεπιδράσεων και την πιθανότητα ύπαρξης άλλων υπεύθυνων γονιδιακών τόπων που δεν έχουν ληφθεί υπόψιν.

Τελειώνοντας την περιγραφή των αποτελεσμάτων μας διαπιστώσαμε μια εξαρτώμενη από τις καπνιστικές συνήθειες επίδραση του πολυμορφισμού G894T μόνο ως προς τα επίπεδα της oxLDL ( $p=0.001$ ), με αποτέλεσμα οι ενεργοί καπνιστές φορείς του μεταλλαχθέντος αλληλίου να παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές του εν λόγω δείκτη οξείδωσης. Αντίστοιχα, σε έναν πληθυσμό 194 ατόμων της MONICA study μελετήθηκε η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV) σε σχέση με δύο πολυμορφισμούς της eNOS τον C786T και τον G894T. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων περιγράφηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη σκληρότητα των περιφερικών αρτηριών, άρα και κατά μια ευρύτερη έννοια με υψηλότερα επίπεδα οξειδωτικού stress μόνο στα άτομα με το μεταλλαχθέν αλληλίο ως προς τον πολυμορφισμό C786T, ενώ στους μη καπνιστές δεν παρατηρήθηκε διαφοροποίηση στις τιμές της σκληρότητας των περιφερικών αρτηριών και με τους δύο πολυμορφισμούς (483).

Αναλύοντας τους δύο προαναφερόμενους πολυμορφισμούς σε έναν πληθυσμό 932 Κορεατών παρατηρήθηκε διπλασιασμός του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου μόνο στα άτομα που έφεραν το αλληλίο T του C786T ενώ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση και αλληλεπίδραση με το κάπνισμα στα άτομα με τον έτερο πολυμορφισμό G894T (484). Τέλος η σημασία του γονιδιακού τύπου του eNOS και η αλληλεπίδραση του με το κάπνισμα ως προς τα φλεγμονώδες και θρομβωτικό φορτίο φαίνεται και στη μελέτη του Nakayama όπου παρατηρήθηκε θετική αλληλεπίδραση του καπνίσματος με τους φορείς της μετάλλαξης C786T ως προς την εμφάνιση στεφανιαίου σπασμού, σε 447 χωρίς αποφρακτική στεφανιαία νόσο, μετά από τη δοκιμασία ενδοστεφανιαίας έγχυσης ακετυλοχολίνης (485).

Τα στοιχεία που παραθέσαμε και αναλύσαμε είναι σίγουρα πολλά και σε ορισμένα σημεία αντιφατικά. Νομίζουμε όμως ότι είναι ιδιαίτερης σημασίας καθώς αναδεικνύουν τη 1) δυναμική σχέση ορισμένων πολυμορφισμών με τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ως προς το φλεγμονώδες και θρομβωτικό φορτίο 2) εμπλουτίζει την Παγκόσμια Τράπεζα συλλογής πληροφοριών σε σχέση με το γενετικό υλικό και της αλληλεπίδρασής του με το περιβάλλον 3) θέτει τις βάσεις για την κατανόηση των καρδιαγγειακών και ιδιαίτερα της Στεφανιαίας Νόσου και τη δημιουργία ίσως στο μέλλον ενός μοντέλου πρόγνωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου που θα στηρίζεται και σε στοιχεία του γενετικού υλικού.

Από την παρούσα διατριβή συνάγεται το συμπέρασμα ότι η Μεσογειακή διατροφή, η φυσική δραστηριότητα και η απουσία του καπνίσματος έχει μια ευεργετική δράση και σε νεότερους παράγοντες που σχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο σε άτομα που φέρουν ελαττωματικά γονίδια συγκριτικά με τα φυσιολογικά. Αυτή η δράση μπορεί -έστω μερικώς- να εξηγηθεί από την τροποποίηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της ήπιας συστηματικής φλεγμονής και της οξειδωσης, διεργασιών δηλαδή που αλληλεμπλέκονται και προάγουν την αθηροσκλήρωση.

Ειδικότερα, τα επί μέρους συμπεράσματά, στα οποία κατέληξε το παρόν πόνημα είναι τα εξής:

- Υπάρχει συσχέτιση των εξεταζόμενων πολυμορφισμών με το καρδιαγγειακό φορτίο του Ελληνικού Πληθυσμού, όπως αυτό εκφράζεται με τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης.
- Υφίσταται αλληλεπίδραση του γενετικού υλικού με τα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής ως προς την έκφραση των αναδύμενων παραγόντων κινδύνου, όπως είναι οι δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης
- Παρατηρείται αλληλεπίδραση καθενός από τους τρεις τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, διατροφή και άσκηση) με κάθε ένα ξεχωριστά γενετικό πολυμορφισμό, ως προς διαφορετικούς βιοχημικούς δείκτες που συμμετέχουν σε διαφορετικά επίπεδα τη διεργασία της αθηροσκλήρωσης και της στεφανιαίας νόσου.
- Η απουσία του καπνίσματος, η υιοθέτηση του Μεσογειακού Τρόπου Διατροφής, και ενός πιο δραστήριου τρόπου ζωής προκαλούν ελάττωση του θρομβωτικού και φλεγμονώδους φορτίου ακόμη και σε άτομα με σημειακές μεταλλάξεις

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, εδώ και χρόνια, έχει εντοπίσει ως τους τρεις βασικούς τροποποιήσιμους παράγοντες που εμπλέκονται στην αθηροσκλήρωση, το κάπνισμα, τη σωματική δραστηριότητα και τη διατροφή. Συνεισφέρει λοιπόν αυτή η διατριβή, στην εδραίωση του καρδιοπροστατευτικού ρόλου της Μεσογειακής Διατροφής, κομίζοντας και νέα επιχειρήματα υπέρ της προαγωγής της (σε συνδυασμό με τη φυσική δραστηριότητα – και πάντα υπογραμμίζοντας τον δυσμενέστατο ρόλο του καπνίσματος) ως κατάλληλου υγιεινοδιαιτητικού μέτρου πρόληψης της στεφανιαίας νόσου.

Τα επιχειρήματα αυτά που οφείλουν να αξιοποιηθούν στη Δημόσια Υγεία είναι ότι η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής συνδυάζεται με βελτίωση της αντιοξειδωτικής κατάστασης του οργανισμού και μείωση της φλεγμονής. 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.

Οι καρδιαγγειακές νόσοι μπορούν να προβλεφθούν σε πολύ μεγάλο βαθμό. Τα δυο τρίτα των πρώιμων καρδιαγγειακών θανάτων θα μπορούσαν να είχαν προβλεφθεί εφαρμόζοντας ευρέα προγράμματα πρόληψης και ενημέρωσης με αποτέλεσμα την ελάττωση του κοινωνικοοικονομικού αντίκτυπου αυτών των νόσων και των συνοδών παραγόντων κινδύνου.

Στις χώρες χαμηλού και μέσου οικονομικού επιπέδου το σύστημα υγείας στηρίζεται σε εξοπλισμένα με την τελευταία λέξη της τεχνολογίας νοσοκομεία, τα οποία όμως απευθύνονται σε μικρό ποσοστό του πληθυσμού ώστε τα περισσότερα άτομα μένουν αδιάγνωστα ή δεν έχουν

πρόσβαση στις υψηλού επιπέδου υπηρεσίες υγείας. Έχει αποδειχθεί ότι την καλύτερη σχέση κόστους οφέλους στην καταπολέμηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας έχουν οι ευρύτερες παρεμβάσεις σε μεγάλα τμήματα του πληθυσμού, από ότι τεχνολογικά εξελιγμένες και ακριβές θεραπευτικές τεχνικές.

Έτσι η καταπολέμηση της καρδιαγγειακής νόσου μπορεί να επιτευχθεί με 1) την παρατήρηση και παρακολούθηση 2) την πρόληψη και περιορισμό των παραγόντων κινδύνου και 3) τη βελτίωση της αντιμετώπισης και υγειονομικής περίθαλψης, μέσω της έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας μέσω της ανάπτυξης ευρύτερων κοινωνικών συνεργασιών, της τοποθέτησης εθνικών μετρήσιμων στόχων και της ενίσχυσης των προγραμμάτων υγείας που απευθύνονται στο σύνολο του Ελληνικού Πληθυσμού από την παιδική μέχρι τη γεροντική ηλικία.



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 (465). 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.

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. Ιδιαίτερος 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 αναδείχθηκαν 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 (486,487). 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 οδηγιών 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 (430). 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 (426). 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 (488). Επίσης, είναι πιθανή μια αλλοιωμένη αναφορά της κατανάλωσης αλκοόλ, είτε λόγω σφάλματος ανάκλησης είτε ανάλογα με το επίπεδο μόρφωσης και «κοινωνικής τάξης» των ατόμων.

- 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.

Σχετικά με την μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας πρέπει να σημειωθούν τα εξής: Δεν υπάρχει ακόμα ιδανικός βιολογικός δείκτης της οξειδωσης. 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. 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.

Θα πρέπει επίσης να αναφέρουμε ότι η πληθυσμός της μελέτης μας δε διέθετε την απαραίτητη στατιστική δύναμη για να ελέγξει «επιστατικά» φαινόμενα, δηλαδή την αλληλεπίδραση μεταξύ των εξεταζόμενων πολυμορφισμών ως προς τους δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης, που μπορεί να επηρέασαν το τελικό αποτέλεσμα.

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.



1. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;38:46-51.
2. Mariotti S, Capocaccia R, Farchi G, Menotti A, Verdecchia A, Keys A. Differences in the incidence rate of coronary heart disease between north and south European cohorts of the Seven Countries Study as partially explained by risk factors. *Eur Heart J* 1982;3:481-7.
3. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Menotti A et al. Forty-year follow-up of coronary heart disease mortality and its predictors: the Corfu cohort of the seven countries study. *Preventive cardiology* 2003;6:155-60.
4. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:480-6.
5. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
6. Pyrgakis VN. Mortality from coronary artery disease in Greece: where in Europe do we belong? *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese* 2009;50:161-3.
7. friedberg CK. *Diseases of Heart: WB Saunders & Co, 1966.*
8. 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;14:425-433.
9. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976;295:369-77.
10. Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:998-991005.
11. 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;257:5172-5176.
12. 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;72:2994-2998.
13. Gryglewski RJ, Dembinska-Kiec A, Korbut R. A possible role of thromboxane A2 (TXA2) and prostacyclin (PGI2) in circulation. *Acta Biol Med Ger* 1978;37:715-723.
14. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001;103:1718-1720.
15. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:551-61.
16. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:63-71.
17. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481-3488.
18. JR. F. *Inflammatory Atherosclerosis: Sacramento California, 2002.*
19. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *American heart journal* 1999;138:S419-20.

20. Mannarino E, Pirro M. Endothelial injury and repair: a novel theory for atherosclerosis. *Angiology* 2008;59:72.
21. Goldschmidt-Clermont PJ, Creager MA, Losordo DW et al. Atherosclerosis 2005: recent discoveries and novel hypotheses. *Circulation* 2005;112:3348-3353.
22. Rabelink TJ, de Boer HC, de Koning EJ, van Zonneveld AJ. Endothelial progenitor cells: more than an inflammatory response? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:834-8.
23. Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH et al. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. *Circulation* 2003;108:457-63.
24. Szasz T, Thakali K, Fink GD, Watts SW. A comparison of arteries and veins in oxidative stress: producers, destroyers, function, and disease. *Experimental biology and medicine (Maywood, NJ)* 2007;232:27-37.
25. Minuz P, Fava C, Cominacini L. Oxidative stress, antioxidants, and vascular damage. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:774-7.
26. Steinberg D, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997;95:1062-71.
27. Itabe H. Oxidized low-density lipoproteins: what is understood and what remains to be clarified. *Biological & pharmaceutical bulletin* 2003;26:1-9.
28. Duchon MR. Mitochondria in health and disease: perspectives on a new mitochondrial biology. *Mol Aspects Med* 2004;25:365-451.
29. Davidson SM, Duchon MR. Endothelial mitochondria: contributing to vascular function and disease. *Circ Res* 2007;100:1128-1141.
30. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004;84:1381-1478.
31. 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.
32. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest* 2005;85:9-23.
33. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999;282:2035-42.
34. Siasos G, Tousoulis D, Siasou Z, Stefanadis C, Papavassiliou AG. Shear stress, protein kinases and atherosclerosis. *Curr Med Chem* 2007;14:1567-1572.
35. MH. F. A biologically plausible model of thickening of arterial intima under shear. *Arteriosclerosis* 1989 Jul-Aug;;9:511-22.
36. Saphir O GI. Evidence for an inflammatory basis of coronary arteriosclerosis in the young. *Arch Pathol* 1950;49:418-426.
37. World CJ, Garin G, Berk B. Vascular shear stress and activation of inflammatory genes. *Current atherosclerosis reports* 2006;8:240-4.
38. 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;9:908-918.
39. Katsuda S, Kaji T. Atherosclerosis and extracellular matrix. *J Atheroscler Thromb* 2003;10:267-274.
40. Oorni K, Pentikainen 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;41:1703-14.
41. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002;90:40L-48L.

42. Lijnen HR. Metalloproteinases in development and progression of vascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:275-81.
43. Huo Y, Ley KF. Role of platelets in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2004;14:18-22.
44. Li N. Platelet-lymphocyte cross-talk. *J Leukoc Biol* 2008;83:1069-78.
45. Rubio AR, Morales-Segura MA. Nitric oxide, an iceberg in cardiovascular physiology: far beyond vessel tone control. *Archives of medical research* 2004;35:1-11.
46. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:9265-9269.
47. De Gennaro Colonna V, Bianchi M, Pascale V et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase and a novel cardiovascular risk molecule. *Med Sci Monit* 2009;15:91-9101.
48. Yang Z, Ming XF. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clinical medicine & research* 2006;4:53-65.
49. Benditt EP. The origin of atherosclerosis. *Scientific American* 1977;236:74-85.
50. Loree HM, Tobias BJ, Gibson LJ, Kamm RD, Small DM, Lee RT. Mechanical properties of model atherosclerotic lesion lipid pools. *Arterioscler Thromb* 1994;14:230-4.
51. Belousov LV, Kazakova NI, Luchinskaia NN, Novoselov VV. Studies in developmental cytomechanic. *Int J Dev Biol* 1997;41:793-799.
52. 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;267:2441-2449.
53. 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;15:543-553.
54. Moat SJ, McDowell IF. Homocysteine and endothelial function in human studies. *Seminars in vascular medicine* 2005;5:172-82.
55. Cerami C, Founds H, Nicholl I et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:13915-13920.
56. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:719-741.
57. Landmesser U, Drexler H. Endothelial function and hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2007;22:316-20.
58. Baynes JW, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1708-1716.
59. 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.
60. Meyers MR, Gokce N. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2007;14:365-9.
61. Xu Q. Infections, heat shock proteins, and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol* 2003;18:245-52.
62. Okada T, Ayada K, Usui S et al. Antibodies against heat shock protein 60 derived from *Helicobacter pylori*: diagnostic implications in cardiovascular disease. *J Autoimmun* 2007;29:106-115.
63. Belland RJ, Ouellette SP, Gieffers J, Byrne GI. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis. *Cell Microbiol* 2004;6:117-127.

64. Nakano K, Inaba H, Nomura R et al. Detection of cariogenic *Streptococcus mutans* in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens. *J Clin Microbiol* 2006;44:3313-3317.
65. Ludewig B, Krebs P, Scandella E. Immunopathogenesis of atherosclerosis. *J Leukoc Biol* 2004;76:300-306.
66. Milioti N, Bermudez-Fajardo A, Penichet ML, Oviedo-Orta E. Antigen-induced immunomodulation in the pathogenesis of atherosclerosis. *Clinical & developmental immunology* 2008;2008:723539.
67. Folsom AR, Nieto FJ, Sorlie P, Chambless LE, Graham DY. *Helicobacter pylori* seropositivity and coronary heart disease incidence. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation* 1998;98:845-50.
68. Yan ZQ, Hansson GK. Innate immunity, macrophage activation, and atherosclerosis. *Immunological reviews* 2007;219:187-203.
69. Seal JB, Gewertz BL. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury. *Annals of vascular surgery* 2005;19:572-84.
70. Gladwin MT. Role of the red blood cell in nitric oxide homeostasis and hypoxic vasodilation. *Adv Exp Med Biol* 2006;588:189-205.
71. Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Current atherosclerosis reports* 2005;7:389-95.
72. Allen S, Khan S, Tam Sp, Koschinsky M, Taylor P, Yacoub M. Expression of adhesion molecules by lp(a): a potential novel mechanism for its atherogenicity. *FASEB J* 1998;12:1765-1776.
73. Ross R FV. The pathogenesis of atherosclerosis: in Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds): *Atherosclerosis and coronary artery disease*. : Philadelphia - New York. Lippincott-Raven, 1996.
74. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-1374.
75. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:937-54.
76. Shashkin P, Dragulev B, Ley K. Macrophage differentiation to foam cells. *Curr Pharm Des* 2005;11:3061-3072.
77. Choudhury RP, Lee JM, Greaves DR. Mechanisms of disease: macrophage-derived foam cells emerging as therapeutic targets in atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:309-315.
78. Bauriedel G, Hutter R, Welsch U, Bach R, Sievert H, Luderitz B. Role of smooth muscle cell death in advanced coronary primary lesions: implications for plaque instability. *Cardiovasc Res* 1999;41:480-488.
79. 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:386-93.
80. Lucas AD, Greaves DR. Atherosclerosis: role of chemokines and macrophages. *Expert Rev Mol Med* 2001;3:1-18.
81. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971;216:1185-1187.
82. Libby P. Atheroma: more than mush. *Lancet* 1996;348 Suppl 1:s4-7.
83. Martinet W, De Meyer GR. Autophagy in atherosclerosis: a cell survival and death phenomenon with therapeutic potential. *Circ Res* 2009;104:304-17.

84. Hoofnagle MH, Thomas JA, Wamhoff BR, Owens GK. Origin of neointimal smooth muscle: we've come full circle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:2579-81.
85. Buchner K, Henn V, Grafe M, de Boer OJ, Becker AE, Kroczeck RA. CD40 ligand is selectively expressed on CD4+ T cells and platelets: implications for CD40-CD40L signalling in atherosclerosis. *The Journal of pathology* 2003;201:288-95.
86. Newby AC. Matrix metalloproteinases regulate migration, proliferation, and death of vascular smooth muscle cells by degrading matrix and non-matrix substrates. *Cardiovasc Res* 2006;69:614-24.
87. Shi Y, Pieniek M, Fard A, O'Brien J, Mannion JD, Zalewski A. Adventitial remodeling after coronary arterial injury. *Circulation* 1996;93:340-348.
88. Wexler L, Brundage B, Crouse J et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. *Circulation* 1996;94:1175-1192.
89. Johnson JL. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability. *Expert review of cardiovascular therapy* 2007;5:265-82.
90. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251-262.
91. Muller JE, Tofler GH, Willich SN, Stone PH. Circadian variation of cardiovascular disease and sympathetic activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10 Suppl 2:104-109.
92. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1792-1801.
93. Lupu F, Heim DA, Bachmann F, Hurni M, Kakkar VV, Kruithof EK. Plasminogen activator expression in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1444-1455.
94. Friedman M. The coronary thrombus: its origin and fate. *Human pathology* 1971;2:81-128.
95. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994;89:36-44.
96. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126-46.
97. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994;330:1431-1438.
98. Baccarelli A, Ghosh S. Environmental exposures, epigenetics and cardiovascular disease. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2012;15:323-9.
99. Cowley AW, Jr., Nadeau JH, Baccarelli A et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on epigenetics and hypertension. *Hypertension* 2012;59:899-905.
100. van Straten EM, Bloks VW, Huijkman NC et al. The liver X-receptor gene promoter is hypermethylated in a mouse model of prenatal protein restriction. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 2010;298:R275-82.
101. Udali S, Guarini P, Moruzzi S, Choi SW, Friso S. Cardiovascular epigenetics: From DNA methylation to microRNAs. *Molecular aspects of medicine* 0098;2012 Sep 6:doi 10.
102. Jones PA, Laird PW. Cancer epigenetics comes of age. *Nat Genet* 1999;21:163-7.

103. Handy DE, Castro R, Loscalzo J. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation* 2011;123:2145-56.
104. Hiltunen MO, Turunen MP, Hakkinen TP et al. DNA hypomethylation and methyltransferase expression in atherosclerotic lesions. *Vasc Med* 2002;7:5-11.
105. Baccarelli A, Wright R, Bollati V et al. Ischemic heart disease and stroke in relation to blood DNA methylation. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2010;21:819-28.
106. Romanoski CE, Lee S, Kim MJ et al. Systems genetics analysis of gene-by-environment interactions in human cells. *American journal of human genetics* 2010;86:399-410.
107. Ordovas JM, Robertson R, Cleirigh EN. Gene-gene and gene-environment interactions defining lipid-related traits. *Current opinion in lipidology* 2011;22:129-36.
108. Roberts R, Stewart AF. Genes and coronary artery disease: where are we? *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1715-21.
109. Roberts R, Stewart AF. Genes and coronary artery disease: where are we? *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60:1715-21.
110. Svoboda P, Teisinger J, Novotny J et al. Biochemistry of transmembrane signaling mediated by trimeric G proteins. *Physiol Res* 2004;53 Suppl 1:S141-52.
111. Siffert W, Roszkopf D, Siffert G et al. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 1998;18:45-8.
112. Benjafield AV, Jeyasingam CL, Nyholt DR, Griffiths LR, Morris BJ. G-protein beta3 subunit gene (GNB3) variant in causation of essential hypertension. *Hypertension* 1998;32:1094-7.
113. Brand E, Wang JG, Herrmann SM, Staessen JA. An epidemiological study of blood pressure and metabolic phenotypes in relation to the Gbeta3 C825T polymorphism. *J Hypertens* 2003;21:729-37.
114. Schreieck J, Dostal S, von Beckerath N et al. C825T polymorphism of the G-protein beta3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the TT genotype with a reduced risk for atrial fibrillation. *American heart journal* 2004;148:545-50.
115. Siffert W. G-protein beta3 subunit 825T allele and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:47-53.
116. Siffert W, Forster P, Jockel KH et al. Worldwide ethnic distribution of the G protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in Caucasian, Chinese, and Black African individuals. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1921-30.
117. von Beckerath N, Schusterschitz Y, Koch W et al. G protein beta 3 subunit 825T allele carriage and risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2003;167:135-9.
118. Roszkopf D, Dusing R, Siffert W. Membrane sodium-proton exchange and primary hypertension. *Hypertension* 1993;21:607-17.
119. Renner W, Hoffmann MM, Grunbacher G, Winkelmann BR, Boehm BO, Marz W. G-protein beta3 subunit (GNB3) gene polymorphisms and cardiovascular disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Atherosclerosis* 2007;192:108-12.
120. Pitsavos C, Papadimitriou L, Panagiotakos D et al. Lack of association between the C825T polymorphism in G-protein beta-3 subunit and arterial blood pressure levels in cardiovascular disease free individuals: the ATTICA epidemiological study. *J Hum Hypertens* 2006;20:303-5.
121. Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation* 1998;98:2520-6.

122. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
123. Ashfield-Watt PA, Pullin CH, Whiting JM et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T genotype modulates homocysteine responses to a folate-rich diet or a low-dose folic acid supplement: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2002;76:180-6.
124. Bonafe M, Olivieri F, Cavallone L et al. A gender--dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. *European journal of immunology* 2001;31:2357-61.
125. Fishman D, Faulds G, Jeffery R et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998;102:1369-76.
126. Giacconi R, Cipriano C, Albanese F et al. The -174G/C polymorphism of IL-6 is useful to screen old subjects at risk for atherosclerosis or to reach successful ageing. *Exp Gerontol* 2004;39:621-8.
127. Illig T, Bongardt F, Schopfer A et al. Significant association of the interleukin-6 gene polymorphisms C-174G and A-598G with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5053-8.
128. Jones KG, Brull DJ, Brown LC et al. Interleukin-6 (IL-6) and the prognosis of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2001;103:2260-5.
129. Licastro F, Grimaldi LM, Bonafe M et al. Interleukin-6 gene alleles affect the risk of Alzheimer's disease and levels of the cytokine in blood and brain. *Neurobiology of aging* 2003;24:921-6.
130. Nauck M, Winkelmann BR, Hoffmann MM, Bohm BO, Wieland H, Marz W. The interleukin-6 G(-174)C promoter polymorphism in the LURIC cohort: no association with plasma interleukin-6, coronary artery disease, and myocardial infarction. *J Mol Med (Berl)* 2002;80:507-13.
131. Ravaglia G, Forti P, Maioli F et al. Associations of the -174 G/C interleukin-6 gene promoter polymorphism with serum interleukin 6 and mortality in the elderly. *Biogerontology* 2005;6:415-23.
132. Rea IM, Ross OA, Armstrong M et al. Interleukin-6-gene C/G 174 polymorphism in nonagenarian and octogenarian subjects in the BELFAST study. Reciprocal effects on IL-6, soluble IL-6 receptor and for IL-10 in serum and monocyte supernatants. *Mechanisms of ageing and development* 2003;124:555-61.
133. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger. *Ann Intern Med* 1994;120:227-37.
134. Loscalzo J, Welch G. Nitric oxide and its role in the cardiovascular system. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:87-104.
135. Granath B, Taylor RR, van Bockxmeer FM, Mamotte CD. Lack of evidence for association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and coronary artery disease in the Australian Caucasian population. *J Cardiovasc Risk* 2001;8:235-41.
136. Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298-->Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. *Circulation* 1999;100:1515-20.
137. Lin CH, Sheu WH. Hypoglycaemic episodes and risk of dementia in diabetes mellitus: 7-year follow-up study. *J Intern Med* 2013;273:102-10.

138. Tsujita Y, Baba S, Yamauchi R et al. Association analyses between genetic polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension in Japanese: The Suita Study. *J Hypertens* 2001;19:1941-8.
139. Wang CL, Hsu LA, Ko YS, Ko YL, Lee YH. Lack of association between the Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene and the risk of coronary artery disease among Taiwanese. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2001;100:736-40.
140. Kritchevsky D. Dietary protein, cholesterol and atherosclerosis: a review of the early history. *J Nutr* 1995;125:589S-593S.
141. Keys A, Aravanis C, Blackburn HW et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta medica Scandinavica Supplementum* 1966;460:1-392.
142. Daniels L. Diet and coronary heart disease: advice on a cardioprotective diet. *British journal of community nursing* 2002;7:346-50.
143. 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;169:659-669.
144. 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;357:746-751.
145. Keys AB AC. *Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*: Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980.
146. 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;161:672-679.
147. 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:24.
148. Mozaffarian D. Effects of dietary fats versus carbohydrates on coronary heart disease: a review of the evidence. *Current atherosclerosis reports* 2005;7:435-45.
149. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747-57.
150. He K, Song Y, Davi GL et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705-2711.
151. von Schacky C, Harris WS. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovasc Res* 2007;73:310-315.
152. Kelly JH, Jr., Sabate J. Nuts and coronary heart disease: an epidemiological perspective. *The British journal of nutrition* 2006;96 Suppl 2:S61-7.
153. Brand-Miller J, Dickinson S, Barclay A, Celermajer D. The glycemic index and cardiovascular disease risk. *Current atherosclerosis reports* 2007;9:479-85.
154. Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan V et al. Soluble fiber intake at a dose approved by the US 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;75:834-9.
155. Champagne CM. Dietary interventions on blood pressure: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials. *Nutrition reviews* 2006;64:S53-6.



156. 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;136:2588-93.
157. Kiefer I, Prock P, Lawrence C et al. Supplementation with mixed fruit and vegetable juice concentrates increased serum antioxidants and folate in healthy adults. *J Am Coll Nutr* 2004;23:205-211.
158. 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;60:1145-1159.
159. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM et al. 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;299:2027-36.
160. Scalbert A, Manach C, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005;45:287-306.
161. 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;2:239-249.
162. Leaf A. Dietary prevention of coronary heart disease: the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:733-5.
163. 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.
164. Jacobson HN SJ. Pattern analysis in nutrition. *Clin Nutr* 1986;5:249-53.
165. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:3-9.
166. Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J Nutr* 2001;131:3065S-73S.
167. 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.
168. 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;72:912-921.
169. 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;295:655-666.
170. 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;161:1857-1862.
171. Huijbregts PP, Feskens EJ, Kromhout D. Dietary patterns and cardiovascular risk factors in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Int J Epidemiol* 1995;24:313-20.
172. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1-11.
173. 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.
174. Knopps KTB, de Groot LCPGM, Kromhout D et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004;292:1433-1439.
175. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337.

176. deKoning L, Anand SS. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-608. *Vasc Med* 2004;9:145-6.
177. 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;44:152-158.
178. 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;22:449-456.
179. 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.
180. Archer E, Blair SN. Physical activity and the prevention of cardiovascular disease: from evolution to epidemiology. *Progress in cardiovascular diseases* 2011;53:387-96.
181. Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini GF. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:247-57.
182. Thompson PD, Buchner D, Pina IL et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-16.
183. WA G. Contributions to a knowledge of the influence of employments upon health. *J Stat Soc* 1843;6.
184. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* 1953;265:1111-20; concl.
185. Paffenbarger RS, Jr., Wing AL, Hyde RT. Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol* 1978;108:161-75.
186. Kohl HW, 3rd. Physical activity and cardiovascular disease: evidence for a dose response. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S472-83; discussion S493-4.
187. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
188. 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;99:1193-204.
189. Gill JM, Malkova D. Physical activity, fitness and cardiovascular disease risk in adults: interactions with insulin resistance and obesity. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:409-25.
190. 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. *Nutrition reviews* 2001;59:197-214.
191. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2002;13:561-8.

192. Reuben DB, Judd-Hamilton L, Harris TB, Seeman TE. The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *Journal of the American Geriatrics Society* 2003;51:1125-30.
193. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med* 2002;162:1286-92.
194. Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002;105:1785-90.
195. 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;56:702-706.
196. 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;21:457-462.
197. Kritz H, Schmid P, Sinzinger H. Passive smoking and cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 1995;155:1942-8.
198. 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;340:920-926.
199. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Zock JP, Toren K, Burney P. 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;358:2103-2109.
200. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86-97.
201. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001;285:2486-97.
202. Franceschini G. Epidemiologic evidence for high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001;88:13.
203. 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.
204. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis* 1988;8:737-741.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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;173:353-361.
209. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
  210. Ginsberg HN. Lipoprotein metabolism and its relationship to atherosclerosis. *Med Clin North Am* 1994;78:1-20.
  211. Jr. GA. Lipid and lipoprotein disorders. In: Pearson TA, Criqui MH, Luepker RV, Oberman A, Wilson M, eds., 1994.
  212. 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;79:204-12.
  213. 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.
  214. 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;47:287-293.
  215. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56:320-8.
  216. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr* 2004;134:2991-2997.
  217. 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;6:6-6.
  218. 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;90:56-63.
  219. Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb* 1992;12:911-919.
  220. Frost G, Leeds AA, Dore CJ, Madeiros S, Brading S, Dornhorst A. Glycaemic index as a determinant of serum HDL-cholesterol concentration. *Lancet* 1999;353:1045-1048.
  221. 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.
  222. Volek JS, Sharman MJ, Forsythe CE. Modification of lipoproteins by very low-carbohydrate diets. *J Nutr* 2005;135:1339-1342.
  223. 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.
  224. Tapsell LC, Gillen LJ, Patch CS et al. 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;27:2777-83.
  225. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level 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.

226. Jenkins DJ, Wolever TM, Kalmusky J et al. Low-glycemic index diet in hyperlipidemia: use of traditional starchy foods. *Am J Clin Nutr* 1987;46:66-71.
227. Jonkers IJ, Mohrschladt MF, Westendorp RG, van der Laarse A, Smelt AH. Severe hypertriglyceridemia with insulin resistance is associated with systemic inflammation: reversal with bezafibrate therapy in a randomized controlled trial. *Am J Med* 2002;112:275-80.
228. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
229. Mohteshamzadeh M, Wilkinson R, Thomas SHL. Insulin resistance in men with treated hypertension at increased risk for cardiovascular disease: results of a 3-year study. *Am J Hypertens* 2005;18:452-456.
230. Houston MC, Basile J, Bestermann WH et al. Addressing the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in the southeastern United States. *Am J Med Sci* 2005;329:276-91.
231. Thomas F, Bean K, Pannier B, Oppert J-M, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in overweight subjects: the key role of associated risk factors. *Hypertension* 2005;46:654-659.
232. Whelton PK, He J, Cutler JA et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997;277:1624-32.
233. Camargo CA, Hennekens CH, Gaziano JM, Glynn RJ, Manson JE, Stampfer MJ. Prospective study of moderate alcohol consumption and mortality in US male physicians. *Arch Intern Med* 1997;157:79-85.
234. MA. M-G. The SUN cohort study (Seguimiento University of Navarra). *Public Health Nutr* 2006 9:127-31.
235. Taubert D, Berkels R, Roesen R, Klaus W. Chocolate and blood pressure in elderly individuals with isolated systolic hypertension. *JAMA* 2003;290:1029-30.
236. 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.
237. Lin PH, Appel LJ, Funk K et al. 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;107:1541-51.
238. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C et al. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens* 2003;21:1483-9.
239. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. 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;80:1012-1018.
240. Diabetes mellitus Fact Sheet No 138. In: Organization WH, editor, April 2002.
241. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
242. American Diabetes Association diagnostic criteria. *Diabetes Care* 2006;29:S43-S48.
243. 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.

244. Mannucci E, Bardini G, Rotella CM. Effect of lower diagnostic thresholds on estimates of prevalence of impaired fasting glucose (IFG). *Diabet Med* 2005;22:353-354.
245. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-1346.
246. Erdmann E. [The cardiology standard is no flash in the pan. Conversation with Prof. Erland Erdmann, Koln]. *Herz* 2005;30:764-765.
247. Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 1998;41:1241-1248.
248. 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.
249. Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Inflammation, dyslipidaemia, diabetes and PPARs: pharmacological interest of dual PPARalpha and PPARgamma agonists. *International journal of clinical practice Supplement* 2004:22-9.
250. 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;27:2067-2073.
251. 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.
252. 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;21:298-306.
253. Rodriguez-Villar C, Manzanares JM, Casals E et al. 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;49:1511-1517.
254. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:577S-582S.
255. 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.
256. 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;144:3958-3968.
257. Song 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.
258. Peppas 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.
259. Vlassara H, Striker G. Glycotoxins in the diet promote diabetes and diabetic complications. *Curr Diab Rep* 2007;7:235-241.
260. 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;46:1465-1473.

261. 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;165:997-991003.
262. Nilsson M, Stenberg M, Frid AH, Holst JJ, Bjorck IME. 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;80:1246-1253.
263. Liu S, Serdula M, Janket S-J et al. A prospective study of fruit and vegetable intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004;27:2993-2996.
264. Anderson JW, Randles KM, Kendall CWC, Jenkins DJA. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J Am Coll Nutr* 2004;23:5-17.
265. Steyn NP, Mann J, Bennett PH et al. Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutr* 2004;7:147-165.
266. 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.
267. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000;23 Suppl 1:S43-6.
268. Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:425-30.
269. Biesalski HK. Diabetes preventive components in the Mediterranean diet. *Eur J Nutr* 2004;43 Suppl 1:I/26-30.
270. Schroder H. Protective mechanisms of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem* 2007;18:149-60.
271. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C. The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTICA study. *Diabet Med* 2005;22:1581-8.
272. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee. *Circulation* 1998;97:2099-2100.
273. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a World Health Organization In: Organization. WH, editor. Consultation. presented at the World Health Organization. Geneva, Switzerland, (June 3-5, 1997).
274. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C et al. Epidemiology of overweight and obesity in a Greek adult population: the ATTICA Study. *Obes Res* 2004;12:1914-1920.
275. IOTF 2004. Obesity in Europe: The Case for Action. 2002.
276. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002;162:1867-1872.
277. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-209.
278. Dobbelsteyn CJ, Joffres MR, MacLean DR, Flowerdew G. 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.
279. 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.
280. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:2031-2041.
  281. 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.
  282. 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.
  283. Volek J, Sharman M, Gomez A et al. Comparison of energy-restricted very low-carbohydrate and low-fat diets on weight loss and body composition in overweight men and women. *Nutrition & metabolism* 2004;1:13.
  284. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2074-81.
  285. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2082-90.
  286. Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev* 2008;9:582-593.
  287. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925-1932.
  288. Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes Metab* 2004;30:569-572.
  289. von Kanel R. Psychological distress and cardiovascular risk: what are the links? *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2163-5.
  290. Hamer M, Molloy GJ, Stamatakis E. Psychological distress as a risk factor for cardiovascular events: pathophysiological and behavioral mechanisms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2156-2162.
  291. 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;185:320-326.
  292. 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;22:613-626.
  293. 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;27:2763-74.
  294. Severus WE. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on depression. *Herz* 2006;31 Suppl 3:69-74.
  295. Yannakoulia M, Panagiotakos DB, Pitsavos C et al. Eating habits in relations to anxiety symptoms among apparently healthy adults. A pattern analysis from the ATTICA Study. *Appetite* 2008;51:519-525.
  296. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-128.
  297. Refsum H, Smith AD, Ueland PM et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50:3-32.
  298. 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.



299. Dedoussis GVZ, Panagiotakos DB, Pitsavos C et al. An association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation and inflammation markers related to cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;100:409-414.
300. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-1050.
301. Holven KB, Holm T, Aukrust P et al. Effect of folic acid treatment on endothelium-dependent vasodilation and nitric oxide-derived end products in hyperhomocysteinemic subjects. *Am J Med* 2001;110:536-542.
302. Gori AM, Corsi AM, Fedi S et al. A proinflammatory state is associated with hyperhomocysteinemia in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2005;82:335-341.
303. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202-1202.
304. 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;83:1203-1212.
305. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care* 2001;24:1403-10.
306. Moat SJ, Lang D, McDowell IF et al. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem* 2004;15:64-79.
307. 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. *Nutr J* 2003;2:6.
308. Bar-On H, Kidron M, Friedlander Y et al. Plasma total homocysteine levels in subjects with hyperinsulinemia. *J Intern Med* 2000;247:287-294.
309. Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-1781.
310. Molloy AM. Folate and homocysteine interrelationships including genetics of the relevant enzymes. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:49-57.
311. Hatzis CM, Bertias 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;5:5-5.
312. Vrentzos GE, Papadakis JA, Malliaraki N et al. Serum homocysteine concentration as a marker of nutritional status of healthy subjects in Crete, Greece. *J Hum Nutr Diet* 2006;19:117-23.
313. 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;296:2720-2726.
314. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-375.
315. Pinto X, Vilaseca MA, Balcells S et al. A folate-rich diet is as effective as folic acid from supplements in decreasing plasma homocysteine concentrations. *Int J Med Sci* 2005;2:58-63.
316. Sakuta H, Suzuki T. Alcohol consumption and plasma homocysteine. *Alcohol (Fayetteville, NY)* 2005;37:73-7.

317. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Kontogianni MD et al. The J-shape association of ethanol intake with total homocysteine concentrations: the ATTICA study. *Nutrition & metabolism* 2004;1:9.
318. Su TC, Jeng JS, Wang JD et al. Homocysteine, circulating vascular cell adhesion molecule and carotid atherosclerosis in postmenopausal vegetarian women and omnivores. *Atherosclerosis* 2006;184:356-62.
319. Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:517-22.
320. Virtanen JK, Voutilainen S, Rissanen TH et al. High dietary methionine intake increases the risk of acute coronary events in middle-aged men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:113-20.
321. 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 1. *Am J Clin Nutr* 2006;83:275-83.
322. Koebnick C, Garcia AL, Dagnelie PC et al. 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;135:2372-2378.
323. Broekmans WM, Klopping-Ketelaars IA, Schuurman CR et al. Fruits and vegetables increase plasma carotenoids and vitamins and decrease homocysteine in humans. *J Nutr* 2000;130:1578-1583.
324. 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? *Cardiology in review* 2007;15:288-90.
325. 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;133:2188-2193.
326. 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. *Nutrition & metabolism* 2006;3:7.
327. Michalsen A, Lehmann N, Pithan C et al. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:478-485.
328. Kant AK, Graubard BI. A comparison of three dietary pattern indexes for predicting biomarkers of diet and disease. *J Am Coll Nutr* 2005;24:294-303.
329. Dedoussis GV, Panagiotakos DB, Chrysohoou C et al. 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;80:849-854.
330. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987;258:1183-6.
331. 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;279:1477-1482.
332. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-963.

333. Danesh J, Lewington S, Thompson SG et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005;294:1799-809.
334. Kaptoge S, White IR, Thompson SG et al. 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;166:867-79.
335. Canseco-Avila LM, Jerjes-Sanchez C, Ortiz-Lopez R, Rojas-Martinez A, Guzman-Ramirez D. [Fibrinogen. Cardiovascular risk factor or marker?]. *Archivos de cardiologia de Mexico* 2006;76 Suppl 4:S158-72.
336. 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;295:1412-1419.
337. Balagopal P, Sweeten S, Mauras N. Increased synthesis rate of fibrinogen as a basis for its elevated plasma levels in obese female adolescents. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism* 2002;282:E899-904.
338. Schreiner PJ, Wu KK, Malinow MR et al. Hyperhomocyst(e)inemia and hemostatic factors: the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Epidemiol* 2002;12:228-236.
339. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P et al. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:616-20.
340. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T et al. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001;85:619-625.
341. Barazzoni R, Kiwanuka E, Zanetti M, Cristini M, Vettore M, Tessari P. Insulin acutely increases fibrinogen production in individuals with type 2 diabetes but not in individuals without diabetes. *Diabetes* 2003;52:1851-1856.
342. Ganda OP, Arkin CF. Hyperfibrinogenemia. An important risk factor for vascular complications in diabetes. *Diabetes Care* 1992;15:1245-1250.
343. Von Eyben FE, Mouritsen EA, Holm J et al. Fibrinogen and other coronary risk factors. *Metabolism* 2005;54:165-170.
344. Wannamethee SG, Lowe GDO, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002;105:1785-1790.
345. Jiang R, Jacobs DR, Mayer-Davis E et al. Nut and seed consumption and inflammatory markers in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2006;163:222-231.
346. Pieterse Z, Jerling JC, Oosthuizen W et al. 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;21:67-75.
347. Pacheco YM, Bermudez B, Lopez S, Abia R, Villar J, Muriana FJG. 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;84:342-349.
348. Damsgaard CT, Frokiaer 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;138:1061-1066.
349. Thijssen MAMA, Hornstra G, Mensink RP. Stearic, oleic, and linoleic acids have comparable effects on markers of thrombotic tendency in healthy human subjects. *J Nutr* 2005;135:2805-2811.
  350. Hamalainen H, Ronnema T, Virtanen A et al. Improved fibrinolysis by an intensive lifestyle intervention in subjects with impaired glucose tolerance. The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2005;48:2248-53.
  351. Mezzano D, Leighton F. Haemostatic cardiovascular risk factors: differential effects of red wine and diet on healthy young. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:472-478.
  352. 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;319:1523-1528.
  353. Esposito K, Marfella R, Ciotola M et al. 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.
  354. Jones PJH, Demonty I, Chan Y-M, 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;6:28-28.
  355. de Lange M, de Geus EJC, Kluft C et al. Genetic influences on fibrinogen, tissue plasminogen activator-antigen and von Willebrand factor in males and females. *Thromb Haemost* 2006;95:414-419.
  356. 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.
  357. 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;105:1071-9.
  358. Festa A, D'Agostino R, Jr., Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002;51:1131-7.
  359. Gurlek A, Bayraktar M, Kirazli S. Increased plasminogen activator inhibitor-1 activity in offspring of type 2 diabetic patients: lack of association with plasma insulin levels. *Diabetes Care* 2000;23:88-92.
  360. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-1085.
  361. Mooser V, Mancini FP, Bopp S et al. Sequence polymorphisms in the apo(a) gene associated with specific levels of Lp(a) in plasma. *Hum Mol Genet* 1995;4:173-181.
  362. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996;276:544-548.
  363. M. D. The mobile lipid clinic. : Lippincot Williams and Wilkins Pub. Philadelphia, USA., 2002.
  364. 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.

365. Buechler C, Ullrich H, Ritter M et al. Lipoprotein (a) up-regulates the expression of the plasminogen activator inhibitor 2 in human blood monocytes. *Blood* 2001;97:981-6.
366. Hobbs HH, White AL. Lipoprotein(a): intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:225-36.
367. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108-13.
368. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S et al. Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1999;100:1154-1160.
369. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM et al. Relation of lipoprotein(a) as coronary risk factor to type 2 diabetes mellitus and low-density lipoprotein cholesterol in patients > or =65 years of age (The Italian Longitudinal Study on Aging). *Am J Cardiol* 2002;89:825-829.
370. Koschinsky ML, Marcovina SM. The relationship between lipoprotein(a) and the complications of diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2003;40:65-76.
371. Cantin B, Despres JP, Lamarche B et al. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 2002;89:662-666.
372. Zorio E, Falco C, Arnau MA et al. Lipoprotein (a) in young individuals as a marker of the presence of ischemic heart disease and the severity of coronary lesions. *Haematologica* 2006;91:562-5.
373. Longenecker JC, Klag MJ, Marcovina SM et al. Small apolipoprotein(a) size predicts mortality in end-stage renal disease: The CHOICE study. *Circulation* 2002;106:2812-8.
374. Lichtenstein AH. Dietary trans fatty acid. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation* 2000;20:143-6.
375. Ginsberg HN, Kris-Etherton P, Dennis B et al. Effects of reducing dietary saturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in healthy subjects: the DELTA Study, protocol 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:441-449.
376. Bloedon LT, Balikai S, Chittams J et al. Flaxseed and cardiovascular risk factors: results from a double blind, randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Nutr* 2008;27:65-74.
377. Russo F, Chimienti G, Riezzo G et al. Inulin-enriched pasta affects lipid profile and Lp(a) concentrations in Italian young healthy male volunteers. *Eur J Nutr* 2008;47:453-459.
378. 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;3:57-68.
379. 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;101:41F-50F.
380. Antonopoulou S, Fragopoulou E, Karantonis HC et al. Effect of traditional Greek Mediterranean meals on platelet aggregation in normal subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Med Food* 2006;9:356-362.
381. 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;72:33-41.
382. 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;18:477-482.
  383. Ridker PM, Morrow DA. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiol Clin* 2003;21:315-325.
  384. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation* 1999;100:1148-1150.
  385. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med* 2008;264:295-314.
  386. 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;3:341-349.
  387. 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.
  388. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2005;115:911-9; quiz 920.
  389. 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.
  390. Fraser A, May M, Lowe G et al. Interleukin-6 and incident coronary heart disease: results from the British Women's Heart and Health Study. *Atherosclerosis* 2009;202:567-72.
  391. O'Brien KD, Brehm BJ, Seeley RJ et al. 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.
  392. 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;17:1121-1127.
  393. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-9.
  394. 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.
  395. 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;342:836-843.
  396. 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.
  397. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2149-2153.
  398. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999;22:1971-7.

399. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-2135.
400. 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.
401. Grundy SM. Inflammation, metabolic syndrome, and diet responsiveness. *Circulation* 2003;108:126-8.
402. Lee W-Y, Park J-S, Noh S-Y et al. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report. *Int J Cardiol* 2004;97:101-106.
403. 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;197:392-399.
404. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002;288:980-987.
405. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002;106:2908-2912.
406. 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;336:973-979.
407. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation* 2005;112:25-31.
408. Cook NR, Buring JE, Ridker PM. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann Intern Med* 2006;145:21-29.
409. Shah T, Casas JP, Cooper JA et al. 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;38:217-231.
410. Smith SC, Anderson JL, Cannon RO et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the clinical practice discussion group. *Circulation* 2004;110:550-553.
411. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-1812.
412. Salas-Salvado J, Casas-Agustench P, Murphy MM, Lopez-Uriarte P, Bullo M. The effect of nuts on inflammation. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008;17 Suppl 1:333-336.
413. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. 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.
414. Madsen T, Skou HA, Hansen VE et al. C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001;88:1139-42.
415. 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;62:127-137.
416. Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA* 2003;290:502-510.

417. 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;35:96-9105.
418. Ma Y, Hebert JR, Li W et al. Association between dietary fiber and markers of systemic inflammation in the Women's Health Initiative Observational Study. *Nutrition* 2008;24:941-9.
419. Erlinger TP, Miller ER, 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;108:150-154.
420. Jenkins DJ, Kendall CW, Connelly PW et al. Effects of high- and low-isoflavone (phytoestrogen) soy foods on inflammatory biomarkers and proinflammatory cytokines in middle-aged men and women. *Metabolism* 2002;51:919-24.
421. Esposito K, Marfella R, Ciotola M et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440-6.
422. 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;3:32-32.
423. World Medical Association Declaration of Helsinki 2000.
424. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1381-1395.
425. Guidelines for the Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire. February 28, 2006
426. 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 Suppl 1:118-127.
427. Gnardellis C, Trichopoulou A, Katsouyanni K, Polychronopoulos E, Rimm EB, Trichopoulos D. Reproducibility and validity of an extensive semiquantitative food frequency questionnaire among Greek school teachers. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 1995;6:74-7.
428. Supreme Scientific Health Council MoHaWoG. Dietary guidelines for adults in Greece. *Archives of Hellenic Medicine* 1999:516-524.
429. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1402S-1406S.
430. 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;16:559-568.
431. Georga ATaK. Composition tables of simple and composite foods, : Parisianos Pub, 2003.
432. A. T. Composition of Greek Foods and Dishes. Athens School of Public Health: Athens 1992.
433. Trichopoulou A, Toupadaki N, Tzonou A et al. The macronutrient composition of the Greek diet: estimates derived from six case-control studies. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:549-558.
434. Organization; RoaWCpatWH. World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. . Geneva, Switzerland; Publication June 3-5, 1997.



435. 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;106:3143-421.
436. 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;18:499-502.
437. Sodsai P, Nakkuntod J, Kupatawintu P, Hirankarn N. Distribution of cytokine gene polymorphisms in Thai population. *Tissue antigens* 2011;77:593-7.
438. Mohlig M, Boeing H, Spranger J et al. Body mass index and C-174G interleukin-6 promoter polymorphism interact in predicting type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1885-90.
439. Kubaszek A, Pihlajamaki J, Komarovski V et al. Promoter polymorphisms of the TNF-alpha (G-308A) and IL-6 (C-174G) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2003;52:1872-6.
440. Herbert A, Liu C, Karamohamed S et al. The -174 IL-6 GG genotype is associated with a reduced risk of type 2 diabetes mellitus in a family sample from the National Heart, Lung and Blood Institute's Framingham Heart Study. *Diabetologia* 2005;48:1492-5.
441. Tanus-Santos JE, Desai M, Flockhart DA. Effects of ethnicity on the distribution of clinically relevant endothelial nitric oxide variants. *Pharmacogenetics* 2001;11:719-25.
442. Zhang K, Bai P, Shi S et al. The G894T polymorphism on endothelial nitric oxide synthase gene is associated with increased coronary heart disease among Asia population: evidence from a Meta analysis. *Thrombosis research* 2012;130:192-7.
443. Xuan C, Bai XY, Gao G, Yang Q, He GW. Association between polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and risk of myocardial infarction: a meta-analysis for 8,140 cases and 10,522 controls. *Archives of medical research* 2011;42:677-85.
444. Danoviz ME, Pereira AC, Mill JG, Krieger JE. Hypertension, obesity and GNB 3 gene variants. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 2006;33:248-52.
445. Koubaa N Fau - Nakbi A, Nakbi A Fau - Hammami S, Hammami S Fau - Mehri S et al. Association of the C677T MTHFR polymorphism with homocysteine, ox-LDL levels, and thiolactonase activities in the severity of coronary syndrome.
446. Rothenbacher D, Fischer HG, Hoffmeister A et al. Homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase genotype: association with risk of coronary heart disease and relation to inflammatory, hemostatic, and lipid parameters. *Atherosclerosis* 2002;162:193-200.
447. Juo SH, Liao YC, Kuo CL et al. The MTHFR 677 C/T polymorphism influences plasma levels of adhesion molecules and nitric oxide. *Thrombosis research* 2008;121:549-54.
448. Dedoussis GV, Panagiotakos DB, Chrysohoou C et al. 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;80:849-54.
449. Klerk M, Verhoef P, Clarke R et al. MTHFR 677C-->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002;288:2023-31.

450. Sesso HD, Paffenbarger RS, Jr., Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation* 2000;102:975-80.
451. Services. UDoHaH. Physical Activity and Health: a Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. 1996.
452. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Kavouras S, Stefanadis C. The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: the ATTICA Study. *Prev Med* 2005;40:432-7.
453. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N et al. Diet, exercise, and C-reactive protein levels in people with abdominal obesity: the ATTICA epidemiological study. *Angiology* 2007;58:225-33.
454. Hokanson JECONATVBJ, Pmid. Gene-environment interaction in the expression of antioxidant status: a role for genes in the relationship between smoking and coronary disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2001;21:1102-3.
455. Camargo A, Ruano J, Fernandez JM et al. Gene expression changes in mononuclear cells in patients with metabolic syndrome after acute intake of phenol-rich virgin olive oil. *BMC genomics* 2010;11:253.
456. Baccarelli A, Cassano PA, Litonjua A et al. Cardiac autonomic dysfunction: effects from particulate air pollution and protection by dietary methyl nutrients and metabolic polymorphisms. *Circulation* 2008;117:1802-9.
457. Brull DJ, Montgomery HE, Sanders J et al. Interleukin-6 gene -174g>c and -572g>c promoter polymorphisms are strong predictors of plasma interleukin-6 levels after coronary artery bypass surgery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1458-63.
458. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999;145:33-43.
459. Manginas A, Tsiavou A, Chaidaroglou A et al. Inflammatory cytokine gene variants in coronary artery disease patients in Greece. *Coron Artery Dis* 2008;19:575-82.
460. Covas MI. Bioactive effects of olive oil phenolic compounds in humans: reduction of heart disease factors and oxidative damage. *Inflammopharmacology* 2008;16:216-8.
461. Covas MI, Nyssonen K, Poulsen HE et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:333-41.
462. Machowetz A, Poulsen HE, Gruendel S et al. Effect of olive oils on biomarkers of oxidative DNA stress in Northern and Southern Europeans. *FASEB J* 2007;21:45-52.
463. Leighton F, Cuevas A, Guasch V et al. Plasma polyphenols and antioxidants, oxidative DNA damage and endothelial function in a diet and wine intervention study in humans. *Drugs under experimental and clinical research* 1999;25:133-41.
464. Fito M, Guxens M, Corella D et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1195-203.
465. Di Renzo L, Di Pierro D, Bigioni M et al. Is antioxidant plasma status in humans a consequence of the antioxidant food content influence? *European review for medical and pharmacological sciences* 2007;11:185-92.

466. Corella D, Gonzalez JI, Bullo M et al. Polymorphisms cyclooxygenase-2 -765G>C and interleukin-6 -174G>C are associated with serum inflammation markers in a high cardiovascular risk population and do not modify the response to a Mediterranean diet supplemented with virgin olive oil or nuts. *The Journal of nutrition* 2009;139:128-34.
467. Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Crehuet J, Santos JM, Marti A. A Mediterranean diet rich in virgin olive oil may reverse the effects of the -174G/C IL6 gene variant on 3-year body weight change. *Mol Nutr Food Res* 2010;54 Suppl 1:S75-82.
468. Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Risley P et al. Interleukin-6 promoter polymorphism modulates the effects of heavy alcohol consumption on early carotid artery atherosclerosis: the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2003;34:402-7.
469. Halverstadt A, Phares DA, Roth S, Ferrell RE, Goldberg AP, Hagberg JM. Interleukin-6 genotype is associated with high-density lipoprotein cholesterol responses to exercise training. *Biochimica et biophysica acta* 2005;1734:143-51.
470. McKenzie JA, Weiss EP, Ghu IA et al. Influence of the interleukin-6 -174 G/C gene polymorphism on exercise training-induced changes in glucose tolerance indexes. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 2004;97:1338-42.
471. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003;138:891-7.
472. Sunyer J, Forastiere F, Pekkanen J et al. Interaction between smoking and the interleukin-6 gene affects systemic levels of inflammatory biomarkers. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2009;11:1347-53.
473. Antoniades C, Tousoulis D, Vasiliadou C et al. Genetic polymorphism on endothelial nitric oxide synthase affects endothelial activation and inflammatory response during the acute phase of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46:1101-9.
474. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C et al. Evidence for association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (G894T) and inflammatory markers: the ATTICA study. *American heart journal* 2004;148:733-8.
475. Philip I, Plantefevre G, Vuillaumier-Barrot S et al. G894T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with an enhanced vascular responsiveness to phenylephrine. *Circulation* 1999;99:3096-8.
476. Leeson CP, Hingorani AD, Mullen MJ et al. Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism interacts with environmental and dietary factors to influence endothelial function. *Circ Res* 2002;90:1153-8.
477. Rossi GP, Taddei S, Virdis A et al. The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:938-45.
478. Lekakis JP, Ikonomidis I, Tsiabida M et al. Genetic variations of the endothelial nitric oxide synthase gene are related to increased levels of C-reactive protein and macrophage-colony stimulating-factor in patients with coronary artery disease. *Thrombosis and haemostasis* 2006;96:520-8.
479. George TW, Niwat C, Waroonphan S, Gordon MH, Lovegrove JA. Effects of chronic and acute consumption of fruit- and vegetable-puree-based drinks on

- vasodilation, risk factors for CVD and the response as a result of the eNOS G298T polymorphism. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2009;68:148-61.
480. Rezende TM, Sponton CH, Malagrino PA, Bezerra MA, Penteado CF, Zanesco A. Effect of exercise training on the cardiovascular and biochemical parameters in women with eNOS gene polymorphism. *Archives of physiology and biochemistry* 2011;117:265-9.
481. Esposti RD, Sponton CH, Malagrino PA et al. Influence of eNOS gene polymorphism on cardiometabolic parameters in response to physical training in postmenopausal women. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]* 2011;44:855-63.
482. Sponton CH, Rezende TM, Mallagrino PA, Franco-Penteado CF, Bezerra MA, Zanesco A. Women with TT genotype for eNOS gene are more responsive in lowering blood pressure in response to exercise. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2010;17:676-81.
483. Mayer O, Jr., Filipovsky J, Pesta M, Cifkova R, Dolejsova M, Simon J. The interaction of endothelial nitric oxide synthase polymorphism and current smoking in terms of increased arterial stiffness. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2010;59:529-36.
484. Jo I, Moon J, Yoon S et al. Interaction between -786TC polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and smoking for myocardial infarction in Korean population. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2006;365:86-92.
485. Nakayama M, Yoshimura M, Sakamoto T et al. Synergistic interaction of T-786-->C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene and smoking for an enhanced risk for coronary spasm. *Pharmacogenetics* 2003;13:683-8.
486. Jurek AM, Greenland S, Maldonado G, Church TR. Proper interpretation of non-differential misclassification effects: expectations vs observations. *Int J Epidemiol* 2005;34:680-7.
487. Liu K. Measurement error and its impact on partial correlation and multiple linear regression analyses. *Am J Epidemiol* 1988;127:864-74.
488. Lara JJ, Scott JA, Lean MEJ. Intentional mis-reporting of food consumption and its relationship with body mass index and psychological scores in women. *J Hum Nutr Diet* 2004;17:209-218.

## ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελεᾶ ποιήσιν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ ζυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ οὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ζυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χηρίσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξω. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ζυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήζιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρεὶ ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελεᾶ ποιέοντι, καὶ μὴ ζυγχεόντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

<b>ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ</b>	Λάμπρος Ελ. Παπαδημητρίου
<b>ΗΜ/ΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ</b>	10 Μαρτίου 1975
<b>ΤΡΕΧΟΥΣΑ ΘΕΣΗ</b>	Clinical Research Fellow, Division of Cardiology, HF Research Program, EMORY University, Atlanta, USA

### ΣΠΟΥΔΕΣ

<b>1992</b>	Απόφοιτος 3 <sup>ου</sup> Γενικού Λυκείου Λαμίας Βαθμός Απολυτηρίου “Άριστα”
<b>1999</b>	Πτυχιούχος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών Βαθμός Πτυχίου “Λίαν Καλώς”
<b>2004-σήμερα</b>	Υποψήφιος Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών με θέμα: «Ο ρόλος των διατροφικών συνηθειών και του τρόπου ζωής σε συνάρτηση με γενετικούς παράγοντες στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και οξειδωσης που σχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο»
<b>2005</b>	Επιτυχής παρακολούθηση του προγράμματος ATLS (Acute Life Trauma Support)

### ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

<b>1991</b>	1ο Βραβείο από την Ελληνική Μαθηματική Εταιρεία
<b>1993</b>	Υποτροφία σε όλη τη διάρκεια φοιτήσεως από το Ίδρυμα “Ιωάννη Λάτση”
<b>1994</b>	Υποτροφία από το Ι.Κ.Υ. για τη διάκριση στην 4 <sup>η</sup> θέση κατά το 2 <sup>ο</sup> έτος φοίτησης στην Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου

Αθηνών

- 1997** Διάκριση στην Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική του “Ιπποκράτειου” Νοσοκομείου Αθηνών
- 2005** Βραβείο από την Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης για την εργασία με τίτλο” Mediterranean Diet and levels of oxidized LDL-cholesterol: the ATTICA study”
- 2006** Υποτροφία Εκπόνησης Διδακτορικής Διατριβής από την Ελλ. Εταιρία Αθηροσκλήρωσης
- 2012** Βραβείο από το Ινστιτούτο Μελέτης, Έρευνας και Εκπαίδευσης στο Σακχαρώδη Διαβήτη και τις Μεταβολικές Νόσους, Αθήνα, 2012

### **ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- 1997** Ένα μήνα στη Χειρουργική Κλινική του Yale University
- 1998**
1. Βοηθός στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου “Ευαγγελισμός”
  2. Συμμετοχή στα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν από την Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου “Ευαγγελισμός”
- 1999** Ένα μήνα στην Καρδιολογική Κλινική του Methodist Hospital, Houston, Texas
- 1999-2000** Ειδικευόμενος Ιατρός στα τακτικά Παθολογικά, Καρδιολογικά και Χειρουργικά Εξωτερικά Ιατρεία και αντίστοιχα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών στο Ν.Γ.Ν. Λαμίας (ένα τρίμηνο)
- 2000-2001** Αγροτικός Ιατρός στο περιφερικό ιατρείο Υπάτης του Κέντρου Υγείας Μακρακώμης (12 μήνες)
- 2001-2002** Ιατρός στο 95 ΛΑΤΕΘ, 647Μ/Κ ΤΠ κατά την διάρκεια της στρατιωτικής θητείας (16 μήνες)
- 2002-2003** Εφημερεύων Ιατρός στη Γενική Κλινική Αθηνών (9 μήνες)
- 2003-2005** Ειδικευόμενος Παθολογίας στη Θεραπευτική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Αθήνα (21 μήνες)
- 2005-2007** Ιατρός στη Μονάδα Λιπιδίων της 1ης Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Αθήνα

- 2005-2007** Εφημερεύων Ιατρός στη Β' Ογκολογική κλινική του Νοσοκομείου Υγεία.
- 2007-2011** Ειδικευόμενος Καρδιολογίας στην 1<sup>η</sup> Καρδιολογική Κλινική Κοργιαλένειου-Μπενάκειου (Ερυθρός Σταυρός) Νοσοκομείου Αθηνών
- 2012** Καρδιολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Μονάδα Λιπιδίων της 1ης Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Αθήνα
- 2012-2013** Clinical Research Fellow, Division of Cardiology, HF Research Program, EMORY University, Atlanta, USA

### **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- 2000** Διδασκαλία του μαθήματος “Κλινική Διατροφή” στο τμήμα “Ειδικός Εφαρμογών Διαιτητικής”, Ι.Ε.Κ. Λαμίας

### **ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ**

#### **ΑΓΓΛΙΚΑ**

- 1997** CAMBRIDGE Certificate of PROFICIENCY in English

#### **ΓΑΛΛΙΚΑ**

- 1990** Certificat de la Langue Francaise -Institut Francais d' Athenes

### **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**



- 1997** Ημέρες Παθολογίας, 3<sup>η</sup> Παθολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα  
3<sup>ο</sup> Διεθνές Συμπόσιο Λαπαροενδοσκοπικής Χειρουργικής, Αθήνα
- 1998** 1<sup>ο</sup> Διεθνές Συμπόσιο Τηλεϊατρικής, Αθήνα  
2<sup>nd</sup> State-of-the-Art Interdisciplinary Review Course on Infections, Thoracic & Critical Care Medicine, Αθήνα, 15-17 Μαΐου
- 1999** 25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, Μαΐος
- 2002** 1<sup>ο</sup> Συμπόσιο Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης  
6<sup>ο</sup> Διεθνές Συμπόσιο Υπερχοληστερολαιμίας και αθηρωματικής πλάκας
- 2003** 15<sup>ο</sup> Συμπόσιο των τελευταίων εξελίξεων στην καρδιολογία , Καρδιολογική Κλινική , Τζανείου Νοσοκομείου, Πειραιάς  
18<sup>ο</sup> Διεθνής συνάντηση Κλινικής Καρδιολογίας  
6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας
- 2005** 25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιολογίας
- 2006** EuroPrevent, Athens, Greece  
World Congress of Cardiology, Barcelona, Spain  
2ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης
- 2007** Λιπίδια στην Κλινική Πράξη, Ωνάσειο ΚΔΧ Κέντρο
- 2008** Βασικές Αρχές Ιατρικής Στατιστικής
- 2009** 3ο Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας της Ελλ. Εταιρίας Αθηροσκλήρωσης

- 2010** Joint Interventional Meeting, Rome
- 31ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο  
4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης  
Διεξαγωγή και κριτική ανάγνωση μεταανάλυσης
- 2011** 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας  
Heart, Vessels and Diabetes, Athens
- 2012** 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο του Ινστιτούτου Μελέτης, Έρευνας και Εκπαίδευσης στο Σακχαρώδη Διαβήτη και τις Μεταβολικές Νόσους, Αθήνα
- 2013** 62nd Annual scientific session of American College of Cardiology

### **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ**

- 2003** The Adoption of Mediterranean Diet Attenuates the Development of Acute Coronary Syndromes in People with the Metabolic Syndrome, C Pitsavos, D Panagiotakos, C Chrysochoou, I Papaioanou, L Papadimitriou et al Nutrition Journal 2003 march 19;2(1):1
- Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study, D.B. Panagiotakos, C.H. Pitsavos, C Chrysochoou, J Skoumas, L Papadimitriou et al J Hypertension 2003;21(8):1483-9
- The effect of the combination of Mediterranean diet and leisure time physical activity on the risk of developing acute coronary syndromes in hypertensive subjects: study CARDIO 2000 DB Panagiotakos, C Pitsavos, L Papadimitriou et al Iatriki 2003,83(3):231-240

- 2004** The association between smoking, physical activity, dietary habits and plasma homocysteine levels in Cardiovascular disease-free people:the “ATTICA” study Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zeimbekis A, Zampelas A, Papademetriou L, Masoura C, Stefanadis C Vasc Med 2004 ;9(2):117-123
- The association between coffee consumption and plasma total homocysteine levels:the “ATTICA” study. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zampelas A, Zeimbekis A, Chrysohoou C, Papademetriou L, Stefanadis C. Heart Vessels 2004;19(6):280-286
- 2006** Lack of association between the C825T polymorphism in G-protein beta-3 subunit and arterial blood pressure levels in cardiovascular disease free individuals: the ATTICA epidemiological study. Pitsavos C, Papadimitriou L, Panagiotakos D, Chrysohoou C, Skoumas J, Dedoussis G, Stefanadis C. J Hum Hypertens. 2006 Apr;20(4):303-5
- 2007** The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: The ATTICA study. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas I, Papademetriou L, Economou M, Stefanadis C. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007 Oct;17(8):590-7
- The association between pre-hypertension status and oxidative stress markers related to atherosclerotic disease; the ATTICA study. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas J, Economou M, Papadimitriou L, Stefanadis C. Atherosclerosis. 2007 May;192(1):169-76
- Evidence that non-lipid cardiovascular risk factors are associated with high prevalence of coronary artery disease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or familial combined hyperlipidemia. Skoumas I, Masoura C, Pitsavos C, Tousoulis D, Papadimitriou L, Aznaouridis K, Chrysohoou C, Giotsas N, Toutouza M, Tentolouris C, Antoniadis C, Stefanadis C. Int J Cardiol. 2007 Oct 1;121(2):178-83

Metabolic syndrome prevalence and characteristics in Greek adults with familial combined hyperlipidemia. Skoumas J, Papadimitriou L, Pitsavos C, Masoura C, Giotsas N, Chrysohoou C, Toutouza M, Panagiotakos D, Stefanadis C. *Metabolism*. 2007 Jan;56(1):135-41

**2008**

Determinants of physical inactivity among men and women from Greece: a 5-year follow-up of the ATTICA study. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Lentzas Y, Skoumas Y, Papadimitriou L, Zeimbekis A, Stefanadis C. *Ann Epidemiol*. 2008 May;18(5):387-94

Prevalence and determinants of coronary artery disease in males and females with familial combined hyperlipidaemia. Pitsavos C, Skoumas I, Masoura C, Aznaouridis K, Papadimitriou L, Chrysohoou C, Giotsas N, Toutouza M, Stefanadis C. *Atherosclerosis*. 2008 Aug;199(2):402-7

Serum uric acid levels correlate with left atrial function and systolic right ventricular function in patients with newly diagnosed heart failure: the hellenic heart failure study. Chrysohoou C, Pitsavos C, Barbetseas J, Brili S, Kotroyiannis I, Papademetriou L, Metallinos G, Skoumas J, Tentolouris C, Stefanadis C. *Congest Heart Fail*. 2008 Sep-Oct;14(5):229-33

Abdominal obesity, blood glucose and apolipoprotein B levels are the best predictors of the incidence of hypercholesterolemia (2001-2006) among healthy adults: the ATTICA study. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas Y, Lentzas Y, Papadimitriou L, Chrysohoou C, Stefanadis C. *Lipids Health Dis*. 2008 Mar 31;7:11

Risk stratification of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, and apolipoprotein B/AI ratio on the prevalence of the metabolic syndrome: the ATTICA study. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C. *Angiology*. 2008 Jun-Jul;59(3):335-41

**2009**

The impact of ezetimibe and high-dose of statin treatment on LDL levels in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Pitsavos C, Skoumas I, Tousoulis D, Metallinos G, Masoura C, Chrysohoou C, Papadimitriou L, Giotsas N, Toutouza M, Antoniadis C, Stefanadis C. *Int J Cardiol*. 2009 May 15;134(2):280-1

Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure (Hellenic Heart Failure Study). Chrysohoou C, Pitsavos C, Barbetseas J, Kotroyiannis I, Brili S, Vasiliadou K, Papadimitriou L, Stefanadis C. Heart Vessels. 2009 Jan;24(1):22-6

Comparative value of simple inflammatory markers in the prediction of left ventricular systolic dysfunction in postacute coronary syndrome patients. Aggelopoulos P, Chrysohoou C, Pitsavos C, Papadimitriou L, Lontou C, Panagiotakos D, Tsiamis E, Stefanadis C. Mediators Inflamm. 2009;2009:826297

**2011** Periodontal disease is associated with higher levels of C-reactive protein in non-diabetic, non-smoking acute myocardial infarction patients. Kodovazenitis G, Pitsavos C, Papadimitriou L, Deliargyris EN, Vrotsos I, Stefanadis C, Madianos PN. J Dent. 2011 Dec;39(12):849-54

**2012** Impact of cardiometabolic risk factors on major cardiovascular events in patients with familial combined hyperlipidemia. Skoumas I, Masoura C, Aznaouridis K, Metaxa V, Tsokanis A, Papadimitriou L, Tousoulis D, Pitsavos C, Stefanadis C. Circ J 2012 77(1):163-8

### **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ/ΞΕΝΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

**1997** Κλινικά ευρήματα καρκίνου παχέως εντέρου, Ημέρες Παθολογίας, Αθήνα

**2003** Chrysohoou, C. Pitsavos, D. Panagiotakos, J. Skoumas, K. Masourou, L. Papademetriou, P. Toutouzas, C. Stefanadis. Status and management of hypertension, in Greece; the role of the adoption of Mediterranean diet: the ATTICA study. XXV Annual Congress of the EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC2003), Vienna, Austria

Χ Χρυσοχόου, Δ.Β. Παναγιωτάκος, Χ Πίτσαβος, Ι Σκούμας, Α Ζειμπέκης, Ι Παπαιωάννου, Λ Παπαδημητρίου, Κ Μασούρα, Μ Τούτουζα, Π Τούτουζας, Χ Στεφανάδης. Διαφορές στην κατανομή νεότερων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (λιπιδίων, λιποπρωτεϊνών, απολιποπρωτεϊνών, ομοκυστεϊνης, ινωδογόνου και C-αντιδρώσας πρωτεϊνης) μεταξύ ανδρών και γυναικών του γενικού πληθυσμού: Από την μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. 24ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Ρόδος

Χ Χρυσοχόου, Δ.Β. Παναγιωτάκος, Χ Πίτσαβος, Ι Σκούμας, Α Ζειμπέκης, Ι Παπαιωάννου, Λ Παπαδημητρίου, Κ Μασούρα, Μ Τούτουζα, Π Τούτουζας, Χ Στεφανάδης. Σωματική δραστηριότητα και συγκεντρώσεις λιπιδίων σε τυχαίο δείγμα του γενικού πληθυσμού: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. 24ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Ρόδος

Γ Δεδούσης, Χ Πίτσαβος, Χ Χρυσοχόου, Ι Σκούμας, Δ.Β. Παναγιωτάκος, Σ. Κανόνη, Λ Παπαδημητρίου, Μ Τούτουζα, Ι Παπαιωάννου, Π Τούτουζας, Χ Στεφανάδης. Ο πολυμορφισμός C825T του γονιδίου GNβ3 των Gi πρωτεϊνών δεν σχετίζεται με την αρτηριακή πίεση : Μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ». 24ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο, Ρόδος

**2004**

D Panagiotakos, C. Pitsavos, Zambelas A., Zeimbekis A., C. Chrysohoou, Papadimitriou L. C. Stefanadis The effect of coffee consumption on plasma total homocystine levels; The ATTICA study 74th EAS Congress, Seville, Spain

Παναγιωτάκος Δ.Β., Πίτσαβος Χ., Χρυσοχόου Χ., Παπαδημητρίου Λ., Βελλίας Σ., Παπαϊωάννου Ν., Στεφανάδης Χ. Αξιολόγηση του οικογενειακού ιστορικού παραγόντων κινδύνου ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας οξέος στεφανιαίου συνδρόμου : Μελέτη CARDIO2000. 3ο Συνέδριο Α Προπαιδευτικής Παθολογικής κλινικής Α.Π.Θ. Θεσσαλονίκη, Φεβρουάριος 2004

Παναγιωτάκος Δ.Β., Πίτσαβος Χ., Χρυσοχόου Χ., Παπαδημητρίου Λ., Βελλίας Σ., Παπαϊωάννου Ν., Στεφανάδης Χ. Μορφωτικό επίπεδο και ο κίνδυνος ανάπτυξης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου: Μελέτη CARDIO 2000. 3ο Συνέδριο Α Προπαιδευτικής Παθολογικής κλινικής Α.Π.Θ. Θεσσαλονίκη, Φεβρουάριος 2004

Παναγιωτάκος Δ.Β., Πίτσαβος Χ., Χρυσοχόου Χ., Παπαδημητρίου Λ., Βελλίας Σ., Παπαϊωάννου Ν., Στεφανάδης Χ. Κοινοτικό. Επίπεδο και κατανομή κλασικών αναδυόμενων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου: Μελέτη ΑΤΤΙΚΗ 3ο Συνέδριο Α Προπαιδευτικής Παθολογικής κλινικής Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

Χρυσοχόου Χ., Πίτσαβος Χ., Παναγιωτάκος Δ.Β., Παπαδημητρίου Λ., Στεφανάδης Χ. Επιδράσεις της χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ σε δείκτες φλεγμονής: Μελέτη ΑΤΤΙΚΗ 3ο Συνέδριο Α Προπαιδευτικής Παθολογικής κλινικής Α.Π.Θ., Θεσσαλονίκη

**2005**

D.B. Panagiotakos , C. Pitsavos , A. Zampelas , C. Chrysohoou, L. Papadimitriou , C. Stefanadis. Coffee consumption and plasma total homocysteine levels: the ATTICA study ESC Congress, Stockholm, Sweden

C. Chrysohoou, C. Pitsavos , D. Panagiotakos , J. Skoumas, K. Masourou , L. Papademetriou , P. Toutouzas , C. Stefanadis Status and management of hypertension, in Greece; the role of the adoption of Mediterranean diet: the ATTICA study ESC Congress, Stockholm, Sweden

**2006**

Λ. Παπαδημητρίου, Χ. Πίτσαβος, Ι. Σκούμας, Χ. Χρυσοχόου, Κ. Μασούρα, Σ. Βελλίας, Κ. Πάλιου, Χ. Στεφανάδης. Η επίπτωση των αλλαγών των συνηθειών ζωής στον επιπολασμό του Μεταβολικού Συνδρόμου σε Έλληνες ενήλικες από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. 3ο Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Χ. Πίτσαβος, Ι. Σκούμας, Χ. Χρυσοχόου, Λ. Παπαδημητρίου, Κ. Μασούρα, Μ. Κάμπαξης, Μ. Τούτουζα, Χ. Στεφανάδης. Η συσχέτιση μεταξύ της προ-υπέρτασης και των δεικτών φλεγμονής που σχετίζονται με την αθηρωματική νόσο: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. 3ο Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Λ. Παπαδημητρίου, Χ. Πίτσαβος, Ι. Σκούμας, Κ. Μασούρα, Μ. Κάμπαξης, Κ. Βασιλειάδου, Χ. Στεφανάδης. Έλλειψη συσχέτισης μεταξύ του πολυμορφισμού C825T στην beta-3 υπομονάδα της G-πρωτεΐνης με τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης σε υγιή άτομα: η επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. 3ο Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

[C. Masoura], J. Skoumas, C. Pitsavos, L. Papadimitriou, N. Giotsas, C. Chrysohoou, E. Kambaxis, C. Stefanadis. Role of gender in the development of coronary artery disease in Greek cohort of Familial Combined Hyperlipidemia, World Congress Cardiology 2006, Barcelona Spain

[L. Papadimitriou], J. Skoumas, C. Pitsavos, C. Masoura, N. Giotsas, M. Toutouza, M. Cambaxis, C. Stefanadis The prevalence of metabolic syndrome using the three more common definitions among Greek patients with Familial Combined Hyperlipidemia, World Congress Cardiology 2006, Barcelona Spain

[L. Papadimitriou], J. Skoumas, C. Pitsavos, C. Masoura, N. Giotsas, M. Toutouza, T. Papaioannou, C. Stefanadis Achievement of LDL-cholesterol goals by addition of ezetimibe to high dose statin therapy in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia patients: 12 months follow up, World Congress Cardiology 2006, Barcelona Spain

**2007**

Constantina Masoura, Christos Pitsavos, Ioannis Skoumas, Lambros Papadimitriou, Konstantinos Aznaouridis, Christina Chrysohoou, Marina Toutouza, Nikolaos Giotsas, Christodoulos Stefanadis, Role of Gender in the Development of Coronary Artery Disease in Greek Cohort of Familial Combined Hyperlipidemia. American College of Cardiology, New Orleans

Christina B. Chrysohoou, Christos Pitsavos, John Skoumas, Lambros Papademetriou, Demosthenes Panagiotakos, Constadina Masoura, Constadina Paliou, Christodoulos Stefanadis. The Implication of Obesity on Total Antioxidant Capacity and Inflammatory Process in Apparently Healthy Men and Women: The ATTICA Study. American College of Cardiology, New Orleans

Demosthenes B. Panagiotakos, Christina Chrysohoou, Christos Pitsavos, John Skoumas, Constadina Masoura, Lambros Papademetriou, Ioanna Papaioannou, Christodoulos Stefanadis The Association Between Adherence to the Mediterranean Diet and Fasting Indices of Glucose Homeostasis: The ATTICA Study. American College of Cardiology, New Orleans

Christina Chrysohoou, Demosthenes Panagiotakos, Christos Pitsavos, John Skoumas, Akis Zeibekis, Constadina Masoura, Lambros Papademetriou, Constadina Pitsavos, Manolis Kambaxis, Christodoulos Stefanadis). Physical Activity Attenuates Inflammation Process in People With Metabolic Syndrome: The ATTICA Study. American College of Cardiology, New Orleans



Christina Chrysohoou, Demosthenes Panagiotakos, Christos Pitsavos, John Skoumas, George Dedoussis, Constadina Paliou, Akis Zeibekis, Lambros Papademetriou, Christodoulos Stefanadis. Involvement of the Interaction Between Mediterranean Diet and Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Mutation on Oxidized Low-Density Lipoprotein Concentrations: The ATTICA Study American College of Cardiology, New Orleans

Christina Chrysohoou, Christos Pitsavos, John Skoumas, Xenophon Krinos, Lambros Papademetriou, Manolis Kambaxis, Vasilios Nikolaou, Demosthenes Panagiotakos, Manolis Economou, Christodoulos Stefanadis. Long-Term Fish Consumption Offers Cardiovascular Protection in Healthy People Due to its Antiarrhythmic and Anti-Inflammatory Properties: The ATTICA Study. American College of Cardiology, New Orleans

Christina Chrysohoou, Christos Pitsavos, Demosthenes B. Panagiotakos, John Skoumas, Charalambos Antoniades, Karmen Vasiliadou, Dimitris Tousoulis, Lambros Papademetriou, Constadina Masoura, Christodoulos Stefanadis. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism Seems to Attenuate Inflammation and Oxidation Process in Cardiovascular Disease Free Subjects: The ATTICA Study. American College of Cardiology, New Orleans

Christina Chrysohoou, Demosthenes B. Panagiotakos, Christos Pitsavos, John Skoumas, Lambros Papademetriou, Stella Brili, Constadina Paliou, Manolis Kambaxis, Akis Zeibekis, Christodoulos Stefanadis. The J-Shape Relationship of Alcohol Consumption With Lipid Levels, Inflammatory and Hemostatic Factors in General Population: The ATTICA Study. American College of Cardiology, New Orleans

C. Chrysohoou, C. Pitsavos, J. Skoumas L. Papademetriou, C. Masoura, C. Paliou, M. Kambaxis, D. Panagiotakos The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: THE ATTICA STYDY. 76th Congress of the European Atherosclerosis Society, 2007 Helsinki, Finland

J. Skoumas C., L. Papadimitriou, C. Pitsavos, C. Masoura, C. Chrysohoou, N. Giotsas, M. Toutouza, M. Kambaxis, D. Stefanadis Location of tendon xanthomata and prevalence of coronary artery disease among heterozygous familial hypercholesterolemia patients. 76th Congress of the European Atherosclerosis Society, 2007 Helsinki, Finland

L. Papadimitriou, J. Skoumas, C. Pitsavos, C. Masoura, C. Chrysohoou, N. Giotsas, M. Toutouza, K. Palliou, D. Stefanadis. Tendon xanthomata, lipidemic profile and prevalence of coronary artery disease among familial heterozygous hypercholesterolemia patients. 76th Congress of the European Atherosclerosis Society, 2007 Helsinki, Finland

J. Skoumas, C. Masoura, C. Pitsavos, L. Papadimitriou, C. Chrysohoou, N. Giotsas, M. Toutouza, C. Stefanadis. Coronary artery disease in a greek population of 684 patients with familial hypercholesterolemia. The role of gender. 76th Congress of the European Atherosclerosis Society, 2007 Helsinki, Finland

G. Metalinos, C. Pitsavos, J. Skoumas, L. Papadimitriou, C. Masoura, C. Chrysohoou, M. Kambaxis, T. Papaioannou, N. Giotsas, M. Toutouza, C. Stefanadis. The efficacy of the co-administration of ezetimibe with high dose statin therapy hypercholesterolemia patients. 76th Congress of the European Atherosclerosis Society, Helsinki, Finland

C. Chrysohoou, L. Papadimitriou, C. Pitsavos, J. Skoumas, C. Masoura, N. Giotsas, M. Toutouza, M. Kambaxis, C. Stefanadis. The prevalence of metabolic syndrome using the three more common definitions among greek patients with familial combined hyperlipidemia 76th Congress of the European Atherosclerosis Society, 2007 Helsinki, Finland

C. Masoura, J. Skoumas, C. Pitsavos, C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, L. Papadimitriou, N. Giotsas, C. Stefanadis. Structural and functional arterial changes in patients with genetic lipid disorders. 76th Congress of the European Atherosclerosis Society, 2007 Helsinki, Finland

Ο επιπολασμός και τα χαρακτηριστικά του Μεταβολικού Συνδρόμου σε έναν πληθυσμό Ελλήνων ασθενών με οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία. Α. Παπαδημητρίου, Χ. Πίτσαβος, Ι. Σκούμας, Κ. Μασούρα, Χ. Χρυσόχου, Δ. Παναγιωτάκος, Κ. Πάλιου, Θ. Παπαιωάννου, Χ. Στεφανάδης. 4ο Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο Ιατρικής Σχολής, Αθήνα

Συγχορήγηση εξετιμίμπης και στατίνης σε άτομα με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Α. Παπαδημητρίου, Χ. Πίτσαβος, Ι. Σκούμας, Γ. Μεταληνός, Κ. Μασούρα, Χ. Χρυσόχου, Δ. Παναγιωτάκος, Μ. Κάμπαξης, Χ. Στεφανάδης

Η επίδραση του πολυμορφισμού G-174C του γονιδίου της ιντερλευκίνης 6 στους γλυκαιμικούς δείκτες: η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. Α. Παπαδημητρίου, Χ. Πίτσαβος, Ι. Σκούμας, Κ. Μασούρα, Χ. Χρυσόχου, Δ. Παναγιωτάκος, Μ. Κάμπαξης, Χ. Στεφανάδης. 4ο Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο Ιατρικής Σχολής, Αθήνα

Η συσχέτιση της προ-υπέρτασης και των δεικτών οξειδωτικού stress που συνδέονται με την αθηρωματική νόσο: η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ . Χ. Χρυσοχόου, Χ. Πίτσαβος, Ι. Σκούμας, Μ. Οικονόμου, Λ. Παπαδημητρίου, Κ. Μασούρα, Δ. Παναγιωτάκος, Χ. Στεφανάδης. 4ο Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο Ιατρικής Σχολής, Αθήνα

Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα εισαγωγής σε σχέση με την ενδονοσοκομειακή θνητότητα και την έκβαση μετά τις πρώτες 30 ημέρες σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο: Η μελέτη GREECS Χ. Πίτσαβος, Λ. Παπαδημητρίου, Ι. Σκούμας, Γ. Κουρλαμπά, Χ. Χρυσοχόου, Δ. Παναγιωτάκος, Μ. Κάμπαξης, Γ. Μεταληνός, Χ. Στεφανάδης. 4ο Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο Ιατρικής Σχολής, Αθήνα

Συσχέτιση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων και της εκδήλωσης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου: η μελέτη CARDIO2000. Χ. Χρυσοχόου, Χ. Πίτσαβος, Ι. Σκούμας, Δ. Παναγιωτάκος, Λ. Παπαδημητρίου, Κ. Μασούρα, Μ. Κάμπαξης, Χ. Στεφανάδης. 4ο Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο Ιατρικής Σχολής, Αθήνα

Μεταβολές της αρτηριακής λειτουργίας σε γενετικές δυσλιπιδαιμίες. Κ. Μασούρα, Χ. Πίτσαβος, Ι. Σκούμας, Χ. Βλαχόπουλος, Κ. Αζναουρίδης, Λ. Παπαδημητρίου, Χ. Στεφανάδης. 4ο Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο Ιατρικής Σχολής, Αθήνα

Υποκλινική αθηροσκλήρωση σε ασθενείς με γενετικές δυσλιπιδαιμίες Κ. Μασούρα, Χ. Πίτσαβος, Ι. Σκούμας, Χ. Βλαχόπουλος, Κ. Αζναουρίδης, Λ. Παπαδημητρίου, Χ. Στεφανάδης. 4ο Ετήσιο Επιστημονικό Συνέδριο Ιατρικής Σχολής, Αθήνα

Αντι-αρρυθμικές και αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες της μακροχρόνιας κατανάλωσης ψαριών σε υγιή άτομα : η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. Λ. Παπαδημητρίου, Χ. Πίτσαβος, Χ. Χρυσοχόου, Ι. Σκούμας, Β. Νικολάου, Ξ. Κρίνος, Δ. Παναγιωτάκος, Χ. Στεφανάδης . 28ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο

2008

The effect of G-174C Promoter Polymorphism of the IL-6 Gene on Interleukin-6 levels, blood lipids and glycemic control indices, EAS

Impaired Arterial Function and Structure in Patients with Familial Combined Hyperlipidemia, AHA

Effect of Rosuvastatin on Arterial Function and Structure in Patients with Familial Combined Hyperlipidemia, ATVB

Effect of Rosuvastatin on Arterial Function and Subclinical Atherosclerosis in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia", ATVB

Resistance and Serum Leptin Levels Predict Five-Year Incidence of Obesity in Lean Cardiovascular Disease Free Individuals: The ATTICA Study, ACC  
Arterial characteristics in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: effect of rosuvastatin, ESC  
Effects of hereditary lipid disorders on subclinical carotid atherosclerosis, Europrevent  
Subclinical atherosclerosis in familial combined hyperlipidemia, Europrevent  
Insulin resistance and serum leptin levels predict 5-year incidence of obesity in lean cardiovascular disease free individuals : the Attica study, EAS

**2009**

The importance of anthropometric indices in the prediction of 5-year incidence of hypertension in apparently healthy individuals: the ATTICA Study, ESC  
The impact of diabetes on major cardiovascular events in patients with familial combined hyperlipidemia, ESC  
The role of lipoprotein-a on major cardiovascular events in patients with familial combined hyperlipidemia and metabolic syndrome, ESC  
Determinants of physical inactivity among men and women from Greece; a 5-year follow-up of the ATTICA Study, ESC  
The role of renal function on the 5-year incidence of cardiovascular disease in apparent healthy individuals; the Attica study, ESC  
The role of lipoprotein-a on major cardiovascular events in patients with familial combined hyperlipidemia and metabolic syndrome, ESC  
The impact of diabetes on major cardiovascular events in patients with familial combined hyperlipidemia, ESC  
Epidemiology of Familial Combined Hyperlipidemia in a Greek population: 10 year follow up, EAS

Metabolic Syndrome and Major Cardiovascular Events in Patients With Familial Combined Hyperlipidemia, ACC  
Effect of Rosuvastatin on Arterial Elastic Properties in Patients With Inherited Dyslipidemias, ACC  
The impact of diabetes on major cardiovascular events in patients with familial combined hyperlipoproteinemia, ISA  
Role of lipoprotein-(a) on major cardiovascular events in patients with familial combined hyperlipidemia and metabolic syndrome, ISA  
Metabolic syndrome is a predictor of outcome in patients with familial combined hyperlipidemia, Europrevent

### **ΛΟΙΠΟ ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ**

Συγγραφή με τον Καθηγητή κο Χ. Πίτσαβο του κεφαλαίου «Καρδιαγγειακές Νόσοι: Βιοχημικοί Δείκτες», στο βιβλίο «Διατροφική Αξιολόγηση: Διατροφικό και Ιατρικό Ιστορικό, Ανθρωπομετρικοί, Κλινικοί και Βιοχημικοί Δείκτες». Γ. Μανιός, Εκδόσεις Πασχαλίδη, ISBN: 960-399-468-5

Ελληνική μετάφραση Αγγλικών Ιατρικών Συγγραμμάτων, συμπεριλαμβανομένων κεφαλαίων της 13<sup>ης</sup> Έκδοσης του «The Hurst's The Heart »

### **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ**

- |      |   |
|------|---|
| 2007 | Ενδιαφέρον Περιστατικό, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο  |
| 2007 | Στατίνες και εξετιμίμπη σε ασθενείς με hFH, 2 <sup>ο</sup> Συνέδριο Ελληνικής Εταιρίας Αθηροσκλήρωσης   |
| 2009 | Αντιμετώπιση των Διαταραχών των Λιπιδίων, Νοσοκομείο Ερυθρός Σταυρός Αθηνών   |
| 2012 | 3 Προφορικές Ανακοινώσεις στο 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο του Ινστιτούτου Μελέτης, Έρευνας και Εκπαίδευσης στο Σακχαρώδη Διαβήτη και τις Μεταβολικές Νόσους, Αθήνα |

## ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

<b>1999-2001</b>	Ιατρικός Σύλλογος Φθιώτιδας
<b>2002-σήμερα</b>	Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών
<b>2004-σήμερα</b>	Ελληνική Εταιρία Αθηροσκλήρωσης
<b>2002-2005, 2012-σήμερα</b>	General Medical Council (UK)
<b>2006-2007</b>	Ευρωπαϊκή Εταιρία Καρδιολογίας