

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ**  
**ΜΠΣ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ**

**ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΠΟΥ ΕΡΕΥΝΟΥΝ ΤΗ ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ**  
**ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ**  
**ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΑΘΗΝΑ 2017**

**ΛΙΝΤΑ ΚΟΠΕΛΙΑ**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

## ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

που απονέμει η Ιατρική Σχολή και το τμήμα Μαθηματικών του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Εγκρίθηκε την .../.../2017 από την εξεταστική επιτροπή:

1. Δημοσθένης Παναγιωτάκος, Καθηγητής
2. Απόστολος Μπουρνέτας, Καθηγητής
3. Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

*...στη μητέρα μου, στη θεία μου, στον Κώστα, στον Θάνο, στον  
Παντελή...*

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Δημοσθένη Β. Παναγιωτάκο που με βοήθησε πολύ πρόθυμα να ολοκληρωθεί αυτή η εργασία. Τον κ. Μπουρνέτα και την κ. Ψαλτοπούλου που με εμπιστεύτηκαν. Την κ. Κατσουγιάννη για την συμπαράσταση στον στόχο μου. Τον κ. Στασινόπουλο και τον κ. Αναλυτή που με βοήθησαν να ολοκληρώσω τις σπουδές μου. Την κ. Σαμόλη και τον κ. Πανταζή για τις σημειώσεις τους στο αντίστοιχο μάθημα. Την κ. Πολίτη για την υπομονή της.

**Λίνα Κοπελιά**

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- 1.1 Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων
- 1.2 Η καρδιαγγειακή νόσος και παράγοντες κινδύνου
- 1.3 Διατροφικά πρότυπα και καρδιαγγειακή νόσος
  - 1.3.1 Η μεσογειακή διατροφή
  - 1.3.2 διατροφικοί δείκτες

### 2. ΣΚΟΠΟΣ

### 3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

- 3.1 Επιλογή των άρθρων
  - 3.1.2 Χρονική περίοδος επιλογής μελετών
  - 3.1.3 Βάσεις αναζήτησης της πληροφορίας
  - 3.1.4 Γλώσσα δημοσίευσης
  - 3.1.5 Καταληκτικά σημεία
  - 3.1.6 Κατάλογος μελετών
- 3.2 Μέθοδοι αποτίμησης της προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή
- 3.3 Στατιστική ανάλυση
  - 3.3.1 Στατιστικό λογισμικό

### 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- 4.1 Συνοπτικό αποτέλεσμα της συσχέτισης της μεσογειακής διατροφής με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου
  - 4.1.1 Ανάλυση σταθερών επιδράσεων
  - 4.1.2 Έλεγχοι ετερογένειας – ανάλυση τυχαίων επιδράσεων
- 4.2 Έλεγχος σφάλματος δημοσίευσης
- 4.3 Αναλύσεις ευαισθησίας

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

6. ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή – σκοπός:** Σε αυτήν τη μετα-ανάλυση εξετάστηκε η σχέση ανάμεσα στην προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή και τις καρδιαγγειακές παθήσεις.

**Υλικό – μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση 19 μελετών που εκτιμούν την προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή με τη χρήση του MedDietScore και την προστασία από τις καρδιαγγειακές παθήσεις, καθώς και παράγοντες που επηρεάζουν τη σχέση αυτή με τη βοήθεια της ανάλυσης σε ομάδες(subgroups analysis). Τα έτη δημοσίευσης των μελετών είναι 2003 έως 2015. Οι μελέτες που αναλύθηκαν είναι προοπτικές. Συλλέχθηκαν μόνο από την ηλεκτρονική βιβλιοθήκη PUBMED και είναι όλες στην αγγλική γλώσσα. Έχουν πραγματοποιηθεί σε χώρες της Ευρώπης και στην Αμερική (ΗΠΑ), και έχουν αποτιμήσει με παρόμοιο τρόπο την προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή, καθώς και το καταληκτικό σημείο που είναι η καρδιαγγειακή νοσηρότητα ή θνησιμότητα. Έγινε έλεγχος για σφάλμα δημοσίευσης με τη χρήση των funnel-plots, καθώς και ανάλυση ευαισθησίας.

**Αποτελέσματα:** η παρούσα μετα-ανάλυση έδειξε ότι για κάθε 1 τυπική απόκλιση αύξησης του διατροφικού δείκτη, ο συνδυασμένος σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ήταν 0.907 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (0.894-0.919). Με το διαχωρισμό των μελετών σε αυτές που πραγματοποιήθηκαν στη Ευρώπη και σε αυτές που πραγματοποιήθηκαν στην Αμερική, ο σχετικός κίνδυνος ήταν RR=0.921 (95% ΔΕ 0.907-0.934) και RR=0.814 (95% ΔΕ 0.783-0.847), αντίστοιχα. Με το διαχωρισμό σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μετά το 2010 και πριν το 2010, ο σχετικός κίνδυνος ήταν RR=0.922 (95% ΔΕ 0.902-0.942) και RR=0.896 (95% ΔΕ 0.880-0.912), αντίστοιχα.

**Συμπεράσματα:** η παρούσα μετα-ανάλυση επιβεβαιώνει προϋπάρχουσα γνώση ότι η προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή μειώνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, και η μείωση φαίνεται να είναι σημαντικότερη στις μελέτες του έγιναν σε άλλες περιοχές εκτός της Ευρώπης, και σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν πριν το 2010.

**Λέξεις – κλειδιά:** καρδιαγγειακή νόσος, μεσογειακή διατροφή

# 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## 1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Η πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων αποτελεί τα τελευταία χρόνια αντικείμενο μείζονος ενδιαφέροντος για την επιστημονική κοινότητα. Εξακολουθεί να βρίσκεται στο επίκεντρο πολλών ερευνητών, διότι η καρδιαγγειακή νόσος ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων και αναπηρίας σε παγκόσμιο επίπεδο. Σύμφωνα με τα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), κατά το έτος 2012, 17.5 εκατομμύρια άνθρωποι απεβίωσαν λόγω κάποιας καρδιαγγειακής πάθησης, αριθμός που αντιπροσωπεύει το 31% του συνόλου των θανάτων παγκοσμίως. Ανάμεσα στα δύο κυρίαρχα νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος, το μεγαλύτερο μέρος των θανάτων αποδίδεται στη στεφανιαία νόσο (7.4 εκ) και ακολούθως στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (6.7 εκ).

Όσον αφορά στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, οι θάνατοι που αποδίδονται σε αυτό, αυξάνονται ραγδαία, καθώς μέσα σε μόλις μία δεκαετία (2002-2012) παρατηρήθηκε αύξηση κατά 1.2 εκ. Καταλυτικό ρόλο σε αυτό ενδέχεται να διαδραματίζει η γήρανση του πληθυσμού. Το συγκεκριμένο νόσημα εκδηλώνεται συχνότερα σε γυναίκες, ενώ η έκβασή του εξαρτάται από το είδος του. Συνήθως το παροδικό επεισόδιο είναι ηπιότερο, ενώ όταν παρατηρείται καρωτιδική στένωση ή αρτηριακή ρήξη η κατάσταση γίνεται πιο επικίνδυνη.

Παρότι στις αναπτυγμένες χώρες το εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί την 3<sup>η</sup> αιτία θανάτου, η επικινδυνότητά του δεν πρέπει να παραβλεφθεί. Και αυτό, διότι ο αριθμός του συνόλου των συμβάντων είναι πολύ μεγαλύτερος από τους θανάτους. Συχνά, ένα εγκεφαλικό επεισόδιο προκαλεί κάποιου είδους αναπηρία, η οποία μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε σοβαρή έκπτωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι τα χαμένα έτη ζωής λόγω αναπηρίας (DALYs-disability-adjusted life years) ως απόρροια του εγκεφαλικού, προβλέπονται από τον ΠΟΥ περίπου στα 61 εκ. κατά το 2020.

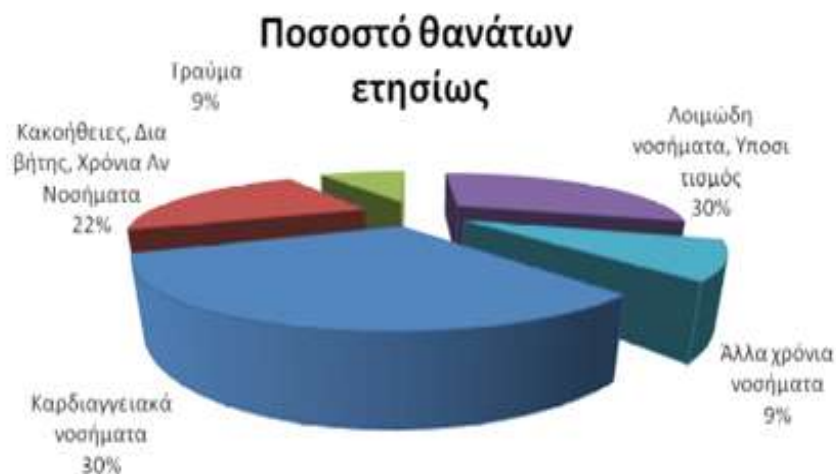
Τα στοιχεία είναι ιδιαίτερα ανησυχητικά για τις αναπτυσσόμενες χώρες, στις οποίες παρατηρούνται περισσότερα από το 60% των περιστατικών στεφανιαίας νόσου,



ενώ αναμένεται ότι το 82% της αύξησης στην επίπτωση της νόσου θα αφορά τα συγκεκριμένα κράτη. Ωστόσο, παρά την μείωση της εκδήλωσης της νόσου στο Δυτικό κόσμο, χώρες όπως η Αμερική και η Ρωσία εξακολουθούν να έχουν υψηλή θνησιμότητα από αυτή. Τέλος, ακόμη και σε περιοχές που σημειώνουν βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών μετά από ένα καρδιαγγειακό συμβάν, πάντοτε εγκυμονεί ο κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας ο οποίος υποβαθμίζει την ποιότητα ζωής των ασθενών.

### Γράφημα 1.1

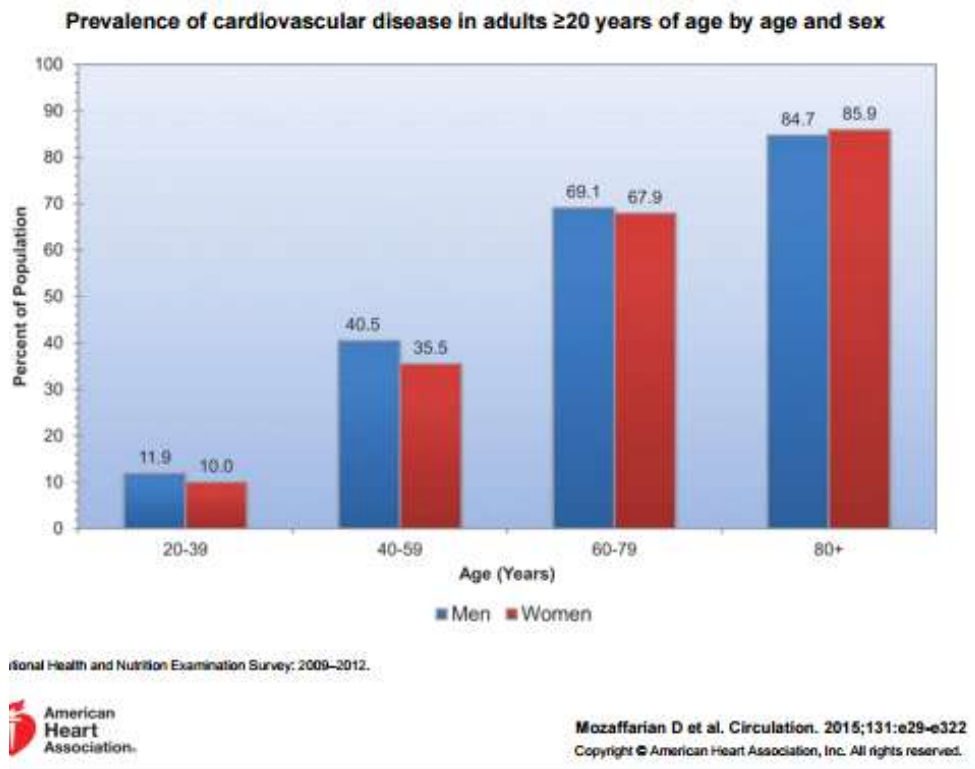
Ποσοστό θανάτων που οφείλονται σε καρδιαγγειακά νοσήματα παγκοσμίως  
(πηγή CVD Άτλας WHO 2004)



Παρότι η Ελλάδα, σε παγκόσμια κλίμακα, δεν συγκαταλέγεται στις χώρες με υψηλή καρδιαγγειακή θνησιμότητα, πλήττεται και αυτή σημαντικά από τη μάστιγα των καρδιαγγειακών. Έτσι, και για τον Ελληνικό πληθυσμό, πρώτη αιτία θανάτου αποτελεί η καρδιαγγειακή νόσος. Μόνο η στεφανιαία νόσος και τα αγγειακά εγκεφαλικά ευθύνονταν για 45.400 θανάτους κατά το 2012. Η νόσος των στεφανιαίων αγγείων έρχεται πρώτη με ποσοστό 22.2%, ενώ ακολουθούν τα εγκεφαλικά επεισόδια (18.5%). Αξίζει να αναφερθεί πως σε μία ανάλυση δεκαετίας (2002-2012), η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο αυξάνεται, σε αντίθεση με τη θνησιμότητα από εγκεφαλικά.

## Γράφημα 1.2

Συχνότητα καρδιαγγειακής νόσου σε ενήλικες άνω των 20 ετών, ανά ηλικία και φύλο

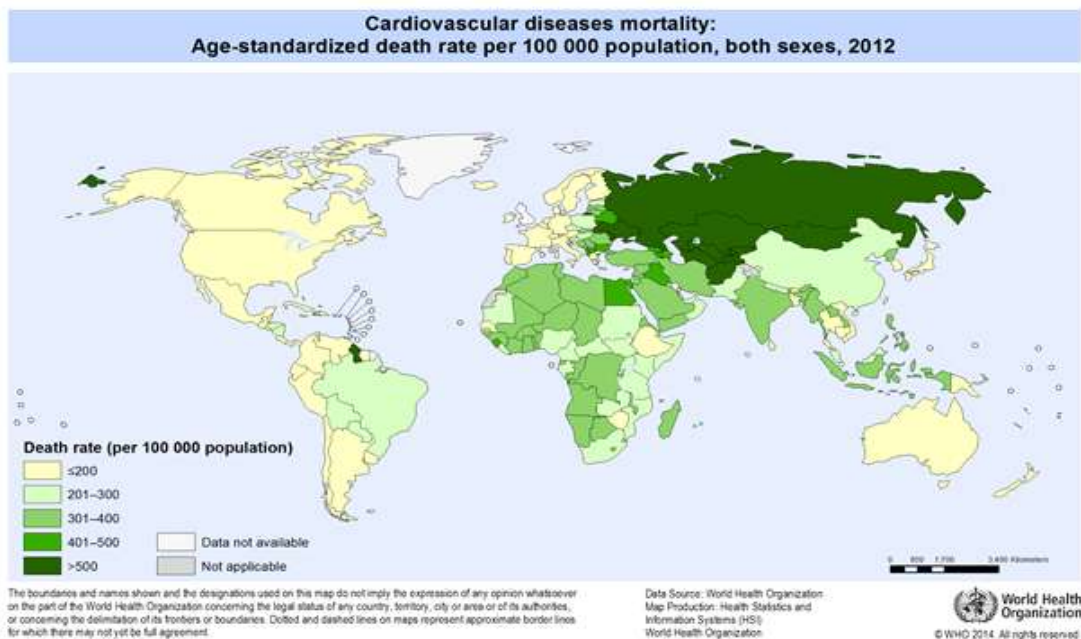


Όσον αφορά στην πρόγνωση ασθενών που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα στατιστικά στοιχεία του American Heart Association είναι απογοητευτικά (GoAS et al, 2014). Μέσα στο 1<sup>ο</sup> έτος από την πρώτη εκδήλωση εμφράγματος σε άτομα ηλικίας 45 ετών και άνω, 19% των αντρών και 26% των γυναικών θα καταλήξουν. Εντός της 5-ετίας, τα αντίστοιχα ποσοστά αυξάνονται σε 36% για τους άντρες και 47% για τις γυναίκες. Οι τελευταίες είναι πιο πιθανό να αποβιώσουν εντός λίγων εβδομάδων από το επεισόδιο, δεδομένου ότι το εκδηλώνουν σε μεγαλύτερη ηλικία από ότι οι άντρες.

Τα ποσοστά των ασθενών που θα αναπτύξουν δεύτερο έμφραγμα ή θα αποβιώσουν από στεφανιαία νόσο μέσα στην επόμενη 5-ετία κυμαίνεται από 15% έως 22% ανάλογα με το φύλο και την ηλικία. Μέσα στο ίδιο χρονικό διάστημα, καρδιακή ανεπάρκεια θα εμφανίσει το 8% των ανδρών και το 18% των γυναικών ηλικίας 45-64 ετών. Σε μεγαλύτερες ηλικίες, 1 στους 5 άνδρες και 1 στις 4 γυναίκες θα αναπτύξουν καρδιακή ανεπάρκεια. Χαμηλότερα είναι τα ποσοστά των ασθενών που 5 έτη μετά το έμφραγμα θα υποστούν εγκεφαλικό επεισόδιο (2%-6% σε ηλικίες 45-64 ετών).

### Εικόνα 1.3

Θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα: Θάνατοι ανά100.000 άτομα, 2012  
Πηγή: ΠΟΥ,2014



Τέλος, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η εκδήλωση ενός εμφράγματος μειώνει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών. Σε μικρότερες ηλικίες (55-64 ετών), η μέση επιβίωση για τους άνδρες είναι 17 έτη και για τις γυναίκες 13.3. Αν το έμφραγμα εκδηλωθεί στην επόμενη δεκαετία της ζωής, τα αναμενόμενα έτη ζωής είναι ~9, ενώ μετά την ηλικία των 75 ετών μόλις 3. Εντυπωσιακό είναι το γεγονός ότι ακόμη και όταν το OEM εκδηλωθεί σε νεαρές ηλικίες (<=45 ετών), 1 στους 5 ασθενείς παρουσιάζει νέο καρδιαγγειακό επεισόδιο μέσα στην επόμενη 5-ετία (Fomengo et al, 2010).

Η στεφανιαία νόσος στον Ελληνικό πληθυσμό έχει απασχολήσει κατά καιρούς διάφορους ερευνητές. Πιο γνωστές προσπάθειες είναι:

(α) η συμμετοχή της Ελλάδας στη μελέτη των Επτά Κρατών (Seven Countries Study) που άρχισε στις αρχές της δεκαετίας του 1960, και συμπεριέλαβε δύο Ελληνικούς υπο-πληθυσμούς της Κρήτης και της Κέρκυρας,

(β) Η μελέτη των Αθηνών (The Athens Study), που διεξήχθη τη δεκαετία του 1980,

(γ) Η μελέτη ΕΠΙΚ,

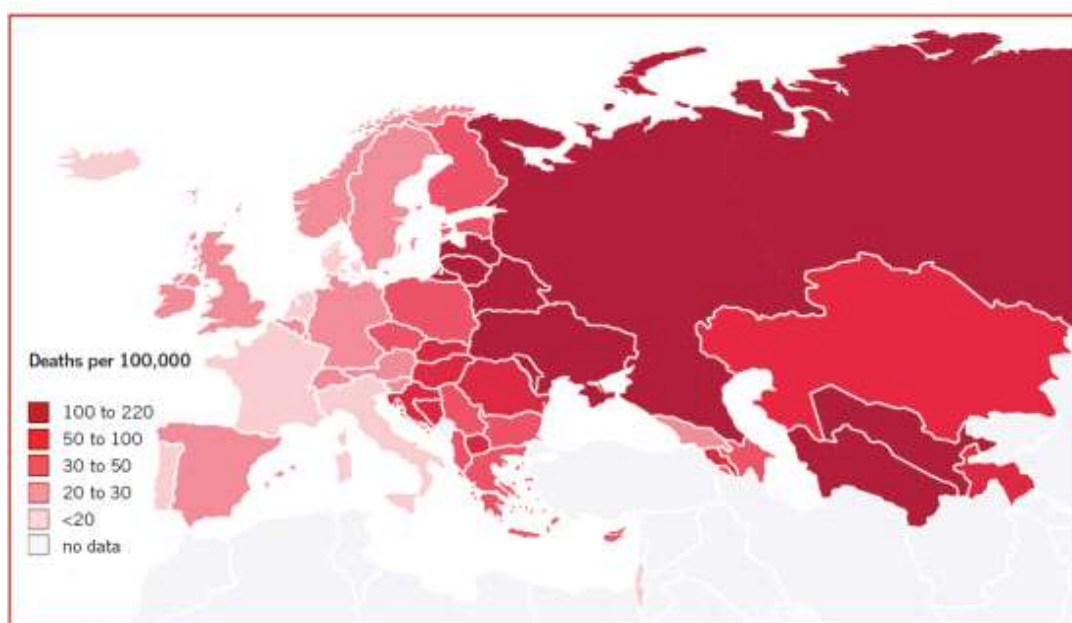
(δ) Η μελέτη ασθενών-μαρτύρων CARDIO στα τέλη του 1990 και

(ε) η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ στις αρχές του 2000.

Τις τελευταίες δεκαετίες, όμως, έχουν συντελεσθεί σημαντικές αλλαγές στις κοινωνικο-οικονομικές δομές αλλά και στις συνήθειες του Ελληνικού πληθυσμού. Σύγχρονα δεδομένα που αφορούν τους τεκμηριωμένους αλλά και τους νεότερους παράγοντες κινδύνου και τη σχέση τους με την πρώτη εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου για τον Ελληνικό πληθυσμό, δημοσιεύτηκαν πρόσφατα μετά την ολοκλήρωση της 10-ετούς παρακολούθησης των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ (Panagiotakos et al, 2014). Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, αφού ανέδειξε τη συχνότητα εμφάνισης στον πληθυσμό των παραγόντων κινδύνου και αφού αποτίμησε το χαμηλό βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, ολοκλήρωσε τον 10-ετή επανέλεγχο (2011-2012) και ανέφερε αύξηση της 10-ετούς επίπτωσης (2002-2012) της καρδιαγγειακής νόσου στο 17% για τον αστικό πληθυσμό, αλλά και ραγδαία αύξηση των νέων περιστατικών σε όλο και νεότερα άτομα (ακόμα και σε νεότερους των 40 ετών). Στους παράγοντες που σχετίζονται με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατατάχθηκαν οι κλασσικοί παράγοντες (το άρρεν φύλο, η ηλικία, η υπέρταση, ο διαβήτης, το κάπνισμα, τα αυξημένα επίπεδα CRP), ενώ προστατευτικοί παράγοντες προέκυψαν η εκπαίδευση και η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα (Panagiotakos et al, 2014).

#### Εικόνα 1.4

Θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο στην Ευρώπη. Πηγή: OECD.



Τα στοιχεία αυτά ανατρέπουν την κατάταξη της Ελλάδας στις χώρες χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και δημιουργούν άμεση ανάγκη για εφαρμογή πολιτικών υγείας που θα στοχεύουν στην αναχαίτιση της καρδιαγγειακής νόσου από τους επίσημους φορείς, τόσο στο επίπεδο της πρωτογενούς όσο και στο επίπεδο της δευτερογενούς πρόληψης.

## **1.2 Η ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Ως καρδιαγγειακή νόσος ορίζεται το σύνολο των διαταραχών της καρδιάς και των αγγείων και περιλαμβάνει τις παρακάτω κυρίαρχες εκδηλώσεις:

- A) Στεφανιαία νόσος
- B) Καρωτιδική νόσος
- Γ) Νόσος περιφερικών αγγείων.

Κοινή συνιστώσα των παραπάνω εκδηλώσεων αποτελεί η αθηρωματική διαδικασία. Η αθηρωμάτωση αποτελεί μια νοσολογική οντότητα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας που προσβάλλει κυρίως τον έσω χιτώνα μεγάλων και μεσαίων αρτηριών της συστηματικής κυκλοφορίας. Συνιστά μια ενεργή διαδικασία που περιλαμβάνει τα στοιχεία της χρόνιας φλεγμονής συνδεδεμένα με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του αρτηριακού τοιχώματος. Παρά την ελληνική προέλευση της λέξης, σήμερα χρησιμοποιούνται διαφορετικοί όροι για την περιγραφή της αθηρωματικής νόσου, συχνά με συγχυτικά αποτελέσματα. Ο κυρίαρχος τύπος είναι η αθηροσκλήρωση (γενικά ταυτίζεται με τον όρο αρτηριοσκλήρυνση, αφού αποτελεί τον κυρίαρχο τύπο αυτής), που χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία ινωδών πλακών στον έσω χιτώνα και που συνήθως παρουσιάζουν ένα πυρήνα πλούσιο σε λιπίδια. Παρατηρείται κυρίως στην αορτή και στις αρτηρίες και κύρια χαρακτηριστικά είναι η ανομοιογενής έκκεντρη κατανομή και η ινολιπώδης αθροιστική συγκέντρωση με νέκρωση, αιμορραγία και παρουσία θρόμβου (Stehbens et al, 1995).

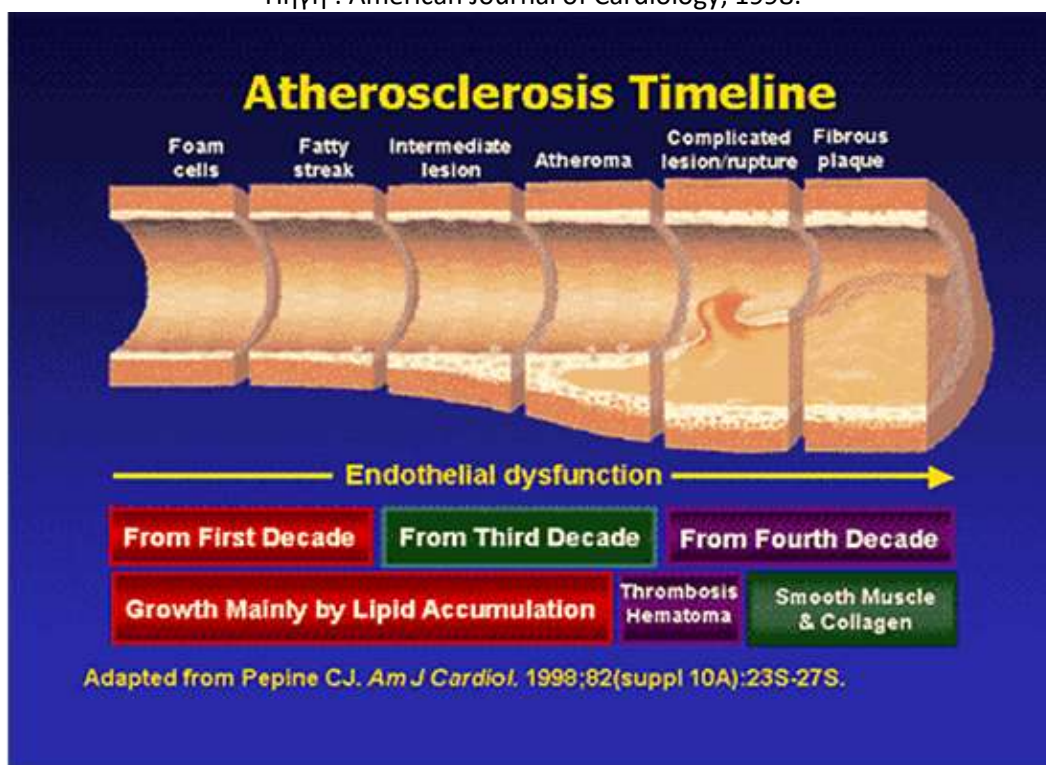
Χαρακτηριστικό των αθηροσκληρυντικών βλαβών είναι η εξέλιξή τους με την πάροδο του χρόνου. Το αρχικό εύρημα είναι οι λιπώδεις γραμμώσεις που αντιστοιχούν σε υποκίτρινες επιμήκεις υπεγέρσεις του έσω χιτώνα, διαμέτρου 1 χιλιοστού έως 1,5 εκατοστού, φερόμενες κατά τον επιμήκη άξονα του αγγείου.

Μικροσκοπικά συνίσταται σε άθροιση αφρωδών κυττάρων με κενοτοπιώδες κυτταρόπλασμα, τα οποία προέρχονται τόσο από μονοκύτταρα όσο και από λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Η αθηρωματώδης πλάκα αποτελεί το παθολογικό ιστολογικό εύρημα της αθηροσκλήρωσης. Συνήθως είναι πλούσια σε λιπίδια ή ινολιπώδη, με διαφορετική κατά περίπτωση εμφάνιση, κίτρινη ή φαιά, ποικίλλει σε μέγεθος, από λίγα χιλιοστά έως μερικά εκατοστόμετρα, ενώ είναι ακανόνιστη σε σχήμα. Μικροσκοπικά, αποτελείται από ποικίλων ειδών κύτταρα, τα οποία περιλαμβάνουν λεία μυϊκά κύτταρα, μονοκύτταρα που προέρχονται από το αίμα και διάσπαρτα λεμφοκύτταρα, εξωκυττάρια ουσία συνδετικού ιστού και λιπίδια. Η μικρή περιεκτικότητα σε λιπίδια οδηγεί στο σχηματισμό ινώδους πλάκας. Το αθήρωμα είναι ο πυρήνας εξωκυττάρων λιπιδίων της βλάβης, που αποτελείται από χοληστερόλη και εστέρες χοληστερόλης. Η μεγέθυνση των πλακών προκαλεί ατροφία του μέσου χιτώνα καθώς και νεο-αγγειογένεση. Το αθήρωμα έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ασβέστωσης ή ελκών ή θρόμβωσης, ή αιμορραγίας στο αγγείο και το σχηματισμό επιλεγμένης πλάκας που οδηγεί και στην εμφάνιση των διαφόρων κλινικών συνδρόμων (Kumar V, 1997).

### Εικόνα 1.5

Δημιουργία και εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας.

Πηγή : American Journal of Cardiology, 1998.



### 1.3 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Το ενδιαφέρον γύρω από τη διατροφή ως μέσο πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων ξεκίνησε από τη μελέτη του Ancel Keys τη δεκαετία του '50, ο οποίος απέδωσε τη χαμηλή θνησιμότητα των Κρητικών από στεφανιαία νόσο, στη διατροφή των κατοίκων του νησιού (Keys A, 1997). Μέχρι σήμερα, πολλά διατροφικά πρότυπα έχουν μελετηθεί όσον αφορά το ρόλο τους στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Μεταξύ αυτών είναι η Μεσογειακή διατροφή, η δίαιτα χαμηλή σε λίπος, η δίαιτα DASH και η φυτοφαγική διατροφή. Η επίδραση των διατροφικών προτύπων στην πρωτογενή πρόληψη οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου περιλαμβάνει τόσο την τροποποίηση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όσο και την πρόληψη της εμφάνισης στεφανιαίας νόσου.

Από τις πρώτες μελέτες που ξεκίνησαν στη δεκαετία του '60 σε διάφορες χώρες Ευρώπης και Ασίας και αφορούσαν στη συσχέτιση των ιδιαίτερων συνηθειών διατροφής με τη μικρότερη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και καρκίνου, αλλά και τη μικρότερη θνησιμότητα από όλα τα αίτια, διαφάνηκαν οι αξίες και τα πλεονεκτήματα της Μεσογειακής Διατροφής για την υγεία και τη μακροζωία. Ωστόσο, οι μελέτες που αφορούσαν σε περιοχές της Μεσογείου (Κρήτη, Ιταλία) διαπίστωσαν ότι το διατροφικό τους μοντέλο είναι στενά συνδεδεμένο με τον καθημερινό τρόπο ζωής, εμπεριέχοντας πολιτισμικά, και κοινωνικά χαρακτηριστικά των περιοχών της Μεσογείου, οπότε ο όρος Μεσογειακή Διατροφή αντανακλά πλέον τόσο τη διατροφή όσο και το συνολικό τρόπο ζωής. Η Μεσογειακή διατροφή είναι μια κοινωνική πρακτική, ένα σύνολο δεξιοτήτων, γνώσης, πρακτικών και παραδόσεων, που μεταδίδεται από γενιά σε γενιά, μέσα στο χρόνο και στο χώρο, παραμένοντας στενά συνδεδεμένη με την ιστορία και την παράδοση, τον πολιτισμό, τα ήθη και τα έθιμα.

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει την σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο (εικόνα 2) συγκρινόμενο με μια δίαιτα χαμηλών λιπαρών είναι πιο αποτελεσματικό στη μείωση και τη διατήρηση της απώλειας σωματικού βάρους (Shail et al, 2008) και των τριγλυκεριδίων (Vincent-Baudry et al, 2005). Βελτίωση στο λιπιδαιμικό προφίλ και τη συστολική αρτηριακή πίεση έχει καταγραφεί μετά από μόλις 3 μήνες

υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής, η οποία συνοδεύεται από αυξημένη κατανάλωση είτε ελαιόλαδου, είτε ξηρών καρπών (Estruch et al, 2006). Πρόσφατες μετα-αναλύσεις του μεσογειακού διατροφικού προτύπου δείχνουν σημαντική μείωση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης (Rees K et al, 2013), του δείκτη μάζας σώματος, της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων γλυκόζης (Nordmann et al, 2011).

Μια δίαιτα χαμηλή σε λίπος, ακόμη και όταν συνδυάζεται με αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και δημητριακών έχει περιορισμένη ευεργετική επίδραση, καθώς φαίνεται να μειώνει ελαφρώς την LDL-c και τη διαστολική αρτηριακή πίεση, χωρίς ωστόσο να επηρεάζει την HDL-c και τα τριγλυκερίδια (Howard et al, 2006). Αντιθέτως, η δίαιτα DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension), είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στη μείωση της συστολικής και διαστολικής πίεσης, και έχει ακόμη μεγαλύτερα οφέλη σε υπερτασικούς ασθενείς (Saneei et al, 2014). Παρότι η δίαιτα DASH σχεδιάστηκε με στόχο τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, τα οφέλη της δεν περιορίζονται σε αυτή. Πρόσφατη μετα-ανάλυση δείχνει πως η συγκεκριμένη διαιτητική παρέμβαση προκαλεί παράλληλα μείωση της ολικής και LDL-c μειώνοντας τον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 13% (Siervo et al, 2014).

Η επίδραση της φυτοφαγικής διατροφής στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων έχει μελετηθεί σε μικρότερο βαθμό. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι οι φυτοφάγοι έχουν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, γλυκόζης, τριγλυκεριδίων, ολικής και LDL-c συγκριτικά με άτομα που καταναλώνουν κρέας (Teixeira et al, 2007). Τα ευρήματα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί και σε φυτοφάγους που καταναλώνουν γαλακτοκομικά προϊόντα (Yang et al, 2012). Παρότι ο κίνδυνος υπέρτασης στην συγκεκριμένη κατηγορία φυτοφάγων είναι μεγαλύτερος συγκριτικά με τους αυστηρά φυτοφάγους (vegans), ο κίνδυνος υπέρτασης παραμένει υψηλότερος στο σαρκοφάγο πληθυσμό, γεγονός που μόνο σε κάποιο βαθμό ερμηνεύεται από το χαμηλότερο σωματικό τους βάρος (Pettersen et al, 2012).

Άλλα διατροφικά πρότυπα που έχουν αναδειχθεί μέσα από a-posterior αναλύσεις είναι η "Δυτικού τύπου" διατροφή και η υγιεινή διατροφή (SunJ et al, 2014). Στην



παρούσα μελέτη, η υιοθέτηση ενός δυτικού διατροφικού προτύπου πλούσιου σε κόκκινο κρέας, αυγά, πουλερικά, ψάρι και φρούτα σχετίστηκε σημαντικά με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης υπέρτασης, αυξημένων επιπέδων τριγλυκεριδίων και LDL-C με όσους ακολουθούσαν υγιεινή διατροφή. Μάλιστα, η επίδραση του τρόπου διατροφής στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ενδέχεται να διαφοροποιείται ανάλογα με το φύλο. Στην Ευρώπη, διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος και αλκοόλ και μειωμένη κατανάλωση γαλακτοκομικών και λαχανικών σχετίστηκε με αυξημένο λόγο ολικής προς HDL-c στις γυναίκες και αυξημένα επίπεδα συστολικής και διαστολικής πίεσης στους άνδρες (Oliveira et al, 2011).

Πολλές έρευνες έχουν εξετάσει το ρόλο των διατροφικών προτύπων στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου (Estruch et al, 2013; Estruch et Ros E, 2013). Μεταξύ αυτών, προστατευτική δράση φαίνεται να παρέχουν η Μεσογειακή διατροφή (Atkins et al, 2014; Guallar-Castillon et al, 2012), δίαιτα DASH (Salehi-Abargouei et al, 2013), μια "Συνετή" διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, προϊόντα ολικής άλεσης, ψάρι και πουλερικά (Fung et al, 2001; Hu et al, 2000) και ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο, το οποίο στηρίζεται στην κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά συνδυαζόμενα με μικρή πρόσληψη αλκοόλ (Brunner et al, 2008). Λιγότερα δεδομένα υπάρχουν για τη φυτοφαγική διατροφή (Appleby et al, 1999). Η χαμηλή σε λίπος δίαιτα, παρότι επιδρά σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου (Howard et al, 2006). Όσον αφορά στη διατροφή Δυτικού τύπου, η σχέση της με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου δεν είναι ξεκάθαρη (Guallar-Castillon et al, 2012; Iqbal et al, 2008).

Ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου μπορεί να μειωθεί με την υιοθέτηση διαφόρων διατροφικών προτύπων. Η πλειοψηφία των μελετών έχει καταλήξει στην ευεργετική δράση της Μεσογειακής διατροφής (Martinez-Gonzalez, 2006; Martinez-Gonzalez et al, 2002), η οποία έχει επιβεβαιωθεί σε διαφορετικούς πληθυσμούς ανά τον κόσμο (Hoenaar-Blom et al, 2012; Tognon et al, 2014, Gardener et al, 2011). Ο προστατευτικός ρόλος του μεσογειακού προτύπου διατροφής έχει αναδειχθεί και στον ελληνικό πληθυσμό, με 10 μονάδες αύξηση στο MedDietScore να σχετίζεται με 27% μικρότερη πιθανότητα εκδήλωσης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου

(Panagiotakos et al, 2005). Μάλιστα, τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε ασθενείς με υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία (Pitsavos C et al, 2002).

Η διατροφή των χωρών της Μεσογείου είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά συστατικά που βρίσκονται σε αφθονία στα τρόφιμα που καταναλώνονται στις χώρες αυτές (ελαιόλαδο, φρέσκα φρούτα, λαχανικά, βότανα, μυρωδικά, ψάρια κτλ). Η κατανάλωση τροφίμων με αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα έχει συσχετιστεί με μειωμένη επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Υπάρχουν ικανοποιητικά στοιχεία που προτείνουν ότι η LDL χοληστερόλη υπόκειται σε οξειδωτική τροποποίηση και ότι αυτή η διαδικασία μπορεί να αποτελέσει έναυσμα για την αθηρογενετική διαδικασία. Το είδος του διαιτητικού λίπους που καταναλώνεται είναι ένας από τους πιο καθοριστικούς παράγοντες που καθορίζουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα αλλά και το ποσοστό οξείδωσης της (Kratz, 2002). Έχει φανεί ότι τα μόρια LDL χοληστερόλης που είναι πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα είναι λιγότερο ευάλωτα στην οξειδωτική τροποποίηση σε σύγκριση με τα αντίστοιχα μόρια με ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Perez-Jimenez et al, 2002). Μια πληθώρα κλινικών μελετών έχουν δείξει ότι δίαιτες πλούσιες σε ελαϊκό οξύ (ελαιόλαδο) μειώνουν την ευαισθησία της LDL στην λιπιδική υπεροξείδωση (Ramirez-Tortosa et al, 1999). Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για την κατανάλωση ξηρών καρπών και ιδιαίτερα των καρυδιών, που είναι πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα. Στη μειωμένη αυτή ευαισθησία φαίνεται να συμβάλλουν τα φαινολικά συστατικά που υπάρχουν στο έξτρα παρθένο ελαιόλαδο και τους ξηρούς καρπούς, τα οποία συμβάλλουν στην ενδογενή αντιοξειδωτική ικανότητα των μορίων της LDL (Perez-Jimenez et al, 2002).

Πολλοί ερευνητές εστίασαν την προσοχή τους στην οξείδωση της LDL χοληστερόλης και στην αλληλεπίδραση αυτής με το ενδοθήλιο και το πώς αυτή σχετίζεται με τη δημιουργία τραύματος και σημαίνει την έναρξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Τα τελευταία χρόνια έχει φανεί ότι οι ελεύθερες ρίζες διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη αγγειοπαθειών, συμπεριλαμβανομένων της αθηροσκλήρωσης, της υπέρτασης και της επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική χειρουργική. Είναι γνωστό πως τα στεφανιαία επεισόδια οφείλονται σε ρήξη της αθηρωματικής πλάκας που δημιουργείται από τα σωματίδια της οξειδωμένης LDL,

ως αποτέλεσμα της έντονης φλεγμονώδους διεργασίας και του οξειδωτικού στρες που επικρατεί στα αγγεία. Οι αθηρωματικές πλάκες είναι συνήθως σφαιρικά τμήματα που προεξέχουν στον αυλό του αγγείου και αποτελούνται από συσσωρευμένα λεία μυϊκά κύτταρα που περιβάλλονται από εξωκυτταρικά λιπίδια αλλά και λευκοκύτταρα και ινοβλάστες. Η οξειδωτική τροποποίηση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) καταλήγει στην εύκολη πρόσληψη της από τα μακροφάγα κύτταρα τα οποία έτσι διαμορφώνονται σε αφρώδη κύτταρα. Τα ενεργοποιημένα αυτά μακροφάγα ενεργοποιούν μια αλυσίδα γεγονότων που καταλήγουν σε απελευθέρωση κυτοκινών και ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Το τελικό αποτέλεσμα των διεργασιών αυτών είναι η κεντρική νέκρωση και η θραύση των αθηρωματικών πλακών (Clarke et al, 2002).

Οι αντιοξειδωτικές ουσίες λοιπόν που εμπεριέχονται στη μεσογειακή διατροφή, παρέχουν προστασία από την οξείδωση ελευθέρων ριζών στο σώμα, προφυλάσσοντας έτσι το αγγειακό ενδοθήλιο από την αθηροσκληρωτική διαδικασία.

### **1.3.1 Η ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ**

Σύμφωνα με πολλούς, ο όρος Μεσογειακή διατροφή επινοήθηκε από τον Καθηγητή φυσιολογίας Ancel Keys (1904-2004) για να περιγράψει το μοντέλο διατροφής το οποίο ακολουθούσαν οι λαοί των μεσογειακών χωρών που συμπεριλαμβάνονταν στη Μελέτη των Επτά Χωρών (Ιταλία, Ελλάδα, Γιουγκοσλαβία, Ολλανδία, Η.Π.Α, Φινλανδία και Ιαπωνία). Στη Διεθνή Διάσκεψη για τις Μεσογειακές Διατροφές το 1993, αποφασίστηκε τί θα θεωρείται υγιεινή, παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή και το 1995 μια ομάδα επιστημόνων δημιούργησε την "Πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής".

Η παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- α) Άφθονες φυτικές ίνες (φρούτα, λαχανικά, ψωμί-δημητριακά, πατάτες, όσπρια, καρποί)
- β) Ελάχιστα επεξεργασμένα προϊόντα

γ) Γαλακτοκομικά προϊόντα (κυρίως τυρί και γιαούρτι) καθημερινά σε μικρές έως μέτριες ποσότητες

δ) Ψάρια και πουλερικά σε μικρές έως μέτριες ποσότητες.

ε) Κόκκινο κρέας σε μικρές ποσότητες

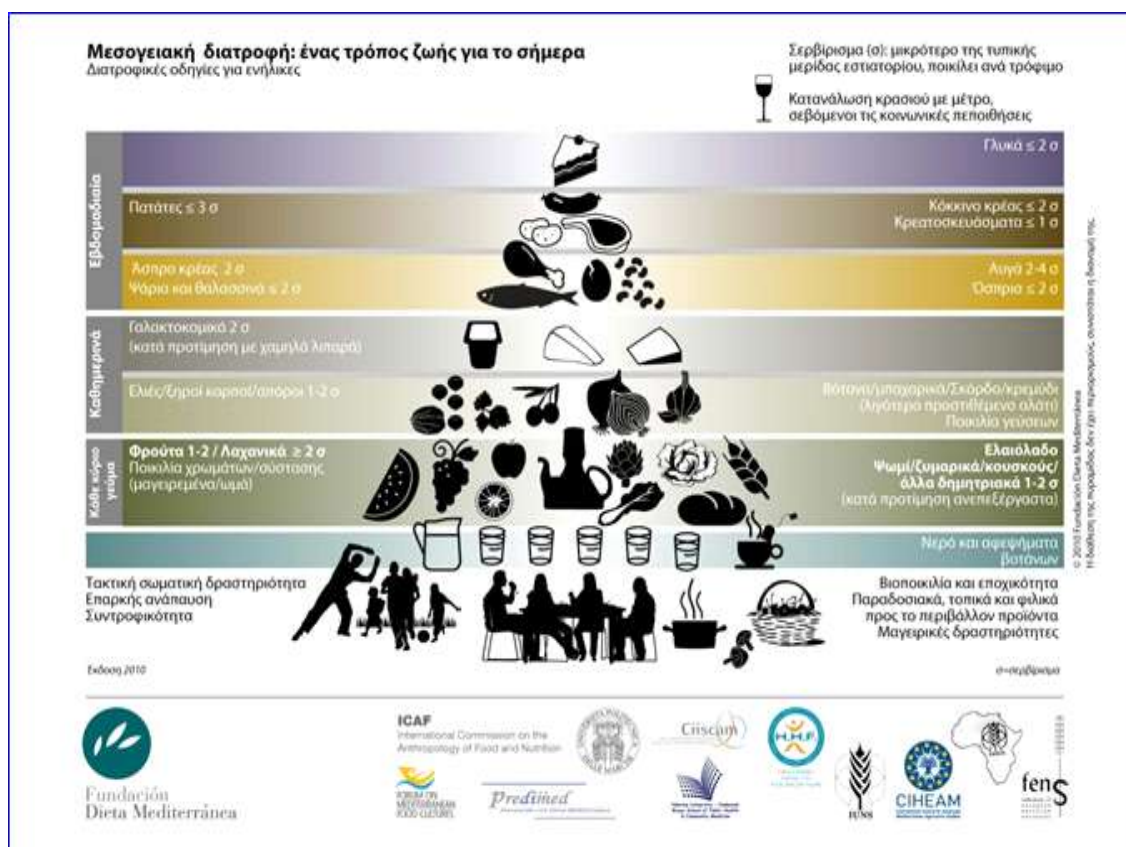
ζ) Ελαιόλαδο ως κύρια πηγή λιπαρών που περιέχουν μονοακόρεστα λιπαρά οξέα

η) Μέτρια ποσότητα κρασιού

Στη συνέχεια παρουσιάζεται η πρόσφατη «Πυραμίδα» της Μεσογειακής Διατροφής.

**Εικόνα 1.6**

Η πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής.



Πρόσφατα, η UNESCO κατέταξε τη Μεσογειακή Δίαιτα στα μνημεία άυλου πολιτισμού (UNESCO, 2012) και στον ορισμό συμπεριέλαβε τον τρόπο ζωής και την κοινωνικοποίηση, οπότε προέκυψε και η αναθεωρημένη πυραμίδα της **Εικόνας 1.6**. Η UNESCO σήμερα περιγράφει τον όρο «Mediterranean Diet» προερχόμενο από την ελληνική λέξη «δίαιτα» που αφορά σε ένα τρόπο ζωής. Σύμφωνα με το φάκελο της

υποψηφιότητας και το πνεύμα της Σύμβασης της UNESCO, η Μεσογειακή Διατροφή αναγνωρίζεται ως ένα πολυδιάστατο αγαθό, που περικλείει τη γεωργία και την αλιεία, τα αγροτικά προϊόντα και τρόφιμα, τις μεθόδους παραγωγής, την προετοιμασία των φαγητών, την ύπαιθρο, αλλά και τον ίδιο τον άνθρωπο, τις τοπικές κοινωνίες, που μαζεύονται όλοι μαζί γύρω από το τραπέζι για να φάνε, να γιορτάσουν, να μοιραστούν χαρές και λύπες, παραμύθια και θρύλους. Το ΥΠΑΠΕΝ (πρώην Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων) σε συνεργασία με το Υπ. Πολιτισμού πρωτοστάτησαν στη υποβολή του φακέλου υποψηφιότητας στην UNESCO. Συστάθηκε, μάλιστα, ειδική Επιτροπή στο ΥΠΑΑΤ για το σκοπό αυτό. Ο φάκελος περιείχε στοιχεία τεκμηρίωσης της διατήρησης της παράδοσης και των πρακτικών της Μεσογειακής Διατροφής όπως οπτικοακουστικό υλικό, υποστηρικτικές επιστολές συνεταιρισμών και πολιτιστικών ιδρυμάτων. Αρωγός στην προσπάθεια αυτή ήταν ο Δήμος Κορώνης και το Ελληνικό Ίδρυμα Υγείας με την κ. Τριχοπούλου να συμβάλει με το επιστημονικό της έργο.

Οι χώρες που υπέβαλαν τον φάκελο και πέτυχαν την εγγραφή της Μεσογειακής Διατροφής στον αντιπροσωπευτικό κατάλογο της Άυλης Πολιτιστικής Κληρονομιάς της Ανθρωπότητας της UNESCO το 2010, ήταν η Ελλάδα, η Ισπανία, η Ιταλία και το Μαρόκο. Στη συνέχεια, το 2013, διευρύνθηκε η εγγραφή με άλλες χώρες της Μεσογείου, όπως η Πορτογαλία, η Κύπρος και η Κροατία. Με συμβολικό χαρακτήρα επιλέχθηκαν οι 7 εμβληματικές κοινότητες των χωρών που αντικατοπτρίζουν τη διατήρηση της παράδοσης και αντανακλούν το μεσογειακό τρόπο ζωής.

Η Ελλάδα, μετά από συνεχείς προσπάθειες του Υπουργείου Παραγωγικής Ανασυγκρότησης, Περιβάλλοντος και Ενέργειας και δύσκολες διαπραγματεύσεις, πέτυχε να αναλάβει το συντονιστικό ρόλο του δικτύου των επτά χωρών, από 1<sup>η</sup> Μαΐου 2014 έως 30 Απριλίου 2015. Αμέσως μετά την Ελλάδα, τον ρόλο αυτό αναλαμβάνει η Ιταλία για το επόμενο έτος, καθώς οι εμπλεκόμενες χώρες αποφάσισαν την εκ περιτροπής ανάληψη του συντονισμού. Σημείο αναφοράς για το συντονισμό του δικτύου είναι το Μεσογειακό Αγρονομικό Ινστιτούτο Χανίων (ΜΑΙΧ), του ΥΠΑΠΕΝ, που διαθέτει την αναγκαία επιστημονική και ερευνητική εμπειρογνωμοσύνη, προκειμένου οι επτά χώρες να αναλάβουν κοινές δράσεις και

πρωτοβουλίες τόσο για τη διαφύλαξη όσο και για τη διάδοση των αξιών της Μεσογειακής Διατροφής. Επιπλέον, οι επτά χώρες συμφώνησαν να οριστεί η 16<sup>η</sup> Νοεμβρίου ως Εμβληματική Ημέρα Μεσογειακής Διατροφής.

Τις τελευταίες δεκαετίες, η επιστημονική κοινότητα έχει αναγνωρίσει, μέσα από πληθώρα κλινικών και επιδημιολογικών μελετών, το σημαντικό ρόλο της Μεσογειακής Διατροφής, τόσο στην πρόληψη όσο και στην έκβαση πολύπλοκων ασθενειών, όπως οι καρδιοαγγειακές παθήσεις. Η Μεσογειακή Διατροφή, με τα άφθονα θρεπτικά της συστατικά, τη σωστή αναλογία γευμάτων και το άφθονο ελαιόλαδο δεν σταματά να αποτελεί πηγή κλινικών μελετών παρέμβασης.

Στη συνέχεια γίνεται αναφορά σε ορισμένα δομικά στοιχεία της Μεσογειακής διατροφής, όπως έχουν αναδειχθεί από την βιβλιογραφία.

### ***Ελαιόλαδο***

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ορισμένα συστατικά του ελαιόλαδου μπορούν να μειώσουν την οξείδωση της LDL και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, να τροποποιήσουν την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και να μειώσουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης (όπως VCAM-1).

Επιπλέον, οι πολυφαινόλες που περιέχει το ελαιόλαδο και το κόκκινο κρασί, φαίνεται να μειώνουν την προσκόλληση των μονοκύτταρων στο ενδοθήλιο, καθώς και την παραγωγή mRNA για την έκφραση του VCAM-1, παρεμποδίζουν τη μετανάστευση λείων μυικών κυττάρων και βελτιώνουν την έκφραση και δραστικότητα της σύνθεσης του οξειδίου του αζώτου.

Παρόμοιες δράσεις εντοπίζονται, όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, και στα ω-3 λιπαρά οξέα (Fito et al, 2005; Carluccio et al, 2003).

### ***Φρούτα και λαχανικά***

Η μεγαλύτερη ομάδα αντιοξειδωτικών στην επίδραση της οποίας έχουν εστιαστεί οι περισσότερες επιστημονικές έρευνες είναι οι βιταμίνες που έχουν αντιοξειδωτική δράση και βρίσκονται κατά κόρον στα φρούτα και τα λαχανικά. Πληθώρα επιδημιολογικών και κλινικών μελετών σε πληθυσμούς έχει βασιστεί στη λήψη αντιοξειδωτικών βιταμινών και στη σχέση αυτής με τη συνολική θνησιμότητα αλλά

και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες θεωρείται ότι δρουν απενεργοποιώντας τις βλαβερές επιδράσεις των ελευθέρων ριζών και συνεπώς προστατεύοντας τα κύτταρα και τους ιστούς από την οξειδωτική δράση αυτών (Clarke et al, 2002). Επίσης, η υψηλή κατανάλωση φρούτων και δημητριακών φαίνεται να σχετίζεται με χαμηλότερες συγκεντρώσεις ιντερλευκίνης-6, ενώ υψηλή κατανάλωση ξηρών καρπών και ελαιολάδου σχετίζεται με χαμηλότερες συγκεντρώσεις VCAM-1, ICAM-1, IL-6 και CRP. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων ασκούνται αυτές οι προστατευτικές δράσεις δεν έχουν διευκρινιστεί σε ικανοποιητικό βαθμό, αλλά είναι πλέον σαφές ότι η θετική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής είναι πολυσύνθετη και δεν περιορίζεται μόνο στην δράση συγκεκριμένων τροφίμων. Έτσι, η κατανάλωση βιταμίνης C και η βιταμίνης E καθώς και άλλων αντιοξειδωτικών συστατικών μπορούν να μειώσουν την επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Houston et al, 2005).

Η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή είναι δύσκολο να μετρηθεί. Πολλοί ερευνητές έχουν προτείνει διάφορους διατροφικούς δείκτες, σκορ, με τα οποία μετριέται η προσκόλληση στο διατροφικό πρότυπο. Στη συνέχεια γίνεται συνοπτική αναφορά στους δείκτες προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή.

### **1.3.2 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ**

Οι διατροφικοί δείκτες αξιολογούν την ποιότητα της διατροφής των ανθρώπων καθώς και την ποικιλία των τροφών και των διατροφικών συνηθειών (Trichopoulos et al, 2001). Αρκετές μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της ποιότητας της διατροφής, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες. Οι διατροφικοί δείκτες θεωρούνται χρήσιμα εργαλεία για την αξιολόγηση της ποιότητας της διαίτας και της σχέσης μεταξύ διατροφικών συνηθειών και της υγείας (Kourilaba et al, 2009). Τις πρώτες δεκαετίες, οι δείκτες αναπτύχθηκαν για το γενικό ενήλικο πληθυσμό και βασίστηκαν στις Αμερικάνικες διατροφικές οδηγίες και στη Μεσογειακή διατροφή. Στα νεότερα χρόνια, οι περισσότεροι διατροφικοί δείκτες βασίστηκαν στις εθνικές διατροφικές τοπικές οδηγίες. Πολλοί ερευνητές στο πεδίο της διατροφικής έρευνας έχουν ορίσει ποικίλα διατροφικά πρότυπα, καθένα από τα οποία περιέχει συνιστώμενο αριθμό μερίδων και μέγεθος μερίδων από κάθε ομάδα τροφίμων τα οποία μπορούν να καταναλώνονται σε εβδομαδιαία ή σε μηνιαία βάση. Ωστόσο, οι

άνθρωποι δεν καταναλώνουν μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά. Αντίθετα, καταναλώνουν γεύματα αποτελούμενα από ποικιλία τροφίμων με πολύπλοκους συνδυασμούς μακρο- και μικρο-θρεπτικών συστατικών. Σε μια πρόσφατη ανάλυση από τη Nurse's Health Study, οι επιστήμονες πρότειναν ότι οι άνθρωποι πρέπει να εστιάζουν σε ολοκληρωμένα διατροφικά πρότυπα παρά να διαχωρίζουν τα τρόφιμα σε "καλά" και "κακά". Έχουν προταθεί δύο κύριες μέθοδοι για την αξιολόγηση των διατροφικών προτύπων στην έρευνα της διατροφής. Το πρώτο είναι βασισμένο στην εκ των υστέρων ανάλυση, ή αλλιώς a-posteriori analysis, χρησιμοποιώντας πολυμεταβλητές στατιστικές αναλύσεις. Το δεύτερο είναι η εκ των προτέρων ανάλυση, ή αλλιώς a-priori analysis, βασισμένο σε συστάσεις ή διατροφικά μοντέλα.

Τα εκ των προτέρων διατροφικά πρότυπα έχουν τη βάση τους στην ήδη υπάρχουσα γνώση για τη σχέση μεταξύ τροφής, συστατικών και ασθένειας. Γενικά, σύμφωνα με τις οδηγίες για συνιστώμενη κατανάλωση ποικίλων τροφίμων και θρεπτικών συστατικών από διάφορους Οργανισμούς για τη διατροφή ή άλλα μοντέλα περί διατροφής (όπως η Μεσογειακή πυραμίδα), έχουν προταθεί πολλά διατροφικά σκορ ή δείκτες με σκοπό την αξιολόγηση της προσκόλλησης σε ένα συγκεκριμένο πρότυπο ή σύσταση. Αυτά τα διατροφικά σκορ, και κατά συνέπεια και τα διατροφικά πρότυπα που σχετίζονται με αυτά, ελέγχονται ως προς τη σχέση τους με την έκβαση της υγείας, δηλαδή έχουν τη δυνατότητα πρόβλεψης νέων περιστατικών χρόνιων νοσημάτων, όπως είναι ο καρκίνος και τα καρδιαγγειακά νοσήματα κ.α. Ουσιαστικά, η εκ των προτέρων προσέγγιση, αξιολογεί την ποιότητα των διατροφικών συνηθειών που ήδη έχουν προταθεί ως υγιεινές επιλογές (Panagiotakos, 2008).

Ο γενικότερος σκοπός ενός δείκτη είναι να συγχωνεύσει και να συνδυάσει ένα μεγάλο πλήθος πληροφοριών σε ένα μοναδικό εργαλείο. Παρόλα αυτά, η πλειοψηφία των δεικτών αποτυγχάνει να αναγνωρίσει τις ποικίλες αλληλοσυσχετίσεις μεταξύ των συστατικών τους, καθώς επίσης και την ακρίβειά τους στην εκτίμηση των εκβάσεων της υγείας (Arvaniti et al, 2007).



## 2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μετα-ανάλυσης, 19 προοπτικών μελετών, ήταν η διερεύνηση της σχέσης της υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα, καθώς και παράγοντες που επηρεάζουν τη σχέση αυτή.

## 3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

### 3.1 ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΑΡΘΡΩΝ

Αρχικά αναζητήθηκαν δημοσιευμένες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις που είχαν ως σκοπό την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

Οι λέξεις-κλειδιά (MeSH) που χρησιμοποιήθηκαν ήταν

- Mediterranean,
- diet,
- dietary pattern,
- nutrition,
- cardiovascular disease,
- heart,
- ischemic,
- myocardial infarction.

Με την αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε, βρέθηκαν 22 μετα-αναλύσεις. Παρακάτω αναφέρονται οι 22 μετα-αναλύσεις που προέκυψαν στο αρχικό στάδιο αναζήτησης της βιβλιογραφίας.

- Ajala O, English P, Pinkney J; Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes.
- Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I, Obrador B; The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review.
- Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D; A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses.
- Etgen T, Sander D, Bickel H; Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors.

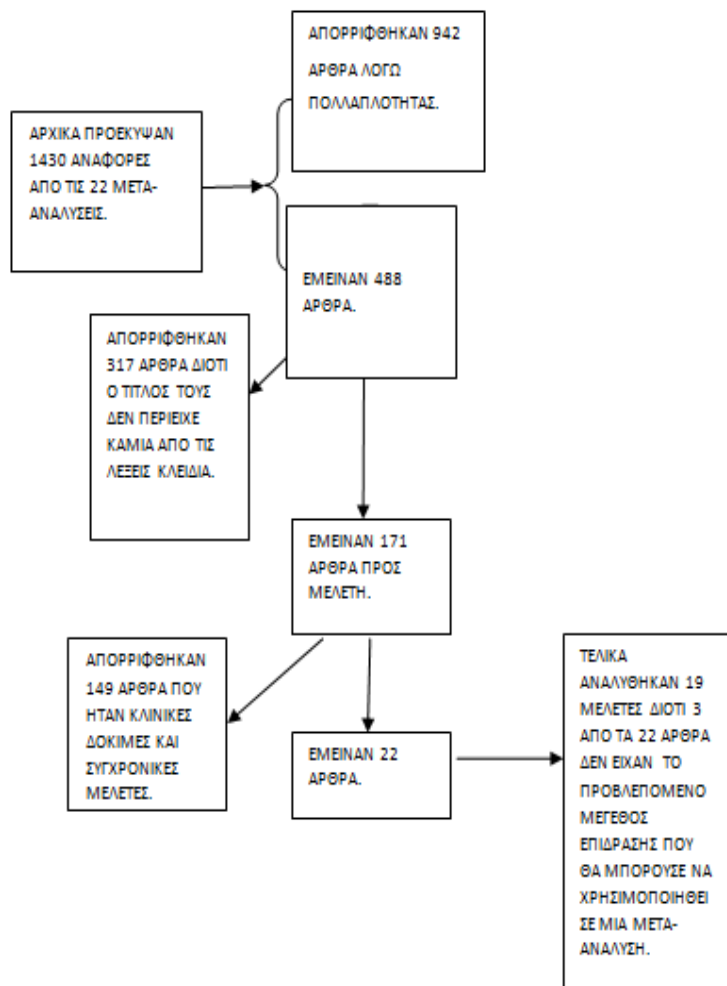
- Gay HC, Rao SG, Vaccarino V, Ali MK; Effects of Different Dietary Interventions on Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Hypertension.
- Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, Yu X; Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis.
- Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB; The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals.
- Kontogianni MD, Panagiotakos DB; Dietary patterns and stroke: a systematic review and re-meta-analysis.
- Martínez-González MA, Domínguez LJ, Delgado-Rodríguez M; Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: a meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies.
- Mead A, Atkinson G, Albin D, Alphey D, Baic S, Boyd O, Cadigan L, Clutton L, Craig L, Flanagan C, Greene P, Griffiths E, Lee NJ, Li M, McKechnie L, Ottaway J, Paterson K, Perrin L, Rigby P, Stone D, Vine R, Whitehead J, Wray L, Hooper L; UK Heart Health Group; Thoracic Dietitians Interest Group (Specialist group of the British Dietetic Association); Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease – evidence from systematic reviews of randomized controlled trials (second update, January 2006).
- Ndanuko RN, Tapsell LC, Charlton KE, Neale EP, Batterham MJ; Dietary Patterns and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.
- Nissensohn M, Sanchez-Villegas A, Piscopo S, Serra-Majem L; The Effect of the Mediterranean Diet on Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis.
- Nordmann A. [Mediterranean or low-fat diets to reduce cardiovascular risk?].
- Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, Briel M; Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors.

- Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kostis R, Scarmeas N; Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis.
- Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, Stranges S; 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease.
- Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann; Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function-A Systematic Review and Meta-Analysis.
- Schwingshackl L, Hoffmann G; Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies.
- Serra-Majem L, Roman B, Estruch R; Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review.
- Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A; Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis.
- Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A; Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis.
- Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A; Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score.

Με βάση αυτές τις 22 μετα-αναλύσεις, αλλά και την επιπρόσθετη αναζήτηση στη βιβλιογραφία για άρθρα που δεν είχαν συμπεριληφθεί σε αυτές τις μετα-αναλύσεις, εντοπίστηκαν συνολικά 1430 άρθρα. Μετά από ανάγνωση των τίτλων ή / και των Περίληψεων των άρθρων καταγράφηκαν 488 άρθρα. Από αυτά έμειναν για περαιτέρω ανάλυση 171 άρθρα (τα άρθρα που απορρίφθηκαν αφορούσαν ανασκοπήσεις, σχόλια, συζητήσεις, γράμματα στο Διευθυντή Σύνταξης, μελέτες που τελικά από την ανάγνωση του κειμένου δεν είχαν ασχοληθεί με την Μεσογειακή διατροφή ή / και την καρδιαγγειακή νόσο). Τα 149 εξ αυτών αφορούσαν κλινικές δοκιμές ή συγχρονικές μελέτες και οι οποίες δεν συμπεριλήφθησαν στην παρούσα εργασία. Από τις 22 πρωτότυπες εργασίες τελικά αναλύθηκαν στην παρούσα μετα-

ανάλυση 19 πρωτότυπες μελέτες (οι 3 μελέτες δεν είχαν μετρήσει το βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή με ποσοτικό τρόπο που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε μια μετα-ανάλυση). Οι 19 πρωτότυπες μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης, προοπτικού σχεδιασμού. Δεν βρέθηκαν μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Ακολουθεί το διάγραμμα ροής αναζήτησης της πληροφορίας της παρούσας μετα-ανάλυσης.

**Γράφημα 3.1**  
Διάγραμμα ροής



### 3.1.2 ΧΡΟΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΜΕΛΕΤΩΝ

Οι 19 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή την μετα-ανάλυση δημοσιεύθηκαν από το έτος 2003 έως και το έτος 2012 .

### 3.1.3 ΒΑΣΕΙΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ

Στην έρευνα χρησιμοποιήθηκε η ηλεκτρονική βιβλιοθήκη PUBMED (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

### 3.1.4 ΓΛΩΣΣΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

Όλες οι μελέτες που ανιχνεύθηκαν και αξιολογήθηκαν ήταν στην Αγγλική Γλώσσα έτσι ώστε να αποφευχθεί κάθε πιθανότητα λάθους εκτίμησης των αποτελεσμάτων.

### 3.1.5 ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

Κάθε μελέτη που εντάχθηκε στην έρευνα, έχει σαν έκβαση τη νοσηρότητα ή θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις. Συγκεκριμένα με βάση το 9ο International Coding of Disease (ICD) ως καταληκτικά σημεία στις μελέτες που ανασύρθηκαν από τη βιβλιογραφία είχαν χρησιμοποιηθεί τα ακόλουθα:

- myocardial infarction, angina pectoris, other identified forms of ischemia (ICD-9 coding (or 10th edition) (410-414.9, 427.2, 427.6 (I20-I25)));
- coronary revascularization (414.01) (i.e., coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention),
- heart failure of different types (400.0-404.9, 427.0 -427.5, 427.9, 428.- (I50.2-), and chronic arrhythmias (I49.-)
- stroke (430-438 (I63.-)).

### 3.1.6 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΜΕΛΕΤΩΝ

Οι επιδημιολογικές μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση, το έτος δημοσίευσης, η χώρα προέλευσης, και το καταληκτικό σημείο παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.2

<b>Πίνακας 3.2</b>				
Επιδημιολογικές μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση				
<b>ΜΕΛΕΤΗ</b>	<b>ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ</b>	<b>ΧΩΡΑ</b>	<b>ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ</b>	<b>ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ</b>
MISIRLI	2012	GREECE	23.601	CVD EVENT
MARTINEZ-GONZALEZ	2011	SPAIN	13.609	CVD EVENT
MENTE	2009	CANADA	29.209	CVD EVENT
HOEVENAAR-BLOM	2012	NETHERL	40.011	CVD EVENT
GARDENER	2011	USA	2.568	CVD DEATH
TRICHOPOULOU	2003	GREECE	22.043	CVD DEATH
SJOGREN	2010	SWEDEN	924	CVD DEATH
AGNOLI GR.M.I.	2011	ITALY	40.681	CVD/STROKE
AGNOLI IT.M.I.	2011	ITALY		CVD/STROKE
BUCKLAND	2009	SPAIN	40.622	CVD DEATH
BUCKLAND	2011	SPAIN	41.078	CVD EVENT
TOGNON MEN	2012	SWEDEN	35.950	CVD DEATH
TOGNON WOMEN	2012	SWEDEN	38.034	CVD DEATH
KNOOPS	2004		2.339	CVD DEATH
PANAGIOTAKOS	2006	GREECE	3.042	CVD EVENT
PANAGIOTAKOS	2012	GREECE	3.042	CVD DEATH
MITROU MEN	2007	USA	380.296	CVD DEATH
FUNG WOMEN	2009	USA	74.886	CVD DEATH
MARTINEZ-GONZALEZ	2010	SPAIN	12.900	CVD EVENT

**Σημείωση:** Στο Παράρτημα υπάρχει ο αναλυτικός κατάλογος των περιλήψεων των προαναφερθέντων μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία.

### 3.2 ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΣΤΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών στηρίζεται σε σύνθετη μεθοδολογία, λόγω της τεράστιας μεταβλητότητας στην πρόσληψη τροφίμων ακόμα και στο ίδιο άτομο, αλλά και μεταξύ των εποχών του χρόνου. Μία από τις επικρατέστερες μεθόδους που χρησιμοποιούνται γι' αυτό το σκοπό είναι οι διατροφικοί δείκτες.

Το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο που χρησιμοποιήθηκε και στην παρούσα μετα-ανάλυση είναι με βάση αυτό που ορίστηκε σύμφωνα με την διατροφική πυραμίδα, που έχει προταθεί από το Ανώτατο Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας (SSHC Ministry of Health, 1999). Στην βάση της πυραμίδας τοποθετούνται τα συχνά καταναλισκόμενα τρόφιμα και στην κορυφή τα σπανίως. 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 ποτήρια ημερησίως, συνοδευτικά συνήθως των γευμάτων).

Στις μελέτες που ανασύρθηκαν από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας, οι ερευνητές είχαν χρησιμοποιήσει διάφορους δείκτες για την αποτίμηση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή. Παρακάτω δίνονται αναλυτικά οι διατροφικοί δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μελέτη:



<b>Πίνακας 3.3</b> Διατροφικοί δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες που εντάχθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση		
<b>ΜΕΛΕΤΗ</b>	<b>ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ</b>	<b>ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗΣ</b>
MISIRLI	2012	10-point scale integrating key Mediterranean diet characteristics
MARTINEZ-GONZALEZ	2011	9-point score
MENTE	2009	score based on 4 criteria
HOEVENAAR-BLOM	2012	9-level MDS
GARDENER	2011	9 scale MeDi score
TRICHOPOULOU	2003	10-point Med diet scale
SJOGREN	2010	HDI score(-1to8points)/MedDietScore(0-8points)/CRscore(2-20points)
AGNOLI GR.M.I.	2011	Greek Med Index
AGNOLI IT.M.I.	2011	Italian Med Index
BUCKLAND	2009	18-unit scale relative MDscore
BUCKLAND	2011	18-unit scale relative MDscore
TOGNON MEN	2012	diet was measured by means of a validated FFQ
TOGNON WOMEN	2012	diet was measured by means of a validated FFQ
KNOOPS	2004	8-level MedDietScore
PANAGIOTAKOS	2006	MedDietScore (range 0-55)
PANAGIOTAKOS	2012	MedDietScore(range 0-55)
MITROU MEN	2007	9-point score
FUNG WOMEN	2009	alternative MDS
MARTINEZ-GONZALEZ	2010	9-point score

### 3.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Στην παρούσα μετα-ανάλυση ακολουθήθηκαν τα εξής βήματα για την εκτίμηση του συνοπτικού αποτελέσματος.

Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά αντλήθηκαν από τις αυθεντικές δημοσιεύσεις, ακολουθώντας μια τυποποιημένη δομή: ο σχεδιασμός της μελέτης (ασθενών-μαρτύρων ή προοπτική), ο κύριος συγγραφέας (για την αναφορά), το έτος δημοσίευσης, η χώρα προέλευσης, το μέγεθος του δείγματος, η διάρκεια της παρακολούθησης, μετρήσεις μεγέθους επίδρασης (π.χ., relative risks, odds ratios)

και οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στο πολυμεταβλητό μοντέλο ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες. Η συλλογή των σχετικών δημοσιεύσεων έγινε από δύο ερευνητές (ΔΒΠ, ΛΚ).

Το στατιστικό μέγεθος που μας ενδιέφερε ήταν η αναλογία κινδύνου (HR) ή ο σχετικός κίνδυνος (RR) για τις προοπτικές μελέτες (ανάλογα με τα συμπεράσματά τους), με το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης τους (CI).

Λογαριθμικά μετασχηματισμένες εκτιμήσεις των προαναφερόμενων μέτρων μεγέθους της επίδρασης της κάθε μελέτης σταθμίστηκαν με το αντίστροφο των διακυμάνσεών τους ώστε να αποκτηθεί η συνδυασμένη (pooled) εκτίμηση .

Προκειμένου να εντοπιστεί πιθανή ετερογένεια στα αποτελέσματα μεταξύ μελετών, υπολογίστηκε το Cochran's Q test και ο δείκτης ασυνέπειας I<sup>2</sup>.

Δεδομένου ότι η ετερογένεια ήταν προφανής (PQ <0.001 και I<sup>2</sup> = 89.5%), χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων για να κατασκευαστεί το συνδυασμένο διάστημα εμπιστοσύνης, το οποίο λαμβάνει υπόψη του τις παραλλαγές εντός των μελετών και μεταξύ τους.

Για να εξετάσουμε την πηγή της ετερογένειας για διάφορα χαρακτηριστικά των μελετών, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις υποομάδων με βάση: το έτος δημοσίευσης(πριν ή μετά το 2010) και την περιοχή διεξαγωγής της μελέτης (Ευρώπη ή Αμερική).

Το σφάλμα δημοσίευσης αξιολογήθηκε με γραφική παράσταση μορφής «φουγάρου» (funnel plot), τοποθετώντας το μέγεθος της επίδρασης στον οριζόντιο άξονα και το τυπικό σφάλμα του μεγέθους της επίδρασης της κάθε μελέτης στον κάθετο άξονα.

Η παρούσα μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις πιο σύγχρονες προδιαγραφές ποιότητας, χρησιμοποιώντας τις κατευθυντήριες γραμμές / προδιαγραφές MOOSE.

### 3.3.1 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟ

Για την εκπόνηση αυτής της μετα-ανάλυσης χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο STATA version 13.0, Copyright 1985-2013 Stata Corp LP, 4905 Lake way Drive College Station, Texas 77845 USA.

Οι εντολές του στατιστικού λογισμικού που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής:

```
metan logRR SE_logRR, eform label(namevar=studies)) για fixed-effects.
```

```
metan logRR SE_logRR, eform label(namevar=studies)) random για random-effects.
```

```
metafunnel logRR SE_logRR,xline(0,lcolor(gray) lp(dash)) xti("logRR) yti("SE of logRR") mlab(id) για το funnel plot.
```

```
metabias logRRSE_logRR, eggergraph για τον έλεγχο του σφάλματος δημοσίευσης με τη χρήση του Egger test.
```

## 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 4.1 ΣΥΝΟΠΤΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

#### 4.1.1 ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Στον Πίνακα 4.1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των επιμέρους 19 προοπτικών μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση.

Πίνακας 4.1 Επιδημιολογικές μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μετα-ανάλυση				
ΜΕΛΕΤΗ	ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	Αποτέλεσμα (ΣΛ ή ΣΚ)	95% ΔΕ	SE
MISIRLI	2012	0.85	(0.74-0.96)	0.056
MARTINEZ-GONZALEZ	2011	0.80	(0.62-1.02)	0.102
MENTE	2009	0.63	(0.53-0.72)	0.048
HOEVENAAR-BL	2012	0.78	(0.69-0.88)	0.048
GARDENER	2011	0.94	(0.89-1.00)	0.028
TRICHOPOULOU	2003	0.67	(0.47-0.94)	0.119
SJOGREN	2010	0.86	(0.66-1.12)	0.117
AGNOLI (GR.M.I)	2011	0.86	(0.60-1.23)	0.160
AGNOLI (IT.M.I)	2011	0.53	(0.34-0.82)	0.122
BUCKLAND	2009	0.94	(0.91-0.97)	0.015
BUCKLAND	2011	0.88	(0.82-0.95)	0.033
TOGNON (MEN)	2012	0.99	(0.93-1.04)	0.028
TOGNON (WOMEN)	2012	0.90	(0.82-0.99)	0.043
KNOOPS	2004	0.71	(0.58-0.88)	0.076
PANAGIOTAKOS	2006	0.92	(0.89-0.94)	0.012
PANAGIOTAKOS	2012	0.96	(0.93-1.00)	0.017
MITROU (MEN)	2007	0.78	(0.69-0.87)	0.045
FUNG (WOMEN)	2009	0.71	(0.62-0.82)	0.051
MARTINEZ-GONZALEZ	2010	0.81	(0.70-0.94)	0.061

Το συνοπτικό αποτέλεσμα (σταθερών επιδράσεων) της μετα-ανάλυσης ήταν 0.907 με διάστημα εμπιστοσύνης (0.894 - 0.907,  $z = 13.99$  με  $p < 0.001$ ), και υποδηλώνει ότι η μεσογειακή διατροφή προστατεύει από τις καρδιαγγειακές παθήσεις.

### Πίνακας 4.2

Πίνακας συνοπτικού εκτιμητή σταθερών επιδράσεων

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
MISIRLI G (2012)	0.850	0.761	0.949	1.56
MARTINEZ-GONZ (2011)	0.800	0.655	0.977	0.47
MENTE A. (2009)	0.630	0.573	0.693	2.09
HOEVENAAR-BLOM(2012)	0.780	0.709	0.858	2.09
GARDENER H. (2011)	0.940	0.890	0.993	6.24
TRICHOPOUYLOY (2003)	0.670	0.530	0.847	0.34
SJORGEN P. (2010)	0.860	0.683	1.082	0.36
AGNOLI C. (2011) GR.	0.860	0.628	1.178	0.19
AGNOLI C. (2011) IT.	0.530	0.417	0.674	0.33
BUCKLAND (2009)	0.940	0.912	0.969	20.99
BUCKLAND (2011)	0.880	0.825	0.939	4.47
TOGNON G. (2012) MEN	0.990	0.937	1.046	6.24
TOGNON G. (2012) WOMEN	0.900	0.827	0.980	2.61
KNOOPS KTB(2004)	0.710	0.611	0.825	0.84
PANAGIOTAKOS DB(2006)	0.920	0.897	0.943	30.22
PANAGIOTAKOS D(2012)	0.960	0.927	0.994	15.42
MITROU PN (2007) MEN	0.780	0.713	0.853	2.33
FUNG TT (2009) WOMEN	0.710	0.642	0.785	1.89
MARTINEZ-GONZ (2010)	0.810	0.718	0.913	1.31
I-V pooled ES	0.907	0.894	0.919	100.00

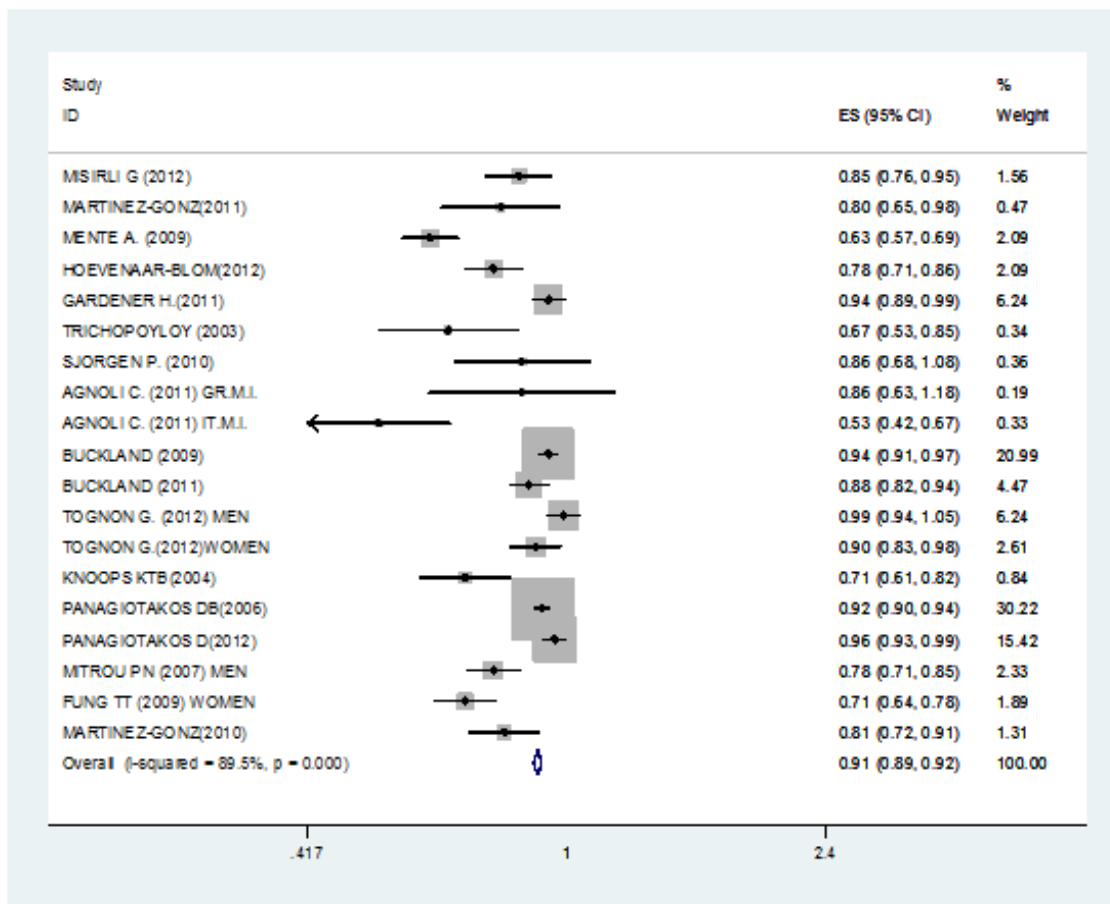
Heterogeneity chi-squared = 171.52 (d.f. = 18) p = 0.000

I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 89.5%

Test of ES=1 : z= 13.99 p = 0.000

Το αντίστοιχο Forest Plot παρουσιάζεται στο Γράφημα 4.3. Φαίνεται ότι όλες οι μελέτες βρίσκονται αριστερά του άξονα της μονάδας, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι η μεσογειακή διατροφή προστατεύει από τις καρδιαγγειακές παθήσεις.

**Γράφημα 4.3**  
Forest -Plot με τη μέθοδο σταθερών επιδράσεων



#### 4.1.2 ΕΛΕΓΧΟΙ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑΣ– ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΥΧΑΙΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ

Τόσο ο έλεγχος ετερογένειας  $Q = 171,52$  ( $p < 0.001$ ), όσο και το  $I^2$  που βρέθηκε ίσο με 89,5%, δηλώνουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική ετερογένεια στις επιμέρους μελέτες (Γράφημα 3), και η ανάλυση τυχαίων επιδράσεων ήταν επιβεβλημένη. Παρατηρούμε ότι 3 μελέτες έχουν πολύ μεγαλύτερο βάρος σε σχέση με τις υπόλοιπες. Επίσης υπάρχει μελέτη που συνεισφέρει 0.19% στο συνολικό δείκτη και μελέτη που συνεισφέρει 30.22% στον συνολικό δείκτη.

Για το λόγο αυτό θα προχωρήσουμε σε μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, το οποίο αντιμετωπίζει σε κάποιο βαθμό την στατιστική ετερογένεια.

Στον Πίνακα 4.4 παρουσιάζεται το συνοπτικό αποτέλεσμα (τυχαίων επιδράσεων) της μετα-ανάλυσης. Το συνοπτικό αποτέλεσμα ήταν 0.83 με διάστημα εμπιστοσύνης (0.79 - 0.87,  $z = 7.27$  με  $p < 0.001$ ), και υποδηλώνει και σε αυτή την

περίπτωση ανάλυσης των δεδομένων ότι η μεσογειακή διατροφή προστατεύει από τις καρδιαγγειακές παθήσεις.

#### Πίνακας 4.4

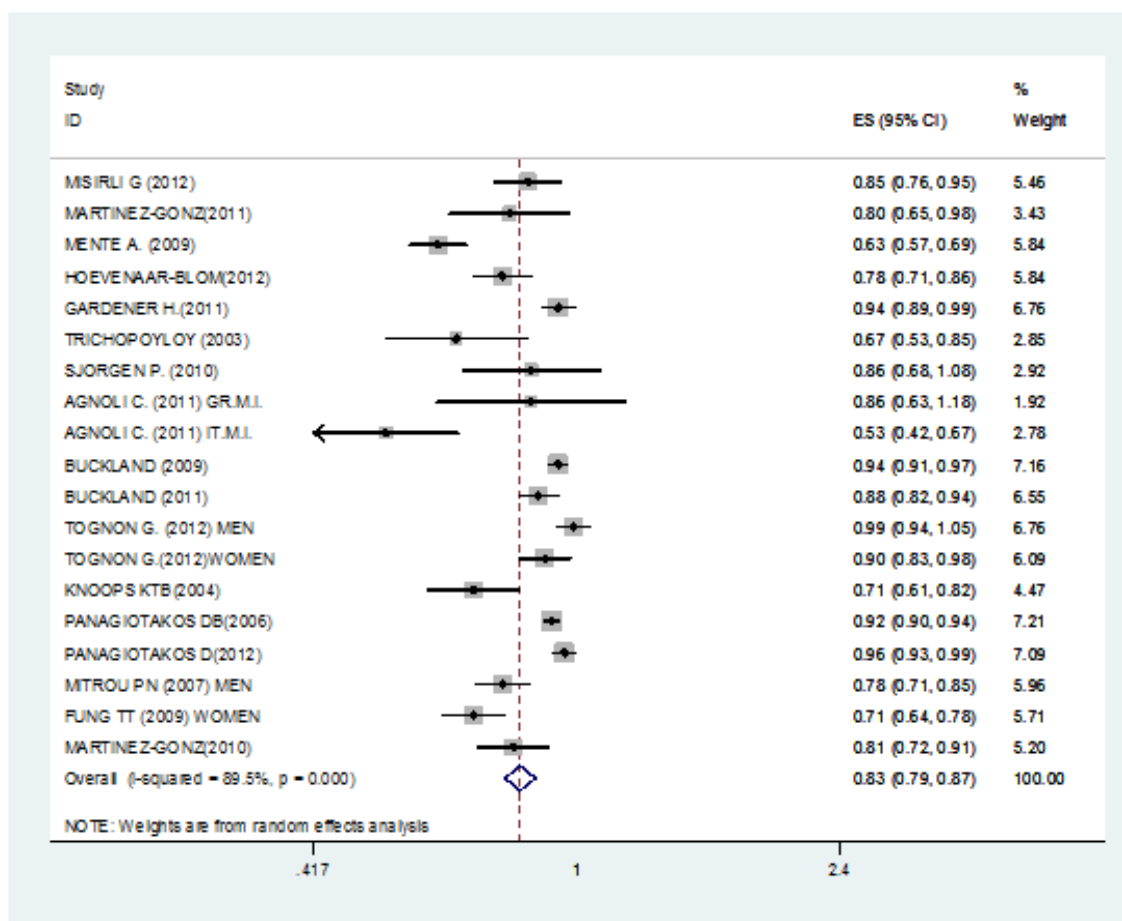
Πίνακας συνοπτικού εκτιμητή τυχαίων επιδράσεων

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
1	-0.163	-0.273	-0.053	5.46
2	-0.223	-0.423	-0.023	3.43
3	-0.462	-0.557	-0.367	5.84
4	-0.248	-0.343	-0.153	5.84
5	-0.062	-0.117	-0.007	6.76
6	-0.400	-0.635	-0.165	2.85
7	-0.151	-0.381	0.079	2.92
8	-0.151	-0.466	0.164	1.92
9	-0.635	-0.875	-0.395	2.78
10	-0.062	-0.092	-0.032	7.16
11	-0.128	-0.193	-0.063	6.55
12	-0.010	-0.065	0.045	6.76
13	-0.105	-0.190	-0.020	6.09
14	-0.342	-0.492	-0.192	4.47
15	-0.083	-0.108	-0.058	7.21
16	-0.041	-0.076	-0.006	7.09
17	-0.248	-0.338	-0.158	5.96
18	-0.342	-0.442	-0.242	5.71
19	-0.211	-0.331	-0.091	5.20
D+L pooled ES	-0.188	-0.239	-0.137	100.00

Heterogeneity chi-squared = 171.52 (d.f. = 18) p = 0.000  
 I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 89.5%  
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0091  
 Test of ES=0 : z= 7.27 p = 0.000

Το αντίστοιχο Forest Plot παρουσιάζεται στο Γράφημα 4.5.

**Γράφημα 4.5**  
Forest-plot με τη μέθοδο τυχαίων επιδράσεων



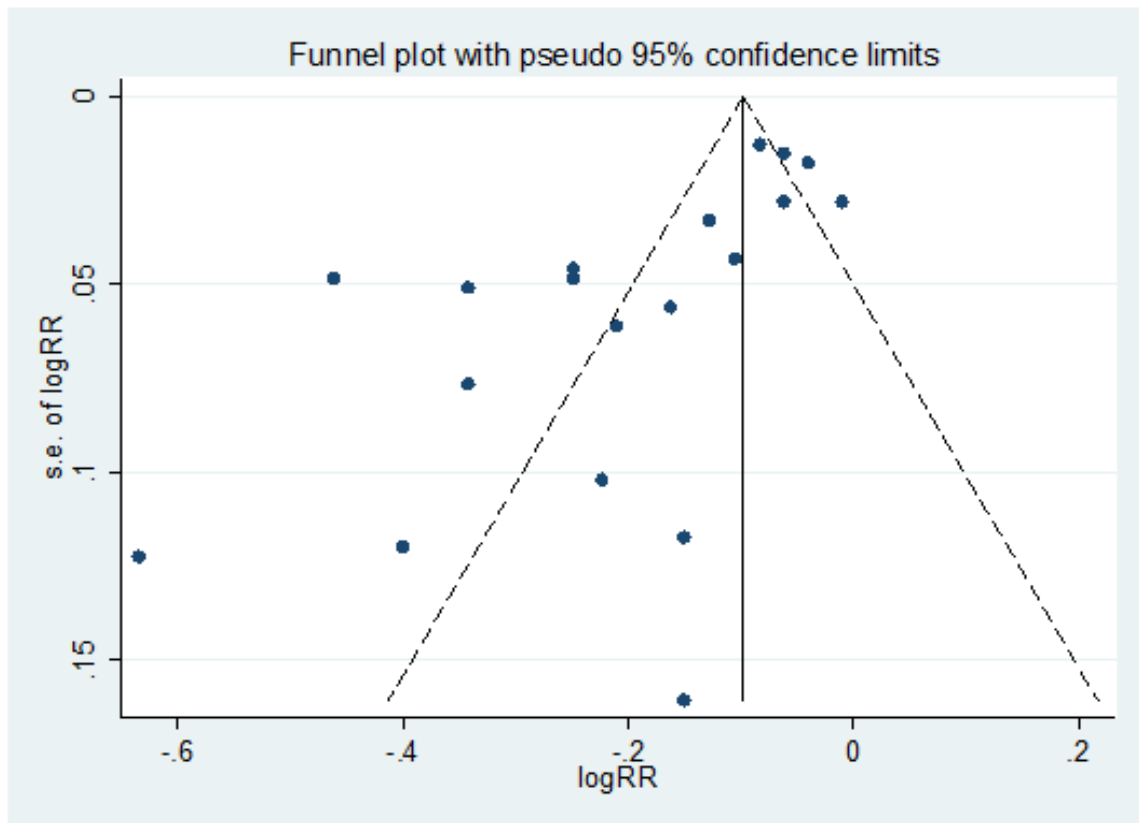
## 4.2 ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΦΑΛΜΑΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

Το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (*μτφρ.* Publication Bias), έγκειται στο ότι δεν έχουν όλες οι μελέτες την ίδια πιθανότητα να δημοσιευθούν. Συγκεκριμένα, αυτές που βρίσκουν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να δημοσιευθούν σε επιστημονικά περιοδικά. Για να αντιμετωπίσουμε το Συστηματικό Σφάλμα Δημοσίευσης, χρησιμοποιούμε στατιστικές και γραφικές μεθόδους για την ποσοτική εκτίμηση και διόρθωση. Μία τέτοια μέθοδος είναι οι γραφικές παραστάσεις του “φουγάρου” (*μτφρ.* Funnel Plots). Μικρές και μεγάλες μελέτες πρέπει να είναι συμμετρικά κατανομημένες γύρω από τη συνθετική τιμή του δείκτη. Αν δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης το σχήμα είναι περίπου τριγωνικό. Μικρότερες μελέτες επηρεάζονται περισσότερο από την τύχη και είναι περισσότερο απομακρυσμένες από τη συνθετική τιμή.



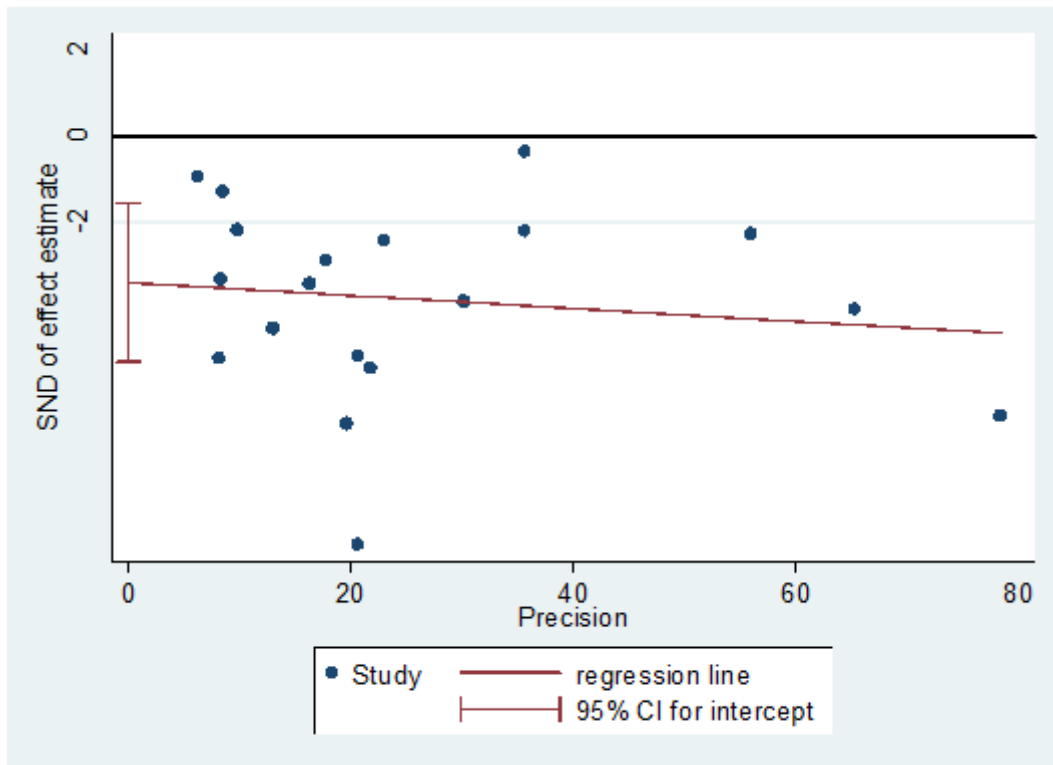
Στο Γράφημα 4.6 παρατηρείται ότι υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης, αναδεικνύοντας την έλλειψη δημοσιευμένων μελετών με «αρνητικά» αποτελέσματα.

**Γράφημα 4.6**  
Funnel plot



Στο Γράφημα 4.7 διερευνάται αν υπάρχει σφάλμα δημοσίευσης με τη χρήση του Egger test, το οποίο είναι ειδικό στο να εξετάζει αν επηρεάζουν το σφάλμα αυτό, οι μικρές μελέτες. Επειδή το Διάστημα Εμπιστοσύνης που απεικονίζεται στον κάθετο άξονα, απέχει από την τιμή 0, φαίνεται ότι η μηδενική υπόθεση  $H_0 = \text{no small-study effects}$  απορρίπτεται. Συνεπώς, οι μικρές σε βάρος μελέτες, επηρεάζουν το τελικό αποτέλεσμα.

Γράφημα 4.7  
Egger test



### 4.3 ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ

Ανάλυση ευαισθησίας είναι η εφαρμογή εναλλακτικών αναλύσεων με σκοπό να φανεί η “ευαισθησία” των βασικών αποτελεσμάτων. Οι μέθοδοι που συνήθως χρησιμοποιούνται για αυτό είναι οι εξής:

- α) Η Αθροιστική μετα-ανάλυση (Cumulative Metanalysis): Σταδιακή μετα-ανάλυση με εισαγωγή μιας-μιας μελέτης, συνήθως κατά χρονολογική σειρά.
- β) Ανάλυση κατά ομάδες (υπο-ομάδες) (Subgroups analysis), με την οποία θα ασχοληθούμε στη συνέχεια.
- γ) Ανάλυση χωρίς “ακραίες” μελέτες (σύμφωνα με τιμές δείκτη).

Για να πραγματοποιήσουμε την ανάλυση σε ομάδες, χωρίσαμε τις μελέτες με βάση (α) την περιοχή και (β) με βάση το έτος δημοσίευσης.

Έτσι έχουμε ξεχωριστά τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε Ευρώπη και Αμερική αλλά και τις μελέτες που δημοσιεύθηκαν πριν το 2010 και από το 2010 και μετά.

Πραγματοποιήθηκε λοιπόν εκ νέου η μετα-ανάλυση που στόχο είχε να εξετάσει παράγοντες, που επηρεάζουν τη σχέση της μεσογειακής διατροφής και της καρδιαγγειακής νόσου, και συγκεκριμένα την Ήπειρο στην οποία διεξήχθησαν οι μελέτες και το έτος δημοσίευσης των μελετών (πρόσφατες ή παλαιότερες).

Παρακάτω έχουμε τους πίνακες που μας δίνουν τα σχετικά βάρη για τη μέθοδο σταθερών επιδράσεων (Πίνακας 4.8) και τυχαίων επιδράσεων (Πίνακας 4.10) για τις υπο-ομάδες με βάση την ήπειρο και τα αντίστοιχα forests plots (Γράφημα 4.9) και (Γράφημα 4.11).

**Πίνακας 4.8**  
Αποτελέσματα από τη μετα-ανάλυση σταθερών επιδράσεων ανάλογα με την ήπειρο  
προέλευσης των μελετών

```

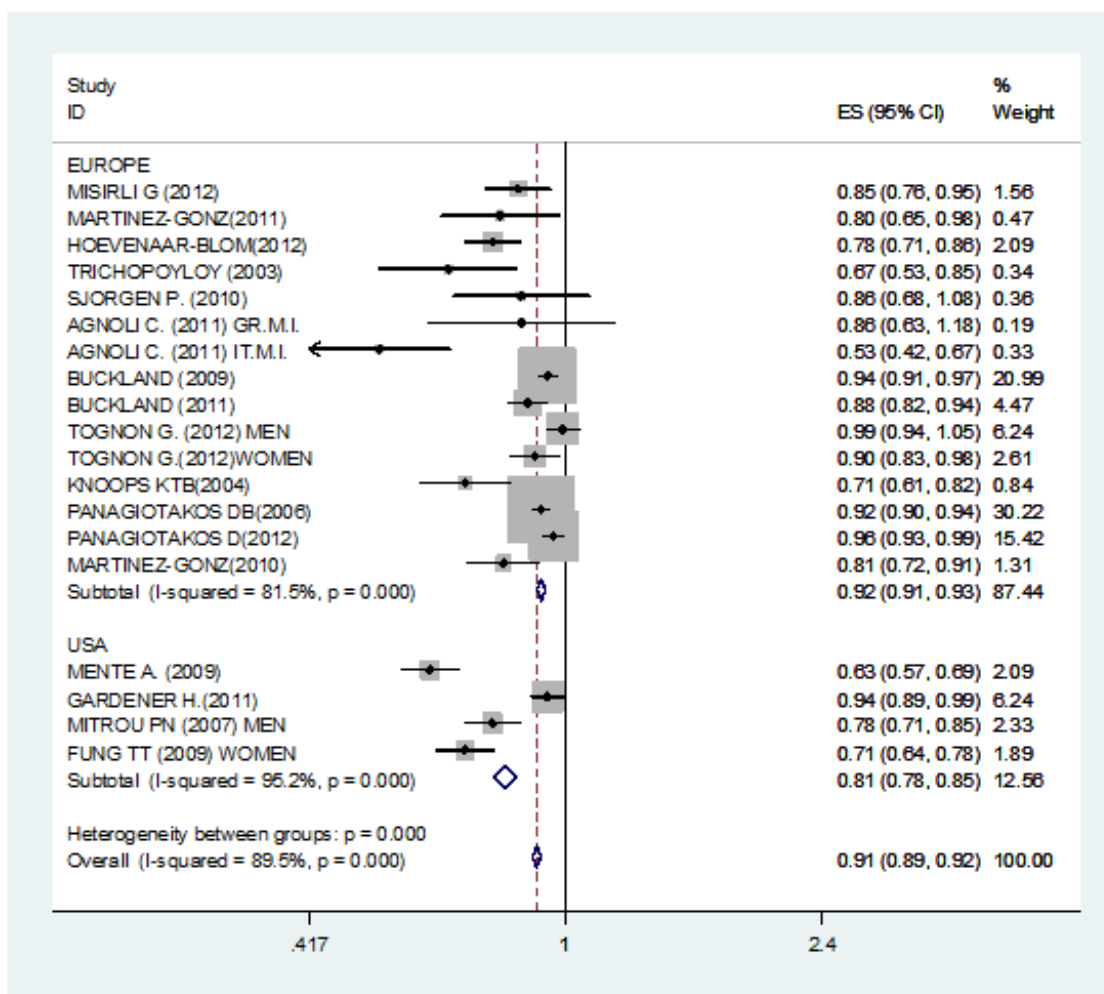
. metan logRR SE_logRR, eform label(namevar=studies) by(REGION)

```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		Weight
EUROPE				
MISIRLI G (2012)	0.850	0.761	0.949	1.56
MARTINEZ-GONZ(2011)	0.800	0.655	0.977	0.47
HOEVENAAR-BLOM(2012)	0.780	0.709	0.858	2.09
TRICHOPOYLOY (2003)	0.670	0.530	0.847	0.34
SJORGEN P. (2010)	0.860	0.683	1.082	0.36
AGNOLI C. (2011) GR.	0.860	0.628	1.178	0.19
AGNOLI C. (2011) IT.	0.530	0.417	0.674	0.33
BUCKLAND (2009)	0.940	0.912	0.969	20.99
BUCKLAND (2011)	0.880	0.825	0.939	4.47
TOGNON G. (2012) MEN	0.990	0.937	1.046	6.24
TOGNON G. (2012) WOMEN	0.900	0.827	0.980	2.61
KNOOPS KTB (2004)	0.710	0.611	0.825	0.84
PANAGIOTAKOS DB (2006)	0.920	0.897	0.943	30.22
PANAGIOTAKOS D (2012)	0.960	0.927	0.994	15.42
MARTINEZ-GONZ (2010)	0.810	0.718	0.913	1.31
Sub-total				
I-V pooled ES	0.921	0.907	0.934	87.44
USA				
MENTE A. (2009)	0.630	0.573	0.693	2.09
GARDENER H. (2011)	0.940	0.890	0.993	6.24
MITROU PN (2007) MEN	0.780	0.713	0.853	2.33
FUNG IT (2009) WOMEN	0.710	0.642	0.785	1.89

### Γράφημα 4.9

Το forest – plot για την ανάλυση ανά ήπειρο προέλευσης των μελετών με τη μέθοδο των σταθερών επιδράσεων



**Πίνακας 4.10**

Αποτελέσματα με τη μέθοδο τυχαίων επιδράσεων ανάλογα με την ήπειρο προέλευσης των μελετών

```
. metan logRR SE_logRR, eform label(namevar=studies) random by(REGION)
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
EUROPE				
MISIRLI G (2012)	0.850	0.761	0.949	5.46
MARTINEZ-GONZ(2011)	0.800	0.655	0.977	3.43
HOEVENAAR-BLOM(2012)	0.780	0.709	0.858	5.84
TRICHOPOYLOY (2003)	0.670	0.530	0.847	2.85
SJORGEN P. (2010)	0.860	0.683	1.082	2.92
AGNOLI C. (2011) GR.	0.860	0.628	1.178	1.92
AGNOLI C. (2011) IT.	0.530	0.417	0.674	2.78
BUCKLAND (2009)	0.940	0.912	0.969	7.16
BUCKLAND (2011)	0.880	0.825	0.939	6.55
TOGNON G. (2012) MEN	0.990	0.937	1.046	6.76
TOGNON G.(2012)WOMEN	0.900	0.827	0.980	6.09
KNOOPS KTB(2004)	0.710	0.611	0.825	4.47
PANAGIOTAKOS DB(2006	0.920	0.897	0.943	7.21
PANAGIOTAKOS D(2012)	0.960	0.927	0.994	7.09
MARTINEZ-GONZ(2010)	0.810	0.718	0.913	5.20
Sub-total				
D+L pooled ES	0.865	0.827	0.904	75.73
USA				
MENTE A. (2009)	0.630	0.573	0.693	5.84
GARDENER H.(2011)	0.940	0.890	0.993	6.76
MITROU PN (2007) MEN	0.780	0.713	0.853	5.96
FUNG IT (2009) WOMEN	0.710	0.642	0.785	5.71
Sub-total				
D+L pooled ES	0.759	0.629	0.915	24.27
Overall				
D+L pooled ES	0.829	0.788	0.872	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
EUROPE	75.57	14	0.000	81.5%	0.0044
USA	62.29	3	0.000	95.2%	0.0348
Overall	171.52	18	0.000	89.5%	0.0091

\*\* I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

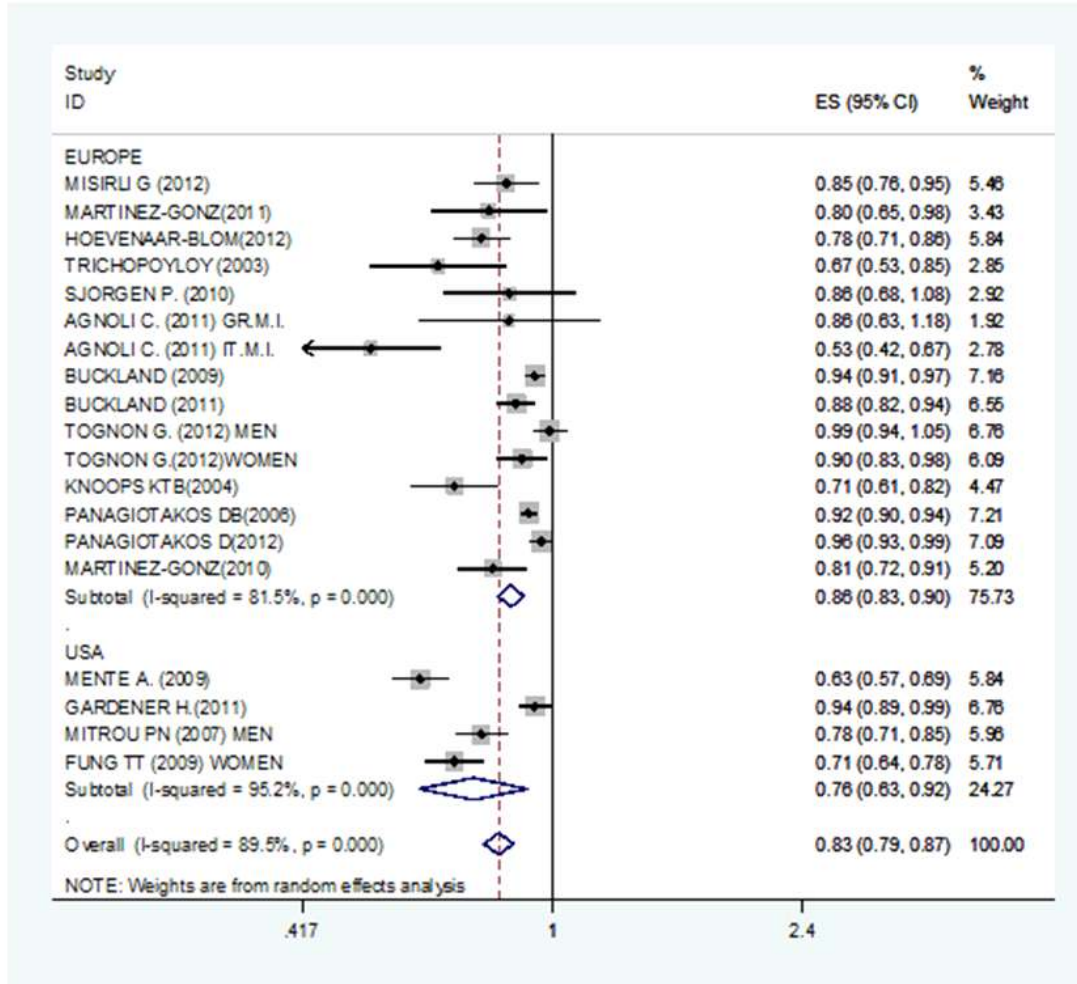
Note: between group heterogeneity not calculated;  
only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

EUROPE	z= 6.40	p = 0.000
USA	z= 2.88	p = 0.004
Overall	z= 7.27	p = 0.000

### Γράφημα 4.11

Το forest – plot για την ανάλυση ανά ήπειρο προέλευσης των μελετών με τη μέθοδο τυχαίων επιδράσεων

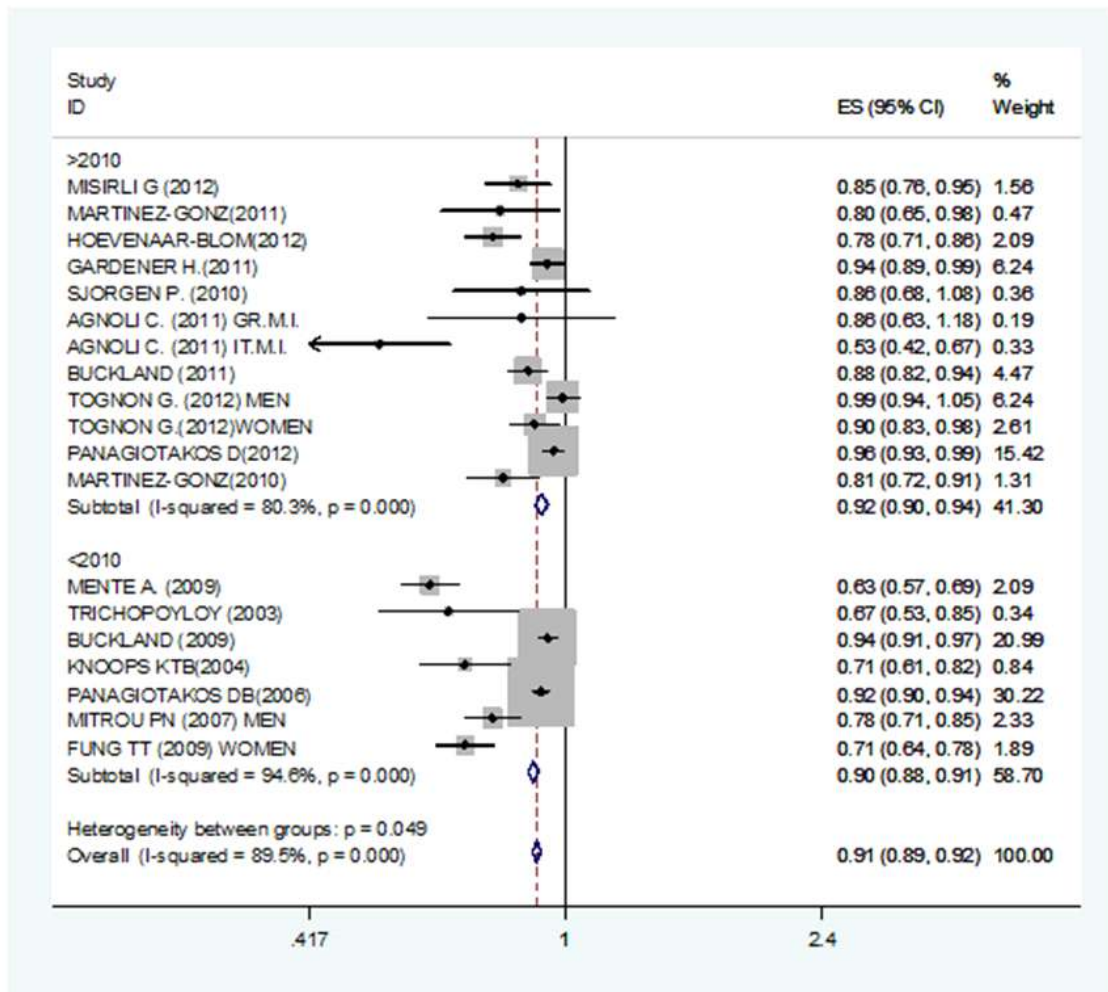


Όπως φαίνεται, διαχωρίζοντας τις μελέτες σε αυτές που πραγματοποιήθηκαν στην Ευρώπη και σε αυτές που πραγματοποιήθηκαν στην Αμερική, η μεσογειακή διατροφή είναι πιο έντονα προστατευτική στην Αμερική σε σχέση με την Ευρώπη, αν και η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Ομοίως και για τις υπο-ομάδες, με βάση το έτος δημοσίευσης, στη συνέχεια παρουσιάζονται τα αποτελέσματα με την μέθοδο σταθερών επιδράσεων (Πίνακας 4.13) και την μέθοδο τυχαίων επιδράσεων (Πίνακας 4.14). Παρουσιάζονται επίσης τα αντίστοιχα forests plots (Γράφημα 4.12 και Γράφημα 4.15).

**Γράφημα 4.12**

Forest – plot για την ανάλυση ανά έτος δημοσίευσης των μελετών με τη μέθοδο σταθερών επιδράσεων



### Πίνακας 4.13

Πίνακας αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης με τη μέθοδο σταθερών επιδράσεων ανάλογα με το έτος δημοσίευσης των μελετών

```
. metan logRR SE_logRR, eform label(namevar=studies) by (YEAROFFPUBLICATION)
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]	% Weight
-----			
>2010			
MISIRLI G (2012)	0.850	0.761 0.949	1.56
MARTINEZ-GONZ (2011)	0.800	0.655 0.977	0.47
HOEVENAAR-BLOM (2012)	0.780	0.709 0.858	2.09
GARDENER H. (2011)	0.940	0.890 0.993	6.24
SJORGEN P. (2010)	0.860	0.683 1.082	0.36
AGNOLI C. (2011) GR.	0.860	0.628 1.178	0.19
AGNOLI C. (2011) IT.	0.530	0.417 0.674	0.33
BUCKLAND (2011)	0.880	0.825 0.939	4.47
TOGNON G. (2012) MEN	0.990	0.937 1.046	6.24
TOGNON G. (2012) WOMEN	0.900	0.827 0.980	2.61
PANAGIOTAKOS D (2012)	0.960	0.927 0.994	15.42
MARTINEZ-GONZ (2010)	0.810	0.718 0.913	1.31
Sub-total			
I-V pooled ES	0.922	0.902 0.942	41.30
-----			
<2010			
MENTE A. (2009)	0.630	0.573 0.693	2.09
TRICHOPOYLOY (2003)	0.670	0.530 0.847	0.34
BUCKLAND (2009)	0.940	0.912 0.969	20.99
KNOOPS KTB (2004)	0.710	0.611 0.825	0.84
PANAGIOTAKOS DB (2006)	0.920	0.897 0.943	30.22
MITROU PN (2007) MEN	0.780	0.713 0.853	2.33
FUNG TT (2009) WOMEN	0.710	0.642 0.785	1.89
Sub-total			
I-V pooled ES	0.896	0.880 0.912	58.70
-----			

```
-----
```

Overall	ES	[95% Conf. Interval]	% Weight
I-V pooled ES	0.907	0.894 0.919	100.00

```
-----
```

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**
>2010	55.71	11	0.000	80.3%
<2010	111.95	6	0.000	94.6%
Overall	171.52	18	0.000	89.5%

Overall Test for heterogeneity between sub-groups:

3.87	1	0.049
------	---	-------

\*\* I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

Considerable heterogeneity observed (up to 94.6%) in one or more sub-groups, Test for heterogeneity between sub-groups likely to be invalid

Significance test(s) of ES=1

>2010	z= 7.48	p = 0.000
<2010	z= 11.98	p = 0.000
Overall	z= 13.99	p = 0.000

```
. metan logRR SE_logRR, eform label(namevar=studies) by (YEAROFFPUBLICATION)
```

Study	ES	[95% Conf. Interval]	% Weight
-----			



**Πίνακας 4.14**

Πίνακας αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης με τη μέθοδο τυχαίων επιδράσεων ανά έτος δημοσίευσης των μελετών

```

.metan logRR SE_logRR, eform label(namevar=studies) random by(YEAROF PUBLICATION)

```

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
<b>&gt;2010</b>				
MISIRLI G (2012)	0.850	0.761	0.949	5.46
MARTINEZ-GONZ(2011)	0.800	0.655	0.977	3.43
HOEVENAAR-BLOM(2012)	0.780	0.709	0.858	5.84
GARDENER H.(2011)	0.940	0.890	0.993	6.76
SJORGEN P. (2010)	0.860	0.683	1.082	2.92
AGNOLI C. (2011) GR.	0.860	0.628	1.178	1.92
AGNOLI C. (2011) IT.	0.530	0.417	0.674	2.78
BUCKLAND (2011)	0.880	0.825	0.939	6.55
TOGNON G. (2012) MEN	0.990	0.937	1.046	6.76
TOGNON G.(2012)WOMEN	0.900	0.827	0.980	6.09
PANAGIOTAKOS D(2012)	0.960	0.927	0.994	7.09
MARTINEZ-GONZ(2010)	0.810	0.718	0.913	5.20
Sub-total				
D+L pooled ES	0.868	0.819	0.920	60.79
<b>&lt;2010</b>				
MENTE A. (2009)	0.630	0.573	0.693	5.84
TRICHOPOYLOY (2003)	0.670	0.530	0.847	2.85
BUCKLAND (2009)	0.940	0.912	0.969	7.16
KNOOPS KTB(2004)	0.710	0.611	0.825	4.47
PANAGIOTAKOS DB(2006)	0.920	0.897	0.943	7.21
MITROU PN (2007) MEN	0.780	0.713	0.853	5.96
FUNG IT (2009) WOMEN	0.710	0.642	0.785	5.71
Sub-total				
D+L pooled ES	0.772	0.699	0.852	39.21
Overall				
D+L pooled ES	0.829	0.788	0.872	100.00

Test(s) of heterogeneity:

	Heterogeneity statistic	degrees of freedom	P	I-squared**	Tau-squared
>2010	55.71	11	0.000	80.3%	0.0067
<2010	111.95	6	0.000	94.6%	0.0147
Overall	171.52	18	0.000	89.5%	0.0091

\*\* I-squared: the variation in ES attributable to heterogeneity)

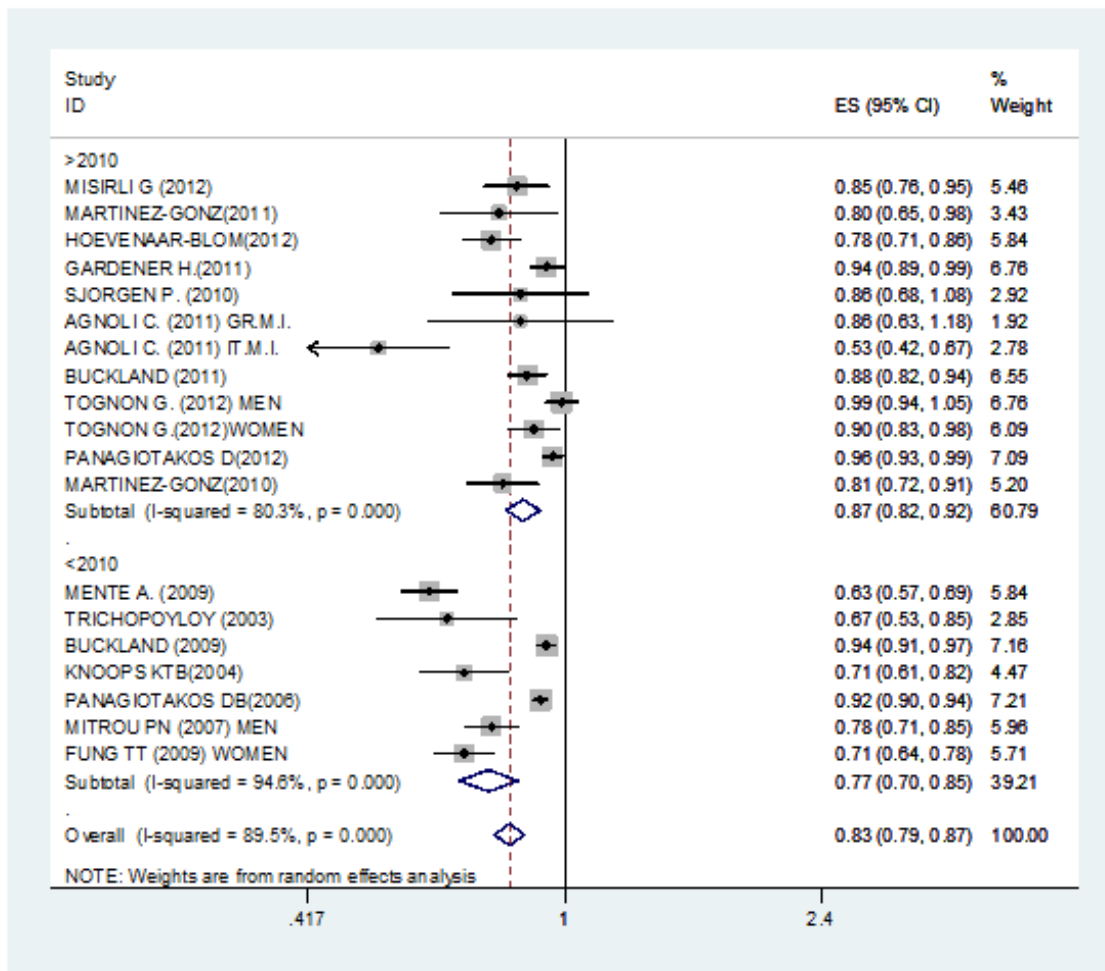
Note: between group heterogeneity not calculated;  
only valid with inverse variance method

Significance test(s) of ES=1

>2010	z= 4.80	p = 0.000
<2010	z= 5.13	p = 0.000
Overall	z= 7.27	p = 0.000

**Γράφημα 4.15**

Το forest – plot της μετα-ανάλυσης με τη μέθοδο τυχαίων επιδράσεων ανά έτος δημοσίευσης των μελετών



Αν και δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με το συνολικό συνοπτικό αποτέλεσμα, θα μπορούσαμε να αναφέρουμε ότι η δράση της μεσογειακής διατροφής είναι πιο έντονα προστατευτική πριν το 2010 σε σχέση με τις μελέτες που δημοσιεύτηκαν μετά το 2010.

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση 19 επιδημιολογικών, προοπτικών μελετών (δεν βρέθηκε μελέτη ασθενών – μαρτύρων), που εξέτασαν τη σχέση της μεσογειακής διατροφής με την εμφάνιση θανατηφόρου ή μη, καρδιαγγειακού επεισοδίου. Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν την ήδη γνωστή προστατευτική σχέση της μεσογειακής διατροφής στην καρδιαγγειακή νόσο, και ανέδειξαν την πιθανή ισχυρότερη σχέση στις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν πριν 2010 σε σχέση με το 2010 και έπειτα, καθώς την πιο προστατευτική σχέση της διατροφής στην Αμερική σε σχέση με την Ευρώπη.

Ως γνωστόν η μετα-ανάλυση χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό ενός συνοπτικού αποτελέσματος με βάση τα αποτελέσματα ενός αριθμού παρόμοιων μελετών που προέκυψαν έπειτα από τη συστηματική ανασκόπηση. Η ακρίβεια και η εγκυρότητα μιας μετα-ανάλυσης εξαρτώνται σημαντικά από το βαθμό στον οποίο οι επιμέρους μελέτες είναι αρκετά ομοιογενείς μεταξύ τους, έτσι ώστε τα αποτελέσματά τους να μπορούν να συνδυαστούν για τον υπολογισμό ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος. Έτσι, πρέπει να υπάρχει ομοιογένεια στο μεθοδολογικό σχεδιασμό, στους μελετώμενους πληθυσμούς, στον τρόπο μέτρησης του προσδιοριστή και της έκβασης, στις μεθόδους εξουδετέρωσης των συγχυτικών παραγόντων κτλ. Σε κάθε περίπτωση, βέβαια, τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών είναι λογικό να παρουσιάζουν μεταβλητότητα που οφείλεται στην τύχη. Όταν όμως τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών που πρόκειται να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση παρουσιάζουν μεγαλύτερη ετερογένεια από εκείνη που αναμένεται εκ τύχης, τότε ο υπολογισμός ενός μόνο συγκεντρωτικού αποτελέσματος μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα. Στην περίπτωση της μεγάλης ετερογένειας, συνιστάται η εφαρμογή της διαστρωματικής ανάλυσης ή της ανάλυσης παλινδρόμησης με τη χρήση των διαφόρων χαρακτηριστικών του μεθοδολογικού σχεδιασμού των μελετών ως προβλεπτικών παραγόντων για την εκτίμηση του βαθμού στον οποίο τα χαρακτηριστικά αυτά επηρεάζουν τη σχέση μεταξύ προσδιοριστή και έκβασης. Οι μελέτες των οποίων τα αποτελέσματα διαφέρουν σημαντικά από τα αποτελέσματα της πλειονότητας των μελετών δεν

πρέπει να απορρίπτονται απλά και μόνο εξαιτίας της ασυμφωνίας αυτής, αλλά πρέπει να εξετάζονται διεξοδικά τα διάφορα χαρακτηριστικά του μεθοδολογικού σχεδιασμού ή της ανάλυσης των δεδομένων που μπορεί να οδήγησαν στην ασυμφωνία αυτή. Στην παρούσα εργασία, η ετερογένεια ήταν ιδιαίτερα μεγάλη και προσπαθήθηκε να εξηγηθεί από το χρόνο διεξαγωγής της κάθε επιμέρους μελέτης, αλλά και τον τόπο που προερχόταν ο πληθυσμός αναφοράς.

### **Παθοφυσιολογία της καρδιαγγειακής νόσου**

Η καρδιαγγειακή νόσος περιλαμβάνει μια ομάδα κλινικών επιπλοκών, όπως η στηθάγχη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο και ο ξαφνικός θάνατος. Μπορεί να θεωρηθεί ως αποτέλεσμα δύο διαδικασιών: της αθηροσκλήρωσης και της θρόμβωσης. Η αθηροσκλήρυνση είναι η πιο συνηθισμένη αιτία της καρδιαγγειακής νόσου και χαρακτηρίζεται από περιοχές ινώδους πάχυνσης του τοιχώματος των αρτηριών που συνδέονται από πλάκες λιπιδίων (αθηροσκληρυντική πλάκα). Οι πλάκες που διαμορφώνονται από τα πολύ μικρά κρύσταλλα χοληστερόλης (LDL), τοποθετούνται κάτω από τον έσω χιτώνα των αιμοφόρων αγγείων, προκειμένου να δημιουργήσουν στρώματα από κρυστάλλους. Σε πρώτη φάση, η οξειδωσή τους πραγματοποιείται κυρίως από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την παραγωγή μερικώς οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών. Οι μερικώς οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας οξειδώνονται περαιτέρω από τα μακροφάγα, προσλαμβάνονται από ειδικούς υποδοχείς τους, τους υποδοχείς εκκαθαριστές και εισέρχονται σε αυτά, δημιουργώντας αφρώδη κύτταρα. Σωροί τέτοιων αφρώδων κυττάρων αποτελούν την πρώτη ορατή αλλοίωση της αθηροσκλήρυνσης, τη λιπώδη ράβδωση. Τα αφρώδη κύτταρα μπορούν να απελευθερώνουν ουσίες, όπως ιντερλευκίνες και παράγοντες νέκρωσης όγκων, που ενισχύουν την προσκόλληση και χημειοταξία επιπλέον μονοκύτταρων στο σημείο της βλάβης. Επιπλέον, τα μακροφάγα απελευθερώνουν ένζυμα, οξειδωμένη χοληστερόλη και ελεύθερες ρίζες που προάγουν την απόπτωση του ενδοθηλίου, η οποία συνεπάγεται την προσκόλληση αιμοπεταλίων στη θέση της βλάβης. Η μετανάστευση και ο πολλαπλασιασμός λείων μυικών κυττάρων, και ο σχηματισμός κολλαγόνου οδηγούν στην διαμόρφωση της αθηροσκληρυντικής πλάκας (Ehara et al, 2002). Τότε η ροή του αίματος μειώνεται, λόγω της στένωσης του αγγειακού αυλού. Οι αρτηρίες γίνονται άκαμπτες, και εάν η σκλήρυνση είναι αρκετά μεγάλη,

οι ινοβλάστες της πλάκας εναποθέτουν τα μεγάλα ποσά πυκνού συνδετικού ιστού. Άλατα ασβεστίου μαζί με τη χοληστερόλη και τα λιπίδια από τις πλάκες μπορούν να οδηγήσουν στην σκλήρυνση των αρτηριών. Οι αρτηρίες χάνουν την πυκνότητά τους και είναι έτοιμες για ρήξη (ανάπτυξη ρωγμών). Μετά από τη ρήξη μιας αθηροσκληρυντικής πλάκας, δημιουργείται θρόμβος. Η ρήξη της πλάκας και ο σχηματισμός θρόμβου ινώδους και αιμοπεταλίων είναι οι κύριοι λόγοι που προκαλούν οξεία στεφανιαία σύνδρομα, την στηθάγχη και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η αθηροσκληρωτική εξεργασία υπάρχει σε κάποιο βαθμό σε όλες τις ηλικίες και στα δύο φύλα, αλλά η έκτασή της διαφέρει σε κάθε άτομο και κατά ένα μέρος εξαρτάται από τους παράγοντες κινδύνου και τις τοπικές αιμοδυναμικές συνθήκες. Εάν η επηρεασμένη αρτηρία είναι μια από τις στεφανιαίες αρτηρίες, η εξασθενημένη παράδοση οξυγόνου στην καρδιά (ισχαιμική καρδιοπάθεια), μπορεί να προκαλέσει την στεφανιαία νόσο (Libby et al, 2005).

### **Μεσογειακή διατροφή και καρδιαγγειακή νόσος – ο καταλυτικός ρόλος της φλεγμονής**

Η φλεγμονή θεωρείται θεμελιώδης διαδικασία στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης και κατ' επέκταση των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Engler et al, 2006). Η πρώιμη συγκέντρωση μονοκυττάρων και Τ-λεμφοκυττάρων και η αλληλεπίδραση τους με το αγγειακό ενδοθήλιο οδηγούν στην αρτηριακή αλλοίωση και τραυματισμό. Τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα τα οποία με τη σειρά τους σηματοδοτούν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1, TNF-α κα). Τα μακροφάγα κύτταρα απορροφούν στην επιφάνεια τους μόρια οξειδωμένης LDL χοληστερόλης σχηματίζοντας έτσι αφρώδη κύτταρα, τα οποία μαζί με τα Τ-λεμφοκύτταρα αποτελούν τη λιπώδη λωρίδα που είναι το αρχικό στάδιο της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Τέλος, ο πολλαπλασιασμός των λείων μυικών κυττάρων μπορεί επίσης να ενισχύσει τη δημιουργία και ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας με την έκφραση των προφλεγμονωδών μορίων και μορίων προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων. Τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να καταστείλουν τις παραπάνω φλεγμονώδεις διαδικασίες εξασθενώντας την έκφραση μορίων προσκόλλησης αλλά και παρεμποδίζοντας τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων (Ebbeson et al, 2008). Παρόμοια ευεργετικά οφέλη στους δείκτες

φλεγμονής έχουν αποδοθεί και σε άλλα τρόφιμα όπως το ελαιόλαδο και το αλκοόλ (Fito et al, 2008; Chrysohoou et al, 2003; Panagiotakos et al, 2009). Μάλιστα, μέτρια κατανάλωση αλκοόλ έδειξε μείωση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης, της ιντερλευκίνης 6 (IL6) και του ινωδογόνου (Panagiotakos et al, 2009).

### **Μεσογειακή διατροφή και ενδοθηλιακή λειτουργία**

Το ενδοθήλιο παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου μέσω της απελευθέρωσης αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσταλτικών ουσιών. Επιπλέον, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν πολλούς μεταβολίτες που συμμετέχουν στη θρομβωτική διαδικασία, στην ινωδύλωση και στην προσκόλληση των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων και μορίων προσκόλλησης στο αγγειακό τοίχωμα, γεγονός τα οποία εμπλέκονται στην αθηροσκληρωτική διαδικασία. Υπάρχουν επιβεβαιωμένα δεδομένα τα οποία προτείνουν ότι ορισμένα θρεπτικά συστατικά, συμπεριλαμβανομένων και των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, μπορούν να διαμορφώσουν την αθηρογένεση επιδρώντας σε διαφορετικά συστατικά του αρτηριακού τοιχώματος. Τόσο το EPA όσο και το DHA έχει φανεί ότι ασκούν, πέρα από τις αντιθρομβωτικές και αντιφλεγμονώδεις (Heeal, 2008) δράσεις που ήδη αναλύθηκαν, και αγγειοχαλαρωτικές επιδράσεις σε απομονωμένα αιμοφόρα αγγεία. Η δράση των ω-3 λιπαρών οξέων σε αυτήν καθορίζεται από την αύξηση της παραγωγής νιτρικού οξέος, το οποίο είναι γνωστό για τις αγγειοχαλαρωτικές του ιδιότητες (Erkilla et al, 2004). Η απελευθέρωση νιτρικού οξέος επάγει μια πληθώρα φυσιολογικών αντιδράσεων όπως καθυστερημένη ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας και μειωμένη σύνθεση μορίων προσκόλλησης και αυξητικών παραγόντων που εμπλέκονται στην αθηροσκληρωτική εξεργασία που καταστέλλουν την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Επίσης τα ιχθυέλαια, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, προστατεύουν τα αγγεία από την απόπτωση των λείων μυικών κυττάρων (Perales et al, 2009). Τα διαιτητικά λίπη λοιπόν, όπως φαίνεται, εμπλέκονται όλο και περισσότερο στην αιτιολογία των καρδιαγγειακών παθήσεων καθώς αποκτούμε περισσότερη γνώση για την μεταβολική επίδραση των λιπαρών οξέων στους παράγοντες κινδύνου αυτών των παθήσεων.

Μελέτη που εξέτασε την πρόσληψη δυο ισοενεργειακών διατροφών με διαφορετική περιεκτικότητα σε λιπαρά οξέα έδειξε πως διατροφή υψηλής

περιεκτικότητας σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (όπως είναι η Μεσογειακή Διατροφή) βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με Μεταβολικό σύνδρομο (Perez-Martinez et al, 2009). Τέλος, τα αντιοξειδωτικά συστατικά του κρασιού βοηθούν την αγγειακή λειτουργία μέσω της αντισταμοπεταλιακής τους δράσης, τη μείωση της παραγωγής της ενδοθηλίνης και την αύξηση της έκφρασης του ενδοθηλιακού NO (Chrysohoou et al, 2003). Παρόμοια δράση φαίνεται να έχουν και οι αβενενθραμίδες πολυφαινόλες των σιτηρών (Nie et al, 2006).

### **Μεσογειακή διατροφή και Υπέρταση**

Η υψηλή αρτηριακή πίεση αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Ο ρόλος της διατροφής στην πρόληψη της υπέρτασης είναι ήδη τεκμηριωμένος, και όσον αφορά μια Μεσογειακού τύπου διατροφή, νέα δεδομένα συνηγορούν ότι συμβάλλει στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (Psaltopoulou et al, 2004; Panagiotakos et al, 2007). Εντυπωσιακό είναι ότι η Μεσογειακή διατροφή, σύμφωνα με αποτελέσματα της μελέτης CARDIO2000, οδηγεί σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης οξέος στεφανιαίου επεισοδίου ακόμα και σε υπερτασικά άτομα με μη ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση (Panagiotakos et al, 2004). Από τα συστατικά της Μεσογειακής διατροφής, τα λαχανικά, τα φρούτα και το ελαιόλαδο φαίνεται να ασκούν την κύρια προστατευτική δράση έναντι της υπέρτασης (Psaltopoulou et al, 2004) εξαιτίας της περιεκτικότητας της σε μέταλλα όπως κάλιο, μαγνήσιο και ασβέστιο. Η χαμηλή πρόσληψη κρέατος, η υψηλή πρόσληψη ψαριών, η μέτρια πρόσληψη γαλακτοκομικών και αλκοόλ συμβάλλουν επίσης στο ευεργετικό αποτέλεσμα της Μεσογειακής διατροφής στην αρτηριακή πίεση (Panagiotakos et al, 2006).

### **Μεσογειακή διατροφή και λιπιδαιμικό προφίλ**

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί ένα από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της αθηροσκλήρωσης. Σε πολλές μελέτες διαπιστώνεται ο αδιαμφισβήτητος ρόλος της υπολιπιδαιμικής θεραπείας τόσο στη πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη. Ενώ πολυάριθμες είναι και οι έρευνες που φανερώνουν υψηλή συσχέτιση της Μεσογειακής διαίτας με το υγιές λιπιδαιμικό προφίλ (Woollett et al, 1982), καθώς και με μείωση της οξείδωσης των λιπιδίων του αίματος (Kratz et al, 2002).

Στη Μεσογειακή διατροφή, η συνολική πρόσληψη λίπους φτάνει έως και το 40% της συνολικά προσλαμβανόμενης ενέργειας. Παρά το υψηλό ποσοστό λίπους, η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών είναι μικρότερη του 10% της συνολικής ενέργειας ενώ η πρόσληψη τρανς λιπαρών οξέων σχεδόν μηδαμινή. Επίσης η πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών και πολυακόρεστων λιπαρών είναι υψηλή. Η μελέτη των 7 χωρών (Aravanis et al, 1970) πρώτη ανέφερε τον προστατευτικό ρόλο της Μεσογειακής διατροφής έναντι της αθηροσκλήρωσης μέσω της μειωμένης πρόσληψης κορεσμένου λίπους. Έκτοτε διάφορες προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ κορεσμένων λιπαρών και εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (Liu et al, 1982) ενώ τα μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα φαίνεται να έχουν αντίθετη δράση (Mensink et al, 2008; Hu et al, 1997; Harper et al, 2005; Mozaffarian et al, 2009). Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα μειώνουν τη δραστηριότητα των υποδοχέων της LDL και αυξάνουν την παραγωγή LDL καθυστερώντας την εκκαθάριση των VLDL. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα δεν έχουν καμία επίδραση στην παραγωγή LDL αλλά αυξάνουν τη δραστηριότητα των υποδοχέων της LDL (Woolett et al, 1992; Connor et al, 1990). Ενώ τα μονοακόρεστα λιπαρά συμβάλλουν στην αύξηση της HDL και τη μείωση της ολικής και LDL χοληστερόλης (Mensink, 2003).

Τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, καθώς και με μείωση στη θνησιμότητα λόγω της ασθένειας (Panagiotakos et al, 2005). Τα μακράς αλύσου ω-3 λιπαρά οξέα εικοσαπενταενοϊκό (EPA) και δοκοσαεξαενοϊκό (DHA), τα οποία βρίσκονται κυρίως στα ψάρια και στα ιχθυέλαια, αυξάνουν την LDL χοληστερόλη αλλά μειώνουν τα τριγλυκερίδια, με την ολική χοληστερόλη να μην επηρεάζεται. Μελέτες πάνω στο λινολενικό οξύ, το οποίο βρίσκεται σε φυτικής προέλευσης προϊόντα (λιναρόσπορος, λινέλαιο, κ.α.) έδειξαν επίσης θετικές επιδράσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ, και μάλιστα σε κάποιες φάνηκε ότι έχει εξίσου σημαντική επίδραση στη μείωση της ολικής χοληστερόλης με το ελαϊκό οξύ (Bemelmans et al, 2002). Τέλος, τα trans λιπαρά οξέα, που περιέχονται κυρίως σε υδρογονωμένα φυτικά έλαια, στο λίπος του γάλακτος και του μοσχαριού, προκαλούν παρόμοιες επιδράσεις με τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, και σχετίζονται με τον αυξημένο καταβολισμό της απολιποπρωτεΐνης AI και τη μείωση του καταβολισμού της απολιποπρωτεΐνης β-100 (Matthan et al, 2004; Bergeron et al,



1995), καταλήγοντας με αυτό τον τρόπο σε μείωση της HDL και αύξηση της LDL. Τα λαχανικά επίσης, που αποτελούν καλή πηγή διαιτητικών ινών, έχει φανεί ότι μειώνουν την ολική χοληστερόλη του πλάσματος, όπως επίσης και τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (Panagiotakos et al, 2003).

### **Περιορισμοί**

Η παρούσα μετα-ανάλυση, έχει διάφορους περιορισμούς. Αναζητήθηκαν μόνο επιδημιολογικές μελέτες και όχι κλινικές δοκιμές. Στην προσπάθεια να εξηγηθεί η ετερογένεια των αποτελεσμάτων λήφθηκαν υπόψη μόνο το έτος δημοσίευσης, και η χώρα προέλευσης των συμμετεχόντων, ενώ θα μπορούσαν να είχαν αναζητηθεί και άλλα στοιχεία όπως οι παράγοντες που ελήφθησαν υπόψη, τα δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν, τα επιμέρους καταληκτικά σημεία έκφρασης της καρδιαγγειακής νόσου, κα. Τα σκορ (διατροφικοί δείκτες) που χρησιμοποιήθηκαν ήταν διαφορετικά και δύσκολα μπορούν να ομογενοποιηθούν, παρόλα αυτά εκφράζουν όλα το ίδιο διατροφικό πρότυπο, και συνεπώς το κεντρικό μήνυμα είναι ισχυρό.

### **Συμπεράσματα**

Η μεσογειακή δίαιτα πρέπει να ενταχθεί σε στρατηγικές πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων, μια και η υιοθέτησή της είναι εύκολη, μη δαπανηρή για τα άτομα αλλά και τους κρατικούς μηχανισμούς υγείας και έχει πλέον αποδειχθεί ότι μειώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

## 6. ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Agnoli C, Krogh V, Grioni S, Sieri S, Palli D, Masala G, Sacerdote C, Vineis P, Tumino R, Frasca G, Pala V, Berrino F, Chiodini P, Mattiello A, Panico S. A priori-defined dietary patterns are associated with reduced risk of stroke in a large Italian cohort. *J Nutr.* 2011; 141(8):1552-1558.

Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97(3):505-516.

Atkins JL, Whincup PH, Morris RW, Lennon LT, Papacosta O, Wannamethee SG. High diet quality is associated with a lower risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in older men. *J Nutr.* 2014; 144(5):673-680.

Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I, Obrador B. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutr.* 2006; 9(1A):132-146.

Benetou V, Trichopoulou A, Orfanos P, Naska A, Lagiou P, Boffetta P, Trichopoulos D. Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *Br J Cancer.* 2008; 99:191–195.

Buckland G, Agudo A, Luján L, Jakszyn P, Bueno-de-Mesquita HB, Palli D, Boeing H, Carneiro F, Krogh V, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Nesi G, Manjer J, Regnér S, Johansson I, Stenling R, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quirós JR, Allen NE, Key TJ, Bingham S, Kaaks R, Overvad K, Jensen M, Olsen A, Tjønneland A, Peeters PHM, Numans ME, Ocké MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Lund E, Couto E, Boffeta P, Jenab M, Riboli E, Romaguera D, Mouw T, González CA. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91:381–390.

Buckland G, Agudo A, Travier N, Huerta JM, Cirera L, Tormo MJ, Navarro C, Moreno-Iribas C, Ardanaz E, Barricarte A, Etxeberria J, Marin P, Chirlaque MD, Redondo ML,

Larrañaga N, Amiano P, Dorronsoro M, Arriola L, Basterretxea M, Sanchez MJ, Molina E, González CA. Adherence to the Mediterranean diet reduces mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Br J Nutr.* 2011; 106(10):1581-1591.

Buckland G, González CA, Agudo A, Vilardell M, Berenguer A, Amiano P, Ardanaz E, Arriola L, Barricarte A, Basterretxea M, Chirlaque MD, Cirera L, Dorronsoro M, Egües N, Huerta JM, Larrañaga N, Marin P, Martínez C, Molina E, Navarro C, Quirós JR, Rodríguez L, Sanchez MJ, Tormo MJ, Moreno-Iribas C. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2009; 170:1518–1529.

Buckland G, Mayen AL, Agudo A, Travier N, Navarro C, Huerta JM, Chirlaque MD, Barricarte A, Ardanaz E, Moreno-Iribas C, Marin P, Quirós JR, Redondo ML, Amiano P, Dorronsoro M, Arriola L, Molina E, Sanchez MJ, Gonzalez CA. Olive oil intake and mortality within the Spanish population (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr.* 2012; 96(1):142-149.

Buckland G, Travier N, Barricarte A, Ardanaz E, Moreno-Iribas C, Sánchez MJ, Molina-Montes E, Chirlaque MD, Huerta JM, Navarro C, Redondo ML, Amiano P, Dorronsoro M, Larrañaga N, Gonzalez CA. Olive oil intake and CHD in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Spanish cohort. *Br J Nutr.* 2012; 108(11):2075-2082.

Covas MI, Konstantinidou V, Fito M. Olive oil and cardiovascular health. *Cardiovasc Pharmacol.* 2009; 54(6):477-482.

Dilis V, Katsoulis M, Lagiou P, Trichopoulos D, Naska A, Trichopoulou A. Mediterranean diet and CHD: the Greek European Prospective Investigation into cancer and nutrition cohort. *Br J Nutr.* 2012; 108(4):699-709.

Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997; 315(7109):629-634.

Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R, Campanian Postprandial Hyperglycemia Study G. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2004; 110(2):214-219.

Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2015; 5(8):e008222.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368(14):1279-1290.

Etgen T, Sander D, Bickel H, Förstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108(44):743-750.

Feàrt C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, Scarmeas N, Barberger-Gateau P. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*. 2009; 302:638-648.

Fung TT, Hu FB, McCullough ML, Newby PK, Willett WC, Holmes MD. Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women. *J Nutr*. 2006; 136:466-472.

Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation*. 2009; 119:1093-1100.

Gao X, Chen H, Fung TT, Logroscino G, Schwarzschild MA, Hu FB, Ascherio A. Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86:1486-1494.

Gardener H, Wright CB, Gu Y, Demmer RT, Boden-Albala B, Elkind MS, Sacco RL, Scarmeas N. Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial

infarction, and vascular death: the Northern Manhattan Study. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(6):1458-1464.

Gay HC, Rao SG, Vaccarino V, Ali MK. Effects of Different Dietary Interventions on Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension.* 2016; 67(4):733-739.

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003; 327(7414):557-560.

Hoevenaer-Blom MP, Nooyens AC, Kromhout D, Spijkerman AM, Beulens JW, van der Schouw YT, Bueno-de-Mesquita B, Verschuren WM. Mediterranean style diet and 12-year incidence of cardiovascular diseases: the EPIC-NL cohort study. *PLoS One.* 2012; 7(9):e45458.

Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Willett WC. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1997; 337(21):1491-1499.

Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, Yu X. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2015; 69(11):1200-1208.

Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Balter K, Fraser GE, Goldbourt U, Hallmans G, Knekt P, Liu S, Pietinen P, Spiegelman D, Stevens J, Virtamo J, Willett WC, Ascherio A. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(5):1425-1432.

Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(11):1299-1313.

Knoops KTB, de Groot LCPGM, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: The HALE Project. *JAMA.* 2004; 292:1433-1439.

Kontogianni MD, Panagiotakos DB. Dietary patterns and stroke: a systematic review and re-meta-analysis. *Maturitas*. 2014; 79(1):41-47.

Kouris-Blazos A, Gnardellis C, Wahlqvist ML, Trichopoulos D, Lukito W, Trichopoulou A. Are the advantages of the Mediterranean diet transferable to other populations? A cohort study in Melbourne, Australia. *Br J Nutr*. 1999; 82:57-61.

Kourlaba G, Panagiotakos DB. Dietary quality indices and human health: a review. *Maturitas*. 2009; 62:1–8.

Lagiou P, Trichopoulos D, Sandin S, Lagiou A, Mucci L, Wolk A, Elisabete E, Adami HO. Mediterranean dietary pattern and mortality among young women: a cohort study in Sweden. *Br J Nutr*. 2006; 96:384–392.

Lasheras C, Fernandez S, Patterson AM. Mediterranean diet and age with respect to overall survival in institutionalized, nonsmoking elderly people. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71:987–992.

Levitan EB, Lewis CE, Tinker LF, Eaton CB, Ahmed A, Manson JE, Snetelaar LG, Martin LW, Trevisan M, Howard BV, Shikany JM. Mediterranean and DASH diet scores and mortality in women with heart failure: The Women's Health Initiative. *Circ Heart Fail*. 2013; 6(6):1116-1123.

Martínez-González MA, Bes-Rastrollo M, Serra-Majem L, Lairon D, Estruch R, Trichopoulou A. Mediterranean food pattern and the primary prevention of chronic disease: recent developments. *Nutr Rev*. 2009; 67:S111–116.

Martínez-González MA, Dominguez LJ, Delgado-Rodríguez M. Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: a meta-analysis of case-control, cohort and intervention studies. *Br J Nutr*. 2014; 112(2):248-259.

Martínez-González MA, García-López M, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Martinez-Lapiscina EH, Delgado-Rodríguez M, Vazquez Z, Benito S, Beunza JJ. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: a Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21(4):237-244.

Martínez-González MA, Guillen-Grima F, De Irala J, Ruiz-Canela M, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, Lopez Del Burgo C, Toledo E, Carlos S, Sanchez-Villegas A. The Mediterranean diet is associated with a reduction in premature mortality among middle-aged adults. *J Nutr.* 2012; 142(9):1672-1678.

Mead A, Atkinson G, Albin D, Alphey D, Baic S, Boyd O, Cadigan L, Clutton L, Craig L, Flanagan C, Greene P, Griffiths E, Lee NJ, Li M, McKechnie L, Ottaway J, Paterson K, Perrin L, Rigby P, Stone D, Vine R, Whitehead J, Wray L, Hooper L; UK Heart Health Group; Thoracic Dietitians Interest Group (Specialist group of the British Dietetic Association). Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease – evidence from systematic reviews of randomized controlled trials (second update, January 2006). *J Hum Nutr Diet.* 2006; 19(6):401-419.

Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 2009; 169(7):659-669.

Misirli G, Benetou V, Lagiou P, Bamia C, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Relation of the traditional Mediterranean diet to cerebrovascular disease in a Mediterranean population. *Am J Epidemiol.* 2012; 176(12):1185-1192.

Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaud AC, Reedy J, Subar AF, Wirfält E, Flood A, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: Results From the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med.* 2007; 167:2461–2468.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009; 339:b2535.

Ndanuko RN, Tapsell LC, Charlton KE, Neale EP, Batterham MJ. Dietary Patterns and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* 2016; 7(1):76-89.

Nissensohn M, Román-Viñas B, Sánchez-Villegas A, Piscopo S, Serra-Majem L. The Effect of the Mediterranean Diet on Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Educ Behav*. 2016; 48(1):42-53.e1.

Nordmann A. [Mediterranean or low-fat diets to reduce cardiovascular risk?] *Praxis (Bern 1994)*. 2011; 100(21):1283-1288.

Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, Briel M. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med*. 2011; 124(9):841-851.e2.

Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas I, Pitaraki E, Georgiopoulos GA, Ntertimani M, Christou A, Stefanadis C; ATTICA Study group. Exploring the path of Mediterranean diet on 10-year incidence of cardiovascular disease: the ATTICA study (2002-2012). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25(3):327-335.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas I, Stefanadis C; ATTICA Study group. Five-year incidence of cardio-vascular disease and its predictors in Greece: the ATTICA study. *Vasc Med*. 2008; 13:113-121

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

Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kostis R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013; 74(4):580-591.

Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, Stranges S. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (8):CD009825.

Sanchez-Tainta A, Estruch R, Bullo M, Corella D, Gómez-Gracia E, Fiol M, Algorta J, Covas MI, Lapetra J, Zazpe I, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E, Martínez-González MA; PREDIMED group. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence



of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3204 high-risk patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008; 15:589–593.

Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2009; 66:216–225.

Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2006; 59:912–921.

Schwingshackl L, Christoph M, Hoffmann G. Effects of Olive Oil on Markers of Inflammation and Endothelial Function-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015; 7(9):7651-7675.

Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutri Metabol Cardiovasc Dis.* 2014; 24(9):929-939.

Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease: synopsis of the evidence available from systematic reviews and meta-analyses. *Nutr.* 2012; 4(12):1989-2007.

Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis.* 2014; 13:154.

Schwingshackl L, Strasser B. High-MUFA diets reduce fasting glucose in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab.* 2012; 60(1):33-34.

Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab.* 2011; 59(2–4):176-186.

Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on glycaemic control in patients with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab.* 2011; 58(4):290-296.

Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet. *Nutr Rev.* 2006; 64(2 Pt 2):S27-47.

Sjögren P, Becker W, Warensjö E, Olsson E, Byberg L, Gustafsson IB, Karlström B, Cederholm T. Mediterranean and carbohydrate-restricted diets and mortality among elderly men: a cohort study in Sweden. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(4):967-974.

Sofi F. The Mediterranean diet revisited: evidence of its effectiveness grows. *Curr Opin Cardiol.* 2009; 24:442–446.

Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(5):1189-96.

Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 2008; 337:a1344.

Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr.* 2014; 17(12):2769-2782.

Tognon G, Nilsson LM, Lissner L, Johansson I, Hallmans G, Lindahl B, Winkvist A. The Mediterranean diet score and mortality are inversely associated in adults living in the subarctic region. *J Nutr.* 2012; 142(8):1547-53.

Tognon G, Rothenberg E, Eiben G, Sundh V, Winkvist A, Lissner L. Does the Mediterranean diet predict longevity in the elderly? A Swedish perspective. *Age (Dordr).* 2011; 33(3):439-450.

Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D: Anatomy of health effects of Mediterranean diet: greek EPIC prospective cohort study. *BMJ.* 2009; 338:b2337.

Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D: Adherence to a Mediterranean diet and survival in a greek population. *N Engl J Med.* 2003; 348(26):2599-2608.

Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, Vassilakou T, Lipworth L, Trichopoulos D. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ.* 1995; 311:1457–1460.

Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocke MC, Peeters PH, van der Schouw YT, Boeing H, Hoffmann K, Boffetta P, Nagel G, Masala G, Krogh V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bamia C, Naska A, Benetou V, Ferrari P, Slimani N, Pera G, Martinez-Garcia C, Navarro C, Rodriguez-Barranco M, Dorransoro M, Spencer EA, Key TJ, Bingham S, Khaw KT, Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Berglund G, Wirfalt E, Hallmans G, Johansson I, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Hundborg HH, Riboli E, Trichopoulos D. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ*. 2005; 330(7498):991.

Williams MT, Hord NG. The role of dietary factors in cancer prevention: beyond fruits and vegetables. *Nutr Clin Pract*. 2005; 20(4):451-459.

# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Παρακάτω παρουσιάζονται οι μελέτες που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση. Αναφέρεται ο τίτλος, καθώς και η αντίστοιχη περίληψη.

## 1. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease.

Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS.

**BACKGROUND:** Although a wealth of literature links dietary factors and coronary heart disease (CHD), the strength of the evidence supporting valid associations has not been evaluated systematically in a single investigation.

**METHODS:** We conducted a systematic search of MEDLINE for prospective cohort studies or randomized trials investigating dietary exposures in relation to CHD. We used the Bradford Hill guidelines to derive a causation score based on 4 criteria (strength, consistency, temporality, and coherence) for each dietary exposure in cohort studies and examined for consistency with the findings of randomized trials.

**RESULTS:** Strong evidence supports valid associations (4 criteria satisfied) of protective factors, including intake of vegetables, nuts, and "Mediterranean" and high-quality dietary patterns with CHD, and associations of harmful factors, including intake of trans-fatty acids and foods with a high glycemic index or load. Among studies of higher methodologic quality, there was also strong evidence for monounsaturated fatty acids and "prudent" and "western" dietary patterns. Moderate evidence (3 criteria) of associations exists for intake of fish, marine omega-3 fatty acids, folate, whole grains, dietary vitamins E and C, beta carotene, alcohol, fruit, and fiber. Insufficient evidence (< or =2 criteria) of association is present for intake of supplementary vitamin E and ascorbic acid (vitamin C); saturated and polyunsaturated fatty acids; total fat; alpha-linolenic acid; meat; eggs; and milk. Among the dietary exposures with strong evidence of causation from cohort studies, only a Mediterranean dietary pattern is related to CHD in randomized trials.

**CONCLUSIONS:** The evidence supports a valid association of a limited number of dietary factors and dietary patterns with CHD. Future evaluation of dietary patterns, including their nutrient and food components, in cohort studies and randomized trials is recommended.

## **2. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population**

Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. *N Engl J Med.* 2003; 348:2599-2608.

**BACKGROUND:** Adherence to a Mediterranean diet may improve longevity, but relevant data are limited.

**METHODS:** We conducted a population-based, prospective investigation involving 22,043 adults in Greece who completed an extensive, validated, food-frequency questionnaire at base line. Adherence to the traditional Mediterranean diet was assessed by a 10-point Mediterranean-diet scale that incorporated the salient characteristics of this diet (range of scores, 0 to 9, with higher scores indicating greater adherence). We used proportional-hazards regression to assess the relation between adherence to the Mediterranean diet and total mortality, as well as mortality due to coronary heart disease and mortality due to cancer, with adjustment for age, sex, body-mass index, physical-activity level, and other potential confounders.

**RESULTS:** During a median of 44 months of follow-up, there were 275 deaths. A higher degree of adherence to the Mediterranean diet was associated with a reduction in total mortality (adjusted hazard ratio for death associated with a two-point increment in the Mediterranean-diet score, 0.75 [95 percent confidence interval, 0.64 to 0.87]). An inverse association with greater adherence to this diet was evident for both death due to coronary heart disease (adjusted hazard ratio, 0.67 [95 percent confidence interval, 0.47 to 0.94]) and death due to cancer (adjusted hazard ratio, 0.76 [95 percent confidence interval, 0.59 to 0.98]). Associations between individual food groups contributing to the Mediterranean-diet score and total mortality were generally not significant.

### **3. Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death: the Northern Manhattan Study.**

Gardener H, Wright CB, Gu Y, Demmer RT, Boden-Albala B, Elkind MS, Sacco RL, Scarmeas N.

**BACKGROUND:** A dietary pattern common in regions near the Mediterranean appears to reduce risk of all-cause mortality and ischemic heart disease. Data on blacks and Hispanics in the United States are lacking, and to our knowledge only one study has examined a Mediterranean-style diet (MeDi) in relation to stroke.

**OBJECTIVE:** In this study, we examined an MeDi in relation to vascular events.

**DESIGN:** The Northern Manhattan Study is a population-based cohort to determine stroke incidence and risk factors (mean  $\pm$  SD age of participants: 69  $\pm$  10 y; 64% women; 55% Hispanic, 21% white, and 24% black). Diet was assessed at baseline by using a food-frequency questionnaire in 2568 participants. A higher score on a 0-9 scale represented increased adherence to an MeDi. The relation between the MeDi score and risk of ischemic stroke, myocardial infarction (MI), and vascular death was assessed with Cox models, with control for sociodemographic and vascular risk factors.

**RESULTS:** The MeDi-score distribution was as follows: 0-2 (14%), 3 (17%), 4 (22%), 5 (22%), and 6-9 (25%). Over a mean follow-up of 9 y, 518 vascular events accrued (171 ischemic strokes, 133 MIs, and 314 vascular deaths). The MeDi score was inversely associated with risk of the composite outcome of ischemic stroke, MI, or vascular death (P-trend = 0.04) and with vascular death specifically (P-trend = 0.02). Moderate and high MeDi scores were marginally associated with decreased risk of MI. There was no association with ischemic stroke.

**CONCLUSIONS:** Higher consumption of an MeDi was associated with decreased risk of vascular events. Results support the role of a diet rich in fruit, vegetables, whole grains, fish, and olive oil in the promotion of ideal cardiovascular health.

#### 4. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: a Spanish cohort

Martínez-González MA, García-López M, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Martínez-Lapiscina EH, Delgado-Rodríguez M, Vazquez Z, Benito S, Beunza JJ.

**BACKGROUND AND AIM:** The Mediterranean diet is considered a model for healthy eating. However, prospective evidence in Mediterranean countries evaluating the relationship between this dietary pattern and non-fatal cardiovascular events is scarce. The aim of the present study was to evaluate the association between the adherence to the Mediterranean diet and the incidence of fatal and non-fatal cardiovascular events among initially healthy middle-aged adults from the Mediterranean area.

**METHODS AND RESULTS:** We followed-up 13,609 participants (60 percent women, mean age: 38 years) initially free of cardiovascular disease (CVD) during 4.9 years. Participants were part of a prospective cohort study of university graduates from all regions of Spain. Baseline diet was assessed using a validated 136-item food-frequency questionnaire. A 9-point score was used to appraise adherence to the Mediterranean diet. Incident clinical events were confirmed by a review of medical records. We observed 100 incident cases of CVD. In multivariate analyses, participants with the highest adherence to the Mediterranean diet (score>6) exhibited a lower cardiovascular risk (hazard ratio=0.41, 95% confidence interval [CI]: 0.18-0.95) compared to those with the lowest score (<3). For each 2-point increment in the score, the adjusted hazard ratios were 0.80 (95% CI: 0.62-1.02) for total CVD and 0.74 (0.55-0.99) for coronary heart disease.

**CONCLUSIONS:** There is an inverse association between adherence to the Mediterranean diet and the incidence of fatal and non-fatal CVD in initially healthy middle-aged adults. Copyright © 2009

- Η παραπάνω μελέτη προσμετρήθηκε στη μετα-ανάλυση σαν δύο μελέτες, διότι δόθηκαν δύο συνοπτικοί εκτιμητές για δύο διαφορετικές περιόδους και όχι ένας γενικός συνοπτικός εκτιμητής.

## 5. Relation of the Traditional Mediterranean Diet to Cerebrovascular Disease in a Mediterranean Population

Misirli G, Benetou V, Lagiou P, Bamia C, Trichopoulos D, Trichopoulou A.

**ABBREVIATIONS:** CBVD, cerebrovascular disease; EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; ICD-10, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, Tenth Revision.

**ABSTRACT:** The authors aimed to evaluate the association of the traditional Mediterranean diet and major food groups with incidence of and mortality from cerebrovascular disease (CBVD) in a Mediterranean population. The study population was a cohort of 23,601 participants from the Greek segment of the EPIC Study (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) who were free of cardiovascular diseases and cancer at baseline (1994–1999). Diet was assessed by means of a validated food frequency questionnaire. A 10-point scale integrating key Mediterranean diet characteristics was used to assess the participants' degree of adherence to this diet. During a median follow-up period of 10.6 years (1994–2009), 395 confirmed incident cases and 196 deaths from CBVD were recorded. Using Cox proportional hazards regression and adjusting for potential confounders, increased adherence to the Mediterranean diet, as measured by 2-point increments in score, was inversely associated with CBVD incidence (adjusted hazard ratio = 0.85, 95% confidence interval: 0.74, 0.96) and mortality (adjusted hazard ratio = 0.88, 95% CI: 0.73, 1.06). These inverse trends were mostly evident among women and with respect to ischemic rather than hemorrhagic CBVD and were largely driven by consumption of vegetables, legumes, and olive oil. These data provide support for an inverse association of adherence to the Mediterranean diet with CBVD incidence and mortality.

## 6. Mediterranean and carbohydrate-restricted diets and mortality among elderly men: a cohort study in Sweden.

Sjögren P, Becker W, Warensjö E, Olsson E, Byberg L, Gustafsson IB, Karlström B, Cederholm T.

**BACKGROUND:** Comparative studies on dietary patterns and long-term mortality are sparse.



**OBJECTIVE:** The objective was to examine the relations between 10-y mortality and adherence to the World Health Organization dietary guidelines [Healthy Diet Indicator (HDI)], a Mediterranean-like diet, and a carbohydrate-restricted (CR) diet in elderly Swedish men.

**DESIGN:** Dietary habits were determined by 7-d dietary records in a population-based longitudinal study of 924 Swedish men (age:  $71 \pm 1$  y). The HDI score (-1 to 8 points), the Mediterranean Diet Score (MDS; 0-8 points), and the CR score (2-20 points) were calculated for each participant. Nonadequate reporters of energy intake were identified ( $n = 413$ ). Mortality was registered during a median follow-up of 10.2 y. Cox proportional hazards regression, with multivariable adjustments, was used to determine the effects of adherence to each dietary pattern.

**RESULTS:** Two hundred fifteen and 88 subjects died of all-cause and cardiovascular disease, respectively. In all individuals, risk relations to mortality for each SD increment in the scores were observed for only MDS, with an adjusted hazard ratio (HR) of 0.83 (95% CI: 0.70, 0.99). Among adequate dietary reporters ( $n = 511$ ), adjusted HRs for each SD increment in scores were enhanced for MDS (ie, 0.71; 95% CI: 0.55, 0.92) for all-cause mortality and 0.63 (95% CI: 0.42, 0.96) for cardiovascular mortality. Corresponding HRs for CR diet score were 1.19 (95% CI: 0.97, 1.45) for all-cause mortality and 1.44 (95% CI: 1.03, 2.02) for cardiovascular mortality.

**CONCLUSION:** Adherence to a Mediterranean-like dietary pattern reduced mortality, whereas adherence to a CR dietary pattern appeared to increase mortality in elderly Swedish men, especially when only adequate dietary reporters were considered.

## **7. A priori-defined dietary patterns are associated with reduced risk of stroke in a large Italian cohort.**

[Agnoli C](#), [Krogh V](#), [Grioni S](#), [Sieri S](#), [Palli D](#), [Masala G](#), [Sacerdote C](#), [Vineis P](#), [Tumino R](#), [Frasca G](#), [Pala V](#), [Berrino E](#), [Chiodini P](#), [Mattiello A](#), [Panico S](#).

**ABSTRACT:** Stroke is a major cause of death. Several foods and nutrients have been linked to stroke, but their effects may be best investigated considering the entire diet. In the present EPICOR study, we investigated the association between stroke and adherence to 4 a priori-defined dietary patterns: Healthy Eating Index

2005 (HEI-2005), Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), Greek Mediterranean Index, and Italian Mediterranean Index. We followed 40,681 volunteers and estimated the HR and 95%CI for stroke according to dietary pattern by using multivariate Cox models with adjustment for risk factors. During a mean follow-up of 7.9 y, 178 stroke cases were diagnosed (100 ischemic, 47 hemorrhagic). Scores of 3 dietary patterns (not HEI) were inversely associated with risk of all types of stroke, with the strongest association for the Italian Index [HR = 0.47 (95%CI = 0.30-0.75); third vs. first tertile]. All patterns were significantly inversely associated with ischemic stroke except the Greek Index, with the strongest association for the Italian Index [HR = 0.37 (95%CI = 0.19-0.70); third vs. first tertile]. Only the Italian Index tended to be inversely associated with hemorrhagic stroke [HR = 0.51 (95%CI = 0.22-1.20); P = 0.07]. These epidemiological findings suggest that adherence to any one dietary pattern investigated would protect against at least one type of stroke. For our Italian population, a diet with a high score on the Italian Index was associated with the greatest risk reduction, probably because it was conceived to capture healthy eating in the context of foods typically available in Italy.

Η παραπάνω μελέτη προσμετρήθηκε στην μετα-ανάλυση σαν δύο μελέτες, διότι δόθηκαν δύο συνοπτικοί εκτιμητές, με τη χρήση δύο διαφορετικών δεικτών Μεσογειακής Διατροφής.

#### **8. Adherence to the Mediterranean diet reduces mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain).**

Buckland G, Agudo A, Travier N, Huerta JM, Cirera L, Tormo MJ, Navarro C, Moreno-Iribas C, Ardanaz E, Barricarte A, Etxeberria J, Marin P, Chirlaque MD, Redondo ML, Larrañaga N, Amiano P, Dorronsoro M, Arriola L, Basterretxea M, Sanchez MJ, Molina E, González CA.

**ABSTRACT:** Epidemiological studies show that adherence to a Mediterranean diet (MD) increases longevity; however, few studies are restricted to Mediterranean populations or explore the effect of a MD pattern that directly incorporates olive oil. Therefore the relationship between adherence to the MD and mortality was studied within the the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). The EPIC-Spain analysis included

40 622 participants (37.7 % males) aged 29-69 years who were recruited from five Spanish regions in 1992-1996. During a mean follow-up of 13.4 years, 1855 deaths were documented: 913 from cancer, 399 from CVD, 425 from other causes and 118 from unknown causes of death. Risk of all-cause and cause-specific mortality was assessed according to the level of adherence to a relative MD (rMED) score, measured using an 18-unit scale incorporating nine selected dietary components. A high compared with a low rMED score was associated with a significant reduction in mortality from all causes (hazard ratio (HR) 0.79; 95 % CI 0.69, 0.91), from CVD (HR 0.66; 95 % CI 0.49, 0.89), but not from overall cancer (HR 0.92; 95 % CI 0.75, 1.12). A 2-unit increase in rMED score was associated with a 6 % ( $P < 0.001$ ) decreased risk of all-cause mortality. A high olive oil intake and moderate alcohol consumption contributed most to this association. In this Spanish cohort, following an olive oil-rich MD was related to a significant reduction in all-cause mortality, and reduced the risk of mortality from CVD. These results support the important role that the MD pattern has on reducing mortality in Mediterranean countries.

## **9. The Mediterranean diet score and mortality are inversely associated in adults living in the subarctic region.**

Tognon G, Nilsson LM, Lissner L, Johansson I, Hallmans G, Lindahl B, Winkvist A.

**ABSTRACT:** The Mediterranean diet has been widely promoted and may be associated with chronic disease prevention and a better overall health status. The aim of this study was to evaluate whether the Mediterranean diet score inversely predicted total or cause-specific mortality in a prospective population study in Northern Sweden (Västerbotten Intervention Program). The analyses were performed in 77,151 participants (whose diet was measured by means of a validated FFQ) by Cox proportional hazard models adjusted for several potential confounders. The Mediterranean diet score was inversely associated with all-cause mortality in men [HR = 0.96 (95% CI = 0.93, 0.99)] and women [HR = 0.95 (95% CI = 0.91, 0.99)], although not in obese men. In men, but not in women, the score was inversely associated with total cancer mortality [HR = 0.92 (95% CI = 0.87, 0.98)], particularly for pancreas cancer [HR = 0.82 (95% CI = 0.68, 0.99)]. Cardiovascular mortality was inversely associated with diet only in women [HR = 0.90 (95% CI = 0.82, 0.99)].

Except for alcohol [HR = 0.83 (95% CI = 0.76, 0.90)] and fruit intake [HR = 0.90 (95% CI = 0.83, 0.98)], no food item of the Mediterranean diet score independently predicted mortality. Higher scores were associated with increasing age, education, and physical activity. Moreover, healthful dietary and lifestyle-related factors additively decreased the mortality likelihood. Even in a subarctic region, increasing Mediterranean diet scores were associated with a longer life, although the protective effect of diet was of small magnitude compared with other healthful dietary and lifestyle-related factors examined.

- Η παραπάνω μελέτη προσμετρήθηκε στην μετα-ανάλυση σαν δύο μελέτες, διότι δόθηκαν ένας συνοπτικός εκτιμητής για τους άντρες και ένας συνοπτικός εκτιμητής για τις γυναίκες και όχι ένας γενικός εκτιμητής.

#### **10. Mediterranean style diet and 12-year incidence of cardiovascular diseases: the EPIC-NL cohort study.**

Hoevenaar-Blom MP, Nooyens AC, Kromhout D, Spijkerman AM, Beulens JW, van der Schouw YT, Bueno-de-Mesquita B, Verschuren WM.

**BACKGROUND:** A recent meta-analysis showed that a Mediterranean style diet may protect against cardiovascular diseases (CVD). Studies on disease-specific associations are limited. We evaluated the Mediterranean Diet Score (MDS) in relation to incidence of total and specific CVDs.

**METHODS:** The EPIC-NL Study is a cohort of 40,011 men and women aged 20-70 years, examined between 1993 and 1997, with 10-15 years of follow-up. Diet was assessed with a validated food frequency questionnaire and the MDS was based on the daily intakes of vegetables, fruits, legumes and nuts, grains, fish, fatty acids, meat, dairy, and alcohol. Cardiovascular morbidity and mortality were ascertained through linkage with national registries. Cox proportional hazards models were used to estimate hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CI) adjusted for age, sex, cohort, smoking, physical activity, total energy intake, and educational level.

**RESULTS:** In 34,708 participants free of CVD at baseline, 4881 CVD events occurred, and 487 persons died from CVD. A two unit increment in MDS (range 0-9) was

inversely associated with fatal CVD (HR: 0.78; 95%CI: 0.69-0.88), total CVD (HR: 0.95 (0.91-0.98)), myocardial infarction (HR: 0.86 (0.79-0.93)), stroke (HR: 0.88 (0.78-1.00)), and pulmonary embolism (HR: 0.74 (0.59-0.92)). The MDS was not related to incident angina pectoris, transient ischemic attack and peripheral arterial disease.

**CONCLUSION:** Better adherence to a Mediterranean style diet was more strongly associated with fatal CVD than with total CVD. Disease specific associations were strongest for incident myocardial infarction, stroke and pulmonary embolism.

### **11. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project.**

Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA.

**CONTEXT:** Dietary patterns and lifestyle factors are associated with mortality from all causes, coronary heart disease, cardiovascular diseases, and cancer, but few studies have investigated these factors in combination.

**OBJECTIVE:** To investigate the single and combined effect of Mediterranean diet, being physically active, moderate alcohol use, and nonsmoking on all-cause and cause-specific mortality in European elderly individuals.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS:** The Healthy Ageing: a Longitudinal study in Europe (HALE) population, comprising individuals enrolled in the Survey in Europe on Nutrition and the Elderly: a Concerned Action (SENECA) and the Finland, Italy, the Netherlands, Elderly (FINE) studies, includes 1507 apparently healthy men and 832 women, aged 70 to 90 years in 11 European countries. This cohort study was conducted between 1988 and 2000.

**MAIN OUTCOME MEASURES:** Ten-year mortality from all causes, coronary heart disease, cardiovascular diseases, and cancer.

**RESULTS:** During follow-up, 935 participants died: 371 from cardiovascular diseases, 233 from cancer, and 145 from other causes; for 186, the cause of death was unknown. Adhering to a Mediterranean diet (hazard ratio [HR], 0.77; 95% confidence interval [CI], 0.68-0.88), moderate alcohol use (HR, 0.78; 95% CI, 0.67-0.91), physical activity (HR, 0.63; 95% CI, 0.55-0.72), and nonsmoking (HR, 0.65; 95% CI, 0.57-0.75)

were associated with a lower risk of all-cause mortality (HRs controlled for age, sex, years of education, body mass index, study, and other factors). Similar results were observed for mortality from coronary heart disease, cardiovascular diseases, and cancer. The combination of 4 low risk factors lowered the all-cause mortality rate to 0.35 (95% CI, 0.28-0.44). In total, lack of adherence to this low-risk pattern was associated with a population attributable risk of 60% of all deaths, 64% of deaths from coronary heart disease, 61% from cardiovascular diseases and 60% from cancer.

**CONCLUSION:** Among individuals aged 70 to 90 years, adherence to a Mediterranean diet and healthful lifestyle is associated with a more than 50% lower rate of all-causes and cause-specific mortality.

## **12. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study.**

Buckland G, González CA, Agudo A, Vilardell M, Berenguer A, Amiano P, Ardanaz E, Arriola L, Barricarte A, Basterretxea M, Chirlaque MD, Cirera L, Dorronsoro M, Egües N, Huerta JM, Larrañaga N, Marin P, Martínez C, Molina E, Navarro C, Quirós JR, Rodríguez L, Sanchez MJ, Tormo MJ, Moreno-Iribas C.

**ABSTRACT:** No known cohort study has investigated whether the Mediterranean diet can reduce incident coronary heart disease (CHD) events in a Mediterranean population. This study examined the relation between Mediterranean diet adherence and risk of incident CHD events in the 5 Spanish centers of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Analysis included 41,078 participants aged 29-69 years, recruited in 1992-1996 and followed up until December 2004 (mean follow-up:10.4 years). Confirmed incident fatal and nonfatal CHD events were analyzed according to Mediterranean diet adherence, measured by using an 18-unit relative Mediterranean diet score. A total of 609 participants (79% male) had a fatal or nonfatal confirmed acute myocardial infarction (n = 468) or unstable angina requiring revascularization (n = 141). After stratification by center and age and adjustment for recognized CHD risk factors, high compared with low relative Mediterranean diet score was associated with a significant reduction in CHD risk (hazard ratio = 0.60, 95% confidence interval:

0.47, 0.77). A 1-unit increase in relative Mediterranean diet score was associated with a 6% reduced risk of CHD (95% confidence interval: 0.91, 0.97), with similar risk reductions by sex. Mediterranean diet adherence was associated with a significantly reduced CHD risk in this Mediterranean country, supporting its role in primary prevention of CHD in healthy populations.

### **13. Mediterranean Dietary Pattern and Prediction of All-Cause Mortality in a US Population - Results From the NIH-AARP Diet and Health Study**

Mitrou PN, Kipnis V, PhD ACM et al.

**BACKGROUND:** The Mediterranean diet has been suggested to play a beneficial role for health and longevity. However, to our knowledge, no prospective US study has investigated the Mediterranean dietary pattern in relation to mortality. **Methods:** Study participants included 214 284 men and 166 012 women in the National Institutes of Health (NIH)-AARP (formerly known as the American Association of Retired Persons) Diet and Health Study. During follow-up for all-cause mortality (1995-2005), 27 799 deaths were documented. In the first 5 years of follow-up, 5985 cancer deaths and 3451 cardiovascular disease (CVD) deaths were reported. We used a 9-point score to assess conformity with the Mediterranean dietary pattern (components included vegetables, legumes, fruits, nuts, whole grains, fish, monounsaturated fat–saturated fat ratio, alcohol, and meat). We calculated hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) using age- and multivariate-adjusted Cox models.

**RESULTS:** The Mediterranean diet was associated with reduced all-cause and cause-specific mortality. In men, the multivariate HRs comparing high to low conformity for all-cause, CVD, and cancer mortality were 0.79 (95% CI, 0.76-0.83), 0.78 (95% CI, 0.69-0.87), and 0.83 (95% CI, 0.76-0.91), respectively. In women, an inverse association was seen with high conformity with this pattern: decreased risks that ranged from 12% for cancer mortality to 20% for all-cause mortality ( $P = .04$  and  $P < .001$ , respectively, for the trend). When we restricted our analyses to never smokers, associations were virtually unchanged.

**CONCLUSION:** These results provide strong evidence for a beneficial effect of higher conformity with the Mediterranean dietary pattern on risk of death from all causes, including deaths due to CVD and cancer, in a US population.

#### **14. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heartdiseaseand stroke in women.**

Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB.

**BACKGROUND:** Several studies have documented an inverse association between adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease (CHD), but few data are available on the relationship between Mediterranean diet and risk of stroke.

**METHODS AND RESULTS:** For the present study, 74,886 women 38 to 63 years of age in the Nurses' Health Study, a cohort study of female nurses, without a history of cardiovascular disease and diabetes were followed up from 1984 to 2004. We computed an Alternate Mediterranean Diet Score from self-reported dietary data collected through validated food frequency questionnaires administered 6 times between 1984 and 2002. Relative risks for incident CHD, stroke, and combined fatal cardiovascular disease were estimated with Cox proportional-hazards models adjusted for cardiovascular risk factors. During 20 years of follow-up, 2391 incident cases of CHD, 1763 incident cases of stroke, and 1077 cardiovascular disease deaths (fatal CHD and strokes combined) were ascertained. Women in the top Alternate Mediterranean Diet Score quintile were at lower risk for both CHD and stroke compared with those in the bottom quintile (relative risk [RR], 0.71; 95% CI, 0.62 to 0.82; P for trend<0.0001 for CHD; RR, 0.87; 95% CI, 0.73 to 1.02; P for trend=0.03 for stroke). Cardiovascular disease mortality was significantly lower among women in the top quintile of the Alternate Mediterranean Diet Score (RR, 0.61; 95% CI, 0.49 to 0.76; P for trend<0.0001).

**CONCLUSIONS:** A greater adherence to the Mediterranean diet, as reflected by a higher Alternate Mediterranean Diet Score, was associated with a lower risk of incident CHD and stroke in women.



## **15. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk.**

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C.

**BACKGROUND AND AIM:** It has been suggested that overall dietary patterns and not single nutrients should be studied, since food items might have a synergistic and antagonistic effect on health. The Mediterranean diet has long been associated with lower incidence of cardiovascular disease and cancer. Therefore, we developed a diet score that incorporates the inherent characteristics of this dietary pattern.

**METHODS AND RESULTS:** We used 11 main components of the Mediterranean diet (non-refined cereals, fruits, vegetables, potatoes, legumes, olive oil, fish, red meat, poultry, full fat dairy products and alcohol). For the consumption of items presumed to be close to this pattern we assigned scores 0, 1, 2, 3, 4 and 5 when a participant reported no consumption, rare, frequent, very frequent, weekly and daily, respectively. For the consumption of foods presumed to be away from this pattern we assigned the scores on a reverse scale. Especially for alcohol, we assigned score 5 for consumption of less than 300 ml/day, score 0 for consumption of more than 700 ml/day or none and scores 1-4 for consumption of 300-400, 400-500, 500-600, and 600-700 ml/day (100 ml = 12 g ethanol), respectively. Then a total score ranging from 0 to 55 was calculated. After having applied this diet score in the participants of the ATTICA study we observed a significant positive association with monounsaturated fat and monounsaturated-to-saturated fat intake. We also observed, an inverse association with serum lipids, blood pressures, inflammation and coagulation markers related to cardiovascular disease. The application of that score in a case-control study (CARDIO2000) suggested that the score was inversely associated with the odds of having acute coronary syndromes.

**CONCLUSION:** The Mediterranean diet score proposed above may be useful in assessing the nutritional status of an individual and investigating the relationship of the Mediterranean diet with various health outcomes.

## **16. Exploring the path of Mediterranean diet on 10-year incidence of cardiovascular disease: the ATTICA study (2002-2012)**

Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas I, Pitaraki E, Georgiopoulos GA, Ntertimani M, Christou A, Stefanadis C; and the ATTICA Study group.

**BACKGROUND AND AIMS:** Mediterranean diet has been associated with lower all-cause and cardiovascular disease (CVD) morbidity and mortality, but the clinical and behavioral pathway has not been well understood and appreciated. The aim of this work was to explore the path between adherence to a Mediterranean-type diet, lifestyle behaviors, clinical status and 10-year incidence of CVD.

**METHODS AND RESULTS:** The ATTICA study was carried out in the Athens area during 2001-2002 and included 3042 participants free of CVD at baseline (49.8% men, aged 18-89). Adherence to Mediterranean diet was assessed using the MedDietScore (range 0-55). During 2011-2012, 2583 out of the 3042 participants were found during the 10-year follow-up (15% lost-to-follow-up). Adherence to Mediterranean diet decreased CVD risk (Relative Risk (RR) per 1/55 unit = 0.96, 95%CI: 0.93, 1.00), independently of various socio-demographic, lifestyle and clinical factors. Subgroup analyses revealed that participants with unhealthy lifestyle (i.e., smokers, obese and sedentary) remained protected from CVD through greater adherence to Mediterranean diet (RR for smokers=0.92, 95%CI: 0.88, 0.97, RR for obese=0.90, 95%CI: 0.82, 0.979, RR for sedentary=0.95, 95%CI: 0.90, 0.99). Path analysis revealed that adherence to Mediterranean diet decreases C-reactive protein's and interleukin-6 levels, but also has an independent protective role on CVD risk per se (total effect of the MedDietScore on CVD=-0.003, 95%CI: -0.005-0.000).

**CONCLUSION:** Adherence to Mediterranean diet confers a considerable reduction on CVD risk, independently of various factors. Therefore, even subjects with unhealthy lifestyle behaviors may benefit from adherence to this diet, suggesting another dimension on prevention strategies.

