



ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Τμήμα Επιστήμης & Τεχνολογίας Τροφίμων

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Επιστήμη & Τεχνολογία Τροφίμων & Διατροφή του
Ανθρώπου»

Κατεύθυνση: «Διατροφή, Δημόσια Υγεία & Πολιτικές»

Μεταπτυχιακή Ερευνητική Μελέτη

Συστηματική ανασκόπηση & μετα-ανάλυση της επίδρασης της
Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση νοσηρότητας &
θνησιμότητας καρδιαγγειακών νοσημάτων, στεφανιαίας νόσου &
εγκεφαλικών επεισοδίων

Σταματίνα Δ. Αναστασάκη

Επιβλέπων καθηγητής: Αντώνης Ζαμπέλας

Αθήνα, 2014



ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Μεταπτυχιακή Ερευνητική Μελέτη

Συστηματική ανασκόπηση & μετα-ανάλυση της επίδρασης της
Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση νοσηρότητας &
θνησιμότητας καρδιαγγειακών νοσημάτων, στεφανιαίας νόσου &
εγκεφαλικών επεισοδίων

Σταματίνα Δ. Αναστασάκη

Επιβλέπων καθηγητής: Αντώνης Ζαμπέλας

Τριμελής εξεταστική επιτροπή: Αντώνης Ζαμπέλας

Μαρία Καψοκεφάλου

Αιμιλία Παπακωνσταντίνου

Αθήνα, 2014

Περίληψη

Tα καρδιαγγειακά νοσήματα εξακολουθούν να αποτελούν την πρώτη και κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στην Ευρώπη και την Αμερική, εμφανίζοντας ιδιαίτερα σημαντικές διαφορές στα ποσοστά θανατηφόρων περιστατικών μεταξύ των διαφόρων χωρών. Ωστόσο, αυτή η «επιδημία» θα μπορούσε να περιοριστεί ή ακόμη και να μειωθεί αν υπήρχε μια κοινωνική αλλαγή υπέρ ενός υγιεινού τρόπου ζωής και διατροφής, όπως είναι η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής. Η Μεσογειακή διατροφή έχει αποδειχθεί από πολυάριθμες μελέτες ότι έχει προστατευτική δράση ενάντια στα καρδιαγγειακά νοσήματα, τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια.

Ο σκοπός αφορά την καταγραφή νεότερων εξελίξεων, σε σχέση με τις προηγούμενες δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις προοπτικών μελετών, προκειμένου να διερευνηθούν οι επιδράσεις στην υγεία της καρδιάς και του εγκεφάλου από την υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής.

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, ώστε να αξιολογηθεί η συσχέτιση της Μεσογειακής διατροφής με την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων, της στεφανιαίας νόσου και των εγκεφαλικών επεισοδίων. Αναζητήθηκαν προοπτικές μελέτες και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι οποίες παρείχαν σαφείς εκτιμήσεις των επιδράσεων των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ της έκθεσης στο πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής και της εμφάνισης «σκληρών» τελικών σημείων σε υγιείς ενήλικες. Η αναζήτηση βιβλιογραφίας διεξήχθη σε 5 ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων μέχρι τον Ιανουάριο του 2013. Από τα 343 άρθρα που εντοπίστηκαν, 9 προοπτικές μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης για τη μετα-ανάλυση. Όλα τα δεδομένα ελέγχθηκαν ανεξάρτητα και εις διπλούν από 2 ερευνητές. Για τον υπολογισμό του συγκεντρωτικού σχετικού κινδύνου χρησιμοποιήθηκε random effects meta-analysis, εκτιμώντας την ετερογένεια των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών με τη χρήση της στατιστικής μεθόδου DerSimonian and Laird. Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών αξιολογήθηκε οπτικά με το διάγραμμα δάσους και στατιστικά με το Q της μεθόδου DerSimonian and Laird, το I^2 και με meta-regression analysis. Η εύρεση πιθανής μεροληψίας δημοσίευσης πραγματοποιήθηκε οπτικά με το διάγραμμα χοάνης και στατιστικά με τις μεθόδους Begg adjusted-rank correlation test και Egger's linear regression method. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του

στατιστικού πακέτου StataIC, έκδοση 12.0 (StataCorp LP, College Station, Texas), με two-tailed $\alpha < 0.05$, σε διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95% CIs) και $p < 0.05$ για να θεωρηθεί ως στατιστικά σημαντικό.

Οι 9 προοπτικές μελέτες συμπεριέλαβαν 606943 άτομα με μέσο όρο ηλικίας τα 52 έτη, στους οποίους εμφανίστηκαν συνολικά 9939 περιστατικά επίπτωσης νοσηρότητας και θνησιμότητας καρδιαγγειακών νοσημάτων, στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικών επεισοδίων. Ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος ήταν $RR = 0.72$ (95% CI, 0.65-0.78) με ετερογένεια $p = 0.383$. Η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε με την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στεφανιαίας νόσου και καρδιαγγειακών νοσημάτων ($RR = 0.70$, 95% CI, 0.62-0.78, $p = 0.229$), με την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στεφανιαίας νόσου ($RR = 0.67$, 95% CI, 0.57-0.76, $p = 0.229$), με την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας καρδιαγγειακών νοσημάτων ($RR = 0.72$, 95% CI, 0.60-0.83, $p = 0.208$) και με την επίπτωση νοσηρότητας εγκεφαλικών επεισοδίων ($RR = 0.83$, 95% CI, 0.71-0.95, $p = 0.427$). Οι αναλύσεις ευαισθησίας που πραγματοποιήθηκαν στην επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας καρδιαγγειακών νοσημάτων και στεφανιαίας νόσου δεν έδειξαν μεγάλες αποκλίσεις από τους αντίστοιχους συγκεντρωτικούς κινδύνους.

Η παρούσα μετα-ανάλυση επιβεβαιώνει μέσα από μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων και αρκετά ικανοποιητικό αριθμό μελετών τη σημαντική και συνεχή προστασία που παρέχει η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής ως προς την εμφάνιση σοβαρών, χρόνιων και μη μεταδοτικών παθήσεων, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Επιπλέον, είναι σύμφωνη με τα συμπεράσματα προηγούμενων δημοσιευμένων μετα-αναλύσεων, καθώς και με τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης «PREDIMED», ότι η Μεσογειακή διατροφή επιδρά προστατευτικά ενάντια στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από τα καρδιαγγειακά νοσήματα, συμπεριλαμβάνοντας τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια.

Λέξεις κλειδιά: Μεσογειακή διατροφή, καρδιαγγειακά νοσήματα, στεφανιαία νόσος, εγκεφαλικά επεισόδια

Abstract

Cardiovascular diseases are still the first and foremost cause of morbidity and mortality in Europe and America, showing substantial differences in fatality rates among various countries. However, its “epidemic” proportions could be scaled down or even be reduced to minimal extent if there was a rapid social change in favor of more a healthy lifestyle and diet, such as the adoption of the Mediterranean diet. The Mediterranean diet has been shown in numerous studies to have a protective effect against cardiovascular disease, coronary heart disease and stroke.

By recording newer developments, in relation to the previously published meta-analysis of prospective studies, the author fulfils the purpose of investigating the effects on heart's and brain's health when adopting the Mediterranean diet.

A systematic review and meta-analysis was conducted in order to assess the relation between the Mediterranean diet and the impact of morbidity and mortality from cardiovascular diseases, coronary heart disease and strokes. The search for prospective studies and randomized controlled clinical researches provided clear estimates of the effects of possible correlations between exposure to the standard Mediterranean diet and the occurrence of 'hard' endpoints in healthy adults. The literature search was conducted in five electronic databases up to January 2013. From the 343 articles identified only nine prospective studies met inclusion criteria to be used for the meta-analysis. All data were checked independently and in duplicate by two researchers. For the calculation of the relative risk aggregation, the author used the random effects meta-analysis method, taking into consideration result's heterogeneity across studies by using the statistical method of DerSimonian and Laird. Heterogeneity between studies was assessed visually by the forest plot and statistically by the Q method of DerSimonian and Laird, the I² and meta-regression analysis. Finding potential publication bias was performed visually by funnel plot and statistically by Begg's adjusted-rank correlation test and Egger's linear regression method. Statistical analysis was performed using the statistical package StataIC, version 12.0 (StataCorp LP, College Station, Texas), with a two-tailed $\alpha < 0.05$, confidence interval 95% (95% CIs) and $p < 0.05$ so as to be considered statistically significant.

The nine prospective studies included 606.943 people in total, with an average age of 52 years, which resembled a total of 9.939 incidence cases of morbidity and mortality from cardiovascular diseases, coronary heart disease and strokes. The cumulative relative risk was $RR = 0.72$ (95% CI, 0.65-0.78) with heterogeneity $p = 0.383$. The adoption of Mediterranean diet correlated with the incidence of morbidity and mortality from coronary heart and cardiovascular diseases ($RR = 0.70$, 95% CI, 0.62-0.78, $p = 0.229$), the incidence of morbidity and mortality deriving from coronary heart disease ($RR = 0.67$, 95% CI, 0.57-0.76, $p = 0.229$), the incidence of morbidity and mortality from cardiovascular diseases ($RR = 0.72$, 95% CI, 0.60-0.83, $p = 0.208$) and the incidence of morbidity by strokes ($RR = 0.83$, 95% CI, 0.71-0.95, $p = 0.427$). Sensitivity analysis conducted on the incidence of morbidity and mortality from cardiovascular diseases and coronary heart disease did not show large deviations from the corresponding aggregate risks.

The present meta-analysis confirms by analyzing a very large number of participants and taking into account a quite satisfactory number of important studies, the unceasing protection afforded by the adoption of the Mediterranean diet on the incidence of severe, chronic and non-communicable diseases such as cardiovascular diseases. Moreover, it is consistent with the conclusions of previously published meta-analyses and the results of the randomized clinical trial «PREDIMED» that the Mediterranean diet offers a protective impact against morbidity and mortality from cardiovascular diseases, including coronary heart disease and stroke episodes.

Key words: Mediterannean diet, cardiovascular diseases, coronary heart disease, stroke

Ευχαριστίες

Καθώς ολοκληρώνεται ένα σημαντικό μέρος της μεταπτυχιακής μου σταδιοδρομίας, αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω τους ανθρώπους εκείνους, που χωρίς τη βοήθειά τους, την ενθάρρυνσή τους και την ηθική στήριξή τους θα ήταν αδύνατη η εκπόνηση της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας. Αρχικά, εκφράζω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον καθηγητή Δρ Ζαμπέλα Αντώνη για τη στήριξη που παρείχε μέσω των εποικοδομητικών παρατηρήσεών του, των πολύτιμων διευκρινίσεων και της εμπιστοσύνης που έδειξε στο πρόσωπό μου, αναθέτοντας το συγκεκριμένο θέμα και δίνοντάς μου την ευκαιρία να διευρύνω τις γνώσεις μου στον τομέα των μετα-αναλύσεων συνδυάζοντας το αντικείμενο της διατροφής με τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Θα ήθελα να εκφράσω τις βαθύτατες ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα καθηγήτρια της μεταπτυχιακής ερευνητικής μελέτης μου Δρ Μίχα Ρενάτα για την άρτια συνεργασία που είχαμε όλο αυτό το διάστημα, τη συνεχή καθοδήγησή της στη διεξαγωγή της μετα-ανάλυσης και την άμεση και έμμεση υποστήριξή της τόσο μέσα από την εξασφάλιση πολυάριθμων πηγών βιβλιογραφίας και αρθρογραφίας όσο και από την διάθεσή της να προσφέρει τις γνώσεις της, δίνοντας πολύτιμες συμβουλές και αφιερώνοντας χρόνο στην επίλυση αποριών και μικρο-κωλυμάτων που προέκυπταν στα πλαίσια της μετα-ανάλυσης.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την αδελφική μου φίλη και συνάδελφο Κάτια, η οποία στάθηκε δίπλα μου σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της μεταπτυχιακής μου εργασίας, παρέχοντας απεριόριστη ψυχολογική στήριξη και κατανόηση των δυσκολιών που αντιμετώπισα. Επίσης, ένα μεγάλο, ξεχωριστό και ιδιαίτερο ευχαριστώ στον άνθρωπό μου, που με ωθούσε ψυχολογικά όταν το είχα ανάγκη, γεμίζοντάς με θετική ενέργεια, αύρα και σκέψη για να συνεχίσω δυνατότερα και καλύτερα.

Πάνω απ' όλα, όμως, και πρωτίστως, θέλω να ευχαριστήσω τους υπέροχους γονείς μου, οι οποίοι με στήριξαν οικονομικά στην ολοκλήρωση των μεταπτυχιακών σπουδών μου, αλλά και ηθικά, δίνοντάς μου κουράγιο και πίστη να πραγματοποιώ τα όνειρα και τους στόχους που έχω θέσει.

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη.....	3
Abstract.....	5
Ευχαριστίες.....	7
Περιεχόμενα.....	8
1ο Κεφάλαιο.....	11
1.1. Εισαγωγή.....	11
1.2. Η καρδιά & ο εγκέφαλος.....	12
1.3. Ορισμός & αίτια καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	13
1.4. Ταξινόμηση καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	14
1.4.1. Εγκεφαλικό επεισόδιο.....	14
1.4.2. Στεφανιαία νόσος.....	14
1.4.3. Ρευματική καρδιοπάθεια.....	15
1.4.4. Ανεύρυσμα αορτής & νέκρωση.....	15
1.4.5. Συγγενείς καρδιοπάθειες.....	15
1.4.6. Περιφερική αρτηριοπάθεια.....	15
1.4.7. Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση & πνευμονική εμβολή.....	15
1.4.8. Άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις & άλλοι παράγοντες κινδύνου.....	16
1.5. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	16
1.6. Κυριότεροι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου.....	18
1.6.1. Διατροφή.....	18
1.6.2. Κάπνισμα.....	20
1.6.3. Μειωμένη φυσική δραστηριότητα.....	22
1.6.4. Υπέρταση.....	24
1.6.5. Δυσλιπιδαιμία.....	26
1.6.6. Σακχαρώδης διαβήτης.....	28
1.6.7. Παχυσαρκία.....	30
1.7. Άλλοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου.....	32
1.7.1. Υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος.....	32
1.7.2. Αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α) (Lipoprotein (a)).....	32
1.7.3. Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας.....	33
1.7.4. Χρήση ορισμένων φαρμάκων.....	33
1.7.5. Κοινωνικές ανισότητες.....	34
1.8. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου.....	35
1.9. Νεότεροι παράγοντες κινδύνου.....	36
1.9.1. Υπερομοκυστεϊναιμία.....	36
1.9.2. Αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου & άλλων θρομβωτικών παραγόντων.....	36
1.9.3. Φλεγμονή.....	37
2ο Κεφάλαιο.....	39
2.1. Μεταβολικές επιδράσεις λιπαρών οξέων.....	39
2.1.1. Διαιτητικά λίπη.....	40
2.1.2. Trans λιπαρά οξέα.....	41
2.1.3. Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα.....	42
2.1.4. Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.....	42
2.1.5. Διαιτητική χοληστερόλη.....	45

2.2. Αθηροσκλήρωση.....	46
2.3. Θρομβογένεση.....	48
2.4. Στεφανιαία νόσος.....	49
2.5. Εγκεφαλικό επεισόδιο.....	50
2.6. Επιδημιολογικά δεδομένα καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	52
2.7. Συσχέτιση της διατροφής με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	56
3 ^ο Κεφάλαιο.....	58
3.1. Μεσογειακή διατροφή.....	58
3.2. Σύσταση Μεσογειακής διατροφής.....	61
3.3. Υιοθέτηση & σκορ Μεσογειακής διατροφής.....	65
3.4. Μηχανισμοί δράσης της Μεσογειακής διατροφής & επίδρασής της στις χρόνιες ασθένειες.....	72
3.5. Επιγραμματική αναφορά των σημαντικότερων μελετών που κατέδειξαν βελτίωση του χρόνου ζωής των ατόμων τηρώντας το πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής.....	76
3.6. Ιστορική αναδρομή & πρόσφατες επιστημονικές αποδείξεις για τη συσχέτιση του Μεσογειακού προτύπου διατροφής με τα καρδιαγγειακά νοσήματα.....	79
3.7. Σκοπός.....	88
4 ^ο Κεφάλαιο.....	89
4.1. Μεθοδολογία.....	89
4.1.1. Στρατηγική αναζήτησης.....	89
4.1.2. Επιλογή των άρθρων.....	92
4.1.3. Εξαγωγή των δεδομένων.....	93
4.1.4. Στατιστική ανάλυση.....	96
5 ^ο Κεφάλαιο.....	98
5.1. Αποτελέσματα.....	98
5.2. Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα, τη στεφανιαία νόσο & τα εγκεφαλικά επεισόδια – Επίπτωση νοσηρότητας & θνησιμότητας.....	108
5.2.1. Ετερογένεια.....	109
5.2.2. Meta-regression analysis.....	110
5.2.3. Stratified analysis.....	114
5.2.4. Μεροληψία δημοσίευσης.....	120
5.3. Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα και τη στεφανιαία νόσο – Επίπτωση νοσηρότητας & θνησιμότητας.....	125
5.3.1. Ετερογένεια.....	126
5.3.2. Meta-regression analysis.....	127
5.3.3. Stratified analysis.....	131
5.3.4. Μεροληψία δημοσίευσης.....	137
5.4. Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στη στεφανιαία νόσο - Επίπτωση νοσηρότητας & θνησιμότητας.....	141
5.4.1. Ετερογένεια.....	142
5.4.2. Meta-regression analysis.....	142
5.4.3. Μεροληψία δημοσίευσης.....	146

5.4.4. Ανάλυση ευαισθησίας: Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στη στεφανιαία νόσο - Επίπτωση νοσηρότητας.....	150
5.4.5. Ετερογένεια.....	151
5.4.6. Ανάλυση ευαισθησίας: Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στη στεφανιαία νόσο – Επίπτωση θνησιμότητας.....	152
5.4.7. Ετερογένεια.....	153
5.5. Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα - Επίπτωση νοσηρότητας & θνησιμότητας.....	153
5.5.1. Ετερογένεια.....	155
5.5.2. Meta-regression analysis.....	155
5.5.3. Μεροληψία δημοσίευσης.....	159
5.5.4. Ανάλυση ευαισθησίας: Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα - Επίπτωση νοσηρότητας.....	163
5.5.5. Ετερογένεια.....	164
5.5.6. Ανάλυση ευαισθησίας: Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα - Επίπτωση θνησιμότητας.....	164
5.5.7. Ετερογένεια.....	166
5.6. Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα εγκεφαλικά επεισόδια – Επίπτωση νοσηρότητας.....	166
5.6.1. Ετερογένεια.....	167
5.6.2. Μεροληψία δημοσίευσης.....	168
6 ^ο Κεφάλαιο.....	172
6.1. Συμπεράσματα.....	172
6.2. Γενικά συμπεράσματα μετα-ανάλυσης.....	173
6.3. Πλεονεκτήματα & μειονεκτήματα μετα-ανάλυσης.....	180
6.4. Ιεραρχική κατάταξη μελετών – Level of evidence.....	184
7 ^ο Κεφάλαιο.....	191
Συζήτηση.....	191
7.1. Μεσογειακή διατροφή & νόσος Alzheimer.....	191
7.2. Μεσογειακή διατροφή & καρκίνος.....	194
7.3. Μεσογειακή διατροφή & αρθρίτιδα, αλλεργίες, ανοσολογικές διαταραχές.....	197
7.4. Μεσογειακή διατροφή & μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδης διαβήτης.....	199
7.5. Μελλοντικές έρευνες – Επίλογος.....	201
Βιβλιογραφία.....	205
Παράρτημα Ι.....	243
Παράρτημα ΙΙ.....	246

1ο Κεφάλαιο

1.1. Εισαγωγή

Είναι πλέον ευρύτατα αποδεκτό ότι οι τροφές που τρώμε παίζουν σημαντικό ρόλο στη φυσική και πνευματική κατάσταση του ανθρώπου και καθορίζουν την κατάσταση υγείας όχι μόνο του ατόμου, αλλά και κατ' επέκταση ολόκληρου του πληθυσμού (Higgins, 2000). Η κατάλληλη διατροφή βοηθά στη διατήρηση της καλής σωματικής και πνευματικής απόδοσης και υγείας, ενώ μια ανεπαρκής ή ακατάλληλη διατροφή επιδρά αρνητικά στην απόδοση και, μακροπρόθεσμα, οδηγεί σε αίσθημα χρόνιας κόπωσης και κακής υγείας (Labarthe, 1998). Τα τελευταία χρόνια, έχει γίνει αποδεκτός ο κρίσιμος ρόλος της διατροφής στην εμφάνιση νοσημάτων, όπως καρδιακής νόσου, καρκίνου, οστεοπόρωσης, αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη και παχυσαρκίας (Trichoroulou, 2000). Το πιο σημαντικό είναι ότι τώρα πια αναγνωρίζεται ότι η κατάλληλη δίαιτα μπορεί να προλάβει ή να θεραπεύσει τέτοιες παθήσεις (Kris-Etherton et al., 2001). Έτσι, για να κατακτηθεί και να διατηρηθεί η «καλή υγεία», καθώς και η φυσική και πνευματική απόδοση, είναι απαραίτητο να τηρηθούν σωστές διατροφικές συνήθειες (Trichoroulou et al., 1994).

Μετά το τέλος του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, η ιατρική έρευνα άρχισε σταδιακά να μετατοπίζεται από τη μελέτη των συμπτωμάτων που προκαλούνται από την ανεπάρκεια θρεπτικών συστατικών στη μελέτη των επιδράσεων της διαίτας και των συνθηκών ζωής σε νοσήματα όπως οι καρδιοπάθειες και ο καρκίνος (Lagiu & Trichoroulou, 2000). Τέτοιου είδους ασθένειες δεν είναι πλέον αποτέλεσμα του υποσιτισμού και της ανεπάρκειας θρεπτικών συστατικών, αλλά της υπερεπάρκειας τροφής και της μείωσης της φυσικής δραστηριότητας (Kasim-Karakas et al., 2000). Αυτά τα νοσήματα επηρεάζουν πλέον μεγάλη μερίδα του πληθυσμού και αν εμφανισθούν δεν μπορούν να θεραπευθούν, παρά μόνο να ρυθμιστούν (Ferro Luzzi et al., 2001).

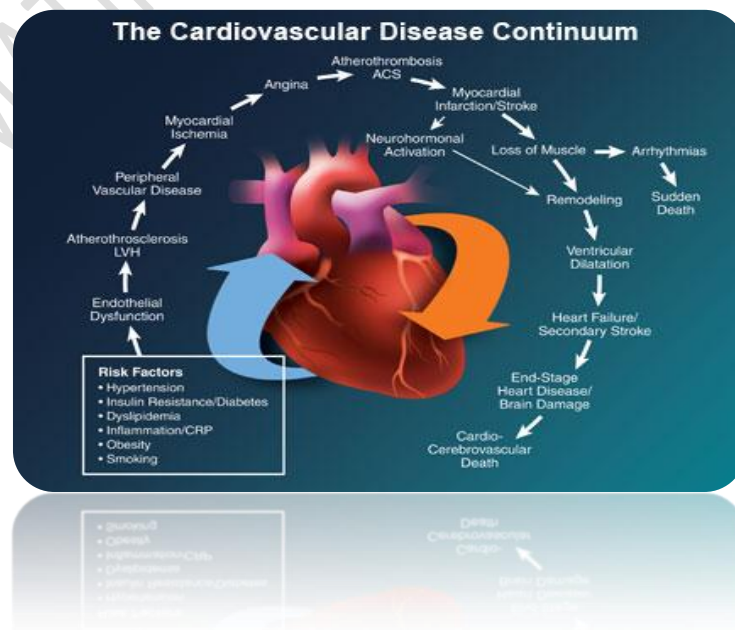
Το κόστος για την αντιμετώπιση των χρόνιων νοσημάτων είναι πολύ μεγάλο (WHO, 2011). Εκτός από το ψυχολογικό κόστος του ίδιου του ασθενή και της οικογένειάς του, υπάρχει και το καθαρά οικονομικό κόστος για κάθε πολιτεία (WHO, 2011). Γι' αυτούς τους λόγους, ο καλύτερος τρόπος αντιμετώπισης των χρόνιων νοσημάτων είναι η πρόληψή τους (WHO, 2011), αρχικά μέσω του προσδιορισμού

των παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης αυτών των νοσημάτων (Chockalingam et al., 2000) και στη συνέχεια μέσω της δημιουργίας προγραμμάτων υγείας που θα έχουν ως σκοπό τη μείωση αυτών των παραγόντων (WHO, 2002).

1.2. Η καρδιά & ο εγκέφαλος

Η καρδιά είναι ένα μυϊκό όργανο στο μέγεθος περίπου μιας γροθιάς. Σε κάθε χτύπο της αντλεί αίμα μεταφέροντας οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά σε όλα τα μέρη του σώματος. Η καρδιά ενός ατόμου που βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας χτυπά 70 φορές το λεπτό περίπου, ενώ παρατηρείται αύξηση του καρδιακού ρυθμού σε περιπτώσεις σωματικής δραστηριότητας ή βίωσης έντονων συναισθημάτων. Ο καρδιακός μυς αιματώνεται από το σύστημα των στεφανιαίων αρτηριών. Η καλή αιμάτωση είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική λειτουργία της καρδιάς.

Ο εγκέφαλος είναι ένα σύνθετο όργανο που ελέγχει τις πνευματικές λειτουργίες καθώς και άλλα οργανικά συστήματα. Ο εγκεφαλικός κεντρικός έλεγχος επιτρέπει στο σώμα να αντιδρά γρήγορα και συντονισμένα στις μεταβολές του περιβάλλοντος. Η φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου εξαρτάται από την επαρκή αιμάτωσή του. Δύο μεγάλα αγγεία, κινούμενα κατά μήκος της κάθε πλευράς του λαιμού μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στον εγκέφαλο. Τα αιμοφόρα αγγεία διακλαδίζονται σε εγκεφαλικές αρτηρίες, μεταφέροντας οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά σε όλα τα σημεία του εγκεφάλου. Όπως συμβαίνει στη λειτουργία της καρδιάς, η καλή αιμάτωση του εγκεφάλου είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική του λειτουργία.

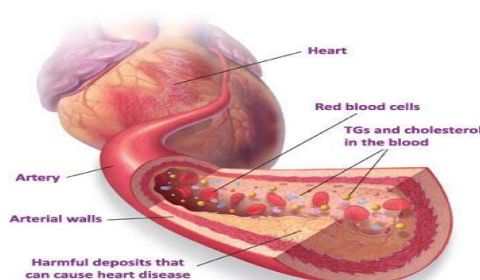


Εικόνα 1.2. Λιάγραμμα δράσης καρδιαγγειακών νοσημάτων (Dzau, 2006).

1.3. Ορισμός & αίτια καρδιαγγειακών νοσημάτων

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η κατηγορία ασθενειών που περιλαμβάνει την καρδιά, τα αιμοφόρα αγγεία (αρτηρίες, τριχοειδή αγγεία και φλέβες) ή και τα δύο (Maton et al., 1993). Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αναφέρονται σε κάθε ασθένεια που επηρεάζει το καρδιαγγειακό σύστημα, κυρίως όμως την καρδιακή νόσο, τις αγγειακές παθήσεις του εγκεφάλου και των νεφρών και την περιφερική αρτηριακή νόσο (Bridget & Fuster, 2010). Τα καρδιαγγειακά νοσήματα ευθύνονται για περισσότερους από 17.3 εκατομμύρια θανάτους το χρόνο, αποτελώντας την κορυφαία αιτία θανάτου στον κόσμο (WHO, 2008).

Τα αίτια των καρδιαγγειακών νοσημάτων ποικίλλουν, αλλά η αθηροσκλήρωση και/ή η υπέρταση είναι τα πιο κοινά. Επιπλέον, με το πέρασμα του χρόνου (γήρανση) επέρχεται μια σειρά από φυσιολογικές και μορφολογικές μεταβολές, οι οποίες τροποποιούν την καρδιαγγειακή λειτουργία και μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ακόμη και σε υγιή, ασυμπτωματικά άτομα (Dantas et al., 2012). Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτων παγκοσμίως, αν και από τη δεκαετία του 1970 έχουν μειωθεί τα ποσοστά καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε πολλές χώρες υψηλού εισοδήματος (Bridget & Fuster, 2010, Mendis et al., 2011). Παράλληλα, οι καρδιαγγειακές ασθένειες και οι καρδιακοί θάνατοι αυξήθηκαν ραγδαία σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (Finegold et al., 2012). Αν και τα καρδιαγγειακά νοσήματα πλήττουν συνήθως τα ηλικιωμένα άτομα, εντούτοις τα κρούσματα των καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως η αθηροσκλήρωση, ξεκινάει σε νεαρή ηλικία, καθιστώντας αναγκαίες τις προσπάθειες πρωτογενούς πρόληψης ήδη από την παιδική ηλικία (McGill et al., 2008). Επομένως, θα πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στην πρόληψη της αθηροσκλήρωσης με την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου, όπως είναι η υγιεινή διατροφή, η άσκηση και η αποφυγή ή διακοπή του καπνίσματος.



Εικόνα 1.3. Στάδια ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου.

ADAM

1.4. Ταξινόμηση καρδιαγγειακών νοσημάτων

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας οι καρδιαγγειακές παθήσεις διακρίνονται σε καρδιαγγειακά νοσήματα λόγω αθηροσκλήρωσης και σε άλλες καρδιοπάθειες (WHO, 2002). Πιο συγκεκριμένα, τα καρδιαγγειακά νοσήματα λόγω αθηροσκλήρωσης περιλαμβάνουν την ισχαιμική καρδιακή νόσο ή στεφανιαία νόσο (π.χ. καρδιακή προσβολή), την αγγειακή εγκεφαλική νόσο (π.χ. εγκεφαλικό επεισόδιο) και τις ασθένειες της αορτής και των αρτηριών, συμπεριλαμβανομένων της υπέρτασης και της περιφερικής αγγειακής νόσου. Στα υπόλοιπα καρδιαγγειακά νοσήματα ανήκουν οι συγγενείς καρδιοπάθειες, η ρευματική καρδιακή νόσος, οι μυοκαρδιοπάθειες και οι καρδιακές αρρυθμίες. Παρακάτω γίνεται εκτενέστερη ανάλυση της ταξινόμησης των καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως ορίζονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO, 2002).

1.4.1. Εγκεφαλικό επεισόδιο

Τα εγκεφαλικά επεισόδια οφείλονται σε διακοπή της παροχής αίματος προς τον εγκέφαλο. Αυτό μπορεί να προκύψει είτε από απόφραξη (ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο) είτε από ρήξη ενός αιμοφόρου αγγείου (αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο). Οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ενός εγκεφαλικού επεισοδίου είναι η υψηλή αρτηριακή πίεση, η κολπική μαρμαρυγή (δηλαδή η διαταραχή του καρδιακού ρυθμού), η υψηλή χοληστερόλη στο αίμα, το κάπνισμα, η ανθυγιεινή διατροφή, η έλλειψη σωματικής άσκησης (καθιστική ζωή), ο σακχαρώδης διαβήτης και η ηλικία.

1.4.2. Στεφανιαία νόσος

Είναι η νόσος των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν με αίμα τον καρδιακό μυ. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι η υψηλή αρτηριακή πίεση, η υψηλή χοληστερόλη στο αίμα, το κάπνισμα, η ανθυγιεινή διατροφή, η έλλειψη σωματικής άσκησης (καθιστική ζωή), ο σακχαρώδης διαβήτης, η ηλικία και οι κληρονομικοί παράγοντες (γενετική προδιάθεση). Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η φτώχεια, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, η κατάθλιψη, οι φλεγμονές και οι διαταραχές πήξης του αίματος.

1.4.3. Ρευματική καρδιοπάθεια

Πρόκειται για βλάβη στον καρδιακό μυ και τις καρδιακές βαλβίδες από τον ρευματικό πυρετό, ο οποίος προκαλείται από βακτήρια στρεπτόκοκκου.

1.4.4. Ανεύρυσμα αορτής & νέκρωση

Συμβαίνει όταν διαστέλλεται και διαρρηγνύεται η αορτή. Οι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, η υψηλή αρτηριακή πίεση σε μακροχρόνια βάση, το σύνδρομο Marfan, οι συγγενείς καρδιακές διαταραχές, η σύφιλη και άλλες λοιμώξεις και φλεγμονώδεις διαταραχές.

1.4.5. Συγγενείς καρδιοπάθειες

Είναι οι δυσπλασίες των καρδιακών δομών που συμβαίνουν κατά τη γέννηση, οι οποίες μπορεί να οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες ή σε ανεπιθύμητες εκθέσεις κατά τη διάρκεια της κύησης. Ορισμένα παραδείγματα που οφείλονται σε συγγενείς καρδιοπάθειες είναι οι οπές στην καρδιά, οι μη φυσιολογικές βαλβίδες και οι ανωμαλίες στα επιμέρους καρδιακά τμήματα. Οι παράγοντες κινδύνου είναι η κατανάλωση αλκοόλ από τη μέλλουσα μητέρα, η λήψη φαρμάκων, όπως η βαρφαρίνη και η θαλιδομίδη, διάφορες λοιμώξεις, όπως η ερυθρά, η φτωχή διατροφή της μητέρας και συγκεκριμένα η χαμηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος και η στενή συγγενική σχέση των γονέων (αιμομιξία).

1.4.6. Περιφερική αρτηριοπάθεια

Ονομάζεται η νόσος των αρτηριών που εφοδιάζουν με αίμα τα χέρια και τα πόδια. Οι παράγοντες κινδύνου είναι οι ίδιοι με τη στεφανιαία νόσο.

1.4.7. Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση & πνευμονική εμβολή

Πρόκειται για θρόμβους που εντοπίζονται στις φλεβικό αίμα των κάτω άκρων, οι οποίοι μπορούν να αποκολληθούν και να κινηθούν προς την καρδιά και τους πνεύμονες. Οι παράγοντες κινδύνου είναι το ιστορικό χειρουργείου, η παχυσαρκία, ο καρκίνος, το ιστορικό εμφάνισης εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, ο πρόσφατος τοκετός, η χρήση αντισυλληπτικών χαπιών και η αντικατάσταση της ορμονικής θεραπείας, μεγάλες περιόδους ακινησίας, π.χ. ταξίδια, υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα.

1.4.8. Άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις & άλλοι παράγοντες κινδύνου

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα περιλαμβάνουν και άλλες παθήσεις, όπως καρδιακοί όγκοι, αγγειακοί όγκοι στον εγκέφαλο, διαταραχές του καρδιακού μυ (καρδιομυοπάθεια), ασθένειες των βαλβίδων της καρδιάς (βαλβιδοπάθειες), διαταραχές της εσωτερικής καρδιακής στοιβάδας. Άλλοι παράγοντες που μπορούν να βλάψουν το καρδιακό σύστημα και τα αιμοφόρα αγγεία είναι οι καρδιακές φλεγμονές, όπως η μυοκαρδίτιδα, τα ναρκωτικά, η υψηλή αρτηριακή πίεση, η ανθυγιεινή διατροφή, τα τραύματα, οι τοξίνες και το αλκοόλ.

1.5. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων

Πάνω από 300 παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετισθεί με τη στεφανιαία νόσο και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου που έχουν διαπιστωθεί, πρέπει να πληρούν τα επόμενα τρία κριτήρια. Αρχικά, να έχουν υψηλό επιπολασμό σε πολλούς πληθυσμούς, δευτερευόντως να παρουσιάζουν σημαντική αλλά ανεξάρτητη επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ή εγκεφαλικού επεισοδίου και τέλος να μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισής τους μέσω των αποτελεσμάτων στη θεραπεία και τον έλεγχό τους (WHO, 2002).

Οι παράγοντες κινδύνου για τις καρδιαγγειακές παθήσεις είναι πλέον σημαντική σε όλους τους πληθυσμούς. Στις ανεπτυγμένες χώρες, τουλάχιστον το 1/3 του συνόλου των καρδιαγγειακών νοσημάτων αποδίδεται σε 5 παράγοντες κινδύνου, το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, την υψηλή αρτηριακή πίεση, την υψηλή χοληστερόλη στο αίμα και την παχυσαρκία. Στις αναπτυσσόμενες χώρες με χαμηλή θνησιμότητα, όπως στην Κίνα, οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου κατέχουν εξέχουσα θέση στη λίστα των 10 πιο σημαντικών. Οι πληθυσμοί αυτοί αντιμετωπίζουν διπλάσιο φορτίο κινδύνων, αφού καλούνται να αντιμετωπίσουν προβλήματα υποσιτισμού και μεταδοτικών ασθενειών, περιβαλλόμενοι από τους ίδιους κινδύνους με τις ανεπτυγμένες χώρες. Ακόμη και στις αναπτυσσόμενες χώρες με υψηλή θνησιμότητα, όπως στις υποσαχάριες χώρες, λ.χ. Αφρική, η υψηλή αρτηριακή πίεση, η υψηλή χοληστερόλη, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, σε συνδυασμό με τη χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, κατέχουν υψηλή θέση μεταξύ των κορυφαίων παραγόντων κινδύνου (Mendis et al., 2011).

Ορισμένοι από τους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου είναι τροποποιήσιμοι, επομένως μπορούν να προλαμβάνονται, να θεραπεύονται και να ελέγχονται (**Πίνακας 1.5.**). Τα οφέλη που αποκομίζονται από τη διακοπή του καπνίσματος, τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και της χοληστερόλης, την υιοθέτηση και την τήρηση μιας υγιεινής διατροφής και την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας είναι σημαντικά για την υγεία των ατόμων, εξίσου σε άνδρες και γυναίκες όλων των ηλικιών (Mackay et al., 2004).

Πίνακας 1.5. Χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής, τροποποιήσιμοι & μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα		
Χαρακτηριστικά τρόπου ζωής	Τροποποιήσιμοι παράγοντες (Βιοχημικά & φυσιολογικά χαρακτηριστικά)	Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες (Ατομικά χαρακτηριστικά)
Δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λίπη, χοληστερόλη & θερμίδες	Αυξημένα επίπεδα ολικής & LDL χοληστερόλης	Ηλικία (Άνδρες ≥45 ετών, Γυναίκες ≥55 ετών)
Κάπνισμα	Υπέρταση (>140/90 mmHg)	Φύλο
Αυξημένη κατανάλωση οινοπνεύματος	Χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης (<40 mg/dl)	Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου ή άλλης αγγειακής νόσου (εμφάνιση αγγειακού συμβάματος σε α' βαθμού συγγενείς ηλικίας <55 έτη για άνδρες και <65 έτη για γυναίκες)
Μειωμένη σωματική δραστηριότητα	Υπεργλυκαιμία/Σακχαρώδης Διαβήτης Παχυσαρκία Θρομβογόνοι παράγοντες, π.χ. ινωδογόνο	Ατομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή άλλης αθηρωματικής αγγειακής νόσου

Elisaf, 2002

1.6. Κυριότεροι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

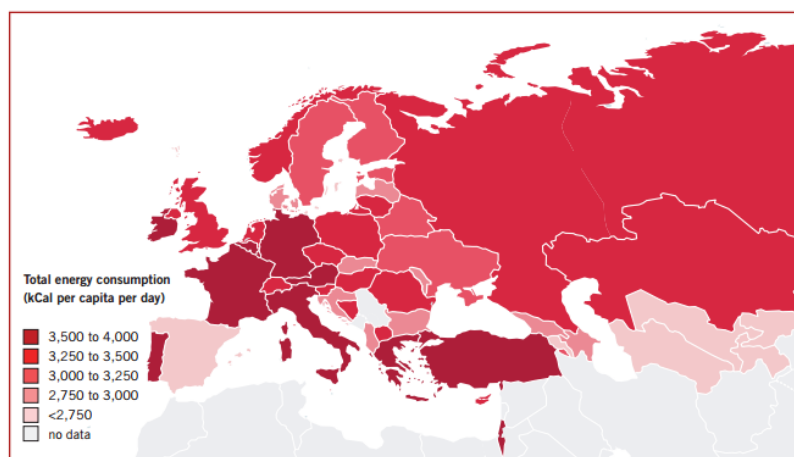
1.6.1. Διατροφή

Η διατροφή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, επηρεάζοντας βιολογικούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι τα επίπεδα των λιπιδίων, η αρτηριακή πίεση και το σωματικό βάρος. Επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η Μεσογειακή διατροφή μπορεί να βελτιώσει τα καρδιαγγειακά αποτελέσματα (Walker & Reamy, 2009) φτάνοντας μέχρι και 30% σε άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (Estruch et al., 2013). Επίσης, αποτελέσματα ερευνών δείχνουν ότι η Μεσογειακή διατροφή μπορεί να είναι περισσότερο αποτελεσματική από μια διατροφή χαμηλή σε λιπαρά, προκειμένου να επιτύχει μακροπρόθεσμες αλλαγές στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, π.χ. χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης και αρτηριακής πίεσης (Nordmann et al., 2011). Το διατροφικό πλάνο DASH, το οποίο συστήνει υψηλή πρόσληψη ξηρών καρπών, ψαριών, φρούτων, λαχανικών και μειωμένη πρόσληψη γλυκών, κόκκινου κρέατος και λίπους, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την αρτηριακή πίεση (Sacks et al., 2001), ελαττώνει την ολική και την LDL χοληστερόλη (Obarzanek et al., 2001), βελτιώνοντας τις επιπτώσεις του μεταβολικού συνδρόμου (Azadbakht et al., 2005), όμως τα μακροπρόθεσμα οφέλη του τίθενται υπό αμφισβήτηση εκτός του πλαισίου των κλινικών δοκιμών (Logan, 2007). Ωστόσο, μια διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (Threapleton et al., 2013).

Τα στοιχεία από διάφορες μελέτες δείχνουν ότι η συνολική πρόσληψη λίπους δεν φαίνεται να αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Willett, 2012). Παρόλα αυτά, μια διατροφή πλούσια σε trans λιπαρά οξέα φαίνεται να αυξάνει τα ποσοστά εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (Willett, 2012, Mozaffarian et al., 2009). Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι διατροφικές οδηγίες συνιστούν μειωμένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών (Ramsden et al., 2013), αν και υπάρχουν αρκετά ερωτήματα στην ιατρική βιβλιογραφία όσον αφορά στην επίδραση των κορεσμένων λιπαρών στις καρδιαγγειακές παθήσεις (Stamler, 2010, Siri-Tarino et al., 2010). Σε μια συστηματική ανασκόπηση βρέθηκαν ενδεικτικά στοιχεία που υποδηλώνουν ένα μικρό όφελος από την αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών από ακόρεστα λιπαρά στη διατροφή (Hooper et al., 2012). Ωστόσο, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αντικατάσταση από ω-6 λινελαϊκό

οξύ, που ανήκει στα ακόρεστα οξέα, ενδέχεται να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Ramsden et al., 2013). Επίσης, σε διαφορετικές έρευνες βρέθηκε ότι η διατροφική αντικατάσταση των κορεσμένων λιπών με υδατάνθρακες δεν αλλάζει ή ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων (Siri-Tarino et al., 2010, Micha & Mozaffarian, 2010), σε αντίθεση με την αντικατάσταση από τα πολυακόρεστα λιπαρά, τα οποία φαίνεται να έχουν μεγαλύτερα οφέλη στην υγεία (Willett, 2012, Astrup et al., 2011). Εντούτοις, τα συμπληρώματα ω-3 λιπαρών οξέων, που είναι ένα είδος πολυακόρεστων οξέων, δεν έχουν δείξει αποτελέσματα στον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Rizos et al., 2012).

Όσον αφορά την επίδραση μιας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι, αυτή κρίνεται ασαφής. Ωστόσο, το συμπέρασμα μιας συστηματικής ανασκόπησης ήταν ότι το όφελος είναι μικρό είτε σε υπερτασικούς ασθενείς είτε σε υγιή άτομα (Taylor et al., 2011). Επιπροσθέτως, έχει βρεθεί ότι σε διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι μπορεί να εμφανισθούν βλάβες σε άτομα με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (Taylor et al., 2011), αλλά η άποψη δεν τεκμηριώνεται επαρκώς, αφού οι άνθρωποι που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν καρδιακή ανεπάρκεια με αποτέλεσμα να έχουν χαμηλότερα επίπεδα σε αλάτι και νερό στο σώμα τους, λόγω της χρήσης διουρητικών χαπιών και ως εκ τούτου θα έπρεπε να εξαιρεθεί η δοκιμή λόγω σφάλματος (He & MacGregor, 2011). Αν η συγκεκριμένη μελέτη δεν είχε συμπεριληφθεί, οι υπόλοιπες έρευνες θα έδειχναν όφελος ως προς τη χαμηλή σε αλάτι διατροφή (He & MacGregor, 2011, Paterna et al., 2008). Σε άλλη έρευνα σχετικά με το διατροφικό αλάτι φάνηκε ότι υπήρχαν ισχυρές ενδείξεις ότι προσλαμβάνοντας υψηλές ποσότητες αλατιού μέσω της διατροφής αυξάνεται η αρτηριακή πίεση, επιδεινώνεται η υπέρταση και αυξάνεται ο αριθμός των περιστατικών με καρδιαγγειακά νοσήματα, τα οποία ενδέχεται να συμβαίνουν εξίσου μέσω της αυξημένης αρτηριακής πίεσης και πιθανότατα μέσω άλλων μηχανισμών (Bochud et al., 2012, Cook et al., 2007). Τέλος, περιορισμένα ερευνητικά δεδομένα έδειξαν ότι η αυξημένη πρόσληψη αλατιού σχετίστηκε με υψηλή καρδιαγγειακή θνησιμότητα, ενώ ταυτόχρονα άλλες μελέτες κατέδειξαν αύξηση της συνολικής θνησιμότητας, των εγκεφαλικών επεισοδίων και της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας λόγω της αυξημένης κατανάλωσης αλατιού στη διατροφή (Bochud et al., 2012).



Εικόνα 1.6.1. Συνολική ενεργειακή πρόσληψη στην Ευρώπη το 2007 (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012).

1.6.2. Κάπνισμα

Συχνά οι άνθρωποι που καπνίζουν πιστεύουν ότι ο μεγαλύτερος κίνδυνος από τη χρήση καπνού είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, όμως οι περισσότεροι καπνιστές αναπτύσσουν καρδιαγγειακή νόσο και κυρίως καρδιακή προσβολή και εγκεφαλικά επεισόδια (WHO, 2011). Η σύνδεση της στεφανιαίας νόσου με το κάπνισμα εντοπίστηκε επιτυχημένα το 1940 και έκτοτε έχει υπάρξει τεράστια επιστημονική βιβλιογραφία που επιβεβαιώνει τη συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και καρδιαγγειακών νοσημάτων (WHO, 2008). Ωστόσο, σε άτομα που ξεκίνησαν το κάπνισμα σε ηλικία μικρότερη των 16 χρόνων οι κίνδυνοι είναι πολύ μεγαλύτεροι (WHO, 2011). Τόσο το ενεργητικό όσο και το παθητικό κάπνισμα έχουν ενοχοποιηθεί για τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων (Mackay & Mensah, 2004).

Το κάπνισμα δρα βλάπτοντας την επένδυση του ενδοθηλίου των αιμοφόρων αγγείων, αυξάνοντας την εναπόθεση λίπους στις αρτηρίες, δημιουργώντας κατ' αυτόν τον τρόπο πλάκες χοληστερόλης, την πήξη του αίματος και τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, ελαττώνοντας ταυτόχρονα τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και προάγοντας τις ρήξεις της στεφανιαίας αρτηρίας (Asaria et al., 2007). Από την άλλη πλευρά, η νικοτίνη επιταχύνει τον καρδιακό ρυθμό και αυξάνει την αρτηριακή πίεση.

Έχει ανακαλυφθεί ένα γονίδιο που αυξάνει τον κίνδυνο των καπνιστών να αναπτύξουν στεφανιαία νόσο μέχρι και 4 φορές. Περίπου το 1/4 του πληθυσμού φέρει ένα ή περισσότερα αντίγραφα αυτού του γονιδίου (Jha et al., 2006). Από τους καπνιστές, οι γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιακής προσβολής σε σχέση με τους άνδρες. Συγκεκριμένα, οι γυναίκες που καπνίζουν 3-5 τσιγάρα

ημερησίως διπλασιάζουν τον κίνδυνο καρδιακής προσβολής, ενώ οι άνδρες που καπνίζουν 6-9 τσιγάρα ημερησίως διπλασιάζουν τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (WHO, 2011).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι το κάπνισμα προκαλεί σχεδόν το 10% του συνόλου των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (WHO, 2011), ενώ, επίσης, έχει προταθεί από την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία ότι προκαλεί το 30% των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα παγκοσμίως, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με διατροφή πλούσια σε κορεσμένο λίπος (AHA, 2004). Η δυσμενής επίδραση του καπνίσματος σχετίζεται με τον ημερήσιο αριθμό των τσιγάρων και με τη διάρκεια του καπνίσματος, επηρεάζοντας σημαντικά τα επίπεδα λιπιδίων στο πλάσμα του αίματος (WHO, 2008). Σε πρόσφατη έρευνα βρέθηκε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων είναι υψηλότερος σε άτομα που καπνίζουν και συγκεκριμένα σε γυναίκες, νέους άνδρες και μαριουάδες καπνιστές (Mendis et al., 2011). Ωστόσο, και το παθητικό κάπνισμα αυξάνει εξίσου τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου (WHF, 2011), αφού μέχρι σήμερα υπάρχουν 1 δισεκατομμύριο καπνιστές παγκοσμίως (Teo et al., 2006). Με τη διακοπή του καπνίσματος επιτυγχάνεται σημαντική μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ειδικότερα, μέσα σε 2 χρόνια μετά από διακοπή καπνίσματος ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου έχει μειωθεί σημαντικά, ενώ μετά από 15 χρόνια ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων επανέρχεται σε εκείνον ενός μη καπνιστή (CDCP, 2004, CDCP, 2001). Παρόλα αυτά, τα οφέλη από τη διακοπή του καπνίσματος εμφανίζονται σε όλους τους καπνιστές ανεξάρτητα από τη βαρύτητα και τη διάρκεια του καπνίσματος (Prescott et al., 1998).



Εικόνα 1.6.2. Επίδραση του καπνίσματος στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων (WHO, 2002).

1.6.3. Μειωμένη φυσική δραστηριότητα

Η βιομηχανοποίηση, η αστικοποίηση και οι μηχανοκίνητες μεταφορές, έχουν οδηγήσει σε μειωμένη φυσική δραστηριότητα, ακόμη και στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου περισσότερο από το 60% του παγκόσμιου πληθυσμού δεν δραστηριοποιούνται επαρκώς (WHO, 2007). Επιδημιολογικά δεδομένα από κοορτικές μελέτες έδειξαν ότι ο καθιστικός τρόπος ζωής αυξάνει την ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα (AHA, 2004).

Η σωματική άσκηση είναι συνδεδεμένη με τη μακροζωία ανεξάρτητα από γενετικούς παράγοντες (WHO, 2011). Η φυσική δραστηριότητα ακόμη και σε μεγαλύτερη ηλικία μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου, ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων, σακχαρώδη διαβήτη, υψηλής αρτηριακής πίεσης, παχυσαρκίας, καρκίνου στο κόλον και στο μαστό, βοηθώντας παράλληλα στο ενεργειακό ισοζύγιο και στον έλεγχο του βάρους, στη μείωση του στρες, του άγχους και της κατάθλιψης και βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό προφίλ και την ενδοθηλιακή λειτουργία, η οποία ενισχύει την αγγειοδιαστολή και την αγγειοκινητική δράση των αιμοφόρων αγγείων (Oguma & Shinoda-Tagawa, 2004, Wendel-Vos et al., 2004, Berlin & Colditz, 1990).

Η μέτρια σωματική δραστηριότητα, όπως το περπάτημα, μειώνει σημαντικά το κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο (AHA, 2004). Κάνοντας πάνω από 150 λεπτά μέτρια σωματική άσκηση ή 60 λεπτά έντονη φυσική δραστηριότητα την εβδομάδα στο σπίτι, στην εργασία ή οπουδήποτε αλλού, ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου μειώνεται περίπου 30% (WHO, 2010). Η μείωση αυτή οφείλεται, κυρίως, στην επίδραση της σωματικής δραστηριότητας σε σημαντικούς παράγοντες κινδύνου, όπως το σωματικό βάρος, τα επίπεδα λιπιδίων, σακχάρου, αρτηριακής πίεσης και ευαισθησίας στην ινσουλίνη (Kraus et al., 2002, Pate et al., 1995).

	5 times per week or more (%)	3 to 4 times per week (%)	1 to 2 times per week (%)	1 to 3 times per month (%)	Less often (%)	Never (%)
Austria	5	11	22	12	21	29
Belgium	15	10	24	7	16	28
Bulgaria	3	2	8	5	23	58
Cyprus	16	13	12	2	10	46
Czech Republic	5	4	19	10	25	37
Denmark	15	18	31	7	11	18
Estonia	7	9	18	8	17	41
Finland	17	27	27	9	13	7
France	13	12	23	8	10	34
Germany	9	15	25	6	14	31
Greece	3	7	8	3	12	67
Hungary	5	7	11	6	18	53
Ireland	23	18	17	4	11	26
Italy	3	9	17	4	12	55
Latvia	8	6	13	8	21	44
Lithuania	14	8	14	4	16	44
Luxembourg	12	16	23	5	12	32
Malta	17	15	16	4	10	38
Netherlands	5	16	35	8	8	28
Poland	6	7	13	6	18	48
Portugal	9	10	14	4	7	55
Romania	8	6	7	8	20	49
Slovakia	5	8	17	10	25	35
Slovenia	13	15	24	7	18	23
Spain	12	15	12	4	15	42
Sweden	22	22	28	8	13	6
United Kingdom	14	14	17	7	15	33
EU	9	12	19	6	15	39

Source: European Commission, Eurobarometer 72.3 Special Eurobarometer 334 http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_334_en.pdf
Notes: Some percentages do not add to 100% due to a small proportion of 'don't know' responses in some countries.
Question: 'How often do you exercise or play sport?'

Εικόνα 1.6.3α. Συχνότητα εκγύμνασης ή συμμετοχής σε αθλήματα σε ενήλικες το 2009 (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012).

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

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

Εικόνα 1.6.3β. Συχνότητα συμμετοχής των ενηλίκων σε φυσική δραστηριότητα το 2009 (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012).

1.6.4. Υπέρταση

Ένας από τους παράγοντες κινδύνου που είναι σημαντικός για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικών επεισοδίων είναι η υψηλή αρτηριακή πίεση, δηλαδή πίεση μεγαλύτερη από 140/90 mmHg (WHO, 2007). Σύμφωνα με στοιχεία από έρευνες, τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης σχετίζονται θετικά και βαθμιαία με τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο και εγκεφαλικό επεισόδιο (WHO, 2008). Σε ορισμένες ηλικιακές ομάδες ο κίνδυνος καρδιαγγειακών νοσημάτων διπλασιάζεται για κάθε επιπρόσθετη αύξηση της αρτηριακής πίεσης, δηλαδή 20/10 mmHg, ξεκινώντας από το χαμηλότερο σημείο, δηλαδή 115/75 mmHg (WHO, 2008,). Εκτός από τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια, η μη ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση μπορεί να προκαλέσει καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια, περιφερική αγγειοπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια και προβλήματα όρασης (WHO, 2008, WHO, 2007, WHO, 2010, Danaei et al., 2011).

Ο αριθμός των ατόμων με μη ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση παρουσιάζει αυξητικές τάσεις και από 600 εκατομμύρια το 1980 έχουν φτάσει το 1 δισεκατομμύριο το 2008 (WHO, 2009). Η αρτηριακή πίεση που δεν έχει ανιχνευτεί, διαγνωσθεί και ρυθμιστεί αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση του εγκεφαλικού επεισοδίου σε όλο τον κόσμο (WHO, 2010).

Η υπέρταση είναι ένας ιδιαίτερα σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας, εγκεφαλικών επεισοδίων και νεφρικής ανεπάρκειας εξίσου σε άνδρες και γυναίκες (AHA, 2004). Τόσο η συστολική όσο και η διαστολική υπέρταση είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, ενώ η συστολική υπέρταση θεωρείται σήμερα βασικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικών επεισοδίων σε ηλικιωμένα άτομα (Sierra et al., 2011).



Εικόνα 1.6.4. Επιπολασμός αυξημένων επιπέδων αρτηριακής πίεσης σε ενήλικες Ευρωπαίους άνω των 25 ετών, σύμφωνα με το φύλο, για το 2008 (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012).

1.6.5. Δυσλιπιδαιμία

Είναι γνωστό ότι υπάρχει μια ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ολικής και LDL χοληστερόλης με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, κυρίως ισχαιμικής καρδιακής νόσου, η οποία εκτείνεται σε ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων χοληστερόλης (Assmann et al., 1998). Η συσχέτιση αυτή παρατηρείται τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη εγκατεστημένης στεφανιαίας νόσου. Η LDL χοληστερόλη έχει καθοριστική σημασία στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης.

Το προφίλ των λιποπρωτεϊνών περιλαμβάνει τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας ή «κακή» χοληστερόλη (LDL), τις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας ή «καλή» χοληστερόλη (HDL) και τα τριγλυκερίδια. Η περίσσεια των προσλαμβανόμενων θερμίδων μετατρέπονται στον οργανισμό σε τριγλυκερίδια και αποθηκεύονται στα λιποκύτταρα του σώματος.

Η LDL χοληστερόλη εναποτίθεται στα τοιχώματα των αρτηριών προκαλώντας αθηροσκλήρωση. Γενικότερα, οι χαμηλές τιμές της LDL χοληστερόλης είναι προτιμότεροι για την καλή υγεία των αγγείων. Όσον αφορά την HDL χοληστερόλη, δρα προστατευτικά ενάντια στην αγγειακή νόσο, αφαιρώντας από τα τοιχώματα των αρτηριών την LDL χοληστερόλη. Δεδομένα από έρευνες έχουν δείξει ότι υπάρχει μια ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της HDL χοληστερόλης και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Δηλαδή, όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης τόσο χαμηλότερος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, ανεξαρτήτως φύλου και ιστορικού καρδιακής νόσου (Assmann & Schulte, 1992).

Ωστόσο, η ολική χοληστερόλη στο αίμα αποτελείται από την LDL χοληστερόλη, την HDL χοληστερόλη και άλλα συστατικά λιπιδίων. Τα τριγλυκερίδια αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου. Η αυξημένη χοληστερόλη αίματος αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακών παθήσεων και εγκεφαλικών επεισοδίων (WHO, 2010). Το 1/3 των περιστατικών ισχαιμικής καρδιακής νόσου παγκοσμίως οφείλεται σε υψηλή χοληστερόλη (WHO, 2009, WHO, 2008). Η ελάττωση της χοληστερόλης ορού συμβάλλει στη μείωση των καρδιακών παθήσεων. Για παράδειγμα, μια μείωση της τάξης του 10% στη χοληστερόλη ενός άνδρα ηλικίας 40 ετών, έχει υποστηριχθεί ότι μπορεί να οδηγήσει στη μείωση των περιπτώσεων εμφάνισης καρδιακής νόσου έως και 50% εντός 5 ετών, ενώ σε έναν

άνδρα 70 ετών έχει ως αποτέλεσμα μια μείωση περίπου 20% στη συχνότητα εμφάνισης της καρδιακής νόσου μέσα σε 5 χρόνια (WHO, 2010).

	Age-standardized estimate of prevalence of raised blood cholesterol (≥ 5.0 mmol/L)			Age-standardized estimate of prevalence of raised blood cholesterol (≥ 6.2 mmol/L)		
	Men (%)	Women (%)	Total (%)	Men (%)	Women (%)	Total (%)
Albania	46.3	44.3	45.3	11.3	12.6	12.0
Andorra	69.7	64.1	67.1	26.7	24.1	25.5
Armenia	39.6	41.5	40.8	8.9	11.0	10.1
Austria	61.3	57.7	59.7	19.6	18.9	19.4
Azerbaijan	33.1	36.0	34.8	6.7	8.7	7.8
Belarus	50.5	50.8	51.1	13.9	15.8	15.3
Belgium	64.6	59.9	62.4	22.2	20.8	21.6
Bosnia and Herzegovina	38.5	39.5	39.2	8.5	10.1	9.4
Bulgaria	50.3	49.0	49.9	13.5	14.5	14.2
Croatia	49.4	49.7	49.8	13.1	14.9	14.3
Cyprus	58.7	55.5	57.1	17.8	17.7	17.7
Czech Republic	54.4	52.7	53.9	14.7	15.7	15.5
Denmark	68.3	61.8	65.2	26.0	24.6	25.5
Estonia	56.0	56.7	56.7	17.0	19.3	18.5
Finland	57.5	59.3	59.0	16.4	21.7	19.7
France	63.5	60.2	62.0	20.2	20.7	20.6
Georgia	35.6	38.0	37.1	7.5	9.5	8.7
Germany	69.6	61.4	65.6	27.1	21.9	24.6
Greece	50.1	45.9	48.2	12.7	12.8	12.8
Hungary	55.4	54.0	55.2	16.5	18.5	17.9
Iceland	72.5	67.0	69.8	30.2	27.7	29.1
Ireland	65.5	59.5	62.6	22.9	20.4	21.7
Israel	51.8	54.8	53.5	13.3	15.5	14.5
Italy	62.3	61.6	62.2	19.0	20.8	20.1
Kazakhstan	45.0	45.6	45.7	11.0	12.9	12.3
Kyrgyzstan	28.3	31.2	30.1	5.3	7.0	6.3
Latvia	55.3	55.2	55.7	16.6	18.6	18.0
Lithuania	54.9	54.0	54.8	16.1	17.2	17.0
Luxembourg	69.5	64.1	66.9	26.5	24.3	25.6
Malta	60.7	56.9	59.0	19.2	18.9	19.2
Montenegro	48.4	47.9	48.3	12.6	13.9	13.4
Netherlands	62.5	58.2	60.5	20.4	19.6	20.1
Norway	64.2	59.3	61.9	21.8	20.3	21.2
Poland	59.9	53.8	57.1	18.3	16.5	17.6
Portugal	57.2	54.3	55.9	16.7	16.5	16.7
Republic of Moldova	35.2	36.9	36.5	7.5	9.3	8.5
Romania	46.0	45.2	45.8	11.4	12.6	12.1
Russian Federation	47.3	52.1	50.6	12.3	17.1	15.4
Serbia	47.4	52.0	49.8	11.9	14.9	13.5
Slovakia	52.7	51.7	52.5	14.8	16.1	15.7
Slovenia	56.8	55.3	56.3	17.3	18.4	18.1
Spain	58.9	52.9	56.1	17.1	15.4	16.4
Sweden	56.1	47.0	51.8	16.3	13.2	14.8
Switzerland	61.1	56.9	59.2	18.7	18.5	18.8
Tajikistan	22.5	25.3	24.0	3.8	5.3	4.6
TFYR Macedonia	42.4	43.7	43.2	10.0	11.8	11.0
Turkey	38.1	41.0	39.7	7.8	10.0	9.0
Turkmenistan	33.8	35.8	35.1	6.9	8.7	7.9
Ukraine	43.1	44.7	44.4	10.4	12.7	11.9
United Kingdom	65.2	61.3	63.4	21.6	21.3	21.7
Uzbekistan	24.2	28.9	26.8	4.1	6.5	5.4

Source: WHO Global Health Observatory <https://www.who.int/datasets/baselines/>
Notes: Age standardized estimates

Εικόνα 1.6.5. Επιπολασμός αυξημένων επιπέδων χοληστερόλης σε ενήλικες Ευρωπαίους άνω των 25 ετών, σύμφωνα με το φύλο, για το 2008 (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012).

1.6.6. Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ως σακχαρώδης διαβήτης ορίζεται η τιμή της γλυκόζης πλάσματος νηστείας ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l). Η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη καθώς και η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας αποτελούν τις κατηγορίες κινδύνου για μελλοντική ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακών νοσημάτων (WHO, 2007). Τα καρδιαγγειακά νοσήματα ευθύνονται για το 60% περίπου της συνολικής θνησιμότητας των ατόμων που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη (Laing et al., 2003). Τα ερευνητικά στοιχεία δείχνουν ότι ο κίνδυνος εκδήλωσης καρδιαγγειακών περιστατικών είναι 2-3 φορές υψηλότερος στους άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I ή II, ενώ στις γυναίκες φαίνεται να είναι δυσανάλογος (Levitan et al., 2004, Eberly et al., 2003, Laing et al., 2003). Σε ορισμένες ηλικιακές ομάδες οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν διπλό κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου (WHO, 2007). Επιπλέον, τα άτομα που έχουν εμφανίσει καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν φτωχότερη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη σε σχέση με τα άτομα χωρίς διαβήτη (Levitan et al., 2004).

Είναι γεγονός ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυξάνεται καθώς αυξάνονται οι τιμές γλυκόζης (Laing et al., 2003, The DECODE Study Group, 2003). Η διαταραχή στη ρύθμιση της γλυκόζης τείνει να εμφανίζεται μαζί με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η κεντρική παχυσαρκία, η αυξημένη αρτηριακή πίεση, η χαμηλή HDL χοληστερόλη και τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (Lakka et al., 2002, The DCCT/EDIC Study Research Group, 2005, UKPDS Group, 1998, Simmons et al., 2010). Η απουσία της έγκαιρης διάγνωσης και φροντίδας για το σακχαρώδη διαβήτη οδηγεί σε σοβαρές επιπλοκές συμπεριλαμβανομένων των καρδιακών προσβολών, των εγκεφαλικών επεισοδίων, της νεφρικής ανεπάρκειας, των ακρωτηριασμών και της τύφλωσης (Boden-Albala et al., 2008).

	1980-84	1985-89	1990-94	1995-99	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Albania												0.1	0.1	0.1
Armenia	0.6	0.8	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.0	1.1	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5
Austria											4.7			
Azerbaijan			0.6	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.8	0.9	1.1	1.2
Belarus			1.2	1.2	1.3	1.4	1.5	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	1.9	2.1
Belgium				2.9	3.2	2.8			3.5				3.6	
Bosnia & Herzegovina	0.5	0.6	0.7	1.3	1.2	1.1	1.1	1.2	1.3	1.7	1.6	1.5		1.3
Bulgaria	1.0	1.2	1.2	1.6	1.7									
Czech Republic	3.4	4.1	4.8	5.8	6.4	6.4	6.5	6.7	7.0	7.2	7.3	7.3	7.4	7.5
Denmark			2.4	2.4	2.8	3.0	3.2	3.5	3.8	4.0	4.2	4.4	4.7	
Estonia											2.9			
Finland	1.8	1.9	2.1	2.3	2.6	2.7	2.8	2.9	3.1	3.3	3.4	3.5	3.7	4.0
France			0.6	2.8	3.0									
Georgia			1.0	1.1	1.0	1.1	1.1	1.1	1.2	1.3	1.3	1.4	1.5	1.6
Germany														
Greece	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2			
Hungary		4.4												
Iceland	0.1	0.1		0.2		0.2								
Israel			2.6	3.0	3.2					3.7	3.9	4.1		4.7
Italy				3.7						4.2	4.5	4.6	4.8	4.8
Kazakhstan			0.7	0.6	0.7	0.6	0.8	0.9	0.8	0.9	0.9	1.0	1.2	1.1
Kyrgyzstan	0.2	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	
Latvia		1.1	1.1	1.1	1.5	1.5	1.5	1.7	1.7	2.1	2.3	2.6	2.8	3.0
Lithuania	0.8	0.9	1.0	1.2	1.5	1.5	1.7	2.0	2.1	2.2	1.7	1.8	2.0	2.2
Malta			5.2		6.5	6.6	6.8	7.1	7.6				6.4	
Netherlands		2.0	1.9	2.0				3.8						
Norway		2.9		2.0										
Portugal		6.1		4.8							6.5			
Republic Moldova	0.6	0.9	1.0	0.9	0.9	0.7	0.8	1.0	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	1.5
Romania		0.6	0.7	1.1	1.4	1.6	1.8	1.9	2.1	2.2	2.0	2.7	3.0	2.7
Russian Federation		1.0	1.3	1.3	1.4	1.5	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9			
Slovakia	2.8	3.3	3.8	4.2	4.7	4.9	5.1	5.2	5.3	5.3	5.5	5.7	5.6	6.2
Slovenia	2.5	2.8	3.4											
Spain								5.0			5.1			
Sweden		3.0		2.9										
Tajikistan			0.3	0.2	0.3	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
TFYR Macedonia			1.1	0.8	1.0	1.0	1.1	1.1	1.3	1.3	1.4			
Turkey				1.9										
Turkmenistan			0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Ukraine	1.0	1.3	1.7	1.8	1.9	1.9	1.9	2.0	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6
United Kingdom										3.5	3.7	3.9	4.1	4.3
Uzbekistan			0.4	0.4	0.5	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.6

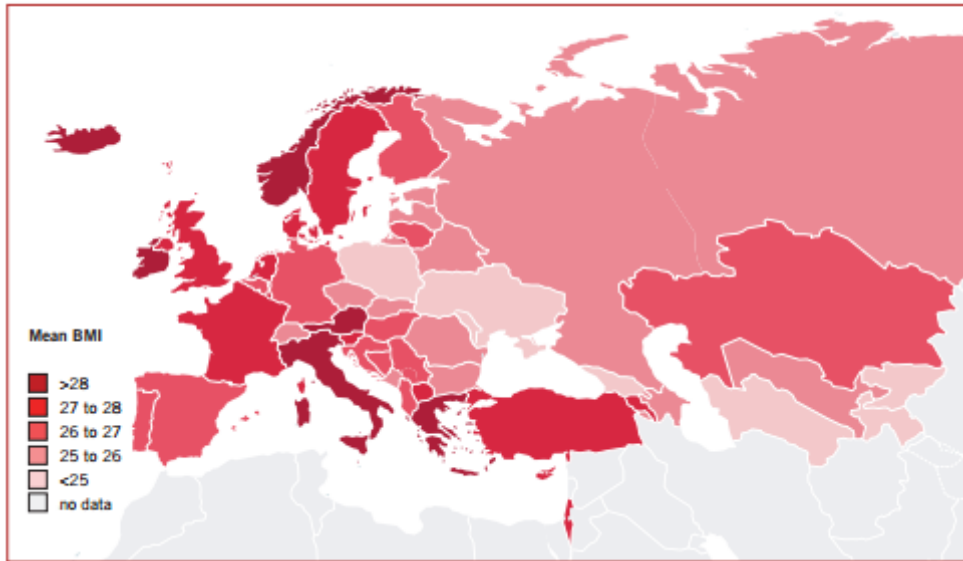
Source: WHO Europe, Health for All Database (HFA-DB) <http://data.euro.who.int/hfa/db/>
Notes: Where years are given as 5-year ranges, values are the averages of available data for the 5 years.
Blank cells indicate data were not available.

Εικόνα 1.6.6. Επιπολασμός σακχαρώδη διαβήτη σε ενήλικες από το 1980 μέχρι το 2009 στην Ευρώπη (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012).

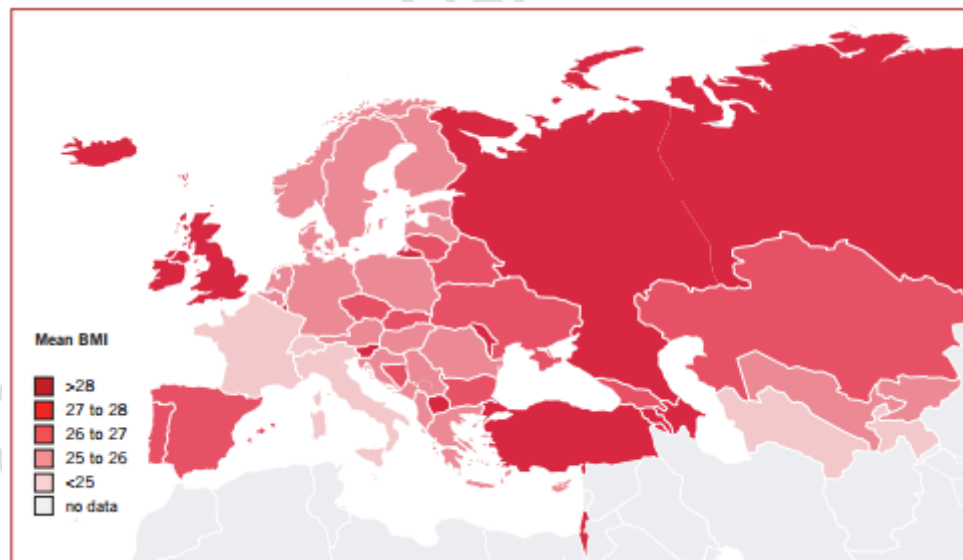
1.6.7. Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι ένα συνεχές και αυξανόμενο πρόβλημα υγείας τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες (WHO, 2010). Οι προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες απέδειξαν τη συσχέτιση μεταξύ του αυξημένου σωματικού βάρους ή της παχυσαρκίας και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς και της ολικής θνησιμότητας. Η παχυσαρκία συνδέεται στενά με τους σημαντικότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η υπέρταση, η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και η δυσλιπιδαιμία (WHO, 2007, WHO, 2010, Finucane et al., 2011, Government of Great Britain, 2004, Ezzati et al., 2002).

Το υπερβάλλον σωματικό βάρος και η παχυσαρκία προκαλούν ανεπιθύμητες μεταβολικές επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση, τα τριγλυκερίδια και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II αυξάνεται σταθερά για κάθε αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) (WHO, 2000). Ο ΔΜΣ συσχετίζει το βάρος με το ύψος του κάθε ανθρώπου και υπολογίζεται το βάρος σε κιλά (kg) διαιρεμένο με το τετράγωνο του ύψους σε τετραγωνικά μέτρα (m^2). Η παχυσαρκία συνδέεται θετικά με την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, ενώ η κεντρικού τύπου παχυσαρκία σχετίζεται με αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης, έχοντας ιδιαίτερα δυσμενή επίδραση στους άλλους παράγοντες κινδύνου. Η ανδροειδής παχυσαρκία εμφανίζει ισχυρότερη συσχέτιση με την αγγειακή νόσο σε σύγκριση με τη γενικευμένη εναπόθεση του λιπώδους ιστού (AHA, 2004). Προκειμένου να επιτευχθεί βελτίωση της υγείας των ασθενών προτείνεται ο ΔΜΣ να είναι μεταξύ 21-23 kg/m^2 για τους πληθυσμούς και μεταξύ 18.5-24.9 kg/m^2 για το κάθε άτομο (WHO, 2007), καθότι το φυσιολογικό βάρος συσχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο για καρδιοπάθεια (Shaper et al., 1997).



Εικόνα 1.6.7α. Μέση τιμή Δείκτη Μάζας Σώματος σε Ευρωπαίους άνδρες άνω των 20 ετών το 2008 (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012).



Εικόνα 1.6.7β. Μέση τιμή Δείκτη Μάζας Σώματος σε Ευρωπαϊές γυναίκες άνω των 20 ετών το 2008 (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012).

1.7. Άλλοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

1.7.1. Υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος

Η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ, της στεφανιαίας νόσου και των εγκεφαλικών επεισοδίων είναι σύνθετη και αρκετά πολύπλοκη (Ronksley et al., 2011). Εξαρτάται τόσο από την ποσότητα όσο και το είδος αλκοόλης που προσλαμβάνεται, παρουσιάζοντας μια απευθείας συσχέτιση μεταξύ της υψηλής και της συνιστώμενης κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών με τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων (Corrao et al., 2004). Όπως αναφέρουν τα ερευνητικά δεδομένα, η κατανάλωση μικρών ποσοτήτων αλκοόλ μπορεί να συμβάλλει στην προστασία των ατόμων από την καρδιαγγειακή νόσο, αλλά, αντίθετα, η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, υψηλής αρτηριακής πίεσης και άλλων δυσμενών συνθηκών (Klatsky, 2009).

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την προστατευτική δράση της ελαφριάς με μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ, συμπεριλαμβάνοντας τις ευεργετικές επιδράσεις του αλκοόλ στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, τα θρομβολυτικά χαρακτηριστικά και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων (Ronksley et al., 2011, Roerecke & Rehm, 2010, WHO, 2011, WHO, 2004). Μελέτες έχουν δείξει ότι το 39% των ανδρών και το 21% των γυναικών καταναλώνουν περισσότερο οινόπνευμα από τις συνιστώμενες ποσότητες (AHA, 2004). Η κατανάλωση αλκοόλ στις συνιστώμενες δόσεις μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιακής νόσου έως 30% (WHF, 2011, NHLBI, 2011).

1.7.2. Αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α) (Lipoprotein(a))

Ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α) ενδέχεται να συσχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο, λόγω της αθηρογόνου δράσης της υπερχοληστερολαιμίας (Gazzaruso et al., 1999). Πιθανότατα, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν κανέναν από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου (Harjai et al., 1999). Επίσης, έχει βρεθεί σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς με αυξημένη λιποπρωτεΐνη (α) ότι η απότομη και επιθετική μείωση της LDL χοληστερόλης είναι ικανή να εξουδετερώσει την αθηρογόνο δράση της λιποπρωτεΐνης (α) (Stein & Rosenson, 1997).

1.7.3. Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας

Ως υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας ορίζεται η αύξηση (πάχυνση) της μάζας του μυοκαρδίου της αριστεράς κοιλίας σε επίπεδα μεγαλύτερα από 131 g/m² επιφάνειας σώματος για τους άνδρες και 100 g/m² για τις γυναίκες (Torpy et al., 2004). Αποτελεί φυσιολογική ανταπόκριση της καρδιάς σε χρόνια φόρτιση, η οποία οφείλεται σε αύξηση της πίεσης ή του όγκου, όπως συμβαίνει κατά την αερόβια άσκηση και τη μυϊκή ενδυνάμωση. Η εμφάνισή της αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας, της αρτηριακής πίεσης και του σωματικού βάρους, αποτελώντας ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα (Meijs et al., 2007). Επιπροσθέτως, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς σε συνδυασμό με τη μείωση του σωματικού βάρους και της διαιτητικής πρόσληψης άλατος και τη σωματική άσκηση συμβάλλουν στη μείωση της μάζας της αριστεράς κοιλίας (Gradman & Alfayoumi, 2006).

1.7.4. Χρήση ορισμένων φαρμάκων

Η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων είναι διαδεδομένη σε εκατομμύρια γυναίκες σε όλο τον κόσμο και οι πιθανές παρενέργειές τους ερευνώνται αρκετά χρόνια. Σπανιότερα, η συστηματική λήψη τους ενδέχεται να προκαλέσει μεταβολές των λιπιδίων ορού, αυξάνοντας την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και μειώνοντας της HDL χοληστερόλη (WHO, 1998). Έρευνες έχουν καταλήξει σε θετική συσχέτιση με την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου σε γυναίκες άνω των 35 ετών και καπνίστριες (Borgelt-Hansen, 2001). Επίσης, η χρήση αντισυλληπτικών χαπιών ενδέχεται να προκαλέσει υπέρταση σε μεγαλύτερες ηλικιακά γυναίκες με αυξημένο σωματικό βάρος, η οποία είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή της λήψης τους (WHO, 1998). Επιπροσθέτως, τα αντισυλληπτικά δισκία μειώνουν την ανοχή στη γλυκόζη, αυξάνοντας τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα, ιδιαίτερα στις γυναίκες με προδιάθεση για σακχαρώδη διαβήτη (Rolfes et al., 1998). Παρόλα αυτά, οι όποιες αλλαγές στο μεταβολισμό των υδατανθράκων είναι αναστρέψιμες με τη παύση λήψης των αντισυλληπτικών φαρμάκων (WHO, 1998).

1.7.5. Κοινωνικές ανισότητες

Η κατανομή των κοινωνικο-οικονομικών παραγόντων σχετίζεται άμεσα και σταθερά με τις διαφορές στην εμφάνιση των καρδιαγγειακών παθήσεων και στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε πολλούς πληθυσμούς (Hayes et al., 2006, Martikainen et al., 2001, Kuper et al., 2007, Hart et al., 2000, Jakovljevic et al., 2001, Avendano et al., 2005). Τα καρδιαγγειακά νοσήματα και οι παράγοντες κινδύνου ήταν αρχικά περισσότερο συχνά στα ανώτερα κοινωνικο-οικονομικά στρώματα του ανεπτυγμένου κόσμου, όμως το πρότυπο αυτό έχει αντιστραφεί τα τελευταία 50 έτη. Οι άνθρωποι των χαμηλών κοινωνικο-οικονομικών ομάδων παρουσιάζουν φτωχό προφίλ παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβάνοντας υψηλότερα επίπεδα υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και καπνίσματος σε σχέση με εκείνα των μεγαλύτερων κοινωνικο-οικονομικών θέσεων (WHO, 2010, Mendis & Banerjee, 2010). Η αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι ισχυρότερη για την επίπτωση και τη θνησιμότητα από εγκεφαλικό επεισόδιο, με τις χαμηλές κοινωνικο-οικονομικές τάξεις να παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης και υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου σε πολλούς πληθυσμούς των ανεπτυγμένων χωρών (Kuper et al., 2007, Jakovljevic et al., 2001, Avendano et al., 2005).

Από τη στιγμή της σύλληψης, κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής και με την πάροδο των χρόνων στη ζωή, ο αθροιστικός κίνδυνος στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικών επεισοδίων αναπτύσσεται μέσω μιας σύνθετης γενετικής επίδρασης στο ενδομήτριο περιβάλλον, βιολογικών παραγόντων κινδύνου και καθοριστικών κοινωνικών παραγόντων. Οι υποανάπτυκτοι πληθυσμοί εκτίθενται περισσότερο σε κινδύνους, όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η σωματική άσκηση και η διατροφή, που είναι δυνατόν να διορθωθεί και να διαμορφωθεί από τις «ευκαιρίες» που παρέχει η κοινωνία στους πολίτες της (Mendis & Banerjee, 2010). Πέραν της ανθυγιεινής συμπεριφοράς που υιοθετούν οι συγκεκριμένοι πληθυσμοί, έχουν περιορισμένη πρόσβαση σε υπηρεσίες κοινωνικής υποστήριξης, έλλειψη αντίληψης ελέγχου, περισσότερη εργασιακή πίεση, άγχος και κατάθλιψη, χαμηλότερη αυτοαναζήτηση υγιεινών συμπεριφορών, χαμηλή πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη και επομένως, μεγαλύτερη συννοσηρότητα (James et al., 2007).

Υπάρχουν διαφορές στην έκθεση μεταξύ κινδύνων υγείας και αποτελεσμάτων στην υγεία μεταξύ των διάφορων ομάδων πληθυσμού, οι οποίες ίσως είναι αθέμιτες

και άδικες ή μπορούν να αποφευχθούν ή είναι θεραπεύσιμες (WHO, 2010, Hu, 2003, Xu et al., 2007, Knaul & Frenk, 2005, Mahal et al., 2010, Kruk et al., 2009, Abegunde & Stanciole, 2008, Mendis et al., 2007, Ramachandran et al., 2007). Συχνά, οι αθέμιτες πολιτικές επιλογές είναι οι βαθύτερες αιτίες των διαφορών αυτών. Ακόμη και σε χώρες όπου οι προϋποθέσεις για την καθολική κάλυψη της υγείας έχουν επιτευχθεί σε γενικές γραμμές, οι ανισότητες εξακολουθούν να υπάρχουν μεταξύ των διάφορων κοινωνικο-οικονομικών, φυλετικών και γεωγραφικών ομάδων.

1.8. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Ηλικία	Αποτελεί τον ισχυρότερο ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακών ασθενειών. Ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου διπλασιάζεται για κάθε δεκαετία μετά τα 55 έτη.
Φύλο	Υψηλότερα ποσοστά στεφανιαίας νόσου στους άνδρες σε σχέση με τις προ-εμμηνόπαυσιακές γυναίκες. Ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου είναι παρόμοιος για τους άνδρες και τις γυναίκες.
Ατομικό/Οικογενειακό ιστορικό	Αυξημένος κίνδυνος αν υπάρχει συγγενής α' βαθμού που εμφάνισε στεφανιαία νόσο ή εγκεφαλικό επεισόδιο πριν τα 55 έτη για άνδρα συγγενή και πριν τα 65 έτη για γυναίκα συγγενή.
Εθνικότητα/Φυλή	Αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου για τους πληθυσμούς των μαύρων, ορισμένων Ισπανο-Αμερικάνων, Κινέζων και Ιαπώνων. Αύξηση των θανάτων από καρδιαγγειακές παθήσεις έχουν σημειωθεί για τους κατοίκους της Νότιας Ασίας και τον πληθυσμό των μαύρων της Αμερικής σε σχέση με τον πληθυσμό των λευκών.

WHO, 2002

1.9. Νεότεροι παράγοντες κινδύνου

1.9.1. Υπερομοκυστεϊναιμία

Η ομοκυστεϊνή είναι ένα αμινοξύ που βρίσκεται στο αίμα. Σε πολλές περιπτώσεις έχει συσχετιστεί με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου και περιφερικής αγγειοπάθειας λόγω της εναπόθεσης λίπους στις περιφερικές αρτηρίες (The Homocysteine Studies Collaboration, 2002). Αυξημένα επίπεδα της ομοκυστεϊνης νηστείας ίσως να αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, περιφερικής αγγειοπάθειας, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, αγγειοπάθειας μετά από μεταμόσχευση καρδιάς και γενικότερα για την αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (Graham et al., 1997). Η αύξηση της ομοκυστεϊνης μπορεί να οφείλεται σε διάφορους γενετικούς και διαιτητικούς παράγοντες, όπως η έλλειψη του φυλλικού οξέος και η ανεπάρκεια των βιταμινών B₁₂ και B₆ (Bautista et al., 2002). Η θεραπεία υποκατάστασης με αυτούς τους παράγοντες μπορεί να μειώσει σημαντικά τα επίπεδα της ομοκυστεϊνης (Wald et al., 2002). Παρόλα αυτά, η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία δεν έχει ακόμη συμπεριλάβει την υπερομοκυστεϊναιμία στους κύριους παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο. Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η ομοκυστεϊνή ενδέχεται να συμβάλλει στη δημιουργία αθηροσκλήρωσης μέσω της εναπόθεσης λίπους στα αιμοφόρα αγγεία, καταστρέφοντας το εσωτερικό τοίχωμα των αρτηριών και προάγοντας τη δημιουργία θρόμβων, ωστόσο δεν έχει διαπιστωθεί ακόμη ότι υπάρχει σχέση αιτίου-αιτιατού (Abraham & Cho, 2010).

1.9.2. Αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου & άλλων θρομβωτικών παραγόντων

Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει ότι υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του ινωδογόνου και στην επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων (Tracy, 2002). Η ελάττωση των υψηλών επιπέδων ινωδογόνου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και της επίπτωσης των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (Tanne et al., 2001). Η μεγάλη διακύμανση των επιπέδων ινωδογόνου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η μέθοδος προσδιορισμού του, διάφοροι κοινωνικο-οικονομικοί και μεταβολικοί παράγοντες, καθιστώντας δύσκολη την εκτίμηση του

ινωδογόνου ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου στην κλινική πράξη (Wilkerson & Sane, 2002). Επιπλέον, η διακοπή του καπνίσματος, η απώλεια βάρους, η αερόβια άσκηση, η μέτρια κατανάλωση οινοπνεύματος και ορισμένα φάρμακα (φιμπράτες), βοηθούν σημαντικά στη μείωση των επιπέδων ινωδογόνου (Lillicrap et al., 2009).

1.9.3. Φλεγμονή

Η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reactive Protein, CRP) είναι πρωτεΐνη του αίματος, όπου τα επίπεδά της αυξάνονται γρήγορα όταν υπάρχει φλεγμονή. Χαρακτηρίζεται ως πρωτεΐνη οξείας φάσης, επειδή η συγκέντρωσή της αυξάνεται κατά 25% τουλάχιστον κατά την διάρκεια της φλεγμονής. Η CRP συντίθεται στο ήπαρ ως απάντηση σε παράγοντες που απελευθερώνονται από τα μακροφάγα και τα λιποκύτταρα. Η CRP αυξάνει γρήγορα στο αίμα και στα υγρά του σώματος (π.χ. περικαρδιακό υγρό) και αποτελεί ένα κλασσικό, μη εργαστηριακό ειδικό δείκτη, χρησιμεύοντας ως εργαλείο για την πρόγνωση της καρδιαγγειακής νόσου (Βαϊόπουλος & Κακλαμάνης, 1999). Παράλληλα με τις κλινικές εφαρμογές, έχει δειχθεί τα τελευταία χρόνια η ενεργός συμμετοχή της CRP στη διαδικασία της αθηρογένεσης (Verna et al., 2005), αφού έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η αθηρωμάτωση είναι μια φλεγμονώδης νόσος και δεν οφείλεται μόνο στη συσσώρευση λιπιδίων στο αγγειακό τοίχωμα. Οι υπάρχουσες μελέτες έχουν δείξει ότι οι διάφοροι δείκτες φλεγμονής, όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη ενδέχεται να έχουν προγνωστική αξία για τη μετέπειτα εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, περιφερικής αγγειοπάθειας και αθηρωματικής νόσου των εγκεφαλικών αγγείων (Ridker, 2001). Σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα έχει διαπιστωθεί αύξηση της τιμής των πρωτεϊνών οξείας φάσης και των κυτταροκινών, σε συνδυασμό με διήθηση του αγγειακού τοιχώματος από τα φλεγμονώδη κύτταρα. Η ιστική νέκρωση που ακολουθεί το έμφραγμα μυοκαρδίου προκαλεί μια μείζονα ανταπόκριση όσον αφορά στην παραγωγή της CRP, το μέγεθος της οποίας συνδέεται με τον όγκο της μυοκαρδιακής νέκρωσης (Kushner et al., 1987, De Beer et al., 1982), ενώ η υψηλότερη τιμή, που παρατηρείται περίπου στις 48 ώρες, σχετίζεται με την πρόγνωση του εμφράγματος (Pietilä et al., 1996). Αντίστοιχα, στη σοβαρή ασταθή στηθάγχη (Liuzzo et al., 1994, Rebuffi et al., 1998) ή μετά την αγγειοπλαστική η τιμή της CRP σχετίζεται, επίσης, με την πρόγνωση των ασθενών. Γενικότερα, η CRP έχει ισχυρή προγνωστική συσχέτιση ακόμη και ως ανεξάρτητος παράγοντας (Ridker,

2003), με το μελλοντικό κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων (Koenig et al., 1999) και με τιμές CRP<1, 1-3 και >3mg/l να υποδηλώνουν χαμηλό, μέτριο και υψηλό κίνδυνο, αντίστοιχα (Yeh & Willerson, 2003).

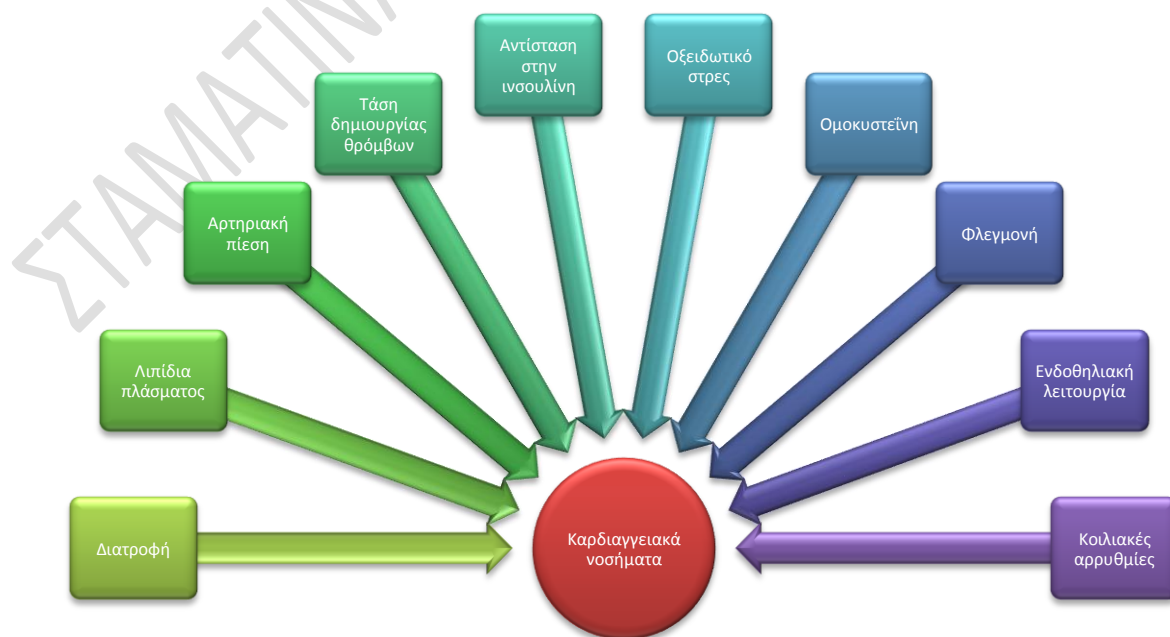
ΣΤΑΜΑΤΙΝΑ ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗ - Γ.Π.Α.

2ο Κεφάλαιο

2.1. Μεταβολικές επιδράσεις λιπαρών οξέων

Μολονότι υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που αναδεικνύουν τα οφέλη της διατροφής στον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, πρέπει να τονιστεί ότι η εξέλιξη των διατροφικών συνηθειών στις περισσότερες περιοχές του κόσμου και ειδικά στις αναπτυσσόμενες χώρες παρουσιάζει αντίθετη φορά, οδεύοντας από μια αρχικά υγιεινή διατροφή σε μια δυτικού τύπου διατροφή μεταγενέστερα. Επομένως, η αύξηση των καρδιαγγειακών νοσημάτων σχετίζεται άμεσα με την επίδραση των διατροφικών συνηθειών, όχι μόνο μέσω ενός παράγοντα κινδύνου, όπως η μείωση των επιπέδων χοληστερόλης πλάσματος, αλλά και μέσω της διαμόρφωσης αρκετών παραμέτρων, π.χ. κυτταρικού μεταβολισμού, κυτταρικής σήμανσης και ενδοκυτταρικής επικοινωνίας.

Από το 1950, αρκετοί ερευνητές έχουν εκτιμήσει τη σχέση μεταξύ του διαιτητικού λίπους και του επιπέδου των λιπιδίων στο πλάσμα (Keys et al., 1965). Τα επιστημονικά δεδομένα επιβεβαίωσαν ότι μια υψηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων (κυρίως σε γαλακτοκομικά τρόφιμα), κρέατος, ορισμένων φυτικών ελαίων, όπως καρύδας και φοίνικα, συνέβαλε στην αύξηση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL χοληστερόλης πλάσματος.



Διάγραμμα 2.1. Μηχανισμοί που επηρεάζουν την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων μέσω της διατροφής (Hu et al., 2002).

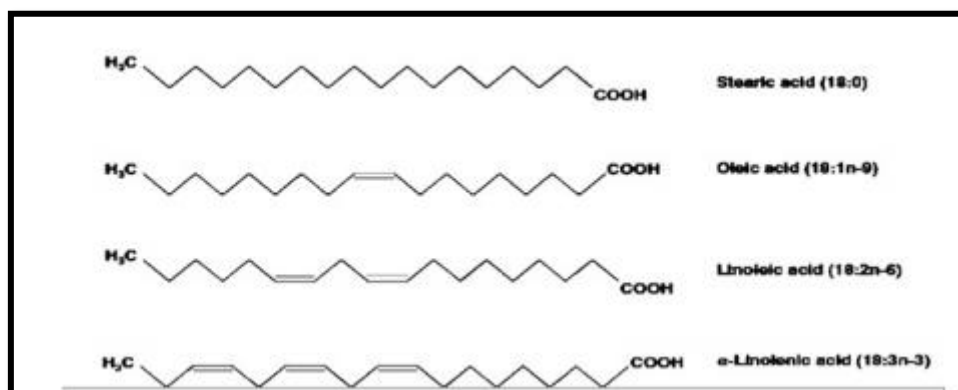
2.1.1. Διαιτητικά λίπη

Τα κορεσμένα λίπη, χωρίς διπλούς δεσμούς, αυξάνουν τα συνολικά επίπεδα χοληστερόλης ορού καθώς και LDL χοληστερόλης (Astrup et al., 2011). Αυξάνουν επίσης, την ακαμψία των κυτταρικών μεμβρανών, μεταβάλλουν τη λειτουργία των υποδοχέων της LDL και πιθανώς αυξάνουν την παραγωγή χοληστερόλης στο ήπαρ. Ορισμένα λιπαρά οξέα όπως το μυριστικό (C14:0) και το λαυρικό (C12:0) που υπάρχουν στο λίπος του βουτύρου και σε τροπικά έλαια, όπως έλαιο καρύδας, φοινικέλαιο και πυρηνέλαιο, αυξάνουν τη χοληστερόλη πλάσματος περισσότερο από το παλμιτικό οξύ (C16:0) που είναι το επικρατέστερο λιπαρό οξύ που παρέχεται μέσω της διατροφής στον ανθρώπινο οργανισμό (Dwyer, 1995). Αντίθετα, το στεατικό οξύ (C18:0) που πολύ συχνά περιέχεται στα τρόφιμα μετατρέπεται τάχιστα σε ελαϊκό οξύ (C18:1n9), χωρίς να ανεβάζει τη χοληστερόλη στο αίμα. Ενδιαφέρουν παρουσιάζουν τα κορεσμένα λιπαρά οξέα που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο διεγείροντας τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και ενεργοποιώντας ορισμένους παράγοντες πήξης, εξηγώντας το λόγο που πολλά καρδιαγγειακά συμβάμματα εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του μεταγευματικού σταδίου.

Οι κύριες διατροφικές πηγές των κορεσμένων λιπαρών είναι τα ζωικά λίπη, όπως το κόκκινο κρέας, τα πλήρη σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα και ορισμένα φυτικά έλαια, όπως το φοινικέλαιο, του οποίου η χρήση αυξάνεται ολοένα και περισσότερο σε πολλά προϊόντα και παρασκευάσματα. Αντιθέτως, το κοτόπουλο και η γαλοπούλα περιέχουν λιγότερα κορεσμένα λιπαρά οξέα, ειδικά αν καταναλώνεται χωρίς το δέρμα. Παρά την ύπαρξη κορεσμένων λιπαρών στη σύσταση των γαλακτοκομικών προϊόντων έχει διαπιστωθεί μια ευεργετική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης γαλακτοκομικών προϊόντων και του σωματικού βάρους, του σωματικού λίπους, της χοληστερόλης πλάσματος και της αρτηριακής πίεσης. Μαζί με τα λιπαρά οξέα μέσης αλύσου, τις πρωτεΐνες ορού του γάλακτος, τα προϊόντα ζύμωσης και τα μέταλλα/ιχνοστοιχεία, μπορούν να συνεισφέρουν στην ευεργετική επίδραση των γαλακτοκομικών προϊόντων (German et al., 2009, Tholstrup, 2006).

Μια σημαντική εξαίρεση των συζευγμένων λινολεϊκών οξέων που υπάρχουν στο γάλα είναι ότι τα περισσότερα φυσικά ακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν *cis* διαμόρφωση, η οποία προκαλεί μια γωνία στην αλυσίδα, στη θέση του διπλού δεσμού. Ο μεγαλύτερος αριθμός διπλών δεσμών σχετίζεται με χαμηλότερες

θερμοκρασίες πήξης χαρακτηριστικών ελαίων, πλούσιων σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.



Εικόνα 2.1.1. Δομή & ονομασία των λιπαρών οξέων με 18 άτομα άνθρακα (Calder, 2009).

2.1.2. Trans λιπαρά οξέα

Πρόκειται για τα γεωμετρικά ισομερή των cis ακόρεστων λιπαρών οξέων που μοιάζουν με τη μορφή των κορεσμένων. Γενικότερα, παράγονται από τις βιομηχανίες για την αύξηση της θερμοκρασίας σύντηξης, προκειμένου να δοθεί μια πιο σταθερή υφή στα φυτικά έλαια. Τα τρόφιμα που έχουν τηγανιστεί μπορούν να αυξήσουν τόσο το περιεχόμενο όσο και την κατανάλωση των trans λιπαρών οξέων. Ωστόσο, τα trans λιπαρά οξέα έχουν πολύ αρνητικές επιπτώσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ, αυξάνοντας την LDL χοληστερόλη, μειώνοντας την HDL χοληστερόλη και αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις των λιποπρωτεϊνών. Θεωρούνται περισσότερο αθηρογόνα από τα κορεσμένα λίπη (Mozaffarian et al., 2006) και μπορούν να αυξήσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Oomen et al., 2001). Η ιδιότητα αυτή όμως, δεν συμπεριρίζεται τα φυσικά trans λιπαρά οξέα που υπάρχουν στα γαλακτοκομικά λίπη. Παρόλα αυτά, υπάρχει ομοφωνία απόψεων ως προς τη σύσταση της ραγδαίας μείωσης της κατανάλωσης trans λιπαρών οξέων που παράγονται με υδρογόνωση. Εντούτοις, πολύ συχνά αντικαθίστανται από ημιστερεά κλάσματα φοινικέλαιου.

2.1.3. Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα

Οι κύριες διατροφικές πηγές μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, δηλαδή οξέα με έναν διπλό δεσμό, είναι τα έλαια από τα φυτά και από τους ξηρούς καρπούς, όπως 72% στο αμύγδαλο και το ελαιόλαδο, αβοκάντο και 51% στα έλαια από τα φιστίκια. Το μόνο διατροφικά σημαντικό μονοακόρεστο λιπαρό οξύ είναι το ελαϊκό. Η αντικατάσταση των κορεσμένων και των trans λιπαρών οξέων με μονοακόρεστα ή πολυακόρεστα φυτικά λίπη μειώνει την LDL χοληστερόλη (Wanten & Calder, 2007), αυξάνει την HDL χοληστερόλη, επιφέρει επιπρόσθετη μείωση του λόγου της ολικής προς την HDL χοληστερόλη και μειώνει τη C αντιδρώσα πρωτεΐνη (Jenkins et al., 2010).

2.1.4. Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν διαφορετική χημική σύνθεση, παρέχοντας δύο κύριες ομάδες, τα ω-3 και τα ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Το λινολεϊκό οξύ είναι ο κύριος αντιπρόσωπος της ομάδας των ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, αποτελούμενο από 18 άτομα άνθρακα και 2 διπλούς δεσμούς (Εικόνα 2.1.1). Η ομάδα των ω-6 λιπαρών οξέων προέρχεται κυρίως από το καρύδι, τη σόγια και το αραβοσιτέλαιο.

Το α-λινολενικό οξύ (α-Linolenic acid, ALA) είναι ο πρόδρομος της ω-3 ομάδας (18 άτομα άνθρακα και 3 διπλούς δεσμούς) και είναι ένα απαραίτητο λιπαρό οξύ για τον ανθρώπινο οργανισμό. Οι κύριες διατροφικές πηγές είναι ορισμένα φυτικά έλαια, όπως σογιέλαιο, ηλιέλαιο και ορισμένα σπορέλαια (Jenkins et al., 2010, Astorg et al., 2004). Σε προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες έχει βρεθεί ότι η υψηλή πρόσληψη α-λινολενικού οξέος σχετίζεται με τη μείωση των θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων (Hu & Willett, 2002, Hu et al., 1999). Το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) αποτελούν τους σημαντικότερους εκπροσώπους της ω-3 ομάδας των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων που προκύπτουν από τα έλαια και τα λίπη των ψαριών.

Η κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων αντί των κορεσμένων ή των trans λιπαρών οξέων έχει αντίστροφη σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου (Simopoulos, 2008, Leaf & Weber, 1988), όπως δείχνουν οι προοπτικές μελέτες (Wanten & Calder, 2007, Sanders et al., 2011). Η πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μειώνει την LDL χοληστερόλη και σε μικρότερο

βαθμό την HDL χοληστερόλη σε σύγκριση με τα κορεσμένα λιπαρά οξέα. Αυτό φάνηκε από αρκετές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, στις οποίες τα κορεσμένα λίπη είχαν αντικατασταθεί από φυτικά έλαια, πλούσια σε ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μπορεί να μειώσουν ελαφρά την HDL χοληστερόλη, ενώ τα μονοακόρεστα λιπαρά σε μικρότερο βαθμό, με τον λόγο της ολικής χοληστερόλης προς την HDL χοληστερόλη να παραμένει αισθητά βελτιωμένος. Έχει διαπιστωθεί ότι η κατανάλωση των ω-6 λιπαρών οξέων αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης φλεγμονωδών αντιδράσεων. Συνεπώς, δίνεται έμφαση στην αύξηση της πρόσληψης των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (Lu et al., 2010).

Σε συστηματική ανασκόπηση αποτελούμενη από τυχαιοποιημένες μελέτες σε δίαιτες υψηλής πρόσληψης μονοακόρεστων ή πολυακόρεστων λιπαρών οξέων δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ολική, την LDL και την HDL χοληστερόλη με αυτά τα είδη λιπιδίων. Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων μειώθηκαν κατά 0.14 mmol/l (95% CI 0.00-0.29) για τις δίαιτες σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ιδιαίτερα σε ω-3 λιπαρά οξέα. Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι η κατανάλωση EPA και DHA ωφελεί τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, αρτηριακής πίεσης, αιμοστατικής ισορροπίας και καρδιακού ρυθμού (Holub, 2001, Kris-Etherton et al., 2002).

Πίνακας 2.1.4. Επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στο μεταβολισμό των λιπιδίων, στα λιπίδια πλάσματος & τις λιποπρωτεΐνες

ω-3 λιπαρά οξέα & μεταβολισμός λιπιδίων	ω-3 λιπαρά οξέα & λιποπρωτεΐνες
Παρεμποδίζουν την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από τις αποθήκες λίπους.	Μειώνουν τα τριγλυκερίδια ορού, τις VLDL τριγλυκεριδίων και VLDL χοληστερόλης πλάσματος.
Αναστέλλουν τη λιπογένεση από το ήπαρ, τη σύνθεση τριγλυκεριδίων & την παραγωγή απολιποπρωτεϊνών B.	Αυξάνουν την HDL χοληστερόλη μέσω της απολιποπρωτεΐνης A-1 & την LDL χοληστερόλη (συνήθως τις μικρές).
Αυξάνουν την οξειδωση των λιπών & VLDL μέσω της μετατροπής της LDL.	Μειώνουν το κλάσμα των μικρών & πυκνών σωματιδίων LDL χοληστερόλης.
Μειώνουν την περίσσεια αποθηκευτικού λίπους & την ηπατική παραγωγή των VLDL.	

Carpentier & Komsa-Penkova, 2011

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν μια μέτρια επίδραση στην αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης, χωρίς καμία επίδραση στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης. Ωστόσο, σε υψηλές δόσεις ενδέχεται να μειώσουν σημαντικά τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και ελευθέρων λιπαρών οξέων στο πλάσμα, εξίσου σε νηστεία και μεταγευματικές καταστάσεις.

Από δυνητικής πλευράς, η υψηλή διαιτητική πρόσληψη των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μπορεί να αυξήσουν την ευαισθησία των LDL σωματιδίων σε οξειδωτική βλάβη, η οποία με τη σειρά της δύναται να αυξήσει σε βάθος την αθηρογένεση. Αντίθετα, το ελαϊκό οξύ πιθανόν μαζί με άλλα συστατικά του ελαιολάδου μειώνει την ευαισθησία της LDL στην οξείδωση. Επιπλέον, η υψηλή διατροφική πρόσληψη των ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων φαίνεται να ενθαρρύνει την ανάπτυξη φλεγμονωδών αντιδράσεων, μία επίδραση που αναστέλλεται σε μεγάλο βαθμό από τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Γενικότερα, τα επιστημονικά δεδομένα για τα οφέλη των ιχθυελαίων είναι ισχυρότερα στη δευτερογενή σε σχέση με την πρωτογενή πρόληψη (Wang et al., 2006).

Στη μελέτη GISSI (GISSI Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico, 1999, Leaf, 2002, Schweiger et al., 2002), όπου δόθηκε συμπλήρωμα διατροφής ιχθυελαίων και συγκεκριμένα 850 mg EPA/DHA σε ασθενείς που εμφάνισαν καρδιακή προσβολή, βρέθηκε 21% μείωση της συνολικής θνησιμότητας, 30% μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και 45% μείωση του ξαφνικού θανάτου κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των 3.5 χρόνων, με RR για τη συνολική θνησιμότητα 0.59 (95% CI 0.36-0.97) και πληθυσμό που συμμετείχε στη μελέτη ίσο με 11323 άτομα.

Οι προσπάθειες μείωσης της συνολικής πρόσληψης λίπους έχουν οδηγήσει σε αύξηση των προσλαμβανόμενων θερμίδων, λόγω των υδατανθράκων. Ωστόσο, αν οι δίαιτες υψηλών υδατανθράκων μειώνουν αποτελεσματικά την LDL χοληστερόλη, μπορούν να αυξήσουν εμφανώς τα τριγλυκερίδια του πλάσματος σε άτομα με γενετική προδιάθεση καθώς και το ποσοστό των αθηρογόνων μικρών και πυκνών LDL και να μειώσουν το ποσοστό των σωματιδίων της προστατευτικής HDL χοληστερόλης.

Συνεπώς, παρόλο που οι απόψεις για το ρόλο των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων εξελίχθηκαν τα τελευταία 30 χρόνια, ο αυστηρός περιορισμός στην πρόσληψη κορεσμένων λιπών (<8-10% των συνολικών προσλαμβανόμενων θερμίδων)

παραμένει μια ισχυρή και συναινετική σύσταση. Επομένως, αντί των διατροφικών συστάσεων σε υψηλή ή χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων, θα ήταν περισσότερο βοηθητικό να καθοριστεί το είδος των υδατανθράκων και των λιπών που θα περιλαμβάνει η διατροφή. Τέτοιου είδους υγιεινή διατροφή μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου μέσω πολλών μηχανισμών δράσης, συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων τους στα λιπίδια, της μείωσης του σωματικού βάρους και της αρτηριακής πίεσης, του οξειδωτικού στρες, του ελέγχου της γλυκόζης και της ενδοθηλιακής λειτουργίας, τη μείωση των φλεγμονωδών και των θρομβωτικών αντιδράσεων.

2.1.5. Διαιτητική χοληστερόλη

Η αντιμετώπιση της χαμηλής σε χοληστερόλη διατροφής παρουσιάζει ανομοιογένεια μεταξύ των ατόμων και των επιμέρους ευαίσθησιών τους, υποδεικνύοντας ότι ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν σημαντικά από αυτή (Howell et al., 1997). Γενικά, η μείωση της πρόσληψης χοληστερόλης έχει σχετικά μικρά αποτελέσματα στα λιπίδια ορού. Έτσι, μια μείωση της τάξης των 100 mg διαιτητικής χοληστερόλης την ημέρα φαίνεται να ελαττώνει την ολική χοληστερόλη ορού μόνο 0.06 ή 0.07 mmol/l, δηλαδή περίπου 1% (Clarke et al., 1997, Dujovne et al., 2002). Στην πραγματικότητα, τα άτομα χρειάζονται συμβουλές τόσο στα τρόφιμα όσο και στις επιλογές τροφών στη διαίτα που συνδέονται με τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Getz & Reardon, 2007).

Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι η απορρόφηση της χοληστερόλης από το έντερο σε συνδυασμό με τη διαπίστωση γενετικών πολυμορφισμών, η οποία οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση χοληστερόλης (Kesäniemi et al., 1987), είχαν ως αποτέλεσμα υψηλή διαιτητική πρόσληψη χοληστερόλης επηρεάζοντας τη χοληστερόλη πλάσματος σε περίπου 20% του πληθυσμού, που αναφέρεται ως η κατηγορία της υψηλής απορρόφησης χοληστερόλης. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα άτομα αυτά απορροφούν εξίσου μια σημαντική ποσότητα των φυτικών στερολών, δεδομένου ότι οι φυτικές στερόλες μπορεί να βρεθούν σε αθηρωματικές βλάβες. Ωστόσο, συνιστάται η προσεκτική ενημέρωση των ασθενών στη χρήση των παρασκευασμάτων των φυτικών στερολών για τη μείωση της χοληστερόλης πλάσματος.

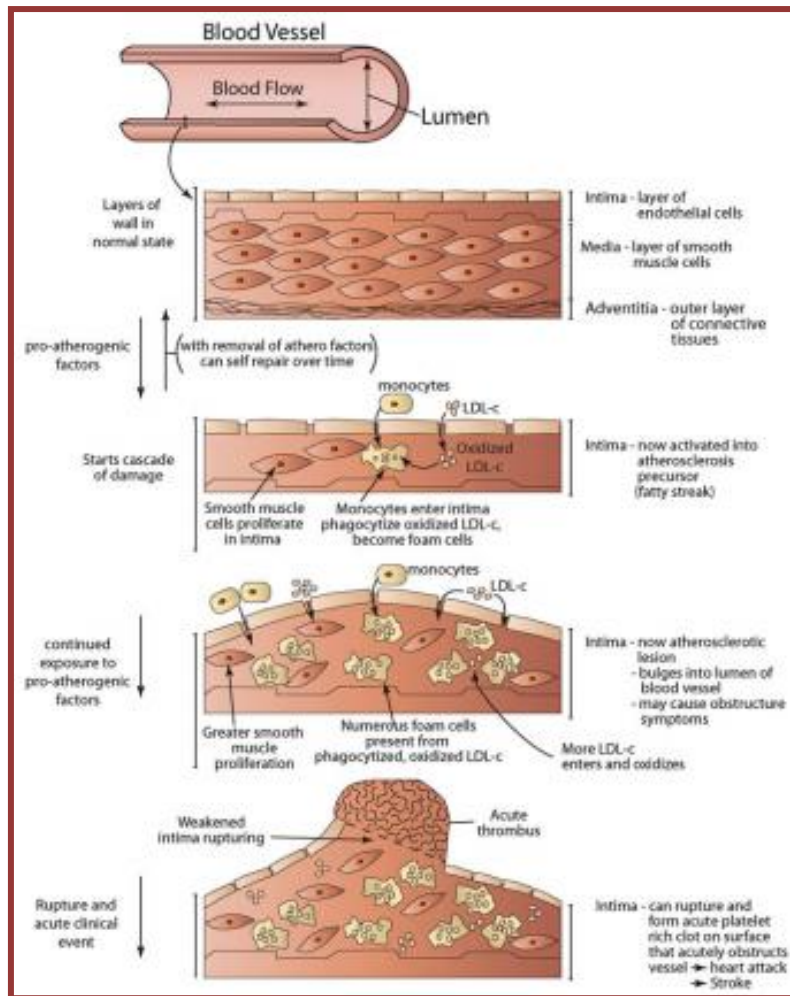
Θεωρείται αφελές να αναμένει κανείς οποιαδήποτε μεμονωμένη θρεπτική ουσία να έχει σημαντική επίδραση στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου (Mendis, 2010). Την τελευταία δεκαετία η έρευνα στη διατροφή έχει μεταφερθεί από τη μελέτη των μικροθρεπτικών και των μακροθρεπτικών καρδιοπροστατευτικών ιδιοτήτων στην παρατήρηση της αξιολόγησης των προσεγγίσεων σε επίπεδο τροφίμων για την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων (Kris-Etherton et al., 2002). Σε μελέτες παρατήρησης έχει ταυτοποιηθεί ότι συγκεκριμένες διατροφικές συνήθειες είναι συνδεδεμένες με αυξημένη ή μειωμένη επίπτωση καρδιαγγειακών περιστατικών.

2.2. Αθηροσκλήρωση

Μια από τις κύριες υποκείμενες παθολογικές διεργασίες που οδηγεί σε στεφανιαία νόσο και εγκεφαλικά επεισόδια είναι γνωστή ως αθηροσκλήρωση. Η αθηροσκλήρωση είναι η σημαντικότερη ασθένεια των αρτηριών. Μόνο για το έτος 2008, οι καταγεγραμμένοι θάνατοι έφτασαν τα 17.3 εκατομμύρια, από τα οποία τα 7.3 εκατομμύρια ήταν υπεύθυνα για καρδιακές προσβολές και τα 6.2 εκατομμύρια για εγκεφαλικά επεισόδια (WHO, 2008). Οι πρώτες μεταβολές της αθηροσκλήρωσης αναπτύσσονται στην παιδική και εφηβική ηλικία εξαιτίας της συνολικής επίδρασης ορισμένων παραγόντων κινδύνου (WHO, 2007, WHO, 2008, WHO, 2010), συμπεριλαμβανομένων του καπνίσματος, της έλλειψης σωματικής δραστηριότητας, της ανθυγιεινής διατροφής, της επιβλαβούς χρήσης του αλκοόλ, της υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη, των αυξημένων λιπιδίων στο αίμα, της παχυσαρκίας, της φτώχειας, του χαμηλού μορφωτικού επιπέδου, της ηλικίας, του ανδρικού φύλου, της γενετικής προδιάθεσης και των ψυχολογικών παραγόντων.

Η αθηροσκλήρωση είναι μια φλεγμονώδης διαδικασία που επηρεάζει τα μεσαία και τα μεγάλα αιμοφόρα αγγεία σε όλο το καρδιαγγειακό σύστημα (Mendis et al., 2005, Ross, 1999, Davis, 2005). Όταν το ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων εκτίθεται σε αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης και ορισμένες ουσίες, όπως οι ελεύθερες ρίζες, γίνεται διαπερατό σε λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα, τα οποία μεταναστεύουν στις βαθύτερες στοιβάδες των τοιχωμάτων των αιμοφόρων αγγείων. Η αθηροσκληρωτική πλάκα αποτελείται από ένα εξωτερικό ινώδες περίβλημα, το οποίο συνίσταται από λεία μυϊκά κύτταρα, κολλαγόνο και λιπίδια και από ένα νεκρωτικό πυρήνα αποτελούμενο από κυτταρικά αποθέματα, χοληστερόλη και ασβέστιο (Julian, 1988).

Μια σειρά από αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα, προσελκύουν τα σωματίδια της LDL χοληστερόλης στο σημείο της φλεγμονής, τα οποία καταπίνονται από τα μονοκύτταρα και μετατρέπονται στη συνέχεια σε μακροφάγα. Τα λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν από τα βαθύτερα στρώματα των τοιχωμάτων των αιμοφόρων αγγείων, όπου μαζί με το κολλαγόνο σχηματίζουν ένα ινώδες περίβλημα. Ταυτόχρονα, τα μακροφάγα αρχίζουν να πεθαίνουν, δημιουργώντας ένα νεκρωτικό πυρήνα που καλύπτεται από το ινώδες περίβλημα. Οι αλλοιώσεις διευρύνονται με τη συσσώρευση κυττάρων και λιπιδίων, διογκώνοντας την πλάκα στον αυλό των αιμοφόρων αγγείων. Καθώς η διαδικασία συνεχίζεται, λεπταίνει το ινώδες περίβλημα και παράλληλα διαρρηγνύεται η επιφάνεια της ενδοθηλιακής πλάκας, η οποία ενδέχεται να υποστεί θραύση. Σε περίπτωση ρήξης της πλάκας τα υπολείμματα των λιπιδίων και των κυττάρων απελευθερώνονται στον αυλό των αγγείων αποτελώντας θρομβογόνους παράγοντες στην επιφάνεια του ενδοθηλίου και δημιουργούν ένα θρόμβο. Αν ο θρόμβος είναι αρκετά μεγάλος, φράζοντας τα αιμοφόρα αγγεία των στεφανιαίων αρτηριών ή του εγκεφάλου, δημιουργείται έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο, αντίστοιχα, ενώ η παρεμπόδιση της κυκλοφορίας του αίματος σε περιφερειακά αγγεία μπορεί να οδηγήσει σε γάγγραινα (Ross, 1999, Davis, 2005). Καθώς οι αθηρωματικές πλάκες αυξάνουν σε μέγεθος, έχουν την τάση να συγχωνεύονται και να προκαλούν την καταστροφή των κυτταρικών τοιχωμάτων. Ο οργανισμός αντιδρώντας σε αυτόν τον τραυματισμό εναποθέτει στο σημείο του τραύματος ινωδογόνο και ασβέστιο, με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβου.



Εικόνα 2.2. Απεικόνιση προοδευτικής δημιουργίας αθηροσκλήρωσης (ΑΗΑ, 2011).

2.3. Θρομβογένεση

Ο θρόμβος μπορεί να δημιουργηθεί από ένα ήπιο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή έναν ξαφνικό θάνατο και οι διατροφικοί παράγοντες κατέχουν σημαντικό ρόλο στη πορεία της θρομβογένεσης. Η θρόμβωση περιφερικών φλεβών εμφανίζεται περισσότερες φορές συγκριτικά με τη θρόμβωση στεφανιαίων ή εγκεφαλικών αρτηριών, ωστόσο οι τελευταίες έχουν δυνητικά αποτελέσματα για την υγεία.

Είναι κατανοητό ότι σε ασθενείς με υποβόσκουσα αρτηριοσκληρωτική στεφανιαία νόσο είναι πιθανότερο να υποστούν οξεία απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας. Η θρόμβωση μπορεί να συμβεί στο σημείο που προϋπάρχει αρτηριοσκληρωτική πλάκα ή σε άλλο περιφερικό σημείο, μετά από αποκόλληση και μεταφορά του πήγματος. Συνήθως, ο θρόμβος ξεκινά από το σημείο όπου η αθηρωματική πλάκα έχει αναπτυχθεί τόσο πολύ ώστε να διανοιχθεί διαμέσου του εσωτερικού χιτώνα και να έρθει σε επαφή με το ρέον αίμα. Καθώς η πλάκα δεν έχει

λεία επιφάνεια ως προς το αίμα, αρχίζουν να προσκολλώνται αιμοπετάλια, να εναποτίθεται ινωδογόνο και να παγιδεύονται κύτταρα, δημιουργώντας ένα πήγμα που αναπτύσσεται μέχρι να αποκλείσει το αγγείο. Σε διαφορετική περίπτωση, το πήγμα αποσχίζεται από το σημείο που αναπτύχθηκε και μεταφέρεται με τη ροή του αίματος σε ένα περιφερικό σημείο της στεφανιαίας αρτηρίας, αποκλείοντας την αρτηρία σε εκείνο το σημείο.

Το αίμα μπορεί να είναι επιδεκτικό στη θρόμβωση όταν υπάρχουν ανωμαλίες στα αιμοπετάλια, στο ινωδολυτικό σύστημα και στο σύστημα πήξης του αίματος. Αυξημένα επίπεδα ορισμένων παραγόντων πήξης θεωρούνται παράγοντες κινδύνου εμφάνισης οξέων επεισοδίων (Mead, 1987).

2.4. Στεφανιαία νόσος

Η αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών είναι η πιο συχνή αιτία ισχαιμίας του μυοκαρδίου, δηλαδή μειωμένης τροφοδότησης του μυοκαρδίου με αίμα. Όταν η ροή του αίματος προς την καρδιά διακόπτεται εξαιτίας ενός θρόμβου που προέρχεται από τη ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας, μειώνεται η παροχή του οξυγόνου και των θρεπτικών συστατικών, με αποτέλεσμα την καταστροφή του καρδιακού μυ και την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στην περίπτωση όπου η ροή του αίματος είναι μειωμένη λόγω απόφραξης, εμφανίζεται πόνος στο στήθος λόγω της ισχαιμίας, δηλαδή στηθάγχη, η οποία μπορεί να διακριθεί σε δύο μορφές, τη σταθερή και την ασταθή, ανάλογα με τα συμπτώματα των ασθενών.

Η στηθάγχη χαρακτηρίζεται από οπισθοστερνική δυσφορία, που συνήθως εκδηλώνεται ως πόνος και μερικές φορές ως πίεση, βάρος, αίσθημα καύσου ή δύσπνοιας (Goudevenos & Petsas, 1991). Η σταθερή στηθάγχη είναι μια κλινική κατάσταση, παθοφυσιολογικά χαρακτηριζόμενη από διαταραχές της ισορροπίας μεταξύ του προσφερόμενου οξυγόνου και των αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, χωρίς να παρουσιάζεται νέκρωση του μυοκαρδίου. Η κυριότερη και πιο συχνή αιτία χαμηλής προσφοράς οξυγόνου στο μυοκάρδιο είναι η απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών από αθηροσκλήρυνση (Goudevenos & Petsas, 1991). Η σταθερή στηθάγχη μπορεί να επιταχυνθεί από παράγοντες που αυξάνουν τις καρδιακές ανάγκες σε οξυγόνο, όπως η φυσική δραστηριότητα, το κάπνισμα, το άγχος και η έκθεση στο κρύο.

Η ασταθής στηθάγχη ή προεμφραγματική στηθάγχη ή οξεία στεφανιαία ανεπάρκεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο που βρίσκεται στο όριο μεταξύ της σταθερής στηθάγχης από τη μία πλευρά και του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του αιφνίδιου θανάτου από την άλλη πλευρά (Goudevenos & Petsas, 1991). Η ασταθής στηθάγχη χαρακτηρίζεται από τα συμπτώματα στηθάγχης σε περίοδο ξεκούρασης ή κατά τη διάρκεια πολύ ελαφριάς φυσικής δραστηριότητας.

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου αναφέρεται στη νέκρωση του μυοκαρδιακού ιστού λόγω ανεπαρκούς τροφοδοσίας του με αίμα, αποτελώντας την πιο συχνή μορφή της στεφανιαίας νόσου. Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις εμφράγματος προϋπάρχει βαριά αθηροσκληρυντική βλάβη (Goudevenos & Petsas, 1991). Το πρώτο σύμπτωμα είναι ο πόνος που μοιάζει με τον πόνο της στηθάγχης, αλλά είναι εντονότερος και μεγαλύτερης διάρκειας.

2.5. Εγκεφαλικό επεισόδιο

Η παθοφυσιολογία του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι ποικιλόμορφη και περιλαμβάνει, εκτός από το σχηματισμό ενός θρόμβου σε αθηροσκληρωτικά εγκεφαλικά αιμοφόρα αγγεία, αγγειοπάθειες των μικρών αγγείων του εγκεφάλου που συνδέονται με αγγειακούς παράγοντες κινδύνου (ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο). Άλλη μια αιτία του εγκεφαλικού επεισοδίου είναι η αιμορραγία, λόγω της ρήξης ενός αιμοφόρου αγγείου εξαιτίας ενός ανευρύσματος ή μη ελεγχόμενης υψηλής αρτηριακής πίεσης ή αθηροσκλήρωσης (αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο). Επιπλέον, τα εγκεφαλικά επεισόδια μπορεί να προκαλούνται από έναν θρόμβο, ο οποίος ταξιδεύει διαμέσου του αίματος. Αν ένα άτομο έχει καρδιακή αρρυθμία οι θρόμβοι στο αίμα μπορεί να σχηματιστούν στην καρδιά και να ταξιδέψουν μέσω των αιμοφόρων αγγείων στον εγκέφαλο. Με αυτόν τον τρόπο μεταφέρεται ένας θρόμβος στην εγκεφαλική κυκλοφορία, όπου μπορεί να παγιδευτεί σε ένα αιμοφόρο αγγείο του εγκεφάλου, μπλοκάροντας τη ροή του αίματος σε μια περιοχή του εγκεφάλου.

Το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αιφνίδια εισβολή κάποιου εστιακού νευρολογικού ελλείμματος, το οποίο διαρκεί 24 ώρες τουλάχιστον και οφείλεται σε διαταραχή της εγκεφαλικής κυκλοφορίας (Messing, 2000). Τα εστιακά συμπτώματα και τα κλινικά σημεία ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έχουν άμεση σχέση με την περιοχή του εγκεφάλου που αρδεύεται από το πάσχον αγγείο (Μουτσόπουλος, 2000). Τα

εγκεφαλικά επεισόδια ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες, με βάση την παθογένειά τους: τα ισχαιμικά και τα αιμορραγικά (Plum, 2000).

Στα ισχαιμικά επεισόδια η απόφραξη ενός αγγείου διακόπτει την αιματική ροή σε μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου, προκαλώντας ένα χαρακτηριστικό πρότυπο νευρολογικών διαταραχών, λόγω απώλειας των λειτουργιών που ελέγχει η ισχαιμική περιοχή (Πασχάλης, 1998). Είναι περισσότερο συνηθισμένο σε σχέση με το αιμορραγικό επεισόδιο και αντιστοιχεί στο 80-85% των περιστατικών. Η αιτία ως επί το πλείστον προέρχεται από τον αποκλεισμό ενός αιμοφόρου αγγείου στον εγκέφαλο, όμως περίπου το 50% των επεισοδίων προκαλείται από θρόμβωση εγκεφαλικού αγγείου, δηλαδή το σχηματισμό ενός θρόμβου στα τοιχώματα μιας εγκεφαλικής αρτηρίας, εμποδίζοντας τη διέλευση αίματος και κατ' επέκταση οξυγόνου στον εγκέφαλο (Messing, 2000; Bamford & Dennis et al., 1991). Το υπόλοιπο ποσοστό των ισχαιμικών επεισοδίων προκαλείται από αγγειακό εμβολισμό, όταν αποφρακτικό υλικό (π.χ. θρόμβος, υπολείμματα κατεστραμμένου ιστού, φυσαλίδα αέρα) εισέλθει στην κυκλοφορία και προκαλέσει αποκλεισμό αιμοφόρου αγγείου του εγκεφάλου (Messing, 2000). Άλλα χαρακτηριστικά κλινικά σύνδρομα που συνοδεύουν το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι τα επισκληρίδια και τα υποσκληρίδια αιματώματα, καθώς και η υπαραχνοειδής και η ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία (Messing, 2000). Στο θρομβοεμβολικό επεισόδιο ο ασθενής έχει πλήρως τις αισθήσεις του, αλλά εμφανίζει απότομα κινητικά ή αισθητικά προβλήματα (Shiveley, 2000).

Στην περίπτωση της αιμορραγίας αντίθετα, ο τύπος των νευρολογικών διαταραχών δεν μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια, αφού εξαρτάται τόσο απ' τη θέση της αιμορραγίας όσο και από παράγοντες που επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των εγκεφαλικών περιοχών μακριά από τη βλάβη. Τέτοιοι παράγοντες είναι η αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, το εγκεφαλικό οίδημα, η συμπίεση των παρακείμενων εγκεφαλικών ιστών και η διάχυση του αίματος μέσα στις κοιλίες ή στον υπαραχνοειδή χώρο (Messing, 2000; Easton & Martin, 2000). Το αιμορραγικό επεισόδιο προκαλείται από τη ρήξη ενός αιμοφόρου αγγείου, έχοντας ως αποτέλεσμα την αιμορραγία. Ο συγκεκριμένος τύπος εγκεφαλικού επεισοδίου συνοδεύεται από υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί σε ανθρώπους νεότερης ηλικίας, ενώ αντιστοιχεί στο 15-20% των περιστατικών. Τα συμπτώματα του αιμορραγικού επεισοδίου περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, μειωμένο επίπεδο

συνείδησης και εμετό, τα οποία ο ασθενής είναι πιθανό να εμφανίσει μέσα σε λεπτά ή ώρες (Messing, 2000).

2.6. Επιδημιολογικά δεδομένα καρδιαγγειακών νοσημάτων

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η κυριότερη αιτία νοσηρότητας, θνησιμότητας και νοσοκομειακής περίθαλψης σε άνδρες και γυναίκες στην Ευρώπη (WHO, 2008, WHO, 2009). Συνοψίζοντας τα τελευταία διαθέσιμα ετήσια δεδομένα, κατά μέσο όρο από το πρώτο εξάμηνο του 2000 για κάθε ευρωπαϊκή χώρα, παρατηρήθηκε ότι ο αριθμός των γυναικών όλων των ηλικιών που πέθαναν από καρδιαγγειακή νόσο ανήλθε σε 2.35 εκατομμύρια, δηλαδή 54% των συνολικών θανάτων σε σχέση με το ποσοστό των θανάτων για τους άνδρες που ήταν χαμηλότερο (43%). Η στεφανιαία νόσος είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου στην Ευρώπη με 1.92 εκατομμύρια θανάτους, από τους οποίους οι 960000 ήταν άνδρες και οι 963000 ήταν γυναίκες, χωρίς να έχει ανιχνευτεί σημαντική διαφορά στην αναλογία θνησιμότητας μεταξύ ανδρών και γυναικών, λαμβάνοντας υπόψη ότι 1 θάνατος από στεφανιαία νόσο εμφανίζεται ανά 5 γυναίκες (22%) και 5 άνδρες (21%). Το εγκεφαλικό επεισόδιο είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου στην Ευρώπη με 1.24 εκατομμύρια θανάτους, εκ των οποίων περίπου 744000 είναι άνδρες και 494000 είναι γυναίκες, παρουσιάζοντας σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων, με 1 θάνατο ανά 6 γυναίκες (17%) και 1 θάνατο ανά 10 άνδρες (11%).

Παρόλο που οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι η κύρια και η πιο συχνή αιτία θανάτου στις γυναίκες της Ευρώπης τα στοιχεία διαφοροποιούνται από χώρα σε χώρα και ερμηνεύονται λαμβάνοντας υπόψη α) τη δημογραφική δομή των μεμονωμένων πληθυσμών, β) την τροποποίηση των συνθηκών κινδύνου που συσχετίζεται με τον τρόπο ζωής και τη θεραπευτική αντιμετώπισή τους και γ) τα κλινικά αποτελέσματα από τη διαχείριση των καρδιαγγειακών περιστατικών. Διαπιστώθηκε, λοιπόν, ότι ο αριθμός των γυναικών όλων των ηλικιών που απεβίωσαν από τα καρδιαγγειακά νοσήματα ήταν 1.09 εκατομμύρια, αποτελώντας το 45% των συνολικών θανάτων έναντι 38% για τους άνδρες. Στις γυναίκες της Ευρωπαϊκής Ένωσης η στεφανιαία νόσος και το εγκεφαλικό επεισόδιο αντιπροσωπεύουν περίπου 350000 και 300000 των θανάτων που σημειώνονται, αντίστοιχα. Στις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες η στεφανιαία νόσος εμφανίζεται λιγότερο συχνά, σε αναλογία 1 θανάτου ανά 6 άνδρες (16%) και 1 θανάτου ανά 7 γυναίκες (15%). Τα εγκεφαλικά επεισόδια είναι η δεύτερη

αιτία θανάτου και αντιπροσωπεύει σχεδόν το 1/4 όλων των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι θάνατοι από εγκεφαλικό επεισόδιο εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες παρά σε άνδρες, σε αναλογία 1 θανάτου στους 10 άνδρες (9%) και 1 θανάτου στις 8 γυναίκες (12%).

Τα τελευταία χρόνια, έχει υπολογιστεί ότι πάνω από το 80% των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα συνέβη σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (WHO, 2009). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι θα υπάρξουν περίπου 20 εκατομμύρια θάνατοι από καρδιαγγειακές παθήσεις έως το 2015, που αντιστοιχεί στο 30% όλων των θανάτων στον κόσμο (WHO, 2005). Μέχρι το 2030 οι ερευνητές προβλέπουν ότι οι μη μεταδοτικές ασθένειες θα αντιπροσωπεύουν πάνω από τα 3/4 των θανάτων παγκοσμίως, ενώ μόνο τα καρδιαγγειακά νοσήματα θα είναι υπεύθυνα για τους περισσότερους θανάτους στις χώρες χαμηλού εισοδήματος σε σχέση με μολυσματικές ασθένειες, όπως ο ιός HIV/AIDS, η φυματίωση και η ελονοσία, τη μητρική και την περιγεννητική κατάσταση και τις διατροφικές διαταραχές (Beaglehole & Bonita, 2008). Συνεπώς, τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν σήμερα τη μεγαλύτερη συνεισφορά στην παγκόσμια θνησιμότητα, συνεχίζοντας να κυριαρχούν αυτές οι τάσεις θνησιμότητας και στο μέλλον (WHO, 2009).

Σε αντίθεση με την Ευρώπη, παρόλο που οι θάνατοι από στεφανιαία νόσο και εγκεφαλικά επεισόδια στην Αμερική έχουν μειωθεί κατά 50% τα τελευταία 40 χρόνια, τα καρδιαγγειακά νοσήματα εξακολουθούν να παραμένουν η κυριότερη αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε άλλες ανεπτυγμένες χώρες. Το 2006 τα καρδιαγγειακά νοσήματα έπληξαν 831272 ζώες (34.3% όλων των θανάτων) και περισσότερα από 151000 θύματα της καρδιαγγειακής νόσου πέθαναν πριν φτάσουν στην ηλικία των 65 ετών. Η στεφανιαία νόσος προκάλεσε 425425 θανάτους το ίδιο έτος και παραμένει η μοναδική κύρια αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες μέχρι σήμερα (Heron et al., 2009).

Οι συνθήκες επιπολασμού μεταξύ των Αμερικάνων που επιβίωσαν από τα καρδιαγγειακά νοσήματα περιλαμβάνει υψηλή αρτηριακή πίεση (73.6 εκατομμύρια άνθρωποι), σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (18 εκατομμύρια άνθρωποι), ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (8.5 εκατομμύρια άνθρωποι), ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου (6.4 εκατομμύρια άνθρωποι) και καρδιακή προσβολή (5.8 εκατομμύρια άνθρωποι). Περισσότερο από το 1/3 των ατόμων αυτών έχουν δύο ή περισσότερες καρδιαγγειακές παθήσεις, γεγονός που αυξάνει κατ' επέκταση τον κίνδυνο ανάπτυξης καταστροφικών δευτερογενών καρδιαγγειακών περιστατικών, όπως π.χ. θανατηφόρο

έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή τελικού σταδίου συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (Levy, 1993).

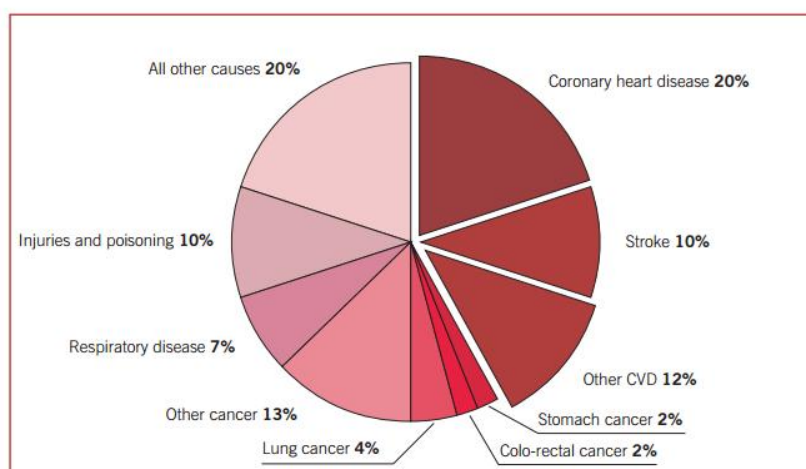
Στην Ελλάδα, σύμφωνα με την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία για το 2003 περίπου 51600 θάνατοι σε σύνολο 105529 θανάτων οφείλονταν σε καρδιαγγειακές παθήσεις, εκ των οποίων 18468 θάνατοι προήλθαν από εγκεφαλικά επεισόδια και 14067 από στεφανιαία νόσο (**Πίνακας 2.6.**). Από την καταγραφή διαπιστώθηκε ότι η στεφανιαία νόσος ήταν η τρίτη αιτία θανάτου, ευθυνόμενη για το 13.3% του συνολικών θανάτων, ενώ πρώτη αιτία θανάτου ήταν τα εγκεφαλικά επεισόδια ευθυνόμενα για το 17.5% των συνολικών θανάτων. Το 1999 ο ρυθμός θανάτου από τις καρδιαγγειακές παθήσεις ήταν 264.72/100000 για τους άνδρες και 203.40/100000 για τις γυναίκες (**Πίνακας 2.6.**). Από το 1956 έως το 1988 ο ετήσιος ρυθμός θανάτου από τα καρδιαγγειακά νοσήματα αυξάνεται τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, ενώ από το 1988 μέχρι το 1999 παρατηρείται μείωση του ρυθμού και στα δύο φύλα.

Πίνακας 2.6. Τυποποιημένος ανά ηλικία - Ρυθμός θανάτου ανά 100000 στην Ελλάδα (1999)		
Αιτία θανάτου	Άνδρες	Γυναίκες
Όλες οι αιτίες	624.16	407.87
Ασθένειες του κυκλοφορικού συστήματος	264.72	203.40
Ισχαιμική καρδιοπάθεια	93.35	39.20
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου	70.84	27.25
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	79.23	79.65
Υπερτασική νόσος	4.77	4.40
Χρόνια ρευματική καρδιοπάθεια	0.06	0.06

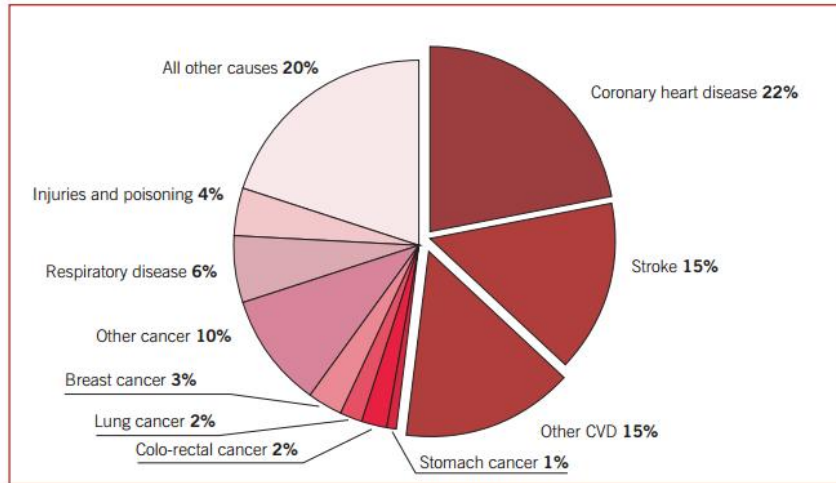
Global Cardiovascular Infobase (<http://www.cvdinfobase.ca/>)

Ωστόσο, τα στατιστικά στοιχεία του 2009 για την Ελλάδα δείχνουν ότι οι θάνατοι από όλες τις παθήσεις για τους άνδρες ανήλθαν σε 57015, εκ των οποίων οι 7461 προήλθαν από στεφανιαία νόσο και οι 6654 από εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ για τις γυναίκες για το ίδιο έτος η συνολική θνησιμότητα ανήλθε σε 51301 θανάτους, από τους οποίους οι 4461 οφείλονταν στη στεφανιαία νόσο και οι 8839 στο εγκεφαλικό επεισόδιο (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012).

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι πολυπόικιλες και αποτελούν την πρωταρχική αιτία θανάτου παγκοσμίως, καταλαμβάνοντας την πρώτη θέση τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ο συνολικός αριθμός των θανάτων που σημειώνονται εξαιτίας των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ετήσια βάση είναι περισσότεροι από 17 εκατομμύρια και ανέρχεται σε ποσοστό 29% περίπου όλων των θανάτων. Επιπροσθέτως, παράλληλα με την αύξηση της διάρκειας ζωής στον παγκόσμιο πληθυσμό, το φορτίο των καρδιαγγειακών παθήσεων δεν έχει πλέον μεγαλύτερη επίπτωση στις ανεπτυγμένες χώρες. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας περισσότερο από 80% των καρδιαγγειακών θανάτων συμβαίνουν στις αναπτυσσόμενες χώρες (δηλαδή χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, 14 εκατομμύρια θάνατοι) σε σύγκριση με τις ανεπτυγμένες χώρες (δηλαδή υψηλού εισοδήματος, 3 εκατομμύρια θάνατοι) (WHO, 2009, WHO, 2010). Η καρδιαγγειακή νόσος δεν προκαλεί μόνο το θάνατο, αλλά επιφέρει αρκετές και μερικές φορές σοβαρές αναπηρίες, ιδιαίτερα στα άτομα που επιβιώνουν από έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο.



Εικόνα 2.6α. Ποσοστά θανάτου στους άνδρες από διάφορες αιτίες (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012).



Εικόνα 2.6β. Ποσοστά θανάτου στις γυναίκες από διάφορες αιτίες (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012).

2.7. Συσχέτιση της διατροφής με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων

Τα περιστατικά των καρδιαγγειακών νοσημάτων διαφέρουν σημαντικά μεταξύ διαφορετικών χωρών και περιοχών του κόσμου. Αν και πολλές δυτικές χώρες φαίνεται να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, οι αρχικές παρατηρήσεις του πολύ χαμηλού επιπολασμού των καρδιαγγειακών παθήσεων σημειώθηκαν σε χώρες όπως η Ιαπωνία και η Κρήτη.

Το γεγονός ότι οι διαφορές στο φορτίο των καρδιαγγειακών παθήσεων δεν οφείλονται στο διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο, επιβεβαιώνονται από μελέτες μετακίνησης Ιαπώνων μεταναστών στις ΗΠΑ, δείχνοντας αύξηση των ποσοστών καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με την υιοθέτηση δυτικών διατροφικών συνηθειών και κατ' επέκταση αύξηση των συγκεντρώσεων χοληστερόλης ορού. Κατά τον ίδιο τρόπο, οι πληθυσμοί της Αφρικής που ζουν σύμφωνα με τις αρχέγονες συνήθειες, εμφανίζονται προστατευμένοι από την καρδιαγγειακή νόσο, ενώ οι υπόλοιποι αφρικανικοί πληθυσμοί που έχουν έρθει σε επαφή με τον δυτικό πολιτισμό ανέπτυξαν αθηρωματικές βλάβες. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν, επίσης, οι διαφορές που σημειώνονται στον επιπολασμό των καρδιαγγειακών νοσημάτων μεταξύ διαφόρων περιοχών μιας συγκεκριμένης χώρας, όπως προκύπτει από την εξαιρετικά χαμηλή επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου στη Νότια Γαλλία σε σχέση με τη Βόρεια Γαλλία.

Στην Ευρώπη, οι πληθυσμοί γύρω από τη Μεσόγειο θάλασσα παρουσιάζονται ιδιαίτερα προστατευμένοι από μη μεταδοτικές χρόνιες ασθένειες, γεγονός που οδηγεί στην έννοια της υιοθέτησης και της τήρησης της Μεσογειακής διατροφής, η οποία έχει δυνατότητες πρόληψης των χρόνιων παθήσεων, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης και ο καρκίνος.

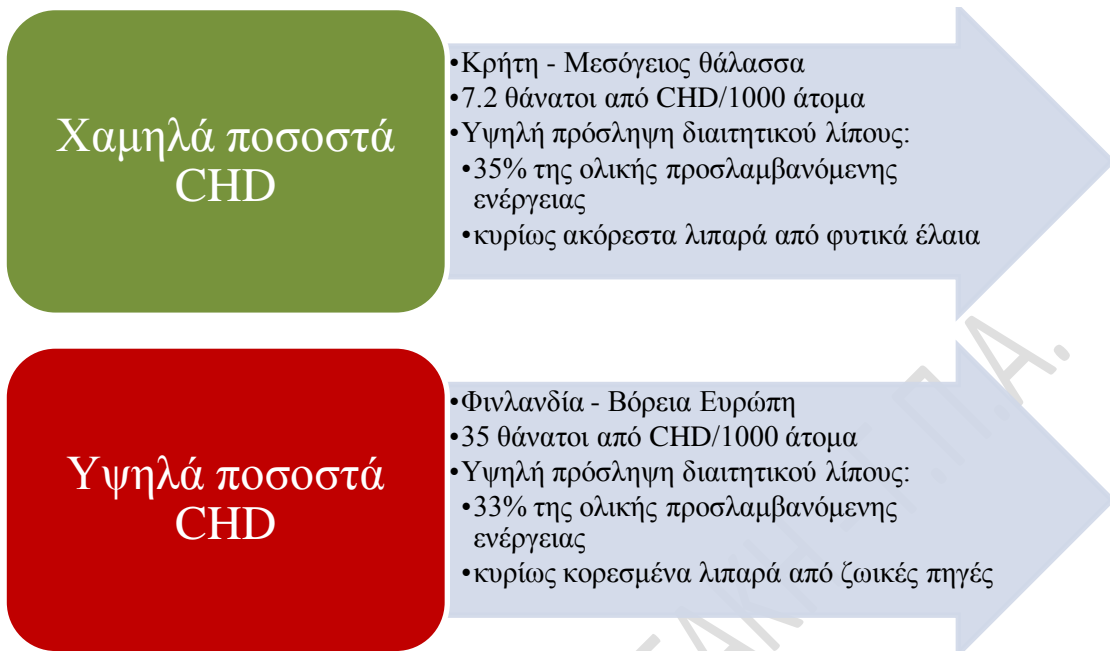
ΣΤΑΜΑΤΙΝΑ ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗ - Γ.Π.Α.

3ο Κεφάλαιο

3.1. Μεσογειακή διατροφή

Ο όρος «Μεσογειακή διατροφή» χρησιμοποιείται ευρέως για να δηλώσει το διατροφικό πρότυπο που ακολουθήθηκε από τον πληθυσμό των μεσογειακών χωρών στη δεκαετία 1950-1960 και το οποίο σχετίστηκε με εξαιρετικά χαμηλά ποσοστά στεφανιαίας νόσου και θνησιμότητας (Keys et al., 1986). Η «δίαιτα της Μεσογείου» αναφέρεται, επίσης, σε ένα εξιδανικευμένο και ποσοτικό διατροφικό πρότυπο που αναπτύχθηκε από επιστήμονες διατροφής, προερχόμενο από την αρχική διατροφή (Nestle, 1995). Το 1950, οι επιστήμονες της διατροφής παρατήρησαν μια σημαντική γεωγραφική διαφορά στα ποσοστά καρδιαγγειακών παθήσεων και θνησιμότητας στον ανεπτυγμένο κόσμο (Keys & Parlin, 1966). Πιο συγκεκριμένα, οι πληθυσμοί στις ελαιοκομικές περιοχές της Νότιας Ευρώπης εμφάνιζαν χαμηλότερα ποσοστά στεφανιαίας νόσου και μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής σε σχέση με τους πληθυσμούς της Βόρειας Ευρώπης και των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (Tunstall-Pedoe et al., 1999, Masiá et al., 1998). Στη συνέχεια, οι ερευνητές αξιολόγησαν διάφορες μεταβλητές στις διατροφικές συνήθειες των περιοχών αυτών, προσπαθώντας να ανιχνεύσουν στοιχεία που να ήταν υπεύθυνα γι' αυτές τις διαφορές. Στα επόμενα σχήματα, απεικονίζονται οι διαφορές στις περιοχές και στην πρόσληψη λίπους σύμφωνα με την Μελέτη των Επτά Χωρών (Keys et al., 1986).

Σχήμα 3.1α. Διαφορές στις περιοχές από τη Μελέτη των Επτά Χωρών στη CHD τη δεκαετία του '60 (Keys et al., 1986).



Σχήμα 3.1β. Διαφορές στην πρόσληψη λίπους.



Η πιο γνωστή μελέτη που διερεύνησε τις επιπτώσεις της διατροφής στην υγεία ήταν η Μελέτη των Επτά Χωρών, η οποία ξεκίνησε τη δεκαετία του '60 παρατηρώντας τους πληθυσμούς της Μεσογείου, της Βόρειας Ευρώπης και των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (Keys et al., 1986). Διαπιστώθηκε ότι όλοι οι πληθυσμοί που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν σχετικά υψηλή πρόσληψη διαιτητικού λίπους, αλλά διέφεραν ως προς τις πηγές προέλευσης των λιπαρών στη διατροφή τους (Keys & Parlin, 1966). Ειδικότερα, οι πληθυσμοί της Βόρειας Ευρώπης και των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής προσλάμβαναν κυρίως κορεσμένα λιπαρά ζωικής προέλευσης, σε αντίθεση με τις Μεσογειακές περιοχές όπου οι Ευρωπαίοι καταναλώναν ακόρεστα λιπαρά φυτικής προέλευσης, με το ελαιόλαδο να κατέχει κύρια θέση στη διατροφή τους (Nestle, 1995). Μετά από 20 χρόνια επιδημιολογικών παρατηρήσεων, οι ερευνητές της Μελέτης των Επτά Χωρών ανέφεραν ότι ανεξάρτητα από τα αίτια και τα ποσοστά θανάτου από στεφανιαία νόσο, όλοι οι πληθυσμοί συσχετίστηκαν θετικά με το ποσοστό της προσλαμβανόμενης ενέργειας που προερχόταν από τα κορεσμένα λιπαρά οξέα και αρνητικά με το ποσοστό της προσλαμβανόμενης ενέργειας που προερχόταν από τα ακόρεστα λιπαρά οξέα (Keys, 1975). Η μελέτη αυτή δείχνει την πρόοδο στη διατροφική γνώση σε μια από τις κατευθυντήριες οδηγίες για την επιλογή τροφίμων στη Μεσογειακή διατροφή, δηλαδή διαφορετικά είδη λιπαρών οξέων έχουν διαφορετικές επιδράσεις στην υγεία (Kromhout et al., 1989, U.S. Department of Agriculture, 2010). Επιπροσθέτως, πολυάριθμες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει διαφορετικά αποτελέσματα στην υγεία από την κατανάλωση διαφορετικών πηγών διαιτητικού λίπους (Dwyer, 1994, Serra-Majem et al., 1993). Η έμφαση στην υψηλή πρόσληψη «καλών ή υγιών» λιπαρών οξέων όπως επίσης και η χαμηλή πρόσληψη «κακών ή ανθυγιεινών» λιπαρών οξέων έναντι της αποφυγής όλων των λιπών, αποτελεί σήμερα πλέον αναπόσπαστο τμήμα της Μεσογειακής διατροφής (U.S. Department of Agriculture, 2010) (**Σχήμα 3.1β.**, **Πίνακας 3.1γ.**).

Πίνακας 3.1γ. Σχέση κορεσμένων και ακόρεστων λιπαρών οξέων ως προς τον κίνδυνο ασθενειών.

Ποσότητα κορεσμένων λιπαρών οξέων κυρίως από ζωικές πηγές που καταναλώθηκε προσδίδει α κίνδυνο ασθενειών.
Ποσότητα ακόρεστων λιπαρών οξέων κυρίως από φυτικές πηγές που καταναλώθηκαν προσδίδει 1/α κίνδυνο ασθενειών.

3.2. Σύσταση Μεσογειακής διατροφής

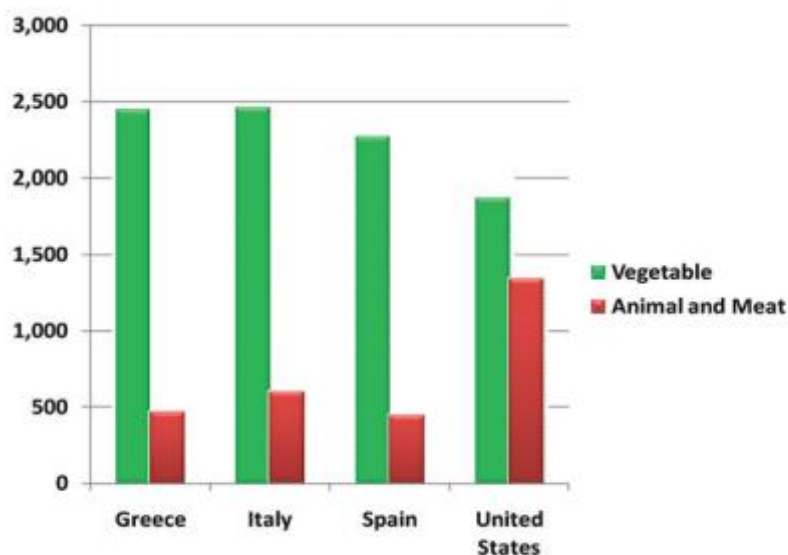
Η μακροβιότερη μελέτη στους πληθυσμούς των επτά χωρών ήταν στην καρδιά των περιοχών της Μεσογείου, οι οποίες ακολουθούσαν μια διατροφή φυτικής προέλευσης κυρίως, περιλαμβάνοντας άφθονα φρούτα, λαχανικά, ξηρούς καρπούς, σπόρους, ανεπεξέργαστα δημητριακά και σπανιότερα κρέας και γαλακτοκομικά προϊόντα (Keys et al., 1986). Οι πηγές θρέψης στις χώρες της Μεσογείου και τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής φαίνονται στον επόμενο πίνακα, συνοδευόμενο από το αντίστοιχο διάγραμμα (Πίνακας 3.2α. & Διάγραμμα 3.2α).

Πίνακας 3.2α. Ενεργειακή κατανάλωση στις Μεσογειακές χώρες το 1961.

	Λαχανικά	Κρέας & προϊόντα του
Ελλάδα	2450	470
Ισπανία	2460	600
Ιταλία	2270	445
Αμερική	1877	1340

FAO, 1961

Διάγραμμα 3.2α. Ενεργειακή κατανάλωση στις Μεσογειακές χώρες το 1961.



FAO, 1961

Δεδομένης της προαγωγής της υγείας μέσω αυτού του διατροφικού προτύπου, το οποίο συνηθιζόταν στις Μεσογειακές χώρες, ξεκίνησε να αναφέρεται ως «Μεσογειακή διατροφή» όλο και πιο συχνά (Nestle, 1995). Στη Διεθνή Διάσκεψη του 1993 για τη διατροφή στη Μεσόγειο έγινε προσπάθεια προκειμένου να συμφωνηθεί ποια θρεπτικά συστατικά θα περιλαμβάνονταν στο διαιτητικό πρότυπο που χαρακτήριζε τους Μεσογειακούς λαούς (Dwyer, 1994). Τα αποτελέσματα της Συνόδου σε συνδυασμό με περισσότερους από έναν δημοσιευμένους σύγχρονους ορισμούς έδειξαν ότι μπορούν να συνδυαστούν, για να δημιουργήσουν μια λίστα αποτελούμενη από οκτώ σημεία, συνοψίζοντας έτσι το περιεχόμενο του προτύπου της Μεσογειακής διαίτας (Trichopoulou et al., 1995). Επομένως, η *Μεσογειακή διατροφή* χαρακτηρίζεται από τα ακόλουθα:

1. Υψηλή πρόσληψη τροφών φυτικής προέλευσης, τα οποία είναι ελάχιστα επεξεργασμένα και φρέσκα σύμφωνα με την εποχή τους.
2. Ελαιόλαδο ως κύρια πηγή διατροφικού λίπους.
3. Χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, με κύρια κατανάλωση το γιαούρτι και το τυρί.
4. Χαμηλή έως μέτρια πρόσληψη πουλερικών, χαμηλή έως πολύ χαμηλή πρόσληψη κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένου κρέατος και προϊόντων κρέατος.
5. Καθημερινή κατανάλωση κρασιού σε μικρές έως μέτριες ποσότητες συνδυαστικά με τα γεύματα.
6. Κατανάλωση λιγότερων των 4 κρόκων αυγών την εβδομάδα.
7. Σπάνια κατανάλωση συμπυκνωμένων γλυκών.
8. Εβδομαδιαία ή μεγαλύτερη από μία φορά την εβδομάδα κατανάλωση ψαριών.

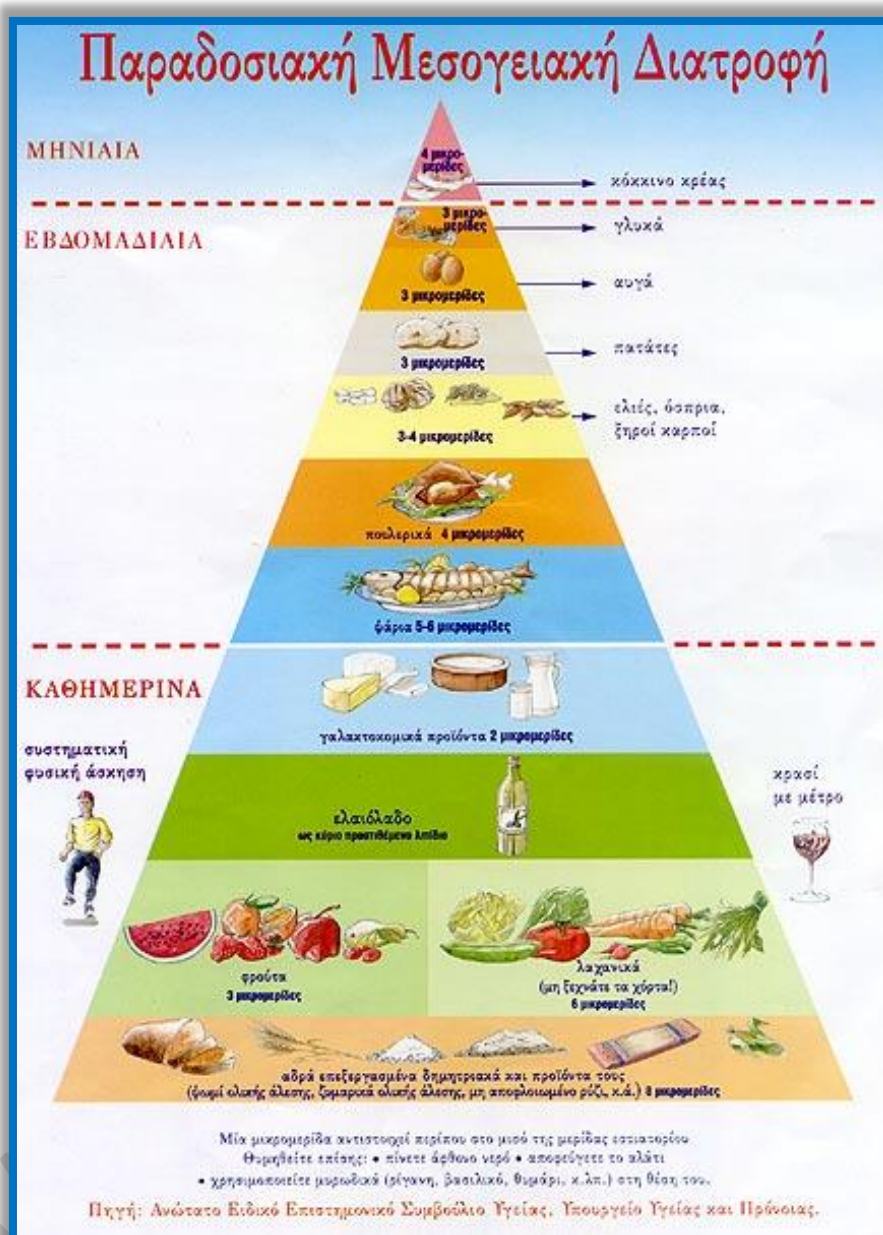
Νεότερες μελέτες (Trichopoulou et al., 1995, Martinez-Gonzalez & Estruch, 2004, Bach et al., 2006) έχουν καταλήξει σε έναν χρήσιμο ορισμό της Μεσογειακής διατροφής κατηγοριοποιώντας τη συνολική πρόσληψη θρεπτικών τροφίμων σε υψηλή, μέτρια και χαμηλή κατανάλωση, όπως παρουσιάζεται παρακάτω στο **Σχήμα 3.2β.**

Σχήμα 3.2β. Επίπεδα πρόσληψης τροφίμων στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής.

Υψηλή πρόσληψη	Μέτρια πρόσληψη	Χαμηλή πρόσληψη
<ul style="list-style-type: none">• Λαχανικά• Φρούτα• Ξηροί καρποί• Όσπρια• Υδατάνθρακες ολικής άλεσης• Φυτικά έλαια, κυρίως ελαιόλαδο & έλαια από ελαιοκράμβη	<ul style="list-style-type: none">• Καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ• Τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα κατανάλωση ψαριών	<ul style="list-style-type: none">• Κόκκινο κρέας & προϊόντα κρέατος• Γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρη σε λιπαρά• Επεξεργασμένα τρόφιμα• Απλά & ραφινρισμένα σάκχαρα• Κρόκοι αυγών

Επιπρόσθετες μέθοδοι βοήθησαν στη μετάδοση των τροφίμων στη Μεσογειακή διατροφή παίρνοντας τη μορφή της παραδοσιακής πυραμίδας τροφίμων (Trichoroulou et al., 1995). Το Υπουργείο Υγείας της Ελλάδας δημιούργησε την πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής, η οποία συνοψίζει τα τρόφιμα και τις ποσότητες κατανάλωσης σε ένα εξιδανικευμένο πρότυπο μεσογειακής διαίτας (Σχήμα 3.2γ.).

Σχήμα 3.2γ. Ελληνική διατροφή προσαρμοσμένη από το Ανώτατο Ειδικό Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας του Υπουργείου Υγείας.



3.3. Υιοθέτηση & σκορ Μεσογειακής διατροφής

Οι διάφορες ποιοτικές περιγραφές που αναφέρθηκαν παραπάνω μπορεί να είναι χρήσιμες ως ένας «γενικός χάρτης» για τους ασθενείς που επιθυμούν να κατανοήσουν και να ακολουθήσουν τη Μεσογειακή διατροφή (Sofi et al., 2008). Ωστόσο, μπορεί να υπάρξει και μια ποσοτική μέθοδος με σκοπό τον προσδιορισμό και την ανάλυση της Μεσογειακής διατροφής σε επιστημονικές μελέτες (Bach et al., 2006). Η ποσοτική αυτή μέθοδος δίνει τη δυνατότητα στους ερευνητές να εκτιμήσουν με ποιον τρόπο το όριο της τήρησης των ατόμων στη Μεσογειακή διατροφή επηρεάζει την έκβαση της υγείας και ονομάζεται σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής (Martínez-González et al., 2004). Υπολογίζεται από έναν ερευνητή, ο οποίος δημιουργεί γενικές κατηγορίες τροφίμων με βάση τις κύριες ομάδες τροφίμων στη Μεσογειακή διατροφή, όπως είναι τα λαχανικά, τα δημητριακά ολικής άλεσης και τα «καλά» λιπαρά (Trichopoulou et al., 1995). Αμέσως μετά τη δημιουργία των κατηγοριών, γίνεται η διάκρισή τους σε επιθυμητές, οι οποίες περιλαμβάνουν φρούτα, λαχανικά, ξηρούς καρπούς, όσπρια, προϊόντα ολικής άλεσης, αναλογία μονοακόρεστων λιπαρών οξέων προς κορεσμένα λιπαρά οξέα, ψάρια και μέτρια κατανάλωση αλκοόλ και σε ανεπιθύμητες, οι οποίες περιλαμβάνουν κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας και πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα. Οι κατηγορίες των τροφίμων βαθμολογούνται ξεχωριστά για κάθε συμμετέχοντα. Οι επιθυμητές κατηγορίες αποδίδουν την τιμή ενός συμμετέχοντος στη μελέτη, ο οποίος έχει καταναλώσει μια ποσότητα των τροφίμων που περιέχονται εντός ή πάνω από τη διάμεσο των επιπέδων κατανάλωσης αυτών των τροφίμων, με βάση το φύλο για όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη. Όταν αποδίδεται σκορ μηδέν σημαίνει ότι είναι κάτω από τη διάμεσο των επιπέδων κατανάλωσης, έχοντας ως βάση το φύλο. Οι ανεπιθύμητες κατηγορίες τροφίμων αποδίδουν μηδενική αξία, αν η ανάλυση του συμμετέχοντα στη μελέτη έχει προέλθει από την κατανάλωση μιας ποσότητας των συγκεκριμένων τροφών περιέχοντας ίση ή μεγαλύτερη διάμεσο επιπέδων κατανάλωσης σύμφωνα με το φύλο ή την τιμή ενός που βρίσκεται κάτω από τη διάμεσο επιπέδων κατανάλωσης βασιζόμενοι στο φύλο. Το συνολικό σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής μπορεί να κυμανθεί από μηδέν πόντους, δείχνοντας χαμηλή συμμόρφωση ως προς την τήρηση της Μεσογειακής διατροφής, έως επτά με δεκατρείς πόντους δείχνοντας υψηλή συμμόρφωση ως προς την τήρηση

της Μεσογειακής διατροφής, ανάλογα τον αριθμό των ξεχωριστών κατηγοριών που έχουν δημιουργηθεί (Trichopoulou et al., 1995) (Πίνακας 3.3α.).

Πίνακας 3.3α. Υπολογισμός Σκορ Υιοθέτησης Μεσογειακής Διατροφής.

Αν η κατηγορία τροφίμων θεωρείται μέρος της Μεσογειακής διατροφής τότε:
Σε επίπεδα κατανάλωσης πάνω από τη διάμεσο ανάλογα με το φύλο προστίθεται 1.
Σε επίπεδα κατανάλωσης κάτω από τη διάμεσο ανάλογα με το φύλο προστίθεται 0.
Αν η κατηγορία δεν αποτελεί μέρος της Μεσογειακής διατροφής τότε:
Σε επίπεδα κατανάλωσης πάνω από τη διάμεσο ανάλογα με το φύλο προστίθεται 0.
Σε επίπεδα κατανάλωσης κάτω από τη διάμεσο ανάλογα με το φύλο προστίθεται 1.

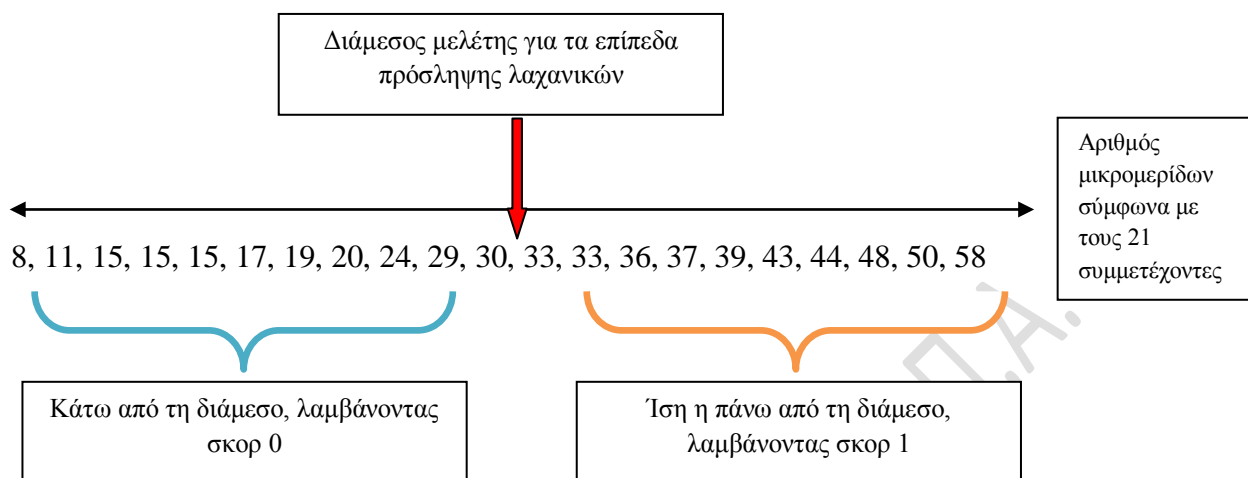
Trichopoulou et al., 1995

Προκειμένου να είναι εύκολη η χρήση του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής θα παρατεθούν στη συνέχεια δύο παραδείγματα για την περαιτέρω κατανόησή της. Στο πρώτο παράδειγμα θα υπολογιστεί το σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής για μια ευνοϊκή κατηγορία τροφίμων, όπως είναι τα λαχανικά, ενώ στο δεύτερο παράδειγμα θα υπολογιστεί για μια ανεπιθύμητη κατηγορία τροφίμων, όπως είναι το κρέας και τα προϊόντα του.

1^ο παράδειγμα για τον υπολογισμό του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής

Αν σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό που μελετάται η διάμεσος των επιπέδων κατανάλωσης των λαχανικών με βάση το φύλο είναι 30 μικρομερίδες την εβδομάδα, τότε τα άτομα που προσλαμβάνουν κατά μέσο όρο 30 ή περισσότερες μικρομερίδες ανά εβδομάδα θα πρέπει να λάβουν την τιμή 1 στην κατηγορία των θρεπτικών τροφίμων, ενώ αντιστοίχως, αν τα άτομα που καταναλώνουν κατά μέσο όρο 29 ή λιγότερες μικρομερίδες λαχανικών την εβδομάδα θα λάβουν μηδενικό σκορ (**Σχήμα 3.3α.**).

Σχήμα 3.3α. Κατάταξη της κατανάλωσης ευνοϊκών τροφίμων σε συμμετέχοντες μελέτης για τον προσδιορισμό της διαμέσου των επιπέδων πρόσληψης με βάση το φύλο*.

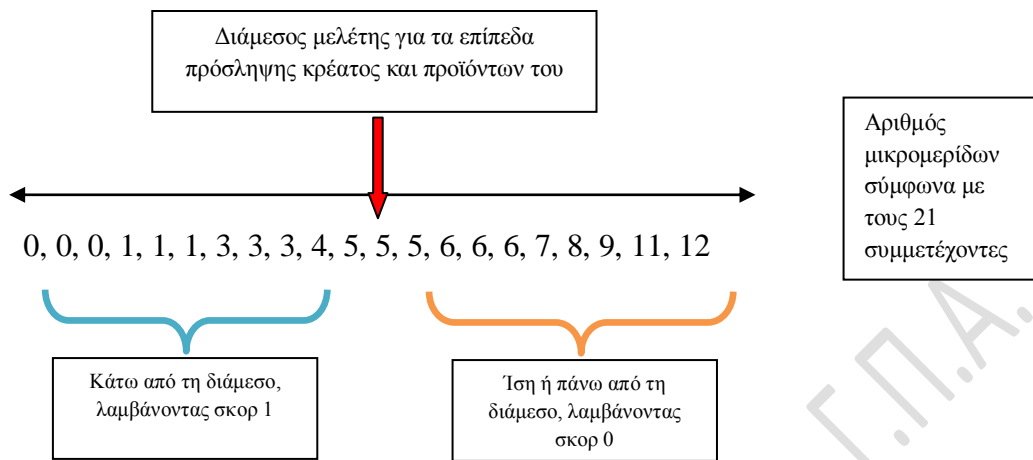


Πρωταρχικό βήμα είναι η συλλογή πληροφοριών από τους 21 συμμετέχοντες μιας μελέτης ως προς την ποσότητα των λαχανικών που καταναλώνονται σε μικρομερίδες ανά εβδομάδα. Στη συνέχεια, για λόγους επεξήγησης, κάθε αριθμός που αναφέρεται τοποθετήθηκε σε αύξουσα σειρά, δηλώνοντας με αυτόν τον τρόπο τη διάμεσο, η οποία αποτελεί την εβδομαδιαία κατανάλωση λαχανικών.

2^ο παράδειγμα για τον υπολογισμό του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής

Αν σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό που μελετάται η διάμεσος των επιπέδων κατανάλωσης του κρέατος και των προϊόντων του με βάση το φύλο είναι 5 μικρομερίδες την εβδομάδα, τότε τα άτομα που προσλαμβάνουν κατά μέσο όρο 5 ή περισσότερες μικρομερίδες ανά εβδομάδα θα πρέπει να λάβουν μηδενικό σκορ στην κατηγορία των ανεπιθύμητων τροφίμων, ενώ αντιστοίχως, αν τα άτομα που καταναλώνουν κατά μέσο όρο 4 ή λιγότερες μικρομερίδες κρέατος και προϊόντων του την εβδομάδα θα λάβουν την τιμή 1 (Σχήμα 3.3β.).

Σχήμα3.3β. Κατάταξη της κατανάλωσης ευνοϊκών τροφίμων σε συμμετέχοντες μελέτης για τον προσδιορισμό της διαμέσου των επιπέδων πρόσληψης με βάση το φύλο*.



Όπως στο 1^ο παράδειγμα, το αρχικό βήμα είναι η καταγραφή των πληροφοριών από τους 21 συμμετέχοντες της μελέτης ως προς την ποσότητα της ανεπιθύμητης κατηγορίας τροφίμων, δηλαδή του κρέατος και των προϊόντων του. Στη συνέχεια, για λόγους επεξήγησης, κάθε αριθμός που αναφέρεται τοποθετήθηκε σε αύξουσα σειρά, δηλώνοντας με αυτόν τον τρόπο τη διάμεσο, η οποία αποτελεί την εβδομαδιαία κατανάλωση κρέατος και προϊόντων του.

*Δεδομένου ότι η μέθοδος αυτή συγκρίνει το επίπεδο κατανάλωσης του ατόμου σε μια συγκεκριμένη κατηγορία τροφίμου σε σχέση με τους υπόλοιπους συμμετέχοντες, η τιμή της διαμέσου θα είναι συγκεκριμένη για τον εν λόγω πληθυσμό στη μελέτη.

Ο υπολογισμός του συνολικού σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής, όπως παρουσιάστηκε μέσα από τα δύο παραδείγματα, εφαρμόζεται στη συνέχεια σε καθεμία κατηγορία τροφίμων της μελέτης (Πίνακας 3.3β.).

Πίνακας 3.3β. Υπολογισμός του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής		
Κατηγορίες τροφίμων που χρησιμοποιούνται συνήθως	Σκορ για κατανάλωση ίση ή μεγαλύτερη από τη διάμεσο βάσει φύλου	Σκορ για κατανάλωση μικρότερη από τη διάμεσο βάσει φύλου
Λαχανικά	1	0
Φρούτα	1	0
Όσπρια	1	0
Δημητριακά ολικής άλεσης/σιτηρά	1	0
Ξηροί καρποί	1	0
MUFA/SFA	1	0
Ψάρι	1	0
Κρέας & προϊόντα του	0	1
Πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα	0	1
Αλκοόλ*	1*	0*
Βέλτιστη συνολική υιοθέτηση = 10		
Ελάχιστη συνολική υιοθέτηση = 0		
*Για το αλκοόλ δίνεται η τιμή 1 όταν η πρόσληψη είναι χαμηλότερη από την αναφερόμενη, βάσει φύλου.		
Για τους άνδρες ορίζεται στα 50-100 γρ./ημέρα = 1 (1/2-2 ποτηράκια κρασιού/ημέρα)		
Για τις γυναίκες ορίζεται στα 5-25 γρ./ημέρα = 1 (1/4-1 ποτηράκι κρασιού/ημέρα)		
Trichopoulos et al., 2003		

Κάθε ερευνητής μπορεί να επιλέξει να συνδυάσει ορισμένες κατηγορίες τροφίμων ή να διευρύνει τον αριθμό των κατηγοριών που προκύπτουν σε μικρότερο ή μεγαλύτερο συνολικό πιθανό σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής στην εκάστοτε μελέτη. Στο επόμενο παράδειγμα, ο υπολογισμός του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής εφαρμόζεται σε 4 διαφορετικά άτομα, φανερώνοντας τον τρόπο που μεταβάλλονται τα επίπεδα πρόσληψης εντός των κατηγοριών των τροφίμων επηρεάζοντας το σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής (Πίνακας 3.3γ.).

Πίνακας 3.3γ. Σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής σε 4 διαφορετικά άτομα								
Κατηγορίες τροφίμων	Συχνότητα 1 ^ο ατόμου	Σκορ	Συχνότητα 2 ^ο ατόμου	Σκορ	Συχνότητα 3 ^ο ατόμου	Σκορ	Συχνότητα 4 ^ο ατόμου	Σκορ
Λαχανικά	Σπάνια	0	Συχνά	1	Συχνά	1	Συχνά	1
Φρούτα	Σπάνια	0	Συχνά	1	Συχνά	1	Συχνά	1
Όσπρια	Ποτέ	0	Σπάνια	0	Συχνά	1	Συχνά	1
Δημητριακά ολικής άλεσης/σιτηρά	Ποτέ	0	Συχνά	1	Σπάνια	0	Συχνά	1
Ξηροί καρποί MUFA/SFA	Σπάνια	0	Σπάνια	0	Σπάνια	0	Καθημερινά	1
	Συχνά	0	Συχνά	1	Συχνά	0	Συχνά	1
	SFA		MUFA		SFA		MUFA	
Ψάρι	Ποτέ	0	Συχνά	1	Σπάνια	0	Συχνά	1
Κρέας & προϊόντα του	Συχνά	0	Σπάνια	1	Συχνά	0	Ποτέ	1
Πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα	Συχνά	0	Σπάνια	1	Σπάνια	1	Ποτέ	1
Αλκοόλ	Ποτέ	0	Υπερβολική	0	Μέτρια	1	Μέτρια	1
Σκορ υιοθέτησης Μεσογειακής διατροφής		0/10		7/10		5/10		10/10

«Συχνή» ή «καθημερινή» κατανάλωση σημαίνει πάνω από τη διάμεσο, ενώ «σπάνια» ή «ποτέ» υποδηλώνει κάτω από τη διάμεσο, με βάση το φύλο.

Bach et al., 2006

Η μέθοδος υπολογισμού του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής δίνει ίση βαρύτητα με την πιθανή επίδραση στην υγεία κάθε κατηγορίας τροφίμων (Sofi et al., 2008). Το πρότυπο έχει αξιολογηθεί συνολικά και κανένα μεμονωμένο τρόφιμο ή κατηγορία τροφίμων δεν δίνει μεγαλύτερη βαρύτητα στην αξιολόγηση των οφελών στην υγεία (Bach et al., 2006). Επιπλέον, το γεγονός ότι το σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής εξετάζει τη συνολική πρόσληψη τροφίμων για ένα χρονικό διάστημα σημαίνει ότι μια περιστασιακή ανθυγιεινή επιλογή τροφίμων δεν θα έχει δυσμενείς επιπτώσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το συνολικό διατροφικό όφελος της Μεσογειακής διατροφής (Martínez-González et al., 2004). Λαμβάνοντας υπόψη ότι η διατροφή δεν είναι απαραίτητο να είναι τέλεια όταν ακολουθείται η Μεσογειακή διατροφή, μπορεί αυτό να είναι καθησυχαστικό για τους ασθενείς αυξάνοντας μακροπρόθεσμα τη συμμόρφωσή τους (Sofi et al., 2008). Ο επόμενος πίνακας δείχνει τις διατροφικές αλλαγές που μπορούν να κάνουν τα άτομα για να ωφεληθούν από τη βελτιστοποίηση κάθε ομάδας τροφίμων της Μεσογειακής διατροφής (Πίνακας 3.3δ.).

Πίνακας 3.3δ. Διατροφικές αλλαγές που αυξάνουν το σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής		
Διατροφικό πλάνο που μειώνει το σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής	Μετασχηματισμός διατροφικού μοντέλου για την αύξηση της υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής	Διατροφικό πλάνο που αυξάνει το σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής
Σπάνια κατανάλωση λαχανικών	—————>	Συχνή/καθημερινή κατανάλωση λαχανικών
Σπάνια κατανάλωση φρούτων	—————>	Συχνή/καθημερινή κατανάλωση φρούτων
Σπάνια κατανάλωση οσπρίων	—————>	Συχνή κατανάλωση οσπρίων
Σπάνια κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης	—————>	Συχνή/καθημερινή κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης
Σπάνια κατανάλωση ξηρών καρπών	—————>	Καθημερινή κατανάλωση ξηρών καρπών
Συχνή κατανάλωση ζωικών SFA & σπάνια κατανάλωση φυτικών MUFA	—————>	Σπάνια κατανάλωση ζωικών SFA & συχνή κατανάλωση φυτικών MUFA
Σπάνια κατανάλωση ψαριών	—————>	Τουλάχιστον 1 φορά/εβδομάδα κατανάλωση ψαριών
Συχνή κατανάλωση κρέατος & προϊόντων του	—————>	Σπάνια κατανάλωση κρέατος & προϊόντων του
Συχνή κατανάλωση πλήρως γαλακτοκομικών προϊόντων	—————>	Σπάνια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ή μόνο γαλακτοκομικά προϊόντα χωρίς λιπαρά
Είτε μηδενική είτε υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ	—————>	Μέτρια πρόσληψη αλκοόλ

Martínez-González et al., 2004, Sofi et al., 2008

3.4. Μηχανισμοί δράσης της Μεσογειακής διατροφής & επίδρασή της στις χρόνιες ασθένειες

Η Μεσογειακή διατροφή συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, διαφόρων μορφών καρκίνου, νόσων Alzheimer's και Parkinson's, ρευματοειδούς αρθρίτιδας και άλλων μορφών αρθρίτιδας, ατοπικής και αλλεργικής ρινίτιδας, μεταβολικού συνδρόμου και συνολικής θνησιμότητας (Martinez-Gonzalez et al., 2009). Επίσης, τα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι προλαμβάνει την παχυσαρκία και ενισχύει την απώλεια σωματικού βάρους (Sofi et al., 2008). Όπως φαίνεται στον επόμενο πίνακα (**Πίνακας 3.4α.**) οι ασθενείς αντιλαμβάνονται τα οφέλη της Μεσογειακής διαίτας μέσω των επιθυμητών βιολογικών επιδράσεων από την κατανάλωση υγιεινών τροφίμων και τη γενικότερη αποφυγή πρόσληψης ανθυγιεινών τροφίμων.

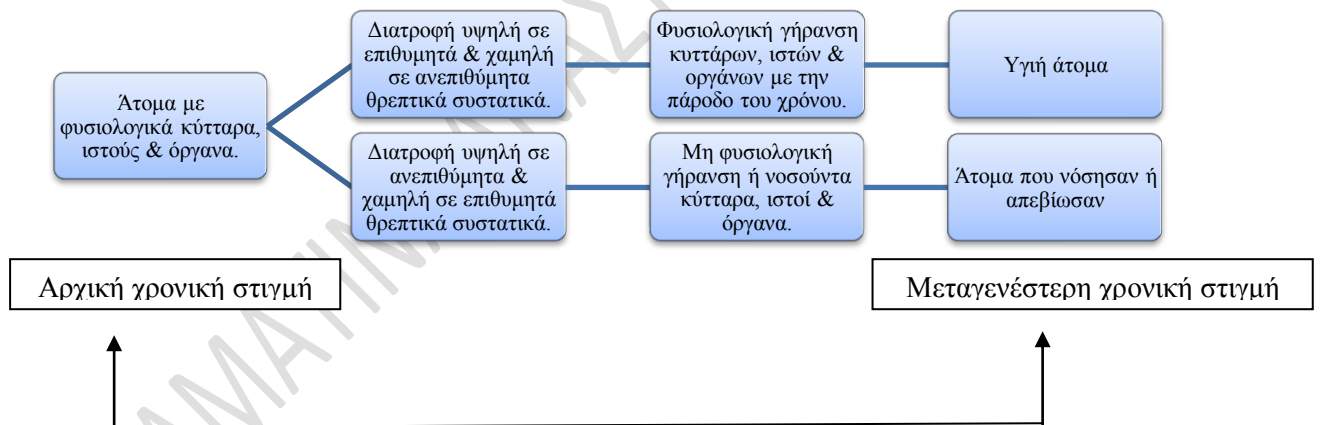
Πίνακας 3.4α. Αντίληψη της ταυτόχρονης επίδρασης των μηχανισμών δράσης της Μεσογειακής διατροφής	
Κατανάλωση περισσότερων επιθυμητών θρεπτικών συστατικών.	Παρέχει τη βάση για ασφαλή και κανονική ανάπτυξη, το μεταβολισμό & την αναδόμηση των ιστών.
Κατανάλωση λιγότερων ανεπιθύμητων θρεπτικών συστατικών.	Προσφέρει λιγότερη προστασία για την έναρξη & τη διάδοση μεταβολικών διαταραχών και ασθενειών στους ιστούς.

Sofi et al., 2008

Ένας αποτελεσματικός τρόπος για να βελτιωθεί η διατήρηση της υγείας των ασθενών, υπό την έννοια ότι τα τρόφιμα που καταναλώνονται να επηρεάζουν άμεσα την εσωτερική βιολογία του οργανισμού, μπορεί να φανεί από το επόμενο διάγραμμα (Σχήμα 3.4α.), στο οποίο σκιαγραφούνται οι πιθανές συνέπειες στην υγεία μετά από παρατεταμένη έκθεση σε μια βέλτιστη ή χειρίστη διατροφή. Παρά το γεγονός ότι απλοποιείται μια εξαιρετικά πολύπλοκη διαδικασία, αποδεικνύεται ότι το βασικό σημείο στις συχνά φτωχές διατροφικές επιλογές μπορεί να ξεπεράσει το σύστημα των εγγενών μηχανισμών αυτό-διατήρησης και αναδόμησης, έχοντας ως αποτέλεσμα την πρόκληση κλινικών ασθενειών (Serra-Majem et al., 2006).

Σχήμα 3.4α. Ιστοί σε νόσο.

Οι ασθενείς χρειάζεται να κατανοήσουν τη σημασία της διατροφής με την πάροδο του χρόνου.

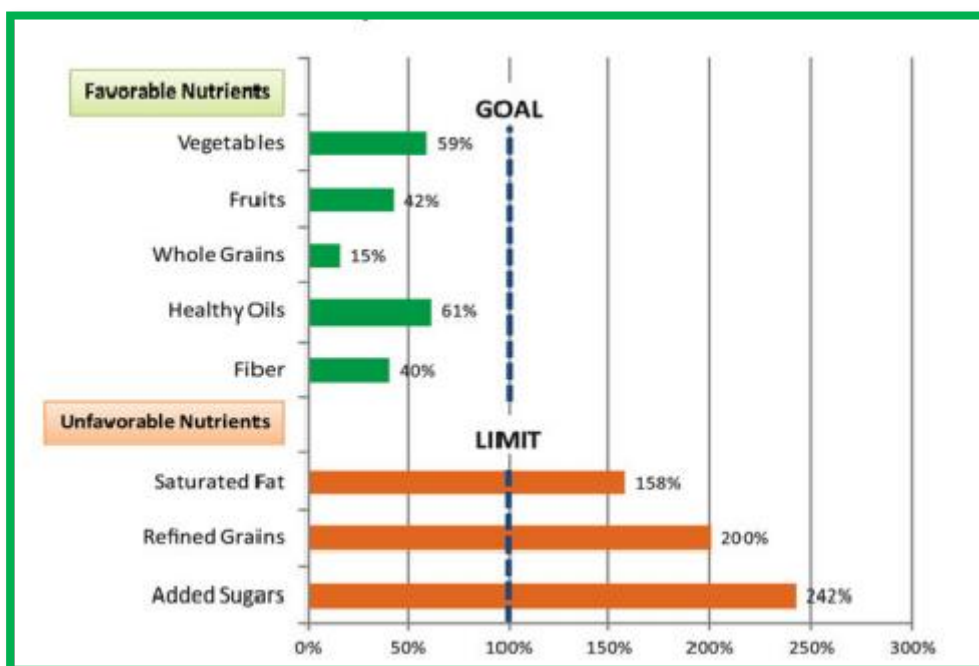


Η δράση της διατροφής καθ' όλη την πάροδο του χρόνου.

Οι κλινικές μελέτες που συμπεριλαμβάνονται στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση έχουν αξιολογήσει εξίσου καθεμία θρεπτική ομάδα τροφίμων της μεσογειακής δίαιτας, προκειμένου τα οφέλη που καταγράφηκαν να έχουν προκύψει από το σύνολο των επιδράσεων του συγκεκριμένου διατροφικού προτύπου σε μια παρατεταμένη χρονική περίοδο παρατήρησης. Το πιο σημαντικό σημείο είναι ότι ένα χειρίστο γεύμα ή μια φτωχή τροφική επιλογή δεν θα επηρεάσει δυσμενώς τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στην υγεία, ενώ μια βέλτιστη επιλογή γεύματος δεν θα αντισταθμίσει θετικά μια, ως επί το πλείστον, ανθυγιεινή διατροφή. Καταναλώνοντας περιστασιακά τρόφιμα ή γεύματα που δεν είναι ευνοϊκά για την υγεία δεν θα σημάνει την αποτυχία ενός ατόμου στην υιοθέτηση και τήρηση της Μεσογειακής διατροφής (Sofi et al., 2008). Αντίστροφα, η προσθήκη ενός επιθυμητού τροφίμου ή περιστασιακά ιδανικού γεύματος σε μια, κατά τα άλλα, φτωχή διατροφή δεν παρουσιάζει σημαντικό όφελος στην πρόληψη των χρόνιων ασθενειών. Βασιζόμενοι στα παραπάνω στοιχεία, είναι απαραίτητη η ενθάρρυνση της υιοθέτησης μιας βέλτιστης διατροφής μακροπρόθεσμα, αναλογιζόμενοι τις επιπτώσεις στην υγεία από την ύπαρξη της ανθυγιεινής διατροφής, αφού προηγουμένως γίνει κατανοητό ότι σταδιακά και με το πέρασμα των χρόνων η κατανάλωση περισσότερων ποιοτικών τροφίμων θα μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων ασθενειών, ενώ αντίθετα η υπερβολική κατανάλωση ανεπιθύμητων τροφίμων θα οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων νόσων (Martinez-Gonzalez et al., 2009).

Θα ήταν ένα «πρωτόγνωρο πρόβλημα» για τους ερευνητές να έρθουν αντιμέτωποι με ένα από τα χειρίστα διατροφικά ζητήματα, εφόσον οι άνθρωποι υιοθετούν και διατηρούν βέλτιστες διατροφικές συνήθειες, παρεκκλίνοντας ενίοτε από τις υγιεινές τροφικές επιλογές τους. Δυστυχώς, όμως, η πραγματικότητα δείχνει ότι ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού καταναλώνει σε πολύ μεγάλο βαθμό και πιο συχνά ανθυγιεινά τρόφιμα σε σχέση με τα υγιεινά τρόφιμα, τα οποία καταναλώνονται σε ελάχιστο βαθμό και σπάνια. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι διαιτητικές οδηγίες για τον πληθυσμό της Αμερικής που δημοσιεύθηκαν το 2010, διευκρινίζοντας ότι η συνιστώμενη πρόσληψη για πολλά υγιεινά τρόφιμα στις Ηνωμένες Πολιτείες δεν είναι κοντά στο όριο επίτευξης, σε αντίθεση με το όριο πολλών ανθυγιεινών τροφίμων που έχει υπερβεί σε πολύ μεγάλο βαθμό (U.S. Department of Agriculture, 2011). Στο επόμενο γράφημα (**Σχήμα 3.4β.**) απεικονίζεται η αποχή από τους βέλτιστους στόχους στη διατροφή.

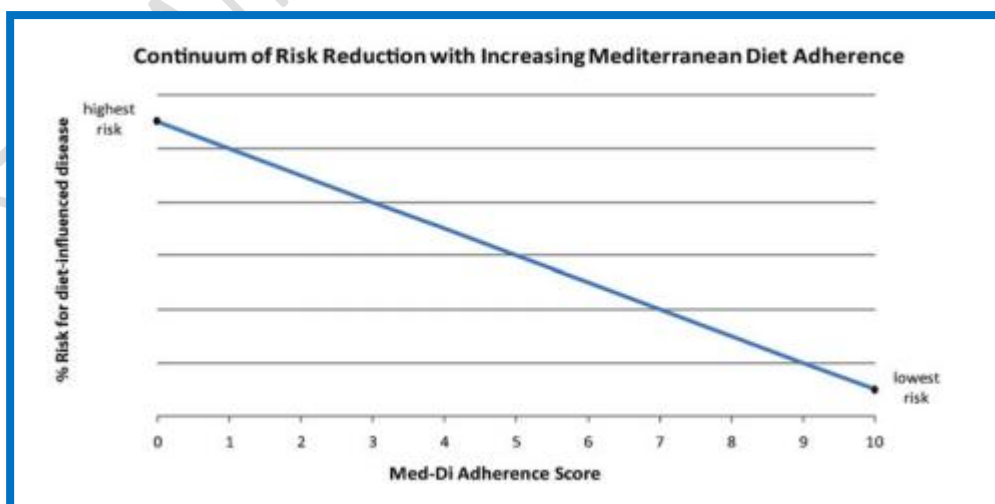
Σχήμα 3.4β. Σύγκριση της τυπικής διατροφής στην Αμερική με τη συνιστώμενη διαιτητική πρόσληψη



U.S. Department of Agriculture, 2011

Στην αναφορά των μελετών που θα ακολουθήσει, έχει αποδειχθεί ότι η Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται ισχυρά με ευνοϊκά αποτελέσματα για την υγεία, όπως φανερώνεται από το αντίστοιχο διάγραμμα (Σχήμα 3.4γ.).

Σχήμα 3.4γ. Υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής και οφέλη στην υγεία.



Επιπροσθέτως, βρέθηκε ότι μπορεί να έχει δοσοεξαρτώμενη σχέση, δηλαδή όσο υψηλότερα είναι τα αποτελέσματα του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής τόσο τα οφέλη στην υγεία των ατόμων πληθαίνουν. Εν γένει, οι μελέτες που επιλέχθηκαν για επανεξέταση αξιολόγησαν τα τελικά σημεία των αποτελεσμάτων στη υγεία (π.χ. στεφανιαία νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο, κλπ) σε αντιδιαστολή με τα τελικά σημεία των διαφόρων βιολογικών δεικτών (π.χ. τριγλυκερίδια ορού, γλυκόζη νηστείας, κλπ). Παρόλο που οι βιοδείκτες μπορεί να είναι προάγγελοι σημαντικών αλλαγών υποδεικνύοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης μιας νόσου, εντούτοις οι πραγματικές επιπτώσεις της διατροφής στην ασθένεια φαίνεται να έχουν τη μεγαλύτερη κλινική σημασία.

3.5. Επιγραμματική αναφορά των σημαντικότερων μελετών που κατέδειξαν βελτίωση του χρόνου ζωής των ατόμων τηρώντας το πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής

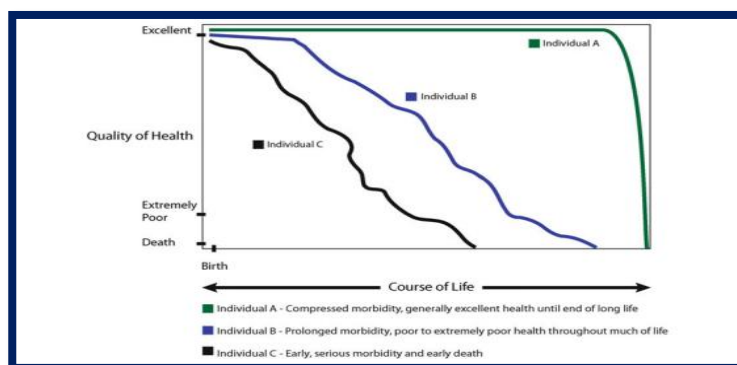
Πολυάριθμες σημαντικές μελέτες κατέδειξαν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της Μεσογειακής διατροφής και της θνησιμότητας. Αναλυτικότερα, σε προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ελληνικό πληθυσμό το 1995 (Trichopoulou et al., 1995), το σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής προέβλεψε την επιβίωση σε περίπου 200 ενήλικες άνω των 70 ετών. Σε κάθε συμμετέχοντα η αύξηση ενός βαθμού του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε με μείωση του σχετικού κινδύνου για τη θνησιμότητα της τάξης του 17%, ενώ η αύξηση κατά 4 βαθμούς του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε με μείωση της θνησιμότητας σε ποσοστό 50% (Trichopoulou et al., 1995). Σε μελέτη κοορτής στη Δανία με πληθυσμό 200 άτομα ηλικίας 70-74 ετών, η αύξηση 1 βαθμού στο σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε με μείωση του σχετικού κινδύνου θνησιμότητας κατά 21% (Osler & Schroll, 1997). Σύμφωνα με τη «Lyon Diet Heart Study», οι ασθενείς που εμφάνισαν στεφανιαία νόσο και επιβίωσαν ταξινομήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, την ομάδα της Μεσογειακής διατροφής που συμπεριλάμβανε τα διατροφικά συμπληρώματα των λιπαρών οξέων και την ομάδα της διατροφής με χαμηλή πρόσληψη λιπαρών οξέων. Η ομάδα της Μεσογειακής διατροφής μείωσε κατά 56% τον κίνδυνο εμφάνισης θανάτου έναντι της ομάδας της διατροφής χαμηλής σε λιπαρά οξέα (de Lorgeril et al., 1998). Η προοπτική μελέτη των Kouris-Blazos et al., 1999 σε 330 συνολικά άνδρες και γυναίκες άνω των 70 ετών

στη Μελβούρνη της Αυστραλίας, κατέδειξε ότι η αύξηση κατά 1 βαθμό του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής σχετίστηκε με μείωση της συνολικής θνησιμότητας τόσο στους Ελληνο-Αυστραλούς όσο και στους Αγγλο-Κέλτες, σημειώνοντας ότι τα οφέλη που εμφανίστηκαν ήταν ανεξάρτητα από την πολιτιστική κληρονομιά των συμμετεχόντων (Kouris-Blazos et al., 1999). Σε μελέτη κοορτής που πραγματοποιήθηκε το 2000 και για περισσότερα από 9 έτη παρακολούθησης (follow-up) σε 161 Ισπανούς μη καπνιστές ηλικίας 65-80 ετών, βρέθηκε ότι η αύξηση κατά 1 βαθμό του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε με τη μείωση της θνησιμότητας σε ποσοστό 31% (Lasheras et al., 2000). Η μελέτη σε Έλληνες που έγινε το 2003 (Trichopoulou et al., 2003) με βάση τον πληθυσμό σε 22043 συμμετέχοντες που παρακολουθούνταν πάνω 4 χρόνια, κατέδειξε ότι η αύξηση κατά 2 βαθμούς στο σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε με 25% μείωση της θνησιμότητας, προσθέτοντας ως σημαντική πληροφορία το γεγονός ότι το συνολικό διατροφικό πρότυπο παρείχε ισχυρότερο όφελος σε σχέση με τις επιμέρους ομάδες τροφίμων. Στην προοπτική μελέτη «HALE» (The Healthy Ageing: a Longitudinal study in Europe), η οποία διεξήχθη από το 1988 έως το 2000, συμμετείχαν συνολικά 2339 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 70-90 ετών από 11 Ευρωπαϊκές πόλεις, οι οποίοι περιλαμβάνονταν στις μελέτες «SENECA» (the Survey in Europe on Nutrition and the Elderly: a Concerned Action) και «FINE» (the Finland, Italy, the Netherlands, Elderly). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μια μείωση της θνησιμότητας κατά 22% στα άτομα που είχαν σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής ≥ 4 βαθμούς συγκρινόμενοι με τα άτομα που είχαν σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής < 4 βαθμούς για περισσότερα από 10 έτη παρακολούθησης των ατόμων (Knoops et al., 2004). Η προοπτική μελέτη σε συνολικά 1302 Έλληνες που πραγματοποιήθηκε το 2005 με μέσο χρόνο παρακολούθησης 3.78 έτη και με σκοπό τη συσχέτιση μεταξύ του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής και της επιβίωσης των ατόμων ύστερα από διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο, έδειξε ότι η αύξηση του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής κατά 2 βαθμούς σχετίστηκε με μείωση του ποσοστού θνησιμότητας κατά 27%, παρατηρώντας συνολικά το σύστημα βαθμολόγησης της Μεσογειακής δίαιτας και όχι τα επιμέρους ευεργετικά αποτελέσματα από τις ομάδες τροφίμων (Trichopoulou et al., 2005). Στην προοπτική μελέτη 42237 Σουηδών γυναικών από την Ουψάλα ηλικίας 40-49 ετών που πραγματοποιήθηκε το 2006, στην οποία

συσχετίστηκε η υιοθέτηση του παραδοσιακού Μεσογειακού διατροφικού προτύπου με τη συνολική θνησιμότητα για περίπου 12 έτη παρακολούθησης (follow-up), διαπιστώθηκε μια μείωση της συνολικής θνησιμότητας σε ποσοστό 13% σε αύξηση του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής κατά 2 βαθμούς (Lagiou et al., 2006). Επομένως, σύμφωνα με τα επιστημονικά δεδομένα για τη διατροφή και τη δημόσια υγεία, η βέλτιστη τήρηση του Μεσογειακού προτύπου διατροφής σε συνδυασμό με την αποφυγή καπνίσματος και την τακτική φυσική δραστηριότητα φαίνεται να μειώνουν το φορτίο της στεφανιαίας νόσου κατά 80%, του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 70% και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II κατά 90% (Willett, 2006). Σε προοπτική μελέτη του 2007 που συμπεριλάμβανε συνολικά 380296 άνδρες και γυναίκες από την Αμερική, παρατηρήθηκε ότι τα άτομα που είχαν μεγαλύτερο σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής, δηλαδή 6-9 βαθμούς, είχαν κατά 21% μειωμένη θνησιμότητα σε σχέση με τα άτομα που συγκέντρωσαν χαμηλότερο σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής, δηλαδή 0-3 βαθμούς (Mitrouti et al., 2007). Η μετα-ανάλυση 12 προοπτικών μελετών με περισσότερα από 1.500.000 άτομα συνολικά των ερευνητών Sofi et al., 2008 κατέδειξε ότι η θνησιμότητα μειώθηκε κατά 9% με παράλληλη αύξηση του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής κατά 2 βαθμούς (Sofi et al., 2008).

Συνεπώς, με βάση τα αποτελέσματα των ανωτέρω μελετών, η μείωση της θνησιμότητας με παράλληλη υιοθέτηση του Μεσογειακού διαιτητικού προτύπου μπορεί να αναπαρασταθεί σε γράφημα για την περαιτέρω κατανόηση της επίδρασης του τρόπου ζωής και της διατροφής στην επιβίωση των ατόμων με το πέρασμα των ετών (Σχήμα 3.5.).

Σχήμα 3.5. Γραφική παράσταση της νοσηρότητας σε συνάρτηση με την ποιότητα ζωής σε βάθος χρόνου.



Willett, 2006

3.6. Ιστορική αναδρομή & πρόσφατες επιστημονικές αποδείξεις για τη συσχέτιση του Μεσογειακού προτύπου διατροφής με τα καρδιαγγειακά νοσήματα

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, είναι γνωστό ότι ο όρος «Μεσογειακή διατροφή» πιθανότατα επινοήθηκε πρώτα από τον Αμερικανό επιστήμονα Ancel Keys, ο οποίος δεν ήταν ιατρός, κατά τη διάρκεια διεξαγωγής μεγάλων πολυεθνικών μελετών μεταξύ των ετών 1950-1980 (Keys, 1980), με την ευρέως διαδεδομένη «Μελέτη των Επτά Χωρών». Κατά την περίοδο διεξαγωγής της Μελέτης των Επτά Χωρών ο ερευνητής Keys παρατήρησε χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από τα καρδιαγγειακά νοσήματα μεταξύ των ανθρώπων που ζούσαν στην Ελλάδα, καθώς και σε ορισμένα μέρη της Ιταλίας και της πρώην Γιουγκοσλαβίας σε αντίθεση με τις μελέτες κοορτής της Δύσης, όπως λ.χ. των Ηνωμένων Πολιτειών και της Ολλανδίας (Keys et al., 1986).

Λαμβάνοντας υπόψη πρωτίστως, ότι η Μελέτη των Επτά Χωρών ήταν ουσιαστικά μια μελέτη παρατήρησης και πιο συγκεκριμένα ανήκε στην κατηγορία των οικολογικών μελετών, αποτυγχάνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο να αποδείξει τη σχέση αιτίου-αιτιατού και δευτερευόντως ότι ο ερευνητής Keys και οι συνεργάτες του είχαν δώσει μεγαλύτερη βαρύτητα στη χοληστερόλη του αίματος και τους παράγοντες από τους οποίους καθορίζεται μέσω της διατροφής παρά στις επιπτώσεις που παρουσιάζονταν στην υγεία από ολόκληρα τα διατροφικά πρότυπα που ακολουθούνταν από τους διάφορους πληθυσμούς, που ήταν η πραγματική αιτία των καρδιαγγειακών παθήσεων (Keys, 1980, Keys et al., 1986), η έννοια της Μεσογειακής διατροφής δεν αναγνωριζόταν ευρέως μέχρι τη δεκαετία του 1990 (Keys, 1995).

Με την δημοσίευση των πρωταρχικών αποτελεσμάτων της μελέτης «Lyon Diet Heart Study» το 1994 (de Lorgeril et al., 1994), η έννοια της Μεσογειακής διατροφής άρχισε να γίνεται αποδεκτή ως σημαντική επιστημονική έννοια στην επιδημιολογία και την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων μέσω της διατροφής. Η μελέτη «Lyon Diet Heart Study» ήταν μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη με σκοπό τη δοκιμή της σύγχρονης εκδοχής της Μεσογειακής διατροφής σε ασθενείς που είχαν επιβιώσει από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, δημοσιεύοντας τα συμπεράσματα της μελέτης σε δύο στάδια. Το 1994 έγινε το αρχικό στάδιο, αναφέροντας τα ενδιάμεσα αποτελέσματα ύστερα από ένα μέσο διάστημα

παρακολούθησης των ατόμων που ανήλθε σε 27 μήνες (de Lorgeril et al., 1994). Τα πρώτα αποτελέσματα προήλθαν κατόπιν αιτήματος της επιστημονικής επιτροπής, τα μέλη της οποίας προορίζονταν να ενισχύσουν την αναπαραγωγή της μελέτης σε διαφορετική ομάδα ατόμων και περιοχή. Το 1995 έγινε το δεύτερο στάδιο με τη δημοσίευση των τελικών αποτελεσμάτων (de Lorgeril et al., 1999) ύστερα από περίπου 4 χρόνια παρακολούθησης των συμμετεχόντων με 275 τελικά σημεία καρδιαγγειακών παθήσεων. Η καθυστέρηση που επήλθε από το διάστημα των 27 μηνών μέχρι τα 4 χρόνια οφειλόταν στο χρόνο που απαιτήθηκε για να ανακτηθεί η επαφή και να ολοκληρωθεί η επίβλεψη όλων των συμμετεχόντων, να ελεγχθεί η τελική κατάσταση της υγείας τους και να ενημερωθεί η ομάδα ελέγχου των ασθενών για τη μεσογειακή διατροφή, όπως είχε ζητηθεί από την εθνική επιτροπή δεοντολογίας. Κατά συνέπεια, η συνολική διάρκεια της μελέτης ήταν τελικά κοντά στον χρόνο παρακολούθησης που είχαν υπολογίσει για τη δοκιμή της αρχικής υπόθεσης και δεν θεωρείται ότι σταμάτησε πρόωρα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν εντυπωσιακή μείωση του κινδύνου νέας εμφάνισης καρδιακής προσβολής ή επιπλοκών από οποιαδήποτε μορφή καρδιαγγειακής νόσου μεταξύ των ασθενών στην ομάδα της Μεσογειακής διατροφής σε ποσοστό 50%, καθώς και σημαντική μείωση της συνολικής θνησιμότητας (de Lorgeril et al., 1999, de Lorgeril et al., 1998). Οι ειδικοί από το «French National Institute for Health Research», όντας εξολοκλήρου υπεύθυνοι για τον έλεγχο των πρωταρχικών δεδομένων, των συνολικών στοιχείων καθώς και των αναλύσεών τους, απέτυχαν να εντοπίσουν οποιαδήποτε μορφή σημαντικής μεροληψίας (de Lorgeril et al., 1997), γεγονός που επιβεβαίωσε την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της μελέτης.

Υπήρξαν ορισμένες παρανοήσεις όσον αφορά στον τύπο της Μεσογειακής διατροφής που ελέγχθηκαν τα αποτελέσματα στη μελέτη «Lyon Diet Heart Study», θεωρώντας οι περισσότεροι ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα του σπορέλαιου και της μαργαρίνης χρησιμοποιήθηκαν για να αντικαταστήσουν το βούτυρο και την κρέμα γάλακτος στην πειραματική ομάδα. Τόσο το βούτυρο όσο και η κρέμα γάλακτος χρησιμοποιούνταν απεριόριστα στην περιοχή της Λυών, από την οποία προερχόταν ο υπό μελέτη πληθυσμός και για να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση των ασθενών στην πειραματική ομάδα ήταν απαραίτητη η προσφορά ενός επιθυμητού και αποδεκτού υποκατάστατου. Παρόλα αυτά, υπήρξαν ισχυρισμοί ότι στην πραγματικότητα η μελέτη «Lyon Diet Heart Study» εξέταζε τις επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων. Όπως φάνηκε από τη Μελέτη των Επτά Χωρών συγκρίνοντας τα λιπαρά οξέα στο

αίμα στο διατροφικό πρότυπο των Ελλήνων και των Ολλανδών (Sandker et al., 1993), ήταν σαφές ότι η ελληνική διατροφή ήταν παραδοσιακά πλούσια σε φυτικά ω-3 λιπαρά οξέα και συγκεκριμένα σε α-λινολενικό οξύ. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της «Lyon Diet Heart Study» μελέτης ήταν άγνωστες οι ακριβείς διατροφικές πηγές του α-λινολενικού οξέος της ελληνικής διατροφής. Έκτοτε, εντοπίστηκαν ορισμένες φυτικές πηγές πλούσιες σε α-λινολενικό οξύ που καταναλώνονταν στις περιοχές της Μεσογείου, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει τα υψηλά επίπεδα α-λινολενικού οξέος στο αίμα σε συνδυασμό με τα χαμηλά επίπεδα των ω-6 λιπαρών οξέων και ειδικότερα του λινελαϊκού οξέος, που παρατηρήθηκαν στη διατροφή του ελληνικού πληθυσμού (Sandker et al., 1993). Ως εκ τούτου, για τη βέλτιστη τήρηση της παραδοσιακής Μεσογειακής διατροφής οι συμμετέχοντες της «Lyon Diet Heart Study» μελέτης συμβουλευθήκαν να καταναλώνουν ορισμένα τρόφιμα πλούσια σε α-λινολενικό οξύ. Δεδομένου ότι το ελαιόλαδο είναι φτωχό σε α-λινολενικό οξύ, το σπορέλαιο που έχει σύνθεση κορεσμένου/μονοακόρεστου λιπαρού οξέος παρόμοια με του ελαιολάδου επιλέχθηκε ως πηγή διατροφικού α-λινολενικού οξέος (de Lorgeril et al., 1994). Έγιναν προσπάθειες να αποφευχθεί η αυξημένη πρόσληψη των ω-6 λιπαρών οξέων, καθώς τα επίπεδα των προσλαμβανόμενων ω-6 λιπαρών οξέων στη Μελέτη των Επτά Χωρών ήταν χαμηλά τόσο στη διατροφή όσο και στο αίμα του ελληνικού πληθυσμού, στον οποίο σημειώθηκαν μικρότερα ποσοστά θνησιμότητας από τα καρδιαγγειακά νοσήματα ανάμεσα στις διάφορες ομάδες της Μεσογείου (Keys, 1980, Keys et al., 1986, Keys, 1995). Επίσης, το σπορέλαιο θεωρήθηκε το καταλληλότερο βρώσιμο έλαιο συνδυαστικά με το ελαιόλαδο για τη μελέτη της «Lyon Diet Heart Study» (de Lorgeril et al., 1994, de Lorgeril et al., 1999). Για το λόγο αυτό, η συγκεκριμένη μελέτη θεωρείται η πρώτη που αναφέρει τα οφέλη για την υγεία μέσω μιας «εκσυγχρονισμένης» Μεσογειακής διατροφής (Willett, 2006, Willett, 2005), έστω και αν παρέμεινε μια σύγχυση σχετικά με τα πραγματικά χαρακτηριστικά της (Ascherio & Willett, 1995, Trichopoulos, 2002, Ferro-Luzzi et al., 2002).

Μετά από 10 χρόνια περίπου, αφού δημοσιεύθηκαν τα ενδιάμεσα αποτελέσματα από τη «Lyon Diet Heart Study» μελέτη (de Lorgeril et al., 1994), παρουσιάστηκαν νέα δεδομένα με τα οφέλη της Μεσογειακής διατροφής στην υγεία. Το 2003 δημοσιεύθηκε η πρώτη σύγχρονη επιδημιολογική μελέτη των Trichopoulos et al., 2003, η οποία εξετάζει τις επιδράσεις της Μεσογειακής διατροφής στην υγεία (Trichopoulou et al., 2003). Στη μελέτη συμμετείχαν 22043 ενήλικες Έλληνες και

ήταν η πρώτη φορά που σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη η υιοθέτηση του Μεσογειακού προτύπου διατροφής εκτιμήθηκε με τη χρήση του Μεσογειακού σκορ, παρατηρώντας ότι όσο υψηλότερη είναι η βαθμολογία στο σκορ τόσο χαμηλότερη είναι η θνησιμότητα από τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Ύστερα από την προσαρμογή για πολλαπλούς συγχυτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των κοινωνικο-οικονομικών και της φυσικής δραστηριότητας, οι θάνατοι από στεφανιαία νόσο συσχετίστηκαν αντίστροφα με τη μεγαλύτερη τήρηση της Μεσογειακής δίαιτας (Trichopoulou et al., 2003) επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα της «Lyon Diet Heart Study» (de Lorgeril et al., 1994, de Lorgeril et al., 1999, de Lorgeril et al., 1998). Η χαμηλή ολική θνησιμότητα που παρατηρήθηκε ενδέχεται να υποδηλώνει ότι η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής δεν συσχετίζεται με σημαντικά αρνητικά αποτελέσματα, αποτελώντας ένα σημαντικό ζήτημα λόγω αρκετών επιδράσεων των φαρμάκων πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, εφόσον γίνεται αποδεκτό ότι τα κύρια τελικά σημεία σε κάθε στρατηγική πρόληψης θα πρέπει να είναι η θνησιμότητα από κάθε αιτία. Σε γενικές γραμμές, η σχέση μεταξύ των επιμέρους ομάδων τροφίμων που συμβάλλουν στη βαθμολογία του Μεσογειακού σκορ και της συνολικής θνησιμότητας δεν ήταν σημαντική, ενώ το συνολικό διατροφικό πρότυπο υπήρξε προστατευτικό (Trichopoulou et al., 2003). Αυτό επιβεβαιώνει τη σημασία προσέγγισης του διατροφικού προτύπου ως σύνολο για τη θρεπτική πρόληψη.

Ύστερα από την Ελληνική μελέτη των Trichopoulou et al., 2003, οι έρευνες συνεχίστηκαν χρησιμοποιώντας παρόμοιες προσεγγίσεις με το σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής, με αρκετές ομάδες ερευνητών να αναλύουν τα δεδομένα από διάφορους πληθυσμούς (Knoops et al., 2004, Mitrou et al., 2007, Fung et al., 2009), αναφέροντας ανάλογες συσχετίσεις για τη χαμηλότερη καρδιαγγειακή και ολική θνησιμότητα. Μετά την προσαρμογή συγχυτικών παραγόντων, όπως η φυσική δραστηριότητα και οι κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες, τα υψηλότερα σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής δίαιτας συνδέθηκαν με χαμηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακών επιπλοκών και αυξημένο προσδόκιμο ζωής (Knoops et al., 2004, Mitrou et al., 2007, Fung et al., 2009). Σε μια μετα-ανάλυση (Sofi et al., 2010) παρουσιάστηκε συνοπτικά και συγκεντρωτικά η αντίστροφη σχέση του Μεσογειακού προτύπου διατροφής με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και την ολική θνησιμότητα.

Οι επίσημοι οργανισμοί, όπως η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία, ενώ αναγνωρίζουν αρκετές από τις παραπάνω μελέτες, δεν αποδέχονται η Μεσογειακή διατροφή να αναφέρεται ως «διατροφικό πρότυπο». Τονίζοντας την πιθανότητα

απόδοσης των αποτελεσμάτων των μελετών στον τρόπο ζωής, η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία συστήνει πριν την παραπομπή των ανθρώπων στην τήρηση/υιοθέτηση του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου να ολοκληρωθεί η επιστημονική γνώση μέσα από τη διεξαγωγή πληθώρας μελετών που να αποδεικνύουν αν η διατροφή από μόνη της ή και άλλοι παράγοντες, όπως ο τρόπος ζωής συμβάλλουν στη μείωση των θανάτων από τις καρδιοπάθειες (http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/NutritionCenter/Mediterranean-Diet_UCM_306004_Article.jsp, 2013). Ωστόσο, στις επιδημιολογικές μελέτες συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις ορισμένοι από τους παράγοντες του τρόπου ζωής ως εν δυνάμει συγχυτικοί παράγοντες. Στη μελέτη «Lyon Diet Heart Study» οι παράγοντες του τρόπου ζωής δεν ήταν διαφορετικοί στις δύο τυχαιοποιημένες ομάδες και στην πραγματικότητα δεν ήταν δυνατόν να εξηγηθεί το χαμηλό ποσοστό καρδιαγγειακών επιπλοκών στην ομάδα της Μεσογειακής διατροφής (de Lorgeril et al., 1997). Ένα άλλο ζήτημα ήταν η υποτιθέμενη μεγάλη ενεργειακή πυκνότητα των τροφίμων της παραδοσιακής Μεσογειακής διατροφής κατά την αξιολόγηση αγροτικών πληθυσμών στις Μεσογειακές περιοχές το 1950 (Keys, 1980, Keys et al., 1986, Keys, 1995), γεγονός που είχε συμβάλει στη διατύπωση απόψεων για την αύξηση της παχυσαρκίας λόγω του υψηλού ποσοστού των προσλαμβανόμενων θερμίδων από το λίπος, προκαλώντας μια συνεχή ανησυχία (http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/NutritionCenter/Mediterranean-Diet_UCM_306004_Article.jsp, 2013). Εντούτοις, υπάρχουν διάφοροι τύποι παραδοσιακής Μεσογειακής διατροφής είτε υψηλής σε λίπος, όπως στην Ελλάδα, είτε αρκετά χαμηλής σε λίπος, όπως στη Νότια Ιταλία και τη Νότια Γαλλία (Keys, 1980, Keys et al., 1986). Στην πραγματικότητα, η σύγχρονη εκδοχή της Μεσογειακής διατροφής που ελέγχθηκε στη μελέτη «Lyon Diet Heart Study» στη Γαλλία δεν ήταν υψηλή σε λιπαρά και κατ' επέκταση δεν οδήγησε σε αύξηση του σωματικού βάρους (de Lorgeril et al., 1994, de Lorgeril et al., 1999).

Τέλος, σε διετή μελέτη με μικρό αριθμό ατόμων (322 συμμετέχοντες) που συνέκρινε τη χαμηλή σε λιπαρά διατροφή με τη Μεσογειακή διατροφή, έχοντας παρόμοιες ενεργειακές προσλήψεις ανά ημέρα, η μέση απώλεια σωματικού βάρους ήταν 2.9 κιλά για την ομάδα με τη διατροφή χαμηλών λιπαρών και 4.4 κιλά για την ομάδα της Μεσογειακής διατροφής (Shai et al., 2008). Ανάμεσα στους διαβητικούς ασθενείς, οι αλλαγές στα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας και της ινσουλίνης ήταν ευνοϊκότερες μεταξύ εκείνων που ακολουθούσαν το πρότυπο της Μεσογειακής

διατροφής σε σύγκριση με εκείνους που ακολουθούσαν μια διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ($p < 0.001$) (Shai et al., 2008). Κατά συνέπεια, όσον αφορά στους μεταβολικούς παράγοντες και τον έλεγχο του σωματικού βάρους, η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να είναι ανώτερη της διατροφής χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Παραδόξως, όμως, οι συστάσεις μιας άλλης επίσημης οργάνωσης, της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, δεν αναφέρουν τη Μεσογειακή διατροφή (http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Essential_Messages_CVD_Prevention.pdf, 2013).

Η αντίσταση των επίσημων οργανισμών, οι οποίοι παρόλα αυτά εξακολουθούν να ισχυρίζονται ότι η υγιεινή διατροφή, η σωματική άσκηση και η αποχή από το κάπνισμα είναι οι ακρογωνιαίοι λίθοι της τεκμηριωμένης βάσει στοιχείων προληπτικής ιατρικής, να θεσπίσουν τη Μεσογειακή διατροφή με τον όρο «διατροφικό πρότυπο», μπορεί να ήταν αποτέλεσμα δύο παραγόντων. Αφενός, της έλλειψης μεγάλων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, επιβεβαιώνοντας ξεκάθαρα τα συμπεράσματα της μελέτης «Lyon Diet Heart Study», αφετέρου της χρήσης του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής σε επιδημιολογικές μελέτες, συμβάλλοντας στην υπεραπλούστευση και ενδεχομένως σύγχυση της έννοιας της παραδοσιακής έναντι της σύγχρονης Μεσογειακής διατροφής τόσο στη θεωρία όσο και στην πράξη. Με βάση αυτό το πλαίσιο, οι ερευνητές της μελέτης «PREDIMED», ανέφεραν τα κυριότερα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που διεξήγαγαν το Φεβρουάριο του 2013 (Estruch et al., 2013).

Οι Ισπανοί ερευνητές της «PREDIMED» μελέτης ανέφεραν ότι υιοθετώντας μια διατροφή Μεσογειακού τύπου μειώθηκε ο κίνδυνος των επιπλοκών από την καρδιαγγειακή νόσο σε ποσοστό 30% και ειδικότερα ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 40%, σε διάστημα παρακολούθησης 5 ετών περίπου (Estruch et al., 2013). Στη συγκεκριμένη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε πληθώρα περιοχών της Ισπανίας και σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης, συμπεριλήφθηκαν 7500 άτομα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων, κατηγοριοποιημένα τυχαία σε τρεις ομάδες, προκειμένου να συγκριθεί η διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος (αποτελώντας την ομάδα ελέγχου) και η Μεσογειακή διατροφή εμπλουτισμένη με έξτρα παρθένο ελαιόλαδο ή ποικιλία ξηρών καρπών (αποτελώντας τις δύο ομάδες μελέτης). Παρότι το μέγεθος του δείγματος ήταν μεγάλο, ο συνολικός αριθμός των καταγεγραμμένων επιπλοκών ήταν

απρόσμενα χαμηλός και στις τρεις ομάδες της μελέτης, υποδηλώνοντας ότι ο πληθυσμός που επιλέχθηκε να προσληφθεί βρισκόταν σε πολύ χαμηλό κίνδυνο προσβολής από τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Εν προκειμένω, η παρατήρηση της σημαντικής προστατευτικής επίδρασης φανέρωσε ότι οι δύο διατροφικές παρεμβάσεις που δοκιμάστηκαν ήταν αναμφίβολα αποτελεσματικές. Η ανάλυση των διατροφικών συνηθειών στις τρεις Ισπανικές ομάδες ενδέχεται να εξηγεί το χαμηλό ποσοστό των επιπλοκών που οφείλονται στην καρδιαγγειακή νόσο σε ολόκληρη τη μελέτη. Στην πραγματικότητα, όμως, η μέση διατροφή που ακολούθησαν οι τρεις ομάδες της μελέτης, συμπεριλαμβανομένης και της ομάδας ελέγχου, η οποία είχε εκ των προτέρων καθοριστεί να ακολουθήσει μια διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, αποτελούσε μια διατροφή Μεσογειακού τύπου, γνωστή για τις καρδιοπροστατευτικές της ιδιότητες. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα, οι διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων της μελέτης για τα περισσότερα τρόφιμα της Μεσογειακής διατροφής να ήταν μικρές. Για ορισμένα τρόφιμα, όπως η χρήση του ελαιολάδου ως κύρια πηγή λιπαρών στη μαγειρική, η κατανάλωση κρασιού και αρτοσκευασμάτων του εμπορίου, οι διαφορές ήταν μικρές και σε ορισμένες περιπτώσεις μη σημαντικές από στατιστικής πλευράς. Συνεπώς, παρατηρώντας τη σημαντική προστατευτική επίδραση που αναπτύχθηκε στη μελέτη, γίνεται αντιληπτό ότι το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο ως σύνολο αλλά και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διάφορων τροφίμων που τη συνθέτουν, αποτέλεσαν την πραγματική βιολογική πηγή προστασίας σε σύγκριση με οποιαδήποτε μικρή τροποποίηση σε συγκεκριμένα τρόφιμα, γεγονός που επιβεβαίωσε τόσο τα δεδομένα της μελέτης «Lyon Diet Heart Study» όσο και τα στοιχεία που προέκυψαν από τη μελέτη των Trichopoulos et al., 2003.

Σε ό,τι αφορά τα συγκεκριμένα τρόφιμα και τις επιδράσεις τους στα ποσοστά επιπλοκών, οι κυριότερες διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων στη μελέτη «PREDIMED» ήταν κατά βάση η ευρεία χρήση του έξτρα παρθένου ελαιολάδου και η κατανάλωση ποικιλίας ξηρών καρπών. Οι ερευνητές μέτρησαν τους βιοδείκτες από την κατανάλωση των παραπάνω τροφίμων, βρίσκοντας υψηλότερα επίπεδα φυτικών ω-3 λιπαρών οξέων και ειδικότερα α-λινολενικό οξύ στην ομάδα που προσλάμβανε ποικίλους ξηρούς καρπούς και μεγάλη απέκκριση στα ούρα της πολυφαινολικής υδροξυτυροσόλης του ελαιολάδου στην ομάδα που προσλάμβανε έξτρα παρθένο ελαιόλαδο. Το γεγονός αυτό δεν ήταν απρόσμενο, καθώς πολλές μελέτες έχουν δείξει την προστατευτική δράση τόσο των ω-3 λιπαρών οξέων όσο και των πολυφαινολών.

Ωστόσο, η διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών κρίνεται απαραίτητη προκειμένου να επιβεβαιωθεί η υπόθεση ότι οι πολυφαινόλες και τα φυτικά ω-3 λιπαρά οξέα που προσφέρονται μέσα από το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής, συνεισφέρουν σημαντικά οφέλη στην υγεία τόσο στους πληθυσμούς της Μεσογείου όσο και στους άλλους πληθυσμούς του κόσμου.

Ως εκ τούτου η μελέτη PREDIMED επιβεβαίωσε τις διαπιστώσεις της μελέτης «Lyon Diet Heart Study» (de Lorgeril et al., 1994, de Lorgeril et al., 1999, de Lorgeril et al., 1998) σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης, καθώς και αρκετών άλλων επιδημιολογικών μελετών (Knoops et al., 2004, Mítrou et al., 2007, Fung et al., 2009, Sofi et al., 2010) που δημοσιεύθηκαν με την αναφορά των αποτελεσμάτων της μελέτης του ερευνητή Τριχόπουλου και των συναδέλφων του (Trichopoulos et al., 2003) (Trichopoulou et al., 2003). Ωστόσο, οι απόψεις δίστανται αναφορικά με την PREDIMED μελέτη, αφού αρκετοί επιστήμονες υποστηρίζουν ότι η πολυπλοκότητά της είναι παρόμοια με την «Lyon Diet Heart Study» μελέτη, ερευνώντας την πρόσληψη μαργαρίνης πλούσιας σε α-λινολενικό οξύ και προσφέροντας παράλληλα σύντομες συμβουλές για την υιοθέτηση του προτύπου της Μεσογειακής διατροφής (Appel & Van Horn, 2013). Ένα σημαντικό μέρος της επιστημονικής κοινότητας θεωρεί ότι η διαιτητική παρέμβαση στη μελέτη «Lyon Diet Heart Study» δεν χαρακτηρίστηκε ως μια «σύντομη συμβουλή» των ειδικών προς τον πληθυσμό της μελέτης (de Lorgeril et al., 1994, de Lorgeril et al., 1999, de Lorgeril et al., 1998), ενώ για τη μελέτη PREDIMED τονίζουν ότι η Μεσογειακή δίαιτα έχει καταστεί ως πρότυπο για την υγιεινή διατροφή και τα αποτελέσματά της ενισχύουν την αξία της Μεσογειακής διατροφής για την υγεία σε διεθνές επίπεδο, κατανοώντας την ιδιαίτερη σημασία της, όπως ακριβώς οι χρόνιες νόσοι που θεωρούνται παγκόσμιο ζήτημα (Tracy, 2013).

Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες με μεγάλη διάρκεια παρακολούθησης και αρκετά μεγάλο δείγμα πληθυσμού, διαπίστωσαν ότι η τήρηση της Μεσογειακής διατροφής, όπως προσδιορίστηκε με τη χρήση του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής, σε μη μεσογειακούς πληθυσμούς μέσω ηλικιών (π.χ. Ολλανδία, Αυστραλία, Δανία, ΗΠΑ) είχε προστατευτική δράση μειώνοντας τα επίπεδα πρόωρης θνησιμότητας (Hoevenaer-Blom et al., 2012, Martínez-González et al., 2012, Gardener et al., 2011, Tognon et al., 2013, Hodge et al., 2011), της επίπτωσης και της θνησιμότητας από εγκεφαλικό επεισόδιο (Misirli et al., 2012), όπως, επίσης, έδειξαν τα αποτελέσματα της μελέτης «PREDIMED» (Estruch et al., 2013). Εν κατακλείδι, μολονότι

απαιτούνται περαιτέρω μελέτες ώστε να διευκρινιστεί η σχέση της Μεσογειακής διατροφής με την αγγειακή νόσο, περισσότερες από 10 μελέτες υποδεικνύουν ότι όσο μεγαλύτερη είναι η τήρηση/υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής τόσο βραδύτερα αναπτύσσεται η γνωστική εξασθένηση και τόσο χαμηλότερος είναι ο κίνδυνος εκδήλωσης της νόσου Αλτσχάιμερ (Lourida et al., 2013).

Συνοψίζοντας, επομένως, τα προαναφερθέντα δεδομένα τόσο από τις μελέτες παρατήρησης όσο και από τις κλινικές μελέτες, φαίνεται ότι η Μεσογειακή διατροφή μπορεί να θεωρηθεί μια αποτελεσματική διατροφική προσέγγιση για τη μείωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο, οι συστάσεις θα πρέπει να προσαρμόζονται λαμβάνοντας υπόψη τη γεωγραφική θέση, το πολιτιστικό ή θρησκευτικό υπόβαθρο και το φάσμα των διαθέσιμων τροφίμων, ώστε να επιτυγχάνεται μακροπρόθεσμη συμμόρφωση ως προς την τήρηση/υιοθέτηση του Μεσογειακού τρόπου ζωής και διατροφής.

Μία από τις δυσκολίες έγκειται στο γεγονός ότι ορισμένα τρόφιμα που είναι διαθέσιμα στους καταναλωτές στη σημερινή εποχή δεν περιέχουν τα αναμενόμενα θρεπτικά συστατικά σε σχέση με εκείνα που παραδοσιακά καταναλώνονταν από τους Μεσογειακούς πληθυσμούς, ιδιαίτερα λόγω των τεχνικών των γεωργικών καλλιεργειών και της βιομηχανίας τροφίμων, τα οποία έχουν υποστεί σημαντικές αλλαγές τις τελευταίες δεκαετίες. Ορισμένα από τα σημερινά τρόφιμα, στα οποία υπάρχει τόσο η πρόσβαση όσο και η διαθεσιμότητα για τους καταναλωτές, δεν ήταν δυνατόν να βρεθούν στα οπωροπωλεία και τις υπαίθριες αγορές στην εποχή του 1950-1970. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το ψωμί, όπου η σημερινή κατανάλωσή του καθώς και των υπολοίπων αρτοσκευασμάτων διαφέρει από την κατανάλωση των περασμένων γενεών, επειδή η καλλιέργεια και η συγκομιδή των διαφόρων ποικιλιών σιταριού είναι γενετικά και βιολογικά πολύ διαφορετική από το σιτάρι του 1950-1970 (Hedden, 2003, Song et al., 2007).

Παρόλο που το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής έχει προταθεί ότι αποδίδει μακροζωία, αυξάνοντας το προσδόκιμο μέσο όρο ζωής, διάφορες μελέτες διαπιστώνουν ολοένα και σε μεγαλύτερο βαθμό ότι ορισμένοι Μεσογειακοί πληθυσμοί εγκαταλείπουν τις παραδοσιακές διατροφικές τους συνήθειες και το συναφή τρόπο ζωής, υιοθετώντας αντί αυτού ανθυγιεινές συνήθειες Δυτικού τρόπου ζωής. Σε πρόσφατες μελέτες βρέθηκε ότι οι άνθρωποι με χαμηλό εκπαιδευτικό υπόβαθρο, οι οποίοι είναι υπέρβαροι ή πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και εκείνοι που έχουν χαμηλή φυσική δραστηριότητα, είναι άγαμοι, διαζευγμένοι ή ζουν

χωριστά από το υπόλοιπο οικογενειακό περιβάλλον (π.χ. φοιτητές, άτομα που εργάζονται μακριά από την οικογένειά τους για μεγάλα χρονικά διαστήματα) ή άτομα που καπνίζουν είναι λιγότερο πιθανό να συμμορφωθούν με την τήρηση/υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής και ως εκ τούτου απαιτείται ιδιαίτερη προσπάθεια εκπαίδευσής τους στο Μεσογειακό τρόπο ζωής και διατροφής (Hu et al., 2013).

3.7. Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας μετα-ανάλυσης είναι η συστηματική ανασκόπηση όλων των προοπτικών μελετών που έχουν αναλύσει τη συσχέτιση μεταξύ της υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής, της επίπτωσης νοσηρότητας και της επίπτωσης θνησιμότητας στα καρδιαγγειακά νοσήματα, τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια στην πρωτογενή πρόληψη, στοχεύοντας στην καταγραφή νεότερων εξελίξεων σε σχέση με τις προηγούμενες δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις προοπτικών μελετών, ώστε να διερευνηθούν οι επιδράσεις στην υγεία της καρδιάς και του εγκεφάλου από την υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής.

4ο Κεφάλαιο

4.1. Μεθοδολογία

Aκολουθήθηκαν και εφαρμόστηκαν σύμφωνα με το πρότυπο αναφοράς (Stroup et al., 2000) οι κατευθυντήριες οδηγίες για τις μετα-αναλύσεις των επιδημιολογικών μελετών παρατήρησης καθόλα τα στάδια του σχεδιασμού, της υλοποίησης και της σύνθεσης της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης.

4.1.1. Στρατηγική αναζήτησης

Η αναζήτηση περιλάμβανε όλες τις κλινικές μελέτες ή τις μελέτες παρατήρησης (προοπτικές ή αναδρομικές μελέτες κοορτής), οι οποίες παρείχαν σαφείς εκτιμήσεις των επιδράσεων των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ του προτύπου της Μεσογειακής διατροφής και της εμφάνισης «σκληρών» τελικών σημείων (επίπτωση της στεφανιαίας νόσου, των εγκεφαλικών επεισοδίων, των καρδιαγγειακών νοσημάτων ως σύνολο και του ξαφνικού θανάτου, μελετώντας τη θνησιμότητα από τις καρδιαγγειακές παθήσεις) σε υγιείς (ενήλικους άνδρες και ενήλικες γυναίκες), χωρίς καρδιαγγειακά προβλήματα ή καρδιαγγειακές ανωμαλίες εκ γενετής, σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης, ανεξάρτητα από την ύπαρξη άλλων χρόνιων μη μεταδοτικών παθήσεων (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, δυσλιπιδαιμία, κλπ), με ηλικιακό εύρος 40-70 έτη και με μέση διάρκεια παρακολούθησης (follow-up) άνω των 5 ετών.

Η αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας πληθώρα διαθέσιμων διαδικτυακών βάσεων δεδομένων, περιλαμβάνοντας τις Pubmed, Science Direct, Springer Link, The Cochrane library, Agris. Επιπροσθέτως, αξιολογήθηκαν σχετικά άρθρα που προτεινόταν από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, ελέγχθηκαν με χειρονακτική αναζήτηση οι έρευνες στις λίστες των αναφορών άλλων δημοσιευμένων μελετών και τέλος, έγινε απευθείας επαφή με τον συγγραφέα του άρθρου για τον προσδιορισμό ενδεχόμενων μη δημοσιευμένων μελετών και σε περιπτώσεις που κρίθηκε απαραίτητη (ελλείποντα δεδομένα ή διευκρίνιση της μεθόδου ή των αποτελεσμάτων της μελέτης). Για κάθε βάση δεδομένων η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε από την πρώτη διαθέσιμη ηλεκτρονικά βιβλιογραφία που δημοσιεύθηκε μέχρι και τον Ιανουάριο του 2013 χωρίς γλωσσικούς περιορισμούς και

περαιτέρω χρονολογικό περιορισμό. Εν συντομία, οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν Μεσογειακή διατροφή, καρδιαγγειακά νοσήματα, στεφανιαία νόσος, εγκεφαλικό επεισόδιο, ξαφνικός θάνατος, στην Αγγλική γλώσσα και με πολλαπλούς συνδυασμούς (και, ή, όχι) ανάλογα τις δυνατότητες της εκάστοτε βάσης δεδομένων. Η πλήρης λίστα των όρων αναζήτησης για όλες τις διαδικτυακές βάσεις δεδομένων είναι διαθέσιμη στο **Παράρτημα I**.

A priori, οι έρευνες που αξιολόγησαν τη Μεσογειακή διατροφή και την εμφάνιση δυσμενών καρδιαγγειακών συμβαμάτων χρησιμοποίησαν το σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής, όπως ορίστηκε από την ερευνήτρια Τριχοπούλου το 2003 (Trichopoulou et al., 2003). Αναλυτικότερα, το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής περιλαμβάνει υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, δημητριακών ολικής άλεσης ξηρών καρπών και ελαιολάδου, μέτρια προς υψηλή κατανάλωση ψαριών ανάλογα την περιοχή, μέτρια κατανάλωση αλκοόλ προτιμώντας, κυρίως, το κόκκινο κρασί κατά τη διάρκεια των γευμάτων και χαμηλή κατανάλωση κρέατος, ιδιαιτέρως το κόκκινο κρέας και γαλακτοκομικών προϊόντων. Πέραν τούτων, η πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής συστήνει χαμηλή κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών/σιτηρών και γλυκών και υψηλό ποσοστό πρόσληψης μονοακόρεστων λιπαρών οξέων προς κορεσμένα λιπαρά οξέα (MUFA/SFA) και φυτικών πρωτεϊνών. Τα δεδομένα των μελετών που συγκεντρώνονταν ταξινομήθηκαν σε μια κλίμακα υποδεικνύοντας το βαθμό υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής, η οποία δημιουργήθηκε το 1995 από την ερευνήτρια Τριχοπούλου (Trichopoulou et al., 1995) και τροποποιήθηκε το 2002 προκειμένου να περιλαμβάνει την πρόσληψη ψαριού (Hu et al., 2002). Οι τιμές 0 και 1 αποδόθηκαν σε καθένα από τα 9 συστατικά με τη χρήση της διαμέσου ως διαχωριστικό όριο (cut-off) με βάση το φύλο. Στα ευεργετικά συστατικά (λαχανικά, όσπρια, φρούτα και ξηρούς καρπούς, δημητριακά και ψάρι) όταν η κατανάλωση των ατόμων ήταν χαμηλότερη από τη διάμεσο, λάμβαναν την τιμή 0, ενώ όταν η κατανάλωση ήταν ίση ή μεγαλύτερη από τη διάμεσο, λάμβαναν την τιμή 1. Για τα συστατικά που θεωρούνταν επιβλαβή (κρέας, πουλερικά, γαλακτοκομικά προϊόντα, τα οποία σπάνια είναι χωρίς λιπαρά ή με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά), όταν η κατανάλωση των ατόμων ήταν χαμηλότερη από τη διάμεσο λάμβαναν την τιμή 1, ενώ όταν η κατανάλωση ήταν ίση ή μεγαλύτερη από τη διάμεσο, λάμβαναν την τιμή 0. Όσον αφορά την αιθανόλη, η τιμή 1 δόθηκε στους άνδρες που κατανάλωναν 10-50 γρ. αλκοόλ την ημέρα και για τις γυναίκες που κατανάλωναν 5-25 γρ. αλκοόλ την ημέρα. Τέλος, για την πρόσληψη

λίπους χρησιμοποιήθηκε η αναλογία μονοακόρεστων λιπαρών οξέων προς κορεσμένα λιπαρά οξέα (MUFA/SFA) παρά η αναλογία πολυακόρεστων λιπαρών οξέων προς κορεσμένα λιπαρά οξέα (PUFA/SFA) επειδή στις Μεσογειακές χώρες τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα χρησιμοποιούνται σε μεγαλύτερες ποσότητες από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Κατά συνέπεια, το συνολικό σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής κυμάνθηκε από 0 έως 9, δηλαδή από ελάχιστη μέχρι μέγιστη τήρηση/υιοθέτηση της παραδοσιακής Μεσογειακής διατροφής.

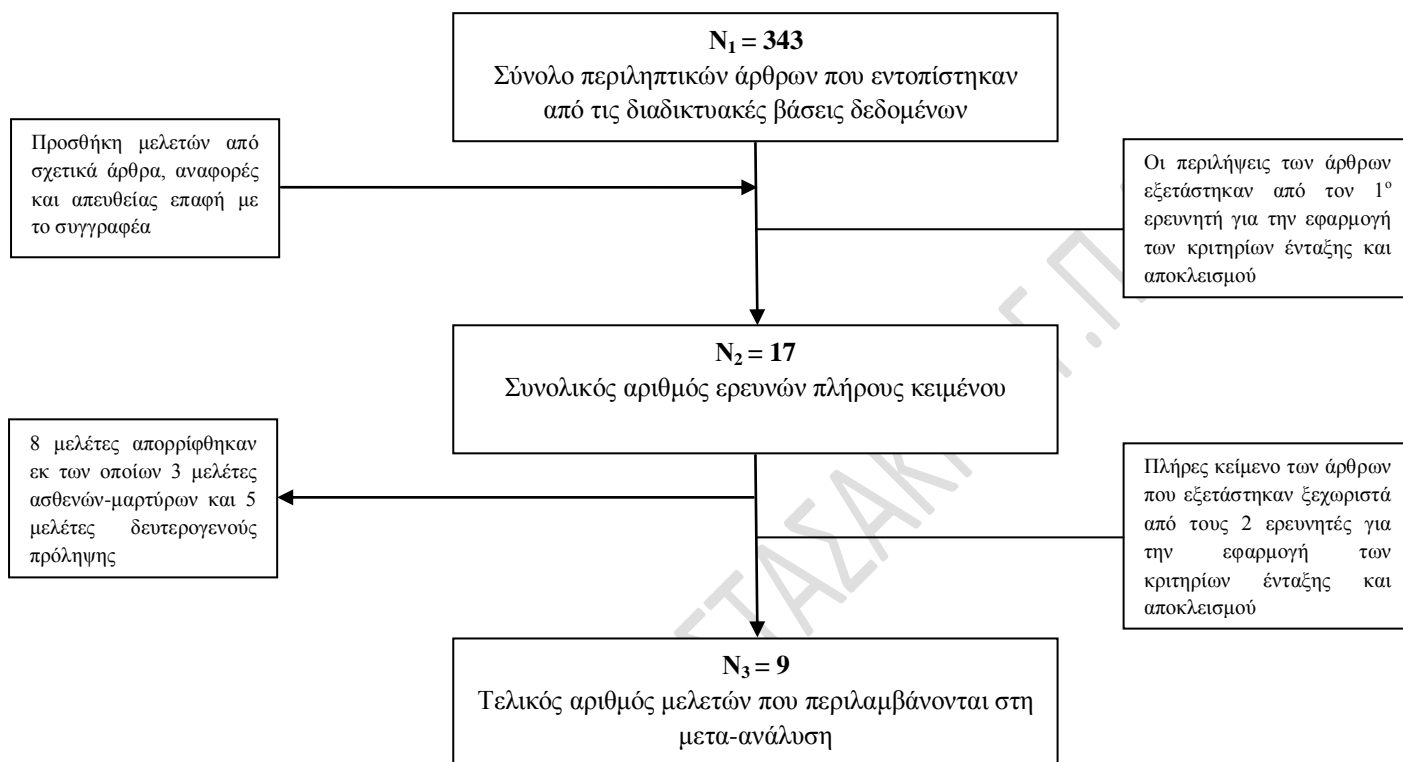
Με βάση τα ανωτέρω στοιχεία, οποιαδήποτε αναφορά σε διαφορετικό πρότυπο διατροφής και στη σχέση του με τις καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως λ.χ. δυτικού τύπου διατροφή, διατροφή πολύ χαμηλή σε λίπος, διατροφή χαμηλών υδατανθράκων, όπως η δίαιτα Atkins, διατροφή με υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης, όπως η δίαιτα Ζώνης, διατροφικό πλάνο Dash, δίαιτα με βάση το γλυκαιμικό δείκτη, φυτοφαγία ή στην ανάλυση της υιοθέτησης ενός μη εξειδικευμένου διατροφικού προτύπου ή σε συνιστώμενες διατροφικές οδηγίες και εν κατακλείδι σε μη Μεσογειακή διατροφή, δεν αφορά τη συσχέτιση της Μεσογειακής διατροφής με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και αποκλείστηκε από τη μετα-ανάλυση. Επιπλέον, αποκλείστηκαν a priori οι μελέτες που διέθεταν πληροφορίες για ενδιάμεσα, δευτερογενή τελικά σημεία, π.χ. το λιπιδαιμικό προφίλ, τα επίπεδα γλυκόζης, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη κλπ ή κλινικά τελικά σημεία όπως η στηθάγχη, η καρδιακή ανεπάρκεια, η υπέρταση κλπ και οι μελέτες που ερευνούσαν την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε δευτερογενές επίπεδο (λ.χ. ιστορικό εμφάνισης μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου ή προγενέστερο συμβάν εμφράγματος του μυοκαρδίου, κλπ). Στα κριτήρια αποκλεισμού συμπεριλήφθηκαν a priori οι οικολογικές μελέτες, οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων και οι συγχρονικές μελέτες, οι γονιδιακές μελέτες και οι μελέτες σε ζώα, οι σχολιασμοί, οι γενικές αξιολογήσεις, οι αναφορές μεμονωμένων περιστατικών, οι πολλαπλές δημοσιεύσεις της ίδιας μελέτης (σε περίπτωση όπου υπάρχουν περισσότερες από μία μελέτες με το ίδιο αντικείμενο μελέτης και την ίδια μεθοδολογία, επιλέγεται από τους ερευνητές της μετα-ανάλυσης η τελευταία δημοσίευση και συμπληρώνεται αν είναι απαραίτητο με δεδομένα από την πιο πλήρη ή προσφάτως ενημερωμένη δημοσιευμένη έκδοση της μελέτης) και οι μελέτες που προβλέπουν τον κίνδυνο χωρίς στατιστική επεξεργασία, δηλαδή μη αναφορά ή εύρεση από τους ερευνητές της μετα-ανάλυσης επαρκών στοιχείων για τον υπολογισμό του κινδύνου μαζί με το τυπικό σφάλμα στις επιδράσεις της εμφάνισης «σκληρών» τελικών σημείων (καρδιαγγειακά νοσήματα ως σύνολο, στεφανιαία

νόσος, εγκεφαλικό επεισόδιο, ξαφνικός θάνατος) ή στατιστική ανάλυση χωρίς προσαρμογή στους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

4.1.2. Επιλογή των άρθρων

Τα άρθρα που εντοπίστηκαν από την αναζήτηση σύμφωνα με τις προϋποθέσεις που τέθηκαν ανήλθαν σε 343, ύστερα από τη διαδικασία της διαλογής με το πρόγραμμα EndNote X7, ώστε να αφαιρεθούν οι μελέτες που βρέθηκαν πολλαπλές φορές λόγω της αναζήτησης σε αρκετές ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων. Από τα 343 άρθρα, τα 326 άρθρα εξαιρέθηκαν έπειτα από επανεξέταση του τίτλου και της περίληψής τους. Τα πλήρη κείμενα των 17 άρθρων που απέμειναν αξιολογήθηκαν διεξοδικά και ξεχωριστά από 2 ερευνητές, για να καθορίσουν την ένταξη ή τον αποκλεισμό κάθε άρθρου. Τα αρχικά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού που είχαν οριστεί είχαν κατά 97% συμφωνία με τα στοιχεία που προέκυψαν στη συνέχεια. Οι σπάνιες περιπτώσεις διαφωνίας επιλύθηκαν συναινετικά κατόπιν συζήτησης μεταξύ των ερευνητών. Από τα 17 άρθρα, 3 άρθρα απορρίφθηκαν διότι αναφέρονταν σε δευτερογενή πρόληψη και 5 άρθρα εξαιρέθηκαν επειδή ήταν μελέτες ασθενών μαρτύρων οι οποίες συσχέτιζαν ορισμένες ευεργετικές ομάδες τροφίμων και όχι το πρότυπο της Μεσογειακή διατροφής με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Επομένως, 9 μελέτες συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση, όπως φαίνεται και στο **Διάγραμμα 4.1.2.**, ενώ δεν χρειάστηκε η άμεση επαφή με τους συγγραφείς για την αναφορά ελλειπόντων στοιχείων.

Διάγραμμα 4.1.2. Διαδικασία ανασκόπησης & επιλογής μελετών για την υιοθέτηση/τήρηση της Μεσογειακής διατροφής & του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.



4.1.3. Εξαγωγή των δεδομένων

Το κριτήριο της επιλεξιμότητας των άρθρων βασίστηκε στην ισοδύναμη αξιολόγηση των δύο ερευνητών (ΑΣ & ΚΑΚ), ενώ η απόφαση για την ένταξη ή τον αποκλεισμό των μελετών ήταν ιεραρχική, βασιζόμενοι αρχικά στον τίτλο της μελέτης, εν συνεχεία στην περίληψη του άρθρου και τελικά στο πλήρες, χειρόγραφο κείμενο του άρθρου. Η εξαγωγή των δεδομένων για τις 9 μελέτες κοορτής που προσδιορίστηκαν ως τελικές έγινε ανεξάρτητα, ξεχωριστά και επαναλαμβανόμενα από τους 2 ερευνητές που συμμετέχουν στη σύνθεση της μετα-ανάλυσης.

Η φόρμα εξαγωγής δεδομένων που δημιουργήθηκε συμπεριέλαβε στοιχεία για τους συγγραφείς της μελέτης (ονοματεπώνυμο πρώτου συγγραφέα, ονοματεπώνυμο του υπεύθυνου για την επικοινωνία συγγραφέα σε περίπτωση που είναι διαφορετικός από τον πρώτο συγγραφέα, ολοκληρωμένη αναφορά της ερευνητικής παραπομπής με συγκεκριμένο πρότυπο συγγραφής, όπως λ.χ. Harvard style), τον τύπο δημοσίευσης

(π.χ. από επιστημονικό περιοδικό ή επιστημονικό φορέα ή συνέδριο ή κυβερνητική αναφορά), τα χρόνια διεξαγωγής της μελέτης, το έτος δημοσίευσής της και την ημερομηνία εξαγωγής των δεδομένων της, το όνομα της μελέτης και τον τόπο διεξαγωγής της (χώρα, πόλη ή περιοχή), το είδος της μελέτης (κλινική μελέτη, προοπτική/αναδρομική μελέτη κοορτής), σύντομη περιγραφή της μελέτης, τη διάρκεια της παρακολούθησης (follow-up), τον χαρακτηρισμό του πληθυσμού (κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, συνολικός αριθμός συμμετεχόντων που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, ηλικία, φύλο, εθνικότητα/φυλή, φυσική δραστηριότητα, Δείκτης Μάζας Σώματος, κάπνισμα, κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, επίπεδο εκπαίδευσης, συνολική ενεργειακή πρόσληψη, πρόσληψη υδατανθράκων/πρωτεϊνών/λιπών, ύπαρξη συννοσηρότητας, όπως λ.χ. σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, κλπ), περιγραφή της Μεσογειακής διατροφής, του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής και των συστατικών του, διαιτητική μέθοδο αξιολόγησης της έκθεσης (π.χ. ημιποσοτικό/ποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, ερωτηματολόγιο διατροφικού ιστορικού, κλπ), προσδιορισμό του τύπου του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής (π.χ. a priori-Trichopoulou et al., 2003, post-hoc (PCA), κλπ), εύρος του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής (π.χ. 0-9, 0-18, κλπ), χαρακτηρισμό του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής (μέση/διάμεσος τιμή, τυπική απόκλιση, τυπικό σφάλμα), καταγραφή των αποτελεσμάτων (καρδιαγγειακά νοσήματα, εγκεφαλικά επεισόδια, στεφανιαία νόσος) και κατάταξή τους (θανατηφόρα, μη θανατηφόρα), ορισμό των αποτελεσμάτων που χρησιμοποίησε η μελέτη (π.χ. ICD-10 ή πλήρης ορισμός του εγκεφαλικού επεισοδίου, κλπ), μέθοδοι επιβεβαίωσης των αποτελεσμάτων (δηλαδή ιατρικές εξετάσεις, γνωματεύσεις ιατρών, αναφορά περιστατικών από τους συμμετέχοντες), συνολικό αριθμό περιστατικών και ανθρωπο-χρόνων (person-years), είδος του κινδύνου εκτίμησης στη μελέτη (π.χ. Relative Risk, Hazard Ratio, Risk Ratio, κλπ) και τιμή, κατηγοριοποίηση που χρησιμοποιήθηκε (δηλαδή τεταρτημόρια, τριτημόρια, πεμπτημόρια, συχνότητα, κλπ), εύρος έκθεσης του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής (π.χ. 0-2/3-4/5-6/7-9 ή 0-6/7-10/11-18, κλπ), αριθμό περιστατικών και ανθρωπο-χρόνων (person-years) σε κάθε κατηγορία του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής, διαστήματα εμπιστοσύνης (95% Confidence Intervals, CIs), τιμή του p-value, είδος ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη (π.χ. Cox regression model, κλπ) και τους προσαρμοσμένους παράγοντες για την

εκτίμηση του κινδύνου (λ.χ. φύλο, ηλικία, συνολική ενεργειακή πρόσληψη, κάπνισμα, υπέρταση, κλπ), ώστε να επιτευχθεί η στατιστική τους επεξεργασία και η ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Αν στις μελέτες που πραγματοποιήθηκε εξαγωγή των δεδομένων αναφερόταν παραπάνω από ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο, τότε ο κίνδυνος εκτίμησης υπολογίστηκε με βάση τον έλεγχο για περισσότερους συγχυτικούς παράγοντες. Στις μελέτες παρατήρησης δεν υπάρχει ένα αποδεκτά τυποποιημένο ποιοτικό σκορ (quality score). Κατά συνέπεια, η αξιολόγηση της ποιότητας έγινε μέσω της εκτίμησης και της βαθμολόγησης 5 σχεδιασμένων κριτηρίων σε μια κλίμακα από 0 έως 1 (0 = κακό προς μέτριο και 1 = μέτριο προς καλό), περιλαμβάνοντας την καταλληλότητα του σχεδιασμού (κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού), την αξιολόγηση της έκθεσης (Μεσογειακή διατροφή), την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων (καρδιαγγειακά νοσήματα, εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσος), το βαθμό προσαρμογής και ελέγχου των συγχυτικών παραγόντων και την ύπαρξη αποδεδειγμένης μεροληψίας. Αθροίζοντας τις βαθμολογίες, το σκορ ποιότητας (quality score) που προέκυπτε για καθεμία μελέτη ξεχωριστά, θεωρήθηκε χαμηλότερης ποιότητας όταν κυμάνθηκε μεταξύ 0-3 βαθμών και υψηλότερης ποιότητας όταν κυμάνθηκε μεταξύ 4-5 βαθμών.

Η ύπαρξη μεγάλων αποκλίσεων μεταξύ των ερευνητών, στην εξαγωγή δεδομένων ή στη βαθμολόγηση της ποιότητας των αποτελεσμάτων ήταν σπάνιες και αν παρουσιάζονταν επιλύονταν με ομαδική συζήτηση και ομόφωνα. Αν υπήρχαν ελλείποντα δεδομένα ή ορισμοί που κρίνονταν επιζήμια για τη στατιστική ανάλυση, αναζητήθηκαν μέσω της άμεσης επικοινωνίας με τους συγγραφείς, που όπως αναφέρθηκε παραπάνω δεν χρειάστηκε. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι η μεσογειακή διατροφή είναι πλήρως διαδεδομένη στις Μεσογειακές χώρες, όμως η επιστημονική βιβλιογραφία και η επιδημιολογία της διατροφής παρουσιάζει έλλειψη δεδομένων σχετικά με την υιοθέτηση/τήρηση της Μεσογειακής διατροφής σε πληθυσμούς της Αμερικής, της Ασίας και άλλων ανεπτυγμένων και αναπτυσσόμενων χωρών.

4.1.4. Στατιστική ανάλυση

Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση ήταν προοπτικές μελέτες παρατήρησης, οι οποίες στόχευαν στην ανίχνευση θετικών, αρνητικών ή ουδέτερων συσχετίσεων μεταξύ του βαθμού του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων στους εκάστοτε πληθυσμούς. Οι έρευνες ανέφεραν το σχετικό κίνδυνο είτε ως ρυθμό μεταβολής (Rate Ratio ή Hazard Ratio) είτε ως αναλογία (Risk Ratio) και για αυτόν το λόγο στη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε ο γενικός όρος «Relative Risk», προκειμένου να υπάρχει ομοφωνία ως προς τον ορισμό του σχετικού κινδύνου.

Για τον υπολογισμό του συγκεντρωτικού σχετικού κινδύνου (overall pooled Relative Risk) χρησιμοποιήθηκε fixed effects meta-analysis (secondary analysis, σε περιπτώσεις μηδενικής ετερογένειας) και random effects meta-analysis (primary analysis), εκτιμώντας την ετερογένεια των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών με τη χρήση της μεθόδου DerSimonian and Laird με το συντελεστή διόρθωσης του αντιστρόφου της διακύμανσης, δηλαδή το τυπικό σφάλμα (Standard Error, SE) (DerSimonian & Laird, 1986), αναφέροντας αν οι εκτιμήσεις ήταν ουσιαστικά ίδιες. Στην κύρια ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν τα συμβάματα νοσηρότητας επίπτωσης (καρδιαγγειακά νοσήματα, στεφανιαία νόσος), ενώ στην ανάλυση ευαισθησίας (sensitivity analysis) χρησιμοποιήθηκε η θνησιμότητα επίπτωσης (καρδιαγγειακά νοσήματα, στεφανιαία νόσος). Όπου ήταν εφικτή, έγινε ξεχωριστή ανάλυση στη νοσηρότητα επίπτωσης και στη θνησιμότητα επίπτωσης (εγκεφαλικά επεισόδια).

Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών αξιολογήθηκε οπτικά (visual inspection) παρατηρώντας και ερμηνεύοντας το διάγραμμα δάσους (forest plot) και στατιστικά με το Q της μεθόδου DerSimonian and Laird, το I^2 και με meta-regression analysis (DerSimonian & Laird, 1986, Takkouche et al., 1999). Η τιμή του I^2 αξιολογεί την ορθότητα των συγκεντρωτικών αποτελεσμάτων που προκύπτουν από κάθε μελέτη ξεχωριστά, εκτιμώντας τη διασπορά μεταξύ των μελετών εξαιτίας της ετερογένειας παρά της τύχης. Όταν το I^2 είναι $>50\%$, η ετερογένεια θεωρείται σημαντική. Η meta-regression analysis διερευνά τις πιθανές πηγές ετερογένειας μεταξύ των μελετών, εξετάζοντας τις επιδράσεις των διαφόρων χαρακτηριστικών των μελετών στην εκτίμηση των σχετικών κινδύνων κάθε μελέτης.

Η εύρεση πιθανής μεροληψίας δημοσίευσης πραγματοποιήθηκε οπτικά (visual inspection) ελέγχοντας το διάγραμμα χοάνης (funnel plot) και συγκρίνοντας το

μέγεθος της επίδρασης σε σχέση με το τυπικό σφάλμα (Egger et al., 1997) και στατιστικά χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Begg adjusted-rank correlation test και την Egger's linear regression method (Begg & Mazumdar, 1994, Sterne & Egger, 2001). Για τη δημιουργία του funnel plot και την εκτίμηση των στατιστικών μεθόδων Begg και Egger για τη μεροληψία δημοσίευσης, διερευνήθηκαν οι πιθανές πηγές ετερογένειας και η οπτική απεικόνιση των αποτελεσμάτων των μελετών στα forest plots.

Εκτιμήθηκαν οι προκαθορισμένες πιθανές πηγές ετερογένειας χρησιμοποιώντας στρωματοποιημένη ανάλυση τυπικού σφάλματος στην random effects meta-analysis, αναφέροντας αν υπήρξε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών με $p < 0.05$ και στη meta-regression analysis, περιλαμβάνοντας τις ακόλουθες παραμέτρους: τη διάρκεια της μελέτης (σε χρόνια), την τοποθεσία της μελέτης (Μεσογειακή χώρα vs μη Μεσογειακή χώρα), τα χρόνια παρακολούθησης (follow-up), το βαθμό προσαρμογής των συγκυτικών παραγόντων (ορισμένα κοινωνικο-δημογραφικά στοιχεία, αρκετά κοινωνικο-δημογραφικά στοιχεία μαζί με παράγοντες κινδύνου ή διατροφικές μεταβλητές, κοινωνικο-δημογραφικά στοιχεία, παράγοντες κινδύνου και διατροφικές μεταβλητές, δηλαδή high level vs low level of adjustments), το διαφορετικό εύρος του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής (0-9 vs 0-18), τη χρήση του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής για την ταυτοποίηση και αντιμετώπιση ενδεχόμενης μεροληψίας δημοσίευσης «θετικών» ευρημάτων (a priori vs post-hoc), τη διαιτητική μέθοδο αξιολόγησης της Μεσογειακής διατροφής (ημιποσοτικό/ποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων vs διαιτητικό ιστορικό), τα αποτελέσματα της υπό μελέτη νόσου (καρδιαγγειακά νοσήματα, στεφανιαία νόσος, εγκεφαλικά επεισόδια), τα περιστατικά επίπτωσης και θνησιμότητας (fatal vs non-fatal), τον τρόπο διαπίστωσης του αποτελέσματος (physician, self-reported ή national registry), και τη συνολική βαθμολόγηση της ποιότητας κάθε μελέτης (overall quality score 0-3 vs overall quality score 4-6).

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου StataIC, έκδοση 12.0 (StataCorp LP, College Station, Texas), με two-tailed $\alpha < 0.05$, σε διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (95% CIs) και $p < 0.05$ θεωρούμενο ως στατιστικά σημαντικό.

5ο Κεφάλαιο

5.1. Αποτελέσματα

Η μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε συμπεριέλαβε 9 προοπτικές μελέτες, οι οποίες επιλέχθηκαν με βάση τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, όπως περιγράφηκαν λεπτομερώς στο μεθοδολογικό μέρος της παρούσας εργασίας. Οι μελέτες «Sun Spain Cohort» (Gonzalez et al., 2011), «Spanish EPIC Cohort Study» (Buckland et al., 2009), «Greek EPIC Cohort» (Misirli et al., 2012, Trichopoulou et al., 2003) και «EPICOR Study» (Agnoli et al., 2011) έγιναν σε Μεσογειακούς πληθυσμούς της Ισπανίας, της Ελλάδας και της Ιταλίας, η μελέτη «The HALE Project» (Knoops et al., 2004) παρατήρησε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς της Ευρώπης και οι μελέτες «The Nurses' Health Study» (Fung et al., 2009), «The NIH-AARP Diet and Health Study» (Mitroutou et al., 2007) και «The Doetinchem Cohort Study» (Hoevenaars-Blom et al., 2013) πραγματοποιήθηκαν σε μη Μεσογειακούς πληθυσμούς των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής και της Ολλανδίας.

Το μέγεθος του δείγματος κάθε μελέτης αποτελούνταν από 2339 έως 380296 υγιή άτομα στην ηλικιακή ομάδα των 20-90 ετών. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης των ερευνών κυμάνθηκε από 3.7 έως 20 έτη, ενώ ο μέσος όρος των ανθρωπο-χρόνων κυμάνθηκε από 23390 έως 3802960 ανθρωπο-έτη. Οι συμμετέχοντες στις μελέτες ήταν κατά προσέγγιση 43% άνδρες και 62% γυναίκες και ο αριθμός των περιστατικών που καταγράφηκαν αντιστοιχούσε σε 3241 συμβάματα επίπτωσης νοσηρότητας και θνησιμότητας στεφανιαίας νόσου, 4166 συμβάματα επίπτωσης νοσηρότητας και θνησιμότητας καρδιαγγειακών νοσημάτων και 2532 συμβάματα επίπτωσης νοσηρότητας και θνησιμότητας εγκεφαλικών επεισοδίων.

Στον **Πίνακα 5.1.** και εν συνεχεία στο **Παράρτημα II** περιγράφονται λεπτομερώς τα βασικά χαρακτηριστικά των πρόσφατων προοπτικών μελετών που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, της στεφανιαίας νόσου και των εγκεφαλικών επεισοδίων.

Επιπροσθέτως, δεν βρέθηκαν και κατ' επέκταση δεν συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να συσχετίζουν το πρότυπο Μεσογειακής διατροφής με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, συμπεριλαμβάνοντας τη

στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια, με εξαίρεση τη μελέτη «PREDIMED» (Estruch et al., 2013), για την οποία έχει γίνει εκτενής αναφορά στο εισαγωγικό τμήμα της παρούσας εργασίας. Οι λόγοι που δεν συμπεριλήφθηκε στη μετα-ανάλυση είναι αφενός ότι δεν υπήρξαν άλλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες, ώστε να μπορεί να γίνει εκτενής σύγκριση μεταξύ τους και αφετέρου λόγω πιθανής δημιουργίας μεροληψίας, αφού η μελέτη PREDIMED διεξήχθη σε Μεσογειακό πληθυσμό στην Ισπανία εφαρμόζοντας Μεσογειακού τύπου διατροφή εμπλουτισμένη με έξτρα παρθένο ελαιόλαδο ή ποικιλία ξηρών καρπών στις ομάδες μελέτης και διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά στην ομάδα ελέγχου, όπου κατ' επέκταση η διατροφή και στις τρεις ομάδες της μελέτης κρίθηκε ως καρδιοπροστατευτική, παρατηρώντας εξαιρετικά χαμηλό αριθμό εμφάνισης καρδιαγγειακών περιστατικών, δεδομένου ότι ο υπό μελέτη πληθυσμός που επιλέχθηκε να συμμετάσχει στη μελέτη είχε εξίσου χαμηλό κίνδυνο προσβολής από τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Από τις προοπτικές μελέτες της μετα-ανάλυσης, οι μελέτες «Sun Spain Cohort», «EPIC-Spain», «Nurses' Health Study», «EPIC-Greek», «The HALE Project» διερεύνησαν την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στη στεφανιαία νόσο (Gonzalez et al., 2011, Buckland et al., 2009, Fung et al., 2009, Trichopoulou et al., 2003, Knooks et al., 2004). Οι μελέτες που εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής με την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στα καρδιαγγειακά νοσήματα (Gonzalez et al., 2011, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Knooks et al., 2004, Mitrou et al., 2007) ήταν οι «SUN Spain Cohort», «The Doetinchem Cohort Study», «The HALE Project» και «NIH-AARP Diet and Health Study». Τέλος, η επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στα εγκεφαλικά επεισόδια και η συσχέτισή τους με το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής (Fung et al., 2009, Misirli et al., 2012, Agnoli et al., 2011) παρατηρήθηκε από τις μελέτες κοορτής «Nurses' Health Study» «EPIC-Greek», «EPICOR Study».

Σημειώνεται ότι η ακόλουθη διάταξη των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης προέκυψε από το μέγιστο αριθμό των μελετών για το αντίστοιχο αποτέλεσμα. Ως εκ τούτου, η meta-regression analysis, η stratified analysis και η μεροληψία δημοσίευσης, πραγματοποιήθηκαν όπου ήταν εφικτό. Παρά το γεγονός ότι η διερεύνηση της ετερογένειας και της μεροληψίας δημοσίευσης χρειάζονται παραπάνω από δέκα μελέτες για να υπάρχει ουσιαστικό νόημα στα ευρήματα, οι

αναλύσεις έγιναν όπου υπήρχε η δυνατότητα διαπίστωσης σημαντικών συμπερασμάτων.

Όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν τον *a priori* ορισμό του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής, όπως ορίστηκε από την ερευνήτρια Τριχοπούλου (Trichopoulou et al., 2003), χρησιμοποιώντας μια κλίμακα από 0 έως 9 για να χαρακτηριστεί ως υψηλή, μέτρια ή χαμηλή η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής στους υπό μελέτη πληθυσμούς. Μόνο μία μελέτη (Buckland et al., 2009) χρησιμοποίησε διαφορετική κλίμακα του σκορ, αλλάζοντάς από 0-9 σε 0-18, τηρώντας όμως τον *a priori* ορισμό της ερευνήτριας Τριχοπούλου για το σκορ της Μεσογειακής διατροφής. Για τη μετα-ανάλυση επιλέχθηκε η μεγαλύτερη τιμή από τις κατηγορίες του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής (5.5-9 ή 11-18, δηλαδή υψηλό σκορ τήρησης του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου). Τυπικά, οι αναφερόμενες κατηγορίες του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής στις προοπτικές μελέτες κυμαίνονταν από χαμηλή έως υψηλή συμμόρφωση στην υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής, με επικρατούσα τιμή στο σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής περίπου 4.2 (κατά μέσο όρο μέτρια τήρηση του Μεσογειακού προτύπου διατροφής).

Ως επί το πλείστον, το εργαλείο που χρησιμοποίησαν οι έρευνες για τον έγκυρο προσδιορισμό της Μεσογειακής διατροφής ήταν το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ), εκτός από τις μελέτες «EPIC-Spain» και «The HALE Project» (Buckland et al., 2009, Knooks et al., 2004), που χρησιμοποίησαν το διατροφικό ιστορικό. Επίσης, η διαπίστωση των ασθενειών στους συμμετέχοντες έγινε από ιατρικό προσωπικό, συμπεριλαμβάνοντας τις περιπτώσεις των ιατρικών εξετάσεων και της αυτο-αναφοράς των συμμετεχόντων. Ωστόσο, στις μελέτες «The Doetinchem Cohort Study» και «NIH-AARP Diet and Health Study» η επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στις καρδιαγγειακές παθήσεις πιστοποιήθηκαν από τις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων των νοσοκομείων (Hoevenaar-Blom et al., 2013, Mitrou et al., 2007).

Επιπλέον, διερευνήθηκε το ποσοστό των ενεργών καπνιστών στην επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων, της στεφανιαίας νόσου και των εγκεφαλικών επεισοδίων, χωρίς να είναι στατιστικά σημαντικό, όπως διαπιστώθηκε αργότερα με τη *meta-regression analysis* και τη *stratified analysis*. Παρόλα αυτά, οι συμμετέχοντες των μελετών παρουσίασαν υψηλό επιπολασμό

καπνίσματος εξαιρώντας τις έρευνες «The HALE Project» και «NIH-AARP Diet and Health Study» (Knoops et al., 2004, Mitrou et al., 2007).

Ο βαθμός προσαρμογής των μεταβλητών στις περισσότερες μελέτες ήταν υψηλός, περιλαμβάνοντας συγχυτικούς/ενδιάμεσους παράγοντες κινδύνου μαζί με κοινωνικο-δημογραφικές μεταβλητές ή άλλους παράγοντες κινδύνου ή/και διατροφικές μεταβλητές. Στις μελέτες έγινε προσαρμογή των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, υπέρταση, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου κ.ά.), των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών (φύλο, ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης κ.ά.), των διατροφικών μεταβλητών (συνολική ενεργειακή πρόσληψη, πρόσληψη συμπληρωμάτων διατροφής κ.ά.) και άλλων παραγόντων κινδύνου (υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, λήψη ορμονικών φαρμάκων στις γυναίκες κ.ά.), με εξαίρεση τη μελέτη «The Doetinchem Cohort Study» (Hoevenaar-Blom et al., 2013), στην οποία ο Δείκτης Μάζας Σώματος, η αρτηριακή πίεση και η χοληστερόλη πλάσματος θεωρούνται ενδιάμεσοι/συγχυτικοί παράγοντες για τη διερεύνηση της σχέσης της Μεσογειακής διατροφής με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και δεν συμμετείχαν στην προσαρμογή εν αντιθέσει με τις υπόλοιπες μελέτες.

Αναφορικά με την ποιότητα των μελετών, φάνηκε ότι ήταν υψηλή (σκορ 4-5), εκτός από τη μελέτη «The Doetinchem Cohort Study» που βρέθηκε χαμηλή (σκορ 0-3) (Hoevenaar-Blom et al., 2013), συμπεραίνοντας την ύπαρξη ορισμένων περιορισμών στο σχεδιασμό της μελέτης, όπως ο ελλιπής έλεγχος σημαντικών πιθανών συγχυτικών παραγόντων, η έλλειψη σημαντικών εργαλείων διαπίστωσης των ασθενειών στους μελετώμενους πληθυσμούς και η παρουσία ελλειπόντων δεδομένων (missing data) που δυσκολεύει τη συνολική εκτίμηση.

Πίνακας 5.1. Χαρακτηριστικά των προοπτικών μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση για την εκτίμηση της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Author^s	Study location	Study name	Age, years
Gonzalez et al. (2011)¹	Spain	The SUN Spain Cohort	30-50
Buckland et al. (2009)²	Spain	The Spanish EPIC Cohort Study	29-69
Fung et al. (2009)³	United States	The Nurses' Health Study (NHS)	38-63
Misirli et al. (2012)⁴	Greece	The Greek EPIC cohort	25-67
Hoeveraar-Blom et al. (2013)⁵	The Netherlands	The Doetinchem Cohort Study	20-65
Trichopoulou et al. (2003)⁶	Greece	The Greek EPIC cohort	20-86
Knoops et al. (2004)⁷	Europe	The HALE Project	70-90
Mitrou et al. (2007)⁸	United States	The NIH-AARP Diet and Health Study	50-71
Agnoli et al. (2011)⁹	Italy	The EPICOR Study	35-74

Πίνακας 5.1. Χαρακτηριστικά των προοπτικών μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση για την εκτίμηση της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. (Συνέχεια)

Sample size	Follow-up, years	Population^{ab}	MD scoring system^{ceg}
13609	4.9	Mediterranean 41% ^a 59% ^b	0-9
41078	10.4	Mediterranean 37.6% ^a 62.4% ^b	0-18
76522	20	non-Mediterranean 100% ^b	0-9
23601	10.6	Mediterranean 41% ^a 59% ^b	0-9
6774	12	non-Mediterranean 49% ^a 51% ^b	0-9
22043	3.7	Mediterranean 40.7% ^a 59.3% ^b	0-9
2339	10	Mediterranean & non-Mediterranean 48.4% ^a 51.6% ^b	0-9
380296	10	non-Mediterranean 56.3% ^a 43.7% ^b	0-9
40681	7.9	Mediterranean 30.2% ^a 69.8% ^b	0-9

Πίνακας 5.1. Χαρακτηριστικά των προοπτικών μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση για την εκτίμηση της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. (Συνέχεια)

Adherence level Mediterranean diet^{de}	Outcome	Number of events	Person-years^f
4.5	Non-fatal CHD	68	66576
	Non-fatal CVD	100	
8.57	Fatal CHD	606	425431.25
	Non-fatal CHD		
4	Fatal CHD	794	280185.8
	Non-fatal CHD	1597	
	Fatal total stroke	283	
	Non-fatal total stroke	1480	
4.5	Fatal total stroke	196	227448
	Non-fatal total stroke	395	
5	Fatal CVD	38	81288
	Non-fatal CVD	206	
4.5	Fatal CHD	54	81139
4	Fatal CHD	122	23390
	Fatal CVD	371	
3	Fatal CVD	3451	3802960
5	Fatal total stroke	178	320875
	Non-fatal total stroke		

Πίνακας 5.1. Χαρακτηριστικά των προοπτικών μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στη μετα-ανάλυση για την εκτίμηση της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. (Συνέχεια)

Disease ascertainment	Adjustments	Degree of Adjustments†	Quality score‡
Physician ascertainment	Age, sex, total energy intake, family history of CHD, smoking, physical activity, BMI, history of hypertension or use of medication for hypertension, use of aspirin, diabetes and dyslipidaemia.	+++	5
Physician ascertainment	Educational level, physical activity, BMI, smoking status, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and total calorie intake. Stratified by age, sex and center.	+++	5
Physician ascertainment	Age, smoking, BMI, menopausal status and postmenopausal hormone use, energy intake, multivitamin intake, alcohol intake, family history, physical activity, aspirin use, use of cholesterol-lowering and antihypertensive medications, history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes.	+++	5
Physician ascertainment	Sex, age, educational level, smoking	+++	4

	status, BMI, level of physical activity, hypertension, diabetes and total energy intake.		
National registry	Age, sex, educational level, smoking status, energy intake and sports participation.	++	3
Physician ascertainment	Sex, age, waist-to-hip ratio, energy expenditure score, years of education, smoking status, body mass index, consumption of potatoes, consumption of eggs, and total energy intake.	+++	5
Physician ascertainment	Other diet and lifestyle factors, sex, age at baseline, BMI, and study population. To correct the estimates for socioeconomic status, the models were adjusted for the number of years of education	+++	5
National registry	Age, race, total energy, BMI, education, marital status, physical activity, MHT in women only, and for 32-level smoking variable, smoking dose for both former and current smokers and data	+++	4

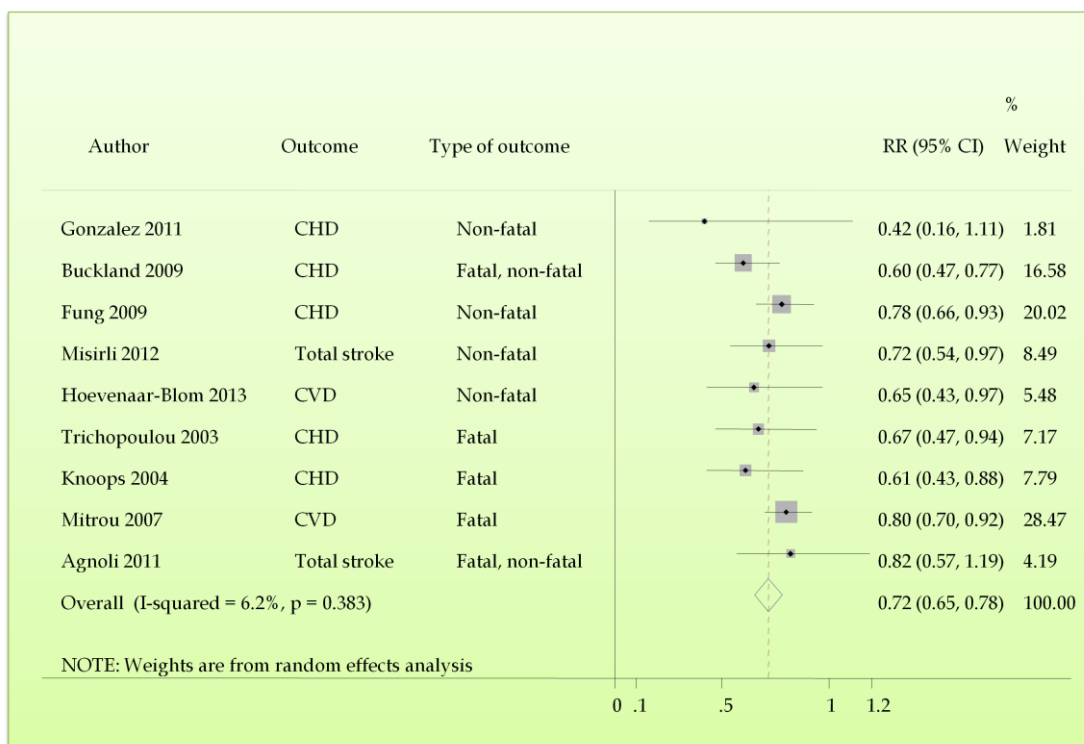
	missing for smoking.		
Physician ascertainment	Sex, smoking status, education, nonalcoholic energy intake, and BMI; stratified for center and age.	+++	4

ΣΤΑΜΑΤΙΝΑ ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗ - Γ.Π.Α.

5.2. Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα, τη στεφανιαία νόσο & τα εγκεφαλικά επεισόδια – Επίπτωση νοσηρότητας & θνησιμότητας

Για τη στατιστική ανάλυση των 9 προοπτικών μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση εξετάζοντας την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων, της στεφανιαίας νόσου και των εγκεφαλικών επεισοδίων, διαπιστώθηκε ότι η Μεσογειακή διατροφή φάνηκε να επιδρά προστατευτικά στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, της στεφανιαίας νόσου και των εγκεφαλικών επεισοδίων σε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς (RR = 0.72, 95% CI, 0.65-0.78) (**Γράφημα 5.2**).

Ο συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων στις μελέτες αυτές ανήλθε σε 606943 άτομα, με μέσο όρο ηλικίας τα 52 έτη, στους οποίους εμφανίστηκαν συνολικά 9939 περιστατικά επίπτωσης νοσηρότητας και θνησιμότητας καρδιαγγειακών νοσημάτων, στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικών επεισοδίων. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης (follow-up) ήταν 9.9 έτη, σε συνολικά 5309293.05 ανθρωπο-έτη (κατά μέσο όρο 589921.45 ανθρωπο-έτη). Οι πληθυσμοί που μελετήθηκαν ήταν Μεσογειακοί και μη Μεσογειακοί, τηρώντας σε μέτριο βαθμό τη Μεσογειακή διατροφή (σکور περίπου 4.2) και συμφωνώντας ως επί το πλείστον στην παρουσία υψηλού επιπολασμού ενεργών καπνιστών (εξαιρέση αποτελούν οι μελέτες EPIC-Spain, The HALE Project και NIH-AARP Diet and Health Study).



5.2. Forest plot της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας καρδιαγγειακών νοσημάτων, στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικών επεισοδίων. Το κέντρο κάθε τετραγώνου υποδηλώνει το σχετικό κίνδυνο της μελέτης, τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) και το βάρος της κάθε μελέτης στη στατιστική επεξεργασία. Η περιοχή του τετραγώνου είναι ανάλογη ως προς την ποσότητα των πληροφοριών που δίνονται από τη μελέτη. Το διαμάντι δείχνει τις συγκεντρωτικές εκτιμήσεις (pooled estimate).

5.2.1. Ετερογένεια

Σύμφωνα με το **Γράφημα 5.2.** η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ανέρχεται σε 6.2% με p value ίσο με 0.383 ($I^2 = 6.2\%$, $p = 0.383$), χωρίς να εμφανίζεται στατιστική σημαντικότητα. Επομένως, φάνηκε ότι η προστατευτική δράση της Μεσογειακής διατροφής πιθανότατα μειώνει την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων, της στεφανιαίας νόσου και των εγκεφαλικών επεισοδίων.

5.2.2. Meta-regression analysis

Η meta-regression analysis αποτελεί προέκταση της τυπικής μετα-ανάλυσης, διερευνώντας το βαθμό στον οποίο η ετερογένεια που προκύπτει από τη στατιστική ανάλυση των μελετών μπορεί να συσχετιστεί με ένα ή περισσότερα χαρακτηριστικά τους (Thompson & Higgins, 2002). Η ετερογένεια που ανιχνεύτηκε στην επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στη στεφανιαία νόσο και στα καρδιαγγειακά νοσήματα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης των χαρακτηριστικών των μελετών. Στη meta-regression analysis χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος «REML» (Residual/Restricted Maximum Likelihood) για την παρατήρηση των ακόλουθων πηγών ετερογένειας.

Στο **Διάγραμμα 5.2.** φαίνεται να υπάρχει χαμηλή και μη στατιστικά σημαντική ετερογένεια ($I^2 = 6.2\%$, $p = 0.383$), η οποία παρόλα αυτά χρειάζεται να διερευνηθεί. Προκειμένου να διαμορφωθεί μια ολοκληρωμένη άποψη για την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα, τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια, συμπεριλήφθηκε ο μέγιστος αριθμός μελετών, εισάγοντας την επίπτωση νοσηρότητας μαζί με την επίπτωση θνησιμότητας για όλα τα αποτελέσματα των μελετών. Κατά την εξαγωγή των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι αρκετές μελέτες είχαν παραπάνω από ένα αποτέλεσμα και κατ' επέκταση για τη δημιουργία του παραπάνω διαγράμματος χρειαζόταν η επιλογή ενός αποτελέσματος για κάθε μελέτη. Επομένως, τα 9 αποτελέσματα που συμπεριλήφθηκαν κρίθηκαν από τον μέγιστο αριθμό ανά αποτέλεσμα καθώς και από το αν εξέταζαν επίπτωση νοσηρότητας, θνησιμότητας ή και τα δύο μαζί.

Συνοπτικά, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5.2.2.** οι πηγές ετερογένειας που ελέγχθηκαν, χωρίς να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακα 5.2.2. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων από την ανίχνευση ετερογένειας στις ακόλουθες πηγές με meta-regression analysis.

Μελέτες	1. Τοποθεσία (p = 0.305)	2. Χρόνος παρακολούθησης (p = 0.079)	3. Αριθμός συμμετεχόντων (p = 0.348)	4. Ηλικία συμμετεχόντων (p = 0.100)	5. Επιπολασμός ενεργών καπνιστών (p = 0.866)	6. Μέθοδος αξιολόγησης διαιτητικής πρόσληψης (p = 0.924)	7. Σκορ Μεσογειακής διατροφής (p = 0.827)	8. Τρόπος διαπίστωσης αποτελέσματος (p = 0.692)	9. Αριθμός περιστατικών (p = 0.290)	10. Αριθμός ανθρωποετών (p = 0.434)
Gonzalez et al., 2011	1. Ισπανία	2. 4.9 έτη	3. 13609	4. 38	5. Υψηλός	6. FFQ	7. 4.5	8. Ιατρική γνωμάτευση	9. 168	10. 66576
Buckland et al., 2009	1. Ισπανία	2. 10.4 έτη	3. 41078	4. 49.3	5. Χαμηλός	6. Διαιτητικό ιστορικό	7. 8.57	8. Ιατρική γνωμάτευση	9. 606	10. 424431.25
Fung et al., 2009	1. Η.Π.Α.	2. 20 έτη	3. 76522	4. 50.5	5. Υψηλός	6. FFQ	7. 4	8. Ιατρική γνωμάτευση	9. 4154	10. 280185.8
Misirli et al., 2012	1. Ελλάδα	2. 10.6 έτη	3. 23601	4. 46	5. Υψηλός	6. FFQ	7. 4.5	8. Ιατρική γνωμάτευση	9. 591	10. 227448
Hoenaar-Blom et al., 2013	1. Ολλανδία	2. 12 έτη	3. 6774	4. 45	5. Υψηλός	6. FFQ	7. 5	8. Ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων	9. 244	10. 81288
Trichopoulou et al., 2003	1. Ελλάδα	2. 3.7 έτη	3. 22043	4. 53	5. Υψηλός	6. FFQ	7. 4.5	8. Ιατρική γνωμάτευση	9. 54	10. 81139
Knoops et al., 2004	1. Ευρώπη	2. 10 έτη	3. 2339	4. 74	5. Χαμηλός	6. Διαιτητικό ιστορικό	7. 4	8. Ιατρική γνωμάτευση	9. 493	10. 23390
Mitrou et al., 2007	1. Η.Π.Α.	2. 10 έτη	3. 380296	4. 62	5. Χαμηλός	6. FFQ	7. 3	8. Ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων	9. 3451	10. 3802960
Agnoli et al., 2011	1. Ιταλία	2. 7.9 έτη	3. 40681	4. 49.8	5. Υψηλός	6. FFQ	7. 5	8. Ιατρική	9. 178	10. 320875

Οι μελέτες Gonzalez et al., 2011, Buckland et al., 2009, Misirli et al., 2012, Trichopoulou et al., 2013 και Agnoli et al., 2011 πραγματοποιήθηκαν σε πληθυσμούς Μεσογειακών χωρών, η μελέτη Knoops et al., 2004 μελέτησε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς, ενώ οι μελέτες Fung et al., 2009, Hoevenaar-Blom et al., 2013 και Mitrou et al., 2007 έγιναν σε μη Μεσογειακές χώρες, χωρίς να βρεθεί στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των Μεσογειακών και των μη Μεσογειακών χωρών ($p = 0.305$).

Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των συμμετεχόντων στις μελέτες κυμάνθηκε από 3.7 έως 20 έτη. Αναλυτικότερα, οι μελέτες Gonzalez et al., 2011, Trichopoulou et al., 2003 και Agnoli et al., 2011 είχαν διάρκεια παρακολούθησης 4.9 έτη, 3.7 έτη και 7.9 έτη, αντίστοιχα, ενώ οι μελέτες Buckland et al., 2009, Misirli et al., 2012, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Knoops et al., 2004, Mitrou et al., 2007 και Fung et al., 2009 είχαν μέσο χρόνο παρακολούθησης 10.4, 10.6, 12, 10, 10 και 20 έτη, αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μελέτες με υψηλή διάρκεια παρακολούθησης σε σχέση με τις μελέτες με χαμηλότερη διάρκεια παρακολούθησης των συμμετεχόντων ($p = 0.079$).

Δύο μελέτες (Hoevenaar-Blom et al., 2013 και Knoops et al., 2004) είχαν το μικρότερο αριθμό συμμετεχόντων (6774 και 2339, αντίστοιχα), σε σχέση με τις υπόλοιπες μελέτες που διέθεταν μεγαλύτερο αριθμό ατόμων (Gonzalez et al., 2011 – 13609 άτομα, Buckland et al., 2009 – 41078 άτομα, Fung et al., 2009 – 76522 άτομα, Misirli et al., 2012 – 23601 άτομα, Trichopoulou et al., 2003 – 22043 άτομα, Mitrou et al., 2007 – 380296 άτομα, Agnoli et al., 2011 – 40681 άτομα). Παρόλα αυτά, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μελετών με μικρότερο και με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων ($p = 0.348$).

Το ηλικιακό εύρος που μελετήθηκε ήταν 20-90, όμως η μέση ηλικία εμφάνισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών επεισοδίων και της στεφανιαίας νόσου, ήταν κοντά στα 52 έτη. Ωστόσο, μικρές διακυμάνσεις της ηλικίας που παρατηρήθηκαν μεταξύ των μελετών (Gonzalez et al., 2011 – 38 έτη, Buckland et al., 2009 – 49.3 έτη, Fung et al., 2009 – 50.5 έτη, Misirli et al., 2012 – 46 έτη, Hoevenaar-Blom et al., 2013 – 45 έτη, Trichopoulou et al., 2003 – 53 έτη, Knoops et al., 2004 – 74 έτη, Mitrou et al., 2007 – 62 έτη, Agnoli et al., 49.8 έτη) δεν φανέρωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.100$).

Εκτός των μελετών Buckland et al., 2009, Knoops et al., 2004 και Mitrou et al., 2007, που ανιχνεύτηκε χαμηλός επιπολασμός ατόμων που ήταν εν ενεργεία καπνιστές, οι υπόλοιπες μελέτες είχαν υψηλό επιπολασμό ενεργών καπνιστών (Gonzalez et al., 2011, Fung et al., 2009, Misirli et al., 2012, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Trichopoulou et al., 2003 και Agnoli et al., 2011). Ο υψηλός ή χαμηλός επιπολασμός των ενεργών καπνιστών δεν φάνηκε να έχει στατιστικά σημαντική ισχύ στην ετερογένεια ($p = 0.866$).

Η μέθοδος προσδιορισμού της διατροφικής πρόσληψης στους υπό μελέτη πληθυσμούς στις περισσότερες περιπτώσεις (Gonzalez et al., 2011, Fung et al., 2009, Misirli et al., 2012, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Trichopoulou et al., 2003, Mitrou et al., 2007 και Agnoli et al., 2011) έγινε με το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, πλην των μελετών Buckland et al., 2009 και Knoops et al., 2004 που η Μεσογειακή διατροφή εκτιμήθηκε βάσει του διατροφικού ιστορικού. Ωστόσο, δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και του διατροφικού ιστορικού ($p = 0.924$).

Όπως έχει οριστεί στο μεθοδολογικό μέρος, οι μελέτες συμφωνούν ως προς την εκτίμηση του σκορ τήρησης της Μεσογειακής διατροφής με την κλίμακα της ερευνήτριας Τριχοπούλου (Trichopoulou et al., 2003), μετρώντας την υιοθέτηση από 0 έως 9. Ωστόσο, μόνο μία μελέτη (Buckland et al., 2009) παρότι χρησιμοποίησε τον ανωτέρω ορισμό για τη μέτρηση του σκορ, άλλαξε την κλίμακα σε 0-18, ενώ οι υπόλοιπες μελέτες χρησιμοποίησαν την κλίμακα 0-9. Επομένως, δεν μπορεί να μελετηθεί ως προς την ετερογένεια, καθώς δεν έχει νόημα το αποτέλεσμα που θα δοθεί. Ωστόσο, η διερεύνηση του σκορ Μεσογειακής διατροφής μελετήθηκε ως πηγή ετερογένειας, χωρίς να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.827$) μεταξύ των μελετών (Gonzalez et al., 2011 – 4.5, Buckland et al., 2009 – 8.57, Fung et al., 2009 – 4, Misirli et al., 2012 – 4.5, Hoevenaar-Blom et al., 2013 – 5, Trichopoulou et al., 2003 – 4.5, Knoops et al., 2004 – 4, Mitrou et al., 2007 – 3, Agnoli et al., 2011 - 5).

Η διαπίστωση του αποτελέσματος στις μελέτες έγινε με ιατρική γνωμάτευση (Gonzalez et al., 2011, Buckland et al., 2009, Fung et al., 2009, Misirli et al., 2012, Trichopoulou et al., 2003, Knoops et al., 2004, Agnoli et al., 2011), εκτός των μελετών Hoevenaar-Blom et al., 2013 και Mitrou et al., 2007 που εφαρμόστηκε πιστοποίηση των κλινικών συμβαμάτων μέσω αρχείων ηλεκτρονικών βάσεων. Η

διαφορετική διαπίστωση των αποτελεσμάτων δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.692$).

Ο αριθμός των περιστατικών που καταγράφηκαν σε κάθε μελέτη καθώς και ο αριθμός των ανθρωπο-χρόνων κάθε μελέτης (Gonzalez et al., 2011 – 168/66576, Buckland et al., 2009 – 606/425431.25, Fung et al., 2009 – 4154/280185.8, Misirli et al., 2012 – 591/227448, Hoevenaar-Blom et al., 2013 – 244/81288, Trichopoulou et al., 2003 – 54/81139, Knoop et al., 2004 – 493/23390, Mitrou et al., 2007 – 3451/3802960, Agnoli et al., 2011 – 178/320875) εξετάστηκαν ως πηγές ετερογένειας χωρίς να βρεθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p = 0.290$ και $p = 0.434$, αντίστοιχα).

Συμπερασματικά, δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια στις πηγές που προαναφέρθηκαν.

5.2.3. Stratified analysis

Η ετερογένεια αφορά στις διαφορές της μεθοδολογίας ή των χαρακτηριστικών του πληθυσμού αναφοράς που μελετάται στις διάφορες υπό εξέταση έρευνες. Η ετερογένεια στη μετα-ανάλυση δημιουργεί προβλήματα όταν υπάρχει μεγαλύτερη ανομοιογένεια μεταξύ των μελετών από ότι αναμένεται με βάση τη διακύμανση της δειγματοληψίας μόνο, η οποία υποεκτιμάται όταν δε λαμβάνεται υπόψη (Kaizar, 2005). Οι πηγές της ετερογένειας ενδέχεται να προκύψουν από το σχεδιασμό της μελέτης, από τα διάφορα είδη μεροληψίας και από τον τρόπο μέτρησης του αποτελέσματος. Για παράδειγμα, μια πηγή ετερογένειας μπορεί να προέλθει από τη μέτρηση των αποτελεσμάτων μεταξύ ορισμένων μελετών που υπολογίζουν την επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ άλλες εκτιμούν τη θνησιμότητα (Checkoway et al., 2004). Στη μετα-ανάλυση των μελετών παρατήρησης υπάρχει μια καλή, πιθανή πηγή ετερογένειας μεταξύ των μελετών, όπου χρησιμοποιώντας τα κατάλληλα στατιστικά μοντέλα είναι δυνατόν να ομαδοποιηθούν ετερογενείς μελέτες (Sutton & Abrams, 2000).

Η ανάλυση της ετερογένειας είναι χρήσιμο εργαλείο για τις μελέτες παρατήρησης, δεδομένου ότι μπορεί να διαπιστωθεί αν τα αποτελέσματα από μία μελέτη εξαρτώνται από τον πληθυσμό, από το επίπεδο της έκθεσης, από τον ορισμό του νοσήματος ή της ποιότητας των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν. Η ετερογένεια

μπορεί να είναι περισσότερο ακραία στις μελέτες παρατήρησης συγκριτικά με τις κλινικές μελέτες (Sutton & Abrams, 2000).

Η ετερογένεια προκύπτει είτε από τις συστηματικές διαφορές μεταξύ των μελετών είτε από τις τυχαίες διαφορές μεταξύ της επίδρασης του μεγέθους του δείγματος είτε και από τις δύο περιπτώσεις. Κατά τη μετα-ανάλυση μελετών κοορτής προκαλείται η ενσωμάτωση διαφορετικών σχεδιασμών και επιπέδων στην ποιότητα. Αν η ετερογένεια οφείλεται σε τυχαίες διαφορές δύναται να διαμορφωθεί. Ακόμη και η ετερογένεια που παρουσιάζεται στα χαρακτηριστικά της μελέτης και των αποτελεσμάτων μπορεί να αναλυθεί.

Η ετερογένεια που ανιχνεύτηκε στο **Διάγραμμα 5.2.** ($I^2 = 6.2\%$, $p = 0.383$) μπορεί να εξεταστεί με stratified analysis, εκτός από meta-regression analysis. Όπως έχει αναφερθεί, για τη διαμόρφωση ολοκληρωμένης άποψης ως προς την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα, τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια, λήφθηκε υπόψη ο μέγιστος αριθμός μελετών που διερεύνησαν την επίπτωση νοσηρότητας ή/και την επίπτωση θνησιμότητας για όλα τα αποτελέσματα των μελετών. Στην εξαγωγή των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι αρκετές μελέτες είχαν παραπάνω από ένα αποτέλεσμα και κατ' επέκταση για τη δημιουργία του παραπάνω διαγράμματος χρειαζόταν η επιλογή ενός αποτελέσματος για κάθε μελέτη. Επομένως, τα 9 αποτελέσματα που συμπεριλήφθηκαν κρίθηκαν από τον μέγιστο αριθμό ανά αποτέλεσμα καθώς και από το αν εξέταζαν επίπτωση νοσηρότητας, θνησιμότητας ή και τα δύο μαζί. Αν και δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια στις πηγές που εξετάστηκαν με τη meta-regression analysis, για επιπρόσθετη αντικειμενικότητα θα αναλυθούν με stratified analysis, για να διαπιστωθεί κατά πόσο διαφέρει ο σχετικός κίνδυνος κάθε πηγής ετερογένειας από τον συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.2.** (RR = 0.72, 95% CI, 0.65-0.78).

Στον επόμενο πίνακα (**Πίνακας 5.2.3.**) παρουσιάζεται αναλυτικά η ετερογένεια των μελετών (Gonzalez et al., 2011, Buckland et al., 2009, Fung et al., 2009, Misirli et al., 2012, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Trichopoulou et al., 2003, Knoops et al., 2004, Mitrou et al., 2007, Agnoli et al., 2011) στα επιμέρους χαρακτηριστικά τους που διερευνήθηκε με stratified analysis και meta-regression analysis.

Πίνακας 5.2.3. Ανίχνευση της ετερογένειας με stratified analysis και σύγκριση με τα αποτελέσματα της meta-regression analysis.

Πηγές ετερογένειας	Αποτέλεσμα meta-regression analysis	Συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος 95% CI
Τοποθεσία μελέτης		
1. Μεσογειακές χώρες		RR = 0.65 (0.55-0.75)
2. Μη Μεσογειακές χώρες	p = 0.305, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.78 (0.70-0.86)
3. Μεσογειακές & μη Μεσογειακές χώρες		RR = 0.61 (0.39-0.83)
Χρόνια παρακολούθησης		
1. ≤ 10 έτη	p = 0.079, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.73 (0.62-0.83)
2. > 10 έτη		RR = 0.70 (0.61-0.79)
Αριθμός συμμετεχόντων		
1. ≤ 40000 άτομα	p = 0.348, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.65 (0.54-0.76)
2. > 40000 άτομα		RR = 0.74 (0.64-0.84)
Ηλικία συμμετεχόντων		
1. ≤ 50 ετών	p = 0.100, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.65 (0.55-0.75)
2. > 50 ετών		RR = 0.76 (0.68-0.83)
Επιπολασμός ενεργών καπνιστών		
1. Υψηλός	p = 0.866, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.70 (0.62-0.78)
2. Χαμηλός		RR = 0.70 (0.60-0.80)
Διατητική μέθοδος προσδιορισμού της Μεσογειακής διατροφής		
1. Διατητικό ιστορικό	p = 0.924, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.65 (0.55-0.74)
2. FFQ		RR = 0.72 (0.65-0.79)
Σκορ Μεσογειακής διατροφής		
1. ≤ 4	p = 0.827, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.77 (0.68-0.85)
2. > 4		RR = 0.65 (0.56-0.75)
Τρόπος διαπίστωσης αποτελέσματος		
1. Ιατρική γνωμάτευση	p = 0.692, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.69 (0.63-0.76)
2. Ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων		RR = 0.70 (0.65-0.78)
Αριθμός περιστατικών		
1. ≤ 500	p = 0.290, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.65 (0.53-0.78)
2. > 500		RR = 0.73 (0.64-0.83)
Αριθμός ανθρωπο-ετών		
1. ≤ 100000	p = 0.434, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.62 (0.49-0.76)
2. > 100000		RR = 0.74 (0.66-0.82)

Οι μελέτες Gonzalez et al., 2011, Buckland et al., 2009, Misirli et al., 2012, Trichoroulou et al., 2013 και Agnoli et al., 2011 πραγματοποιήθηκαν σε πληθυσμούς Μεσογειακών χωρών (RR = 0.65, 95% CI, 0.55-0.75), η μελέτη Knoops et al., 2004 μελέτησε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς (RR = 0.61, 95% CI, 0.39-0.83), ενώ οι μελέτες Fung et al., 2009, Hoevenaar-Blom et al., 2013 και Mitrou et al., 2007 έγιναν σε μη Μεσογειακές χώρες (RR = 0.78, 95% CI, 0.70-0.86). Οι σχετικοί κίνδυνοι της stratified analysis φάνηκε να μη διαφέρουν πολύ από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο (RR = 0.72, 95% CI, 0.65-0.78), όπως επίσης και στη meta-regression analysis δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των Μεσογειακών και των μη Μεσογειακών χωρών ($p = 0.305$). Ωστόσο, σημειώνεται μια μικρή πτώση του σχετικού κινδύνου στις Μεσογειακές χώρες και τις μεικτές χώρες και μια μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου στις μη Μεσογειακές χώρες σε σχέση με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.2.**

Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των συμμετεχόντων στις μελέτες κυμάνθηκε από 3.7 έως 20 έτη. Αναλυτικότερα, οι μελέτες Gonzalez et al., 2011, Trichoroulou et al., 2003, Knoops et al., 2004, Mitrou et al., 2007 και Agnoli et al., 2011, είχαν διάρκεια παρακολούθησης 4.9 έτη, 3.7 έτη, 10 έτη, 10 έτη και 7.9 έτη (RR = 0.73, 95% CI, 0.62-0.83), αντίστοιχα, ενώ οι μελέτες Buckland et al., 2009, Misirli et al., 2012, Hoevenaar-Blom et al., 2013 και Fung et al., 2009 είχαν μέσο χρόνο παρακολούθησης 10.4, 10.6, 12 και 20 έτη, αντίστοιχα (RR = 0.70, 95% CI, 0.61-0.79). Οι σχετικοί κίνδυνοι της stratified analysis φάνηκε να μη διαφέρουν από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο (RR = 0.72, 95% CI, 0.65-0.78), παρατηρώντας πως και στη meta-regression analysis δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μελέτες με υψηλή διάρκεια παρακολούθησης σε σχέση με τις μελέτες με χαμηλότερη διάρκεια παρακολούθησης των συμμετεχόντων ($p = 0.079$).

Ο αριθμός των συμμετεχόντων δεν αποτέλεσε στατιστικά σημαντική πηγή ετερογένειας στη meta-regression analysis ($p = 0.348$). Ομοίως, στη stratified analysis ο σχετικός κίνδυνος των μελετών (RR = 0.65, 95% CI, 0.54-0.76) με λιγότερους από 40000 συμμετέχοντες (Gonzalez et al., 2011, Misirli et al., 2012, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Trichoroulou et al., 2003 και Knoops et al., 2004), καθώς και των μελετών (RR = 0.74, 95% CI, 0.64-0.84) με περισσότερους από 40000 συμμετέχοντες (Buckland et al., 2009, Fung et al., 2009, Mitrou et al., 2007, Agnoli et al., 2011) φάνηκε ότι δεν διέφερε από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο (RR = 0.72, 95% CI, 0.65-0.78). Σημειώνεται, ότι παρατηρήθηκε μια μικρή μείωση του σχετικού κινδύνου

στις μελέτες με λιγότερα από 40000 άτομα, σε σχέση με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.2.**

Στις μελέτες Gonzalez et al., 2011, Buckland et al., 2009, Misirli et al., 2012, Hoevenaar-Blom et al., 2013 και Agnoli et al., 2011, οι συμμετέχοντες ήταν κάτω των 50 ετών (RR = 0.65, 95% CI, 0.55-0.75), ενώ στις μελέτες Fung et al., 2009, Trichopoulou et al., 2013 Knuops et al., 2004 και Mitrou et al., 2007 ήταν άνω των 50 ετών (RR = 0.76, 95% CI, 0.68-0.83), χωρίς να παρατηρούνται μεγάλες αποκλίσεις από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.2.** Οι σχετικοί κίνδυνοι της stratified analysis φάνηκε να μη διαφέρουν πολύ από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο (RR = 0.72, 95% CI, 0.65-0.78), όπως επίσης και στη meta-regression analysis δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.100$). Ωστόσο, σημειώνεται μια μικρή πτώση του σχετικού κινδύνου στις μελέτες με άτομα κάτω των 50 ετών και μια μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου στις μελέτες με άτομα άνω των 50 ετών σε σχέση με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.2.**

Εκτός των μελετών Buckland et al., 2009, Knuops et al., 2004 και Mitrou et al., 2007, που ανιχνεύτηκε χαμηλός επιπολασμός ατόμων που ήταν εν ενεργεία καπνιστές (RR = 0.70, 95% CI, 0.60-0.80), οι υπόλοιπες μελέτες είχαν υψηλό επιπολασμό ενεργών καπνιστών (RR = 0.70, 95% CI, 0.62-0.78). Ο υψηλός ή χαμηλός επιπολασμός των ενεργών καπνιστών δεν φάνηκε να έχει στατιστικά σημαντική ισχύ στην ανίχνευση ετερογένειας με τη meta-regression analysis ($p = 0.866$), όπως επίσης, οι σχετικοί κίνδυνοι δεν διαφοροποιούνταν από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο (0.72, 95% CI, 0.65-0.78).

Η μέθοδος προσδιορισμού της διατροφικής πρόσληψης στους υπό μελέτη πληθυσμούς στις περισσότερες περιπτώσεις έγινε με το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (RR = 0.72, 95% CI, 0.65-0.79), πλην των μελετών Buckland et al., 2009 και Knuops et al., 2004 όπου η Μεσογειακή διατροφή εκτιμήθηκε βάσει του διατροφικού ιστορικού (RR = 0.65, 95% CI, 0.55-0.74). Ωστόσο, οι σχετικοί κίνδυνοι στη stratified analysis δεν διέφεραν πολύ από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.2.** (0.72, 95% CI, 0.65-0.78), όπως επίσης, δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και του διατροφικού ιστορικού ($p = 0.924$) στη meta-regression analysis. Παρόλα αυτά, υπήρξε μια μικρή μείωση του σχετικού κινδύνου όταν η Μεσογειακή διατροφή εκτιμήθηκε με βάση το διαιτητικό ιστορικό.

Όπως έχει οριστεί στο μεθοδολογικό μέρος, οι μελέτες συμφωνούν ως προς την εκτίμηση του σκορ τήρησης της Μεσογειακής διατροφής με την κλίμακα της ερευνήτριας Τριχοπούλου (Trichopoulou et al., 2003), μετρώντας την υιοθέτηση από 0 έως 9. Ωστόσο, μόνο μία μελέτη (Buckland et al., 2009) παρότι χρησιμοποίησε τον ανωτέρω ορισμό για τη μέτρηση του σκορ, άλλαξε την κλίμακα σε 0-18, ενώ οι υπόλοιπες μελέτες χρησιμοποίησαν την κλίμακα 0-9. Επομένως, δεν μπορεί να μελετηθεί ως προς την ετερογένεια, καθώς δεν έχει νόημα το αποτέλεσμα που θα δοθεί. Ωστόσο, η διερεύνηση του σκορ Μεσογειακής διατροφής μελετήθηκε ως πηγή ετερογένειας, χωρίς να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.827$) μεταξύ των μελετών, ενώ οι σχετικοί κίνδυνοι των μελετών (Fung et al., 2009, Knoops et al., 2004, Mitrou et al., 2007) με σκορ χαμηλότερο του 4 (RR = 0.77, 95% CI, 0.68-0.85) και των μελετών (Gonzalez et al., 2011, Buckland et al., 2009, Fung et al., 2009, Misirli et al., 2012, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Trichopoulou et al., 2003, Knoops et al., 2004, Mitrou et al., 2007, Agnoli et al., 2011) με σκορ άνω του 4 (RR = 0.65, 95% CI, 0.56-0.75), παρουσίασαν μικρές αποκλίσεις από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.2.** Συγκεκριμένα, οι έρευνες με σκορ υιοθέτησης Μεσογειακής διατροφής άνω του 4 είχαν μικρότερο σχετικό κίνδυνο, ενώ οι έρευνες με σκορ υιοθέτησης Μεσογειακής διατροφής κάτω του 4 είχαν μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο, σε σχέση με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο (0.72, 95% CI, 0.65-0.78).

Η διαπίστωση του αποτελέσματος στις μελέτες έγινε με ιατρική γνωμάτευση (RR = 0.69, 95% CI, 0.63-0.76), εκτός των μελετών Hoevenaar-Blom et al., 2013 και Mitrou et al., 2007 που εφαρμόστηκε πιστοποίηση των κλινικών συμβαμάτων μέσω αρχείων ηλεκτρονικών βάσεων (RR = 0.70, 95% CI, 0.65-0.78). Οι σχετικοί κίνδυνοι της stratified analysis φάνηκε ότι δεν διέφεραν από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.2.** (0.72, 95% CI, 0.65-0.78), καθώς και η διαφορετική διαπίστωση των αποτελεσμάτων δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.692$) με τη meta-regression analysis.

Ο σχετικός κίνδυνος των μελετών (Gonzalez et al., 2011, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Trichopoulou et al., 2003, Knoops et al., 2004, Agnoli et al., 2011) με λιγότερα από 500 περιστατικά (RR = 0.65, 95% CI, 0.53-0.78) και των μελετών (Buckland et al., 2009, Fung et al., 2009, Misirli et al., 2012, Mitrou et al., 2007) με περισσότερα από 500 συμβάματα (RR = 0.73, 95% CI, 0.64-0.83) στη stratified analysis δεν έδειξε ιδιαίτερες μεταβολές σε σχέση με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο (RR = 0.72, 95% CI, 0.65-0.78), όπως επίσης δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά

σημαντική ετερογένεια στη meta-regression analysis ($p = 0.290$). Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε μια μικρή πτώση του σχετικού κινδύνου σε μελέτες με λιγότερα από 500 περιστατικά σε σχέση με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο.

Τέλος, εξετάστηκε ο αριθμός των ανθρωπο-χρόνων των μελετών (Gonzalez et al., 2011, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Trichopoulou et al., 2003, Knoppers et al., 2004) που ήταν κάτω από 100000 (RR = 0.62, 95% CI, 0.49-0.76) και των μελετών (Buckland et al., 2009, Fung et al., 2009, Misirli et al., 2012, Mitrou et al., 2007, Agnoli et al., 2011) που ήταν πάνω από 100000 (RR = 0.74, 95% CI, 0.66-0.82) ως πηγή ετερογένειας χωρίς να βρεθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p = 0.434$) στη meta-regression analysis, καθώς και με μικρές αποκλίσεις από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.2.** (0.72, 95% CI, 0.65-0.78) στη stratified analysis. Ωστόσο, παρατηρείται μια μικρή πτώση του σχετικού κινδύνου στις μελέτες με λιγότερα από 100000 ανθρωπο-έτη σε σχέση με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο (0.72, 95% CI, 0.65-0.78).

5.2.4. Μεροληψία δημοσίευσης

Η επιστημονική κοινότητα δίνει ιδιαίτερη προσοχή και μεγάλη σημασία στη μεροληψία δημοσίευσης, εξαιτίας του αυξημένου αριθμού μετα-αναλύσεων που πραγματοποιούνται κάθε χρόνο. Η μεροληψία δημοσίευσης οφείλεται σε πολλούς παράγοντες και ξεκινά από την ανεπιθύμητη θέση των μελετητών να μην παρουσιάσουν τα στοιχεία που έχουν καταγράψει, τα οποία θα περίμεναν οι υπόλοιποι ερευνητές για να ενημερωθούν. Οι μελέτες που δεν βρίσκουν συσχετίσεις, ενδεχομένως να χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να δημοσιευθούν ή τα αποτελέσματα να μην είναι σύμφωνα με το επιθυμητό αποτέλεσμα, αδυνατώντας ακόμα και να αναφερθούν (Rothman & Greenland, 1998). Για τους ανωτέρω λόγους, έχει προταθεί η χρήση οπτικών μεθόδων για τη μελέτη βάσει δημοσίευσης. Ωστόσο, ενδέχεται οι οπτικές μέθοδοι να είναι υποκειμενικές, οπότε τα αποτελέσματα μπορούν να συζητηθούν και να εκτιμηθούν βάσει στατιστικών μεθόδων. Βέβαια, ο καλύτερος τρόπος αποφυγής της μεροληψίας δημοσίευσης είναι η διενέργεια εκτενούς και εξαντλητικής αναζήτησης της βιβλιογραφίας. Παρόλα αυτά, αν οι οπτικές και οι στατιστικές μέθοδοι παρουσιάζουν ενδείξεις μεροληψίας δημοσίευσης, τότε μπορούν να ληφθούν υπόψη αρκετές προσεγγίσεις για την αντιμετώπισή τους.

Η διεξαγωγή μιας μετα-ανάλυσης υποθέτει εκ των προτέρων ότι οι μελέτες που επιλέγονται για τη στατιστική επεξεργασία είναι αντιπροσωπευτικές αναφορικά με τον πραγματικό πληθυσμό. Η ανάλυση, όμως, της υπάρχουσας ετερογένειας δεν είναι δυνατόν να είναι κατάλληλη, αν δεν ερευνηθεί πρωτίστως η μεροληψία δημοσίευσης (Rothstein et al., 1996).

Το διάγραμμα χοάνης ή Funnel Plot προϋποθέτει ότι πρέπει να έχουμε εκτιμήσεις με μεγαλύτερη ακρίβεια και μικρότερη διακύμανση από ότι θα συνέβαινε στις εκτιμήσεις από μελέτες με λιγότερες παρατηρήσεις. Ένα συμμετρικό διάγραμμα χοάνης στις επιλεγμένες μελέτες δεν δείχνει να υπάρχει μεροληψία δημοσίευσης. Αντίθετα, υπάρχουν ενδείξεις μεροληψίας δημοσίευσης όταν η ανάλυση περιλαμβάνει μικρές μελέτες με μικρού βαθμού αποτελέσματα, οι οποίες λείπουν από τις χαμηλότερες γωνίες του διαγράμματος χοάνης, είτε από τη δεξιά είτε από την αριστερή πλευρά (Christensen, 2003).

Το διάγραμμα χοάνης προκύπτει από την αναπαράσταση των εκτιμώμενων αποτελεσμάτων του θεραπευτικού μέσου και του μεγέθους της μελέτης. Μη συμμετρικά διαγράμματα χοάνης προκύπτουν όταν οι μελέτες που περιλαμβάνονται στην ανάλυση δεν έχουν δημοσιευθεί (Rothstein et al., 1996). Αν το διάγραμμα χοάνης σχηματίζει κοιλότητες, τότε υπάρχει μεροληψία στην αναφορά μελετών που παρουσιάζουν διαφορές.

Η χρήση των διαγραμμάτων χοάνης μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Κατά τη δημιουργία ενός διαγράμματος χοάνης έχει καθοριστικό ρόλο η επιλογή των αξόνων. Έχει διαπιστωθεί ότι ο τρόπος κατασκευής του διαγράμματος χοάνης μπορεί να επηρεάσει το σχήμα της γραφικής παράστασης. Οι ερευνητές Tang και Liu (Tang & Liu, 2000) δοκίμασαν δύο μετρήσεις για την ακρίβεια και δύο μετρήσεις για το αποτέλεσμα, βρίσκοντας ότι οι διαφορετικοί ορισμοί της ακρίβειας προκάλεσαν την τροποποίηση του ορισμού για τη μεροληψία επιλογής (Tang & Liu, 2000).

Σύμφωνα με τους ερευνητές Sterne και Egger στον κάθετο άξονα πρέπει να τοποθετείται το τυπικό σφάλμα (Sterne & Egger, 2001), επειδή στις μικρές μελέτες δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην ύπαρξη μεροληψίας που είναι πιθανότερο να βρεθεί. Όσον αφορά στην επιλογή ανάμεσα στους λογάριθμους του λόγου πιθανοτήτων και του σχετικού κινδύνου για τον οριζόντιο άξονα συστήνεται η χρήση του λογαρίθμου του λόγου πιθανοτήτων, καθώς το διάγραμμα χοάνης έχει το ίδιο σχήμα είτε το αποτέλεσμα περιλαμβάνει την εμφάνιση ή τη μη εμφάνιση της νόσου.

Το **Γράφημα 5.2.4** απεικονίζει τη μεροληψία δημοσίευσης στις μελέτες που συσχέτισαν τη Μεσογειακή διατροφή με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα επίπτωσης στα καρδιαγγειακά νοσήματα, τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια. Εν γένει, οι έρευνες φαίνεται ότι έχουν μικρή ακρίβεια λόγω των σχετικά μεγάλων διαστημάτων εμπιστοσύνης, γεγονός που οδηγεί στην απεικόνιση των σημείων των μελετών εντός και στο μέσον του διαγράμματος χοάνης. Τα σημεία εκτίμησης του συγκεντρωτικού σχετικού κινδύνου φαίνεται να είναι αρκετά διασκορπισμένα στην περιοχή του γραφήματος, υποδεικνύοντας μελέτες με αρκετά μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων και περιστατικών που επηρεάζονται κατά βάση από την τύχη. Ως εκ τούτου, οι έρευνες αυτές βρίσκονται πιο κοντά στο συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο, σχηματίζοντας ένα τριγωνικό σχήμα ή μια αντεστραμμένη χοάνη, ανάλογα τον τρόπο απεικόνισης και ορισμού των αξόνων. Ωστόσο, τα σημεία των μελετών δεν βρίσκονται ούτε στην κορυφή του διαγράμματος, εξασφαλίζοντας την ανυπαρξία μεροληψίας δημοσίευσης, αλλά ούτε και στη βάση επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη πιθανής μεροληψίας δημοσίευσης. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, στον κάθετο άξονα είναι το μέτρο της ακρίβειας για την εκτίμηση των επιδράσεων του αποτελέσματος. Χρησιμοποιήθηκε το τυπικό σφάλμα του beta, όπου beta είναι ο λογάριθμος του σχετικού κινδύνου των αποτελεσμάτων σε κάθε μελέτη. Στον κάθετο άξονα εκτός από τον λογάριθμο του τυπικού σφάλματος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε το βάρος της μελέτης είτε το μέγεθος δείγματος. Στο οριζόντιο άξονα τοποθετείται η επίδραση των αποτελεσμάτων, δηλαδή ο σχετικός κίνδυνος, σε κλίμακα λογαρίθμου, έτσι ώστε η απόσταση από το 0.1 έως το 1 να είναι ίση με την απόσταση από το 1 έως το 10. Πάνω στο γράφημα παρατηρούνται τα σημεία εκτίμησης που σχεδιάστηκαν για τον έλεγχο της μεροληψίας δημοσίευσης των 9 προοπτικών μελετών. Η κάθετη γραμμή που προστίθεται στο γράφημα δείχνει το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης όταν υπάρχουν ψευδή στοιχεία.

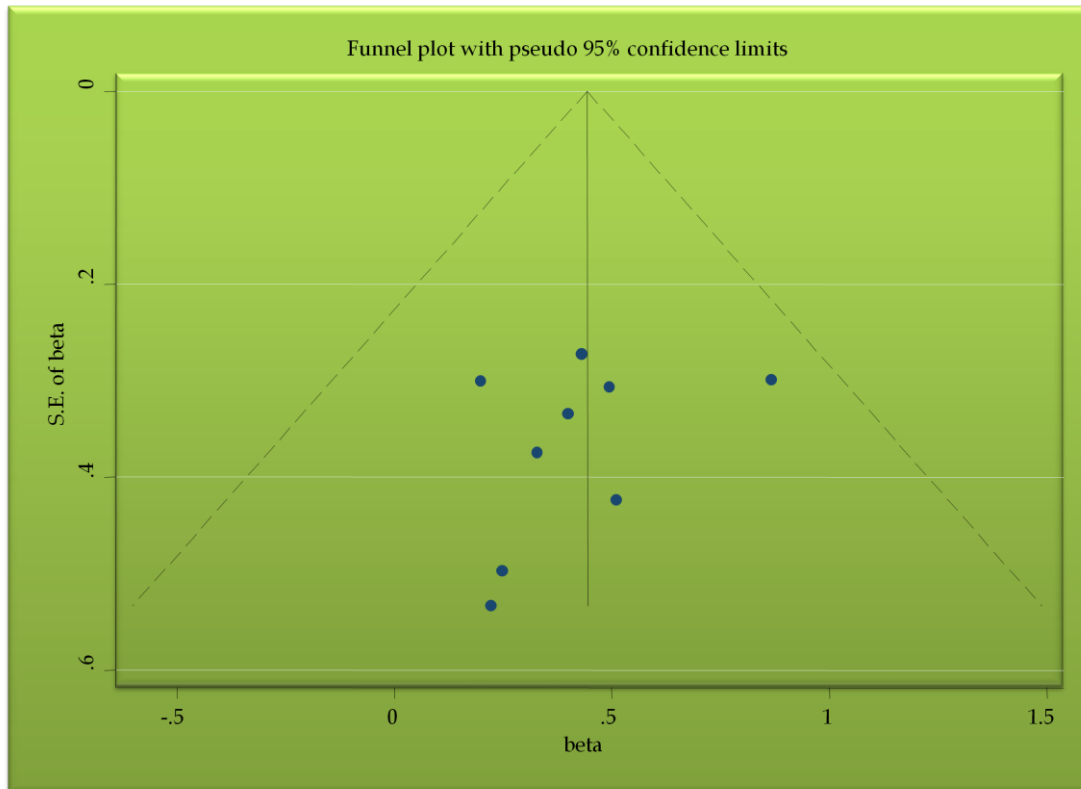
Για τη στατιστική εκτίμηση των μη συμμετρικών διαγραμμάτων χοάνης χρησιμοποιούνται οι δύο επόμενες προσεγγίσεις, η μέθοδος Begg και η δοκιμή Egger. Η ισχύς των δοκιμών είναι χαμηλή όταν υπάρχουν 10 ή λιγότερες μελέτες ή όταν δεν υπάρχει μεροληψία (Sutton & Abrams, 2000).

Για τον έλεγχο του μεγέθους επίδρασης και την ανεξαρτησία της διακύμανσης χρησιμοποιείται η δοκιμή Begg and Mazumdar (μέθοδος συσχέτισης βαθμίδων, Rank Correlation Method), ώστε να βρεθεί αν η ασυμμετρία του διαγράμματος χοάνης

οφείλεται στη μεροληψία δημοσίευσης. Παρόμοια με τις υπόλοιπες δοκιμές συσχέτισης, όταν το τ δεν είναι μηδενικό δηλώνει τη συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους επίδρασης και της ακρίβειας. Οι θετικές τιμές στο τ δείχνουν μεγάλες επιδράσεις που συνδέονται με χαμηλότερες τιμές ακρίβειας. Οι αρνητικές τιμές στο τ σημαίνουν μεγαλύτερες επιδράσεις που αντιπροσωπεύονται από υψηλές τιμές ακρίβειας (Rothstein et al., 1996). Ωστόσο, η δοκιμή αυτή έχει χαμηλή ισχύ και ενδέχεται να μην δείξει συσχέτιση, το οποίο δε σημαίνει απαραίτητως ότι δεν υπάρχει μεροληψία (Rothstein et al., 1996).

Η μέθοδος Egger της γραμμικής παλινδρόμησης (Linear Regression Method) υποστρέφει την τυπική, κανονική απόκλιση με την ακρίβεια. Εμφανίζει, σε σχέση με τη μέθοδο Begg, υψηλή ισχύ όταν δεν υπάρχει μεροληψία ή σε μικρό αριθμό μελετών. Η μέθοδος Egger χρειάζεται ένα σημαντικό αριθμό μελετών και για να είναι σημαντική προϋποθέτει την ύπαρξη περισσότερων από 10 μελετών (Rothstein et al., 1996).

Τόσο η μέθοδος Begg ($p = 0.175$) όσο και η δοκιμή Egger ($p = 0.389$) δεν ήταν στατιστικά σημαντικές για τη μεροληψία δημοσίευσης στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα επίπτωσης στα καρδιαγγειακά νοσήματα, τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια.



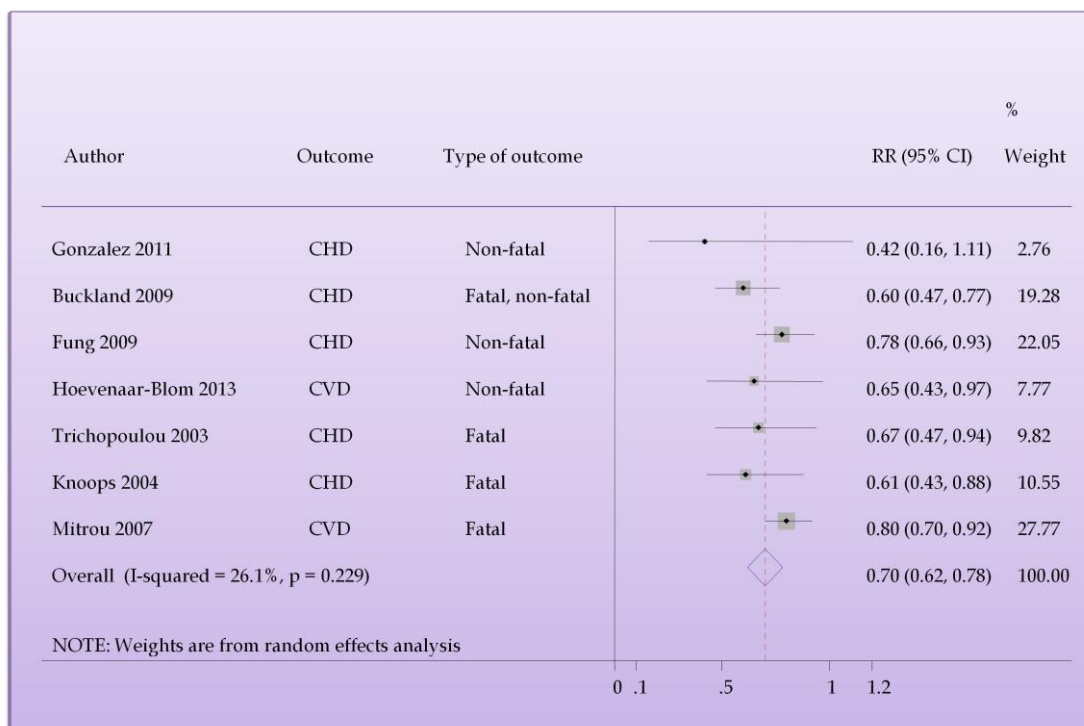
Γράφημα 5.2.4. Funnel plot του μεγέθους επίδρασης κάθε μελέτης σε σχέση με το τυπικό σφάλμα. Η διερεύνηση πιθανής μεροληψίας δημοσίευσης δεν ήταν στατιστικά σημαντική για τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, της στεφανιαίας νόσου και των εγκεφαλικών επεισοδίων.

ΣΤΑΜΑΤΙΝΑ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ

5.3. Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα και τη στεφανιαία νόσο – Επίπτωση νοσηρότητας & θνησιμότητας

Κατά τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση, 7 προοπτικές μελέτες εξέτασαν την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της στεφανιαίας νόσου. Ο συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων στις μελέτες αυτές ανήλθε σε 542661 άτομα, με μέσο όρο ηλικίας τα 53 έτη, στους οποίους εμφανίστηκαν συνολικά 9170 περιστατικά επίπτωσης νοσηρότητας και θνησιμότητας καρδιαγγειακών νοσημάτων και στεφανιαίας νόσου. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης (follow-up) ήταν 10 έτη, σε συνολικά 4760970.05 ανθρωπο-έτη (κατά μέσο όρο 680138.58 ανθρωπο-έτη). Οι πληθυσμοί που μελετήθηκαν ήταν Μεσογειακοί και μη Μεσογειακοί, τηρώντας σε μέτριο βαθμό τη Μεσογειακή διατροφή (σκορ περίπου 4.8) και συμφωνώντας ως επί το πλείστον στην παρουσία υψηλού επιπολασμού ενεργών καπνιστών (εξαίρεση αποτελούν οι μελέτες EPIC-Spain, The HALE Project και NIH-AARP Diet and Health Study).

Ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος της επίπτωσης νοσηρότητας και θνησιμότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της στεφανιαίας νόσου έδειξε ότι η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να συμβάλλει θετικά στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της στεφανιαίας νόσου σε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς (RR = 0.70, 95% CI, 0.62-0.78) (**Γράφημα 5.3**).



5.3. Forest plot της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας καρδιαγγειακών νοσημάτων και στεφανιαίας νόσου. Το κέντρο κάθε τετραγώνου υποδηλώνει το σχετικό κίνδυνο της μελέτης, τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) και το βάρος της κάθε μελέτης στη στατιστική επεξεργασία. Η περιοχή του τετραγώνου είναι ανάλογη ως προς την ποσότητα των πληροφοριών που δίνονται από τη μελέτη. Το διαμάντι δείχνει τις συγκεντρωτικές εκτιμήσεις (pooled estimate).

5.3.1. Ετερογένεια

Σύμφωνα με το **Γράφημα 5.3.** η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ανέρχεται σε 26.1% με p value ίσο με 0.229 ($I^2 = 26.1\%$, $p = 0.229$), χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική. Κατ' επέκταση, φαίνεται να επιβεβαιώνεται η προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα και τη στεφανιαία νόσο.

5.3.2. Meta-regression analysis

Η meta-regression analysis αποτελεί προέκταση της τυπικής μετα-ανάλυσης, διερευνώντας το βαθμό στον οποίο η ετερογένεια που προκύπτει από τη στατιστική ανάλυση των μελετών μπορεί να συσχετιστεί με ένα ή περισσότερα χαρακτηριστικά τους (Thompson & Higgins, 2002). Η ετερογένεια που ανιχνεύτηκε στην επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στη στεφανιαία νόσο και στα καρδιαγγειακά νοσήματα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης των χαρακτηριστικών των μελετών. Στη meta-regression analysis χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος «REML» (Residual/Restricted Maximum Likelihood) για την παρατήρηση των ακόλουθων πηγών ετερογένειας.

Στο **Διάγραμμα 5.3.** φαίνεται να υπάρχει μη στατιστικά σημαντική ετερογένεια ($I^2 = 26.1\%$, $p = 0.229$), η οποία θα διερευνηθεί με meta-regression analysis και κατόπιν με stratified analysis, με σκοπό τη διαμόρφωση μιας ολοκληρωμένης άποψης για την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα και τη στεφανιαία νόσο. Στις επόμενες αναλύσεις συμπεριλήφθηκε ο μέγιστος αριθμός μελετών, εισάγοντας την επίπτωση νοσηρότητας μαζί με την επίπτωση θνησιμότητας για τα αποτελέσματα των μελετών που διερευνούσαν τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τη στεφανιαία νόσο. Κατά τη εξαγωγή των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι αρκετές μελέτες είχαν παραπάνω από ένα αποτέλεσμα και κατ' επέκταση για τη δημιουργία του παραπάνω διαγράμματος χρειαζόταν η επιλογή ενός αποτελέσματος για κάθε μελέτη. Επομένως, τα 7 αποτελέσματα που συμπεριλήφθηκαν κρίθηκαν από τον μέγιστο αριθμό ανά αποτέλεσμα καθώς και από το αν εξέταζαν επίπτωση νοσηρότητας, θνησιμότητας ή και τα δύο μαζί.

Συνοπτικά, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5.3.2.** οι πηγές ετερογένειας που ελέγχθηκαν, χωρίς να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 5.3.2. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων από την ανίχνευση ετερογένειας στις ακόλουθες πηγές με meta-regression analysis.

Μελέτες	1. Τοποθεσία (p = 0.305)	2. Χρόνος παρακολούθησης (p = 0.079)	3. Αριθμός συμμετεχόντων (p = 0.348)	4. Ηλικία συμμετεχόντων (p = 0.109)	5. Επιπολασμός ενεργών καπνιστών (p = 0.718)	6. Μέθοδος αξιολόγησης διαιτητικής πρόσληψης (p = 0.924)	7. Σκορ Μεσογειακής διατροφής (p = 0.827)	8. Τρόπος διαπίστωσης αποτελέσματος (p = 0.692)	9. Αριθμός περιστατικών (p = 0.290)	10. Αριθμός ανθρωποετών (p = 0.434)
Gonzalez et al., 2011	1. Ισπανία	2. 4.9 έτη	3. 13609	4. 38	5. Υψηλός	6. FFQ	7. 4.5	8. Ιατρική γνωμάτευση	9. 168	10. 66576
Buckland et al., 2009	1. Ισπανία	2. 10.4 έτη	3. 41078	4. 49.3	5. Χαμηλός	6. Διαιτητικό ιστορικό	7. 8.57	8. Ιατρική γνωμάτευση	9. 606	10. 424431.25
Fung et al., 2009	1. Η.Π.Α.	2. 20 έτη	3. 76522	4. 50.5	5. Υψηλός	6. FFQ	7. 4	8. Ιατρική γνωμάτευση	9. 4154	10. 280185.8
Hoevenaer-Blom et al., 2013	1. Ολλανδία	2. 12 έτη	3. 6774	4. 45	5. Υψηλός	6. FFQ	7. 5	8. Ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων	9. 244	10. 81288
Trichopoulou et al., 2003	1. Ελλάδα	2. 3.7 έτη	3. 22043	4. 53	5. Υψηλός	6. FFQ	7. 4.5	8. Ιατρική γνωμάτευση	9. 54	10. 81139
Knoops et al., 2004	1. Ευρώπη	2. 10 έτη	3. 2339	4. 74	5. Χαμηλός	6. Διαιτητικό ιστορικό	7. 4	8. Ιατρική γνωμάτευση	9. 493	10. 23390
Mitrou et al., 2007	1. Η.Π.Α.	2. 10 έτη	3. 380296	4. 62	5. Χαμηλός	6. FFQ	7. 3	8. Ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων	9. 3451	10. 3802960

Οι μελέτες Gonzalez et al., 2011, Buckland et al., 2009 και Trichoroulou et al., 2013 πραγματοποιήθηκαν σε πληθυσμούς Μεσογειακών χωρών, η μελέτη Knoops et al., 2004 μελέτησε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς, ενώ οι μελέτες Fung et al., 2009, Hoevenaar-Blom et al., 2013 και Mitrou et al., 2007 έγιναν σε μη Μεσογειακές χώρες, χωρίς να βρεθεί στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των Μεσογειακών και των μη Μεσογειακών χωρών ($p = 0.305$).

Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των συμμετεχόντων στις μελέτες κυμάνθηκε από 3.7 έως 20 έτη. Αναλυτικότερα, οι μελέτες Gonzalez et al., 2011 και Trichoroulou et al., 2003 είχαν διάρκεια παρακολούθησης 4.9 έτη και 3.7 έτη, αντίστοιχα, ενώ οι μελέτες Buckland et al., 2009, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Knoops et al., 2004, Mitrou et al., 2007 και Fung et al., 2009 είχαν μέσο χρόνο παρακολούθησης 10.4, 12, 10, 10 και 20 έτη, αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μελέτες με υψηλή διάρκεια παρακολούθησης σε σχέση με τις μελέτες με χαμηλότερη διάρκεια παρακολούθησης των συμμετεχόντων ($p = 0.079$).

Δύο μελέτες (Hoevenaar-Blom et al., 2013 και Knoops et al., 2004) είχαν το μικρότερο αριθμό συμμετεχόντων (6774 και 2339, αντίστοιχα), σε σχέση με τις υπόλοιπες μελέτες που διέθεταν μεγαλύτερο αριθμό ατόμων (Gonzalez et al., 2011 – 13609 άτομα, Buckland et al., 2009 – 41078 άτομα, Fung et al., 2009 – 76522 άτομα, Trichoroulou et al., 2003 – 22043 άτομα, Mitrou et al., 2007 – 380296 άτομα). Παρόλα αυτά, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μελετών με μικρότερο και με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων ($p = 0.348$).

Το ηλικιακό εύρος που μελετήθηκε ήταν 20-90, όμως η μέση ηλικία εμφάνισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλικών επεισοδίων και της στεφανιαίας νόσου, ήταν κοντά στα 53 έτη. Ωστόσο, μικρές διακυμάνσεις της ηλικίας που παρατηρήθηκαν μεταξύ των μελετών (Gonzalez et al., 2011 – 38 έτη, Buckland et al., 2009 – 49.3 έτη, Fung et al., 2009 – 50.5 έτη, Hoevenaar-Blom et al., 2013 – 45 έτη, Trichoroulou et al., 2003 – 53 έτη, Knoops et al., 2004 – 74 έτη, Mitrou et al., 2007 – 62 έτη) δεν φανέρωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.109$).

Εκτός των μελετών Buckland et al., 2009, Knoops et al., 2004 και Mitrou et al., 2007, που ανιχνεύτηκε χαμηλός επιπολασμός ατόμων που ήταν εν ενεργεία καπνιστές, οι υπόλοιπες μελέτες είχαν υψηλό επιπολασμό ενεργών καπνιστών (Gonzalez et al., 2011, Fung et al., 2009, Hoevenaar-Blom et al., 2013 και

Trichoroulou et al., 2003). Ο υψηλός ή χαμηλός επιπολασμός των ενεργών καπνιστών δεν φάνηκε να έχει στατιστικά σημαντική ισχύ στην ετερογένεια ($p = 0.718$).

Η μέθοδος προσδιορισμού της διατροφικής πρόσληψης στους υπό μελέτη πληθυσμούς στις περισσότερες περιπτώσεις (Gonzalez et al., 2011, Fung et al., 2009, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Trichoroulou et al., 2003 και Mitrou et al., 2007) έγινε με το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, πλην των μελετών Buckland et al., 2009 και Knoops et al., 2004 που η Μεσογειακή διατροφή εκτιμήθηκε βάσει του διατροφικού ιστορικού. Ωστόσο, δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και του διατροφικού ιστορικού ($p = 0.924$).

Όπως έχει οριστεί στο μεθοδολογικό μέρος, οι μελέτες συμφωνούν ως προς την εκτίμηση του σκορ τήρησης της Μεσογειακής διατροφής με την κλίμακα της ερευνήτριας Τριχοπούλου (Trichoroulou et al., 2003), μετρώντας την υιοθέτηση από 0 έως 9. Ωστόσο, μόνο μία μελέτη (Buckland et al., 2009) παρότι χρησιμοποίησε τον ανωτέρω ορισμό για τη μέτρηση του σκορ, άλλαξε την κλίμακα σε 0-18, ενώ οι υπόλοιπες μελέτες χρησιμοποίησαν την κλίμακα 0-9. Επομένως, δεν μπορεί να μελετηθεί ως προς την ετερογένεια, καθώς δεν έχει νόημα το αποτέλεσμα που θα δοθεί. Ωστόσο, η διερεύνηση του σκορ Μεσογειακής διατροφής μελετήθηκε ως πηγή ετερογένειας, χωρίς να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.827$) μεταξύ των μελετών (Gonzalez et al., 2011 – 4.5, Buckland et al., 2009 – 8.57, Fung et al., 2009 – 4, Hoevenaar-Blom et al., 2013 – 5, Trichoroulou et al., 2003 – 4.5, Knoops et al., 2004 – 4, Mitrou et al., 2007 – 3).

Η διαπίστωση του αποτελέσματος στις μελέτες έγινε με ιατρική γνωμάτευση (Gonzalez et al., 2011, Buckland et al., 2009, Fung et al., 2009, Trichoroulou et al., 2003, Knoops et al., 2004), εκτός των μελετών Hoevenaar-Blom et al., 2013 και Mitrou et al., 2007 που εφαρμόστηκε πιστοποίηση των κλινικών συμβαμάτων μέσω αρχείων ηλεκτρονικών βάσεων. Η διαφορετική διαπίστωση των αποτελεσμάτων δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.692$).

Ο αριθμός των περιστατικών που καταγράφηκαν σε κάθε μελέτη καθώς και ο αριθμός των ανθρωπο-χρόνων κάθε μελέτης (Gonzalez et al., 2011 – 168/66576, Buckland et al., 2009 – 606/425431.25, Fung et al., 2009 – 4154/280185.8, Hoevenaar-Blom et al., 2013 – 244/81288, Trichoroulou et al., 2003 – 54/81139, Knoops et al., 2004 – 493/23390, Mitrou et al., 2007 – 3451/3802960) εξετάστηκαν

ως πηγές ετερογένειας χωρίς να βρεθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p = 0.290$ και $p = 0.434$, αντίστοιχα).

Συμπερασματικά, δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια στις πηγές που προαναφέρθηκαν.

5.3.3. Stratified analysis

Η ετερογένεια αφορά στις διαφορές της μεθοδολογίας ή των χαρακτηριστικών του πληθυσμού αναφοράς που μελετάται στις διάφορες υπό εξέταση έρευνες. Η ετερογένεια στη μετα-ανάλυση δημιουργεί προβλήματα όταν υπάρχει μεγαλύτερη ανομοιογένεια μεταξύ των μελετών από ότι αναμένεται με βάση τη διακύμανση της δειγματοληψίας μόνο, η οποία υποεκτιμάται όταν δε λαμβάνεται υπόψη (Kaizer, 2005). Οι πηγές της ετερογένειας ενδέχεται να προκύψουν από το σχεδιασμό της μελέτης, από τα διάφορα είδη μεροληψίας και από τον τρόπο μέτρησης του αποτελέσματος. Για παράδειγμα, μια πηγή ετερογένειας μπορεί να προέλθει από τη μέτρηση των αποτελεσμάτων μεταξύ ορισμένων μελετών που υπολογίζουν την επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ άλλες εκτιμούν τη θνησιμότητα (Checkoway et al., 2004). Στη μετα-ανάλυση των μελετών παρατήρησης υπάρχει μια καλή, πιθανή πηγή ετερογένειας μεταξύ των μελετών, όπου χρησιμοποιώντας τα κατάλληλα στατιστικά μοντέλα είναι δυνατόν να ομαδοποιηθούν ετερογενείς μελέτες (Sutton & Abrams, 2000).

Η ανάλυση της ετερογένειας είναι χρήσιμο εργαλείο για τις μελέτες παρατήρησης, δεδομένου ότι μπορεί να διαπιστωθεί αν τα αποτελέσματα από μία μελέτη εξαρτώνται από τον πληθυσμό, από το επίπεδο της έκθεσης, από τον ορισμό του νοσήματος ή της ποιότητας των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν. Η ετερογένεια μπορεί να είναι περισσότερο ακραία στις μελέτες παρατήρησης συγκριτικά με τις κλινικές μελέτες (Sutton & Abrams, 2000).

Η ετερογένεια προκύπτει είτε από τις συστηματικές διαφορές μεταξύ των μελετών είτε από τις τυχαίες διαφορές μεταξύ της επίδρασης του μεγέθους του δείγματος είτε και από τις δύο περιπτώσεις. Κατά τη μετα-ανάλυση μελετών κοορτής προκαλείται η ενσωμάτωση διαφορετικών σχεδιασμών και επιπέδων στην ποιότητα. Αν η ετερογένεια οφείλεται σε τυχαίες διαφορές δύναται να διαμορφωθεί. Ακόμη και η ετερογένεια που παρουσιάζεται στα χαρακτηριστικά της μελέτης και των αποτελεσμάτων μπορεί να αναλυθεί.

Η ετερογένεια που ανιχνεύτηκε στο **Διάγραμμα 5.3.** ($I^2 = 26.1\%$, $p = 0.229$) εξετάστηκε με stratified analysis και τα ευρήματα που προέκυψαν συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα από τη meta-regression analysis. Όπως έχει αναφερθεί, για τη διαμόρφωση ολοκληρωμένης άποψης ως προς την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα και τη στεφανιαία νόσο, λήφθηκε υπόψη ο μέγιστος αριθμός μελετών που διερεύνησαν την επίπτωση νοσηρότητας ή/και την επίπτωση θνησιμότητας για τα προκαθορισμένα αποτελέσματα των μελετών. Στην εξαγωγή των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι αρκετές μελέτες είχαν παραπάνω από ένα αποτέλεσμα και κατ' επέκταση για τη δημιουργία του παραπάνω διαγράμματος χρειαζόταν η επιλογή ενός αποτελέσματος για κάθε μελέτη. Επομένως, τα 7 αποτελέσματα που συμπεριλήφθηκαν κρίθηκαν από τον μέγιστο αριθμό ανά αποτέλεσμα καθώς και από το αν εξέταζαν επίπτωση νοσηρότητας, θνησιμότητας ή και τα δύο μαζί. Αν και δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια στις πηγές που εξετάστηκαν με τη meta-regression analysis, για επιπρόσθετη αντικειμενικότητα θα αναλυθούν με stratified analysis, για να διαπιστωθεί κατά πόσο διαφέρει ο σχετικός κίνδυνος κάθε πηγής ετερογένειας από τον συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.3.** (RR = 0.70, 95% CI, 0.62-0.78).

Στον επόμενο πίνακα (**Πίνακας 5.3.3.**) παρουσιάζεται αναλυτικά η ετερογένεια των μελετών (Gonzalez et al., 2011, Buckland et al., 2009, Fung et al., 2009, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Trichopoulou et al., 2003, Knoop et al., 2004, Mitrou et al., 2007) στα επιμέρους χαρακτηριστικά τους που διερευνήθηκε με stratified analysis και meta-regression analysis.

Πίνακας 5.3.3. Ανίχνευση της ετερογένειας με stratified analysis και σύγκριση με τα αποτελέσματα της meta-regression analysis.

Πηγές ετερογένειας	Αποτέλεσμα meta-regression analysis	Συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος 95% CI
Τοποθεσία μελέτης		
1. Μεσογειακές χώρες		RR = 0.61 (0.48-0.73)
2. Μη Μεσογειακές χώρες	p = 0.305, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.78 (0.70-0.86)
3. Μεσογειακές & μη Μεσογειακές χώρες		RR = 0.61 (0.39-0.83)
Χρόνια παρακολούθησης		
1. ≤ 10 έτη	p = 0.079, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.70 (0.57-0.83)
2. > 10 έτη		RR = 0.69 (0.56-0.81)
Αριθμός συμμετεχόντων		
1. ≤ 40000 άτομα	p = 0.348, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.62 (0.49-0.76)
2. > 40000 άτομα		RR = 0.73 (0.62-0.85)
Ηλικία συμμετεχόντων		
1. ≤ 50 ετών	p = 0.109, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.60 (0.47-0.72)
2. > 50 ετών		RR = 0.76 (0.68-0.83)
Επιπολασμός ενεργών καπνιστών		
1. Υψηλός	p = 0.718, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.77 (0.62-0.78)
2. Χαμηλός		RR = 0.70 (0.60-0.80)
Διατητική μέθοδος προσδιορισμού της Μεσογειακής διατροφής		
1. Διατητικό ιστορικό	p = 0.924, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.65 (0.55-0.74)
2. FFQ		RR = 0.72 (0.65-0.79)
Σκορ Μεσογειακής διατροφής		
1. ≤ 4	p = 0.827, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.77 (0.68-0.85)
2. > 4		RR = 0.61 (0.50-0.73)
Τρόπος διαπίστωσης αποτελέσματος		
1. Ιατρική γνωμάτευση	p = 0.692, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.69 (0.63-0.76)
2. Ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων		RR = 0.70 (0.65-0.78)
Αριθμός περιστατικών		
1. ≤ 500	p = 0.290, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.62 (0.49-0.76)
2. > 500		RR = 0.73 (0.62-0.85)
Αριθμός ανθρωπο-ετών		
1. ≤ 100000	p = 0.434, μη στατιστικά σημαντικό	RR = 0.62 (0.49-0.76)
2. > 100000		RR = 0.73 (0.62-0.85)

Οι μελέτες Gonzalez et al., 2011, Buckland et al., 2009 και Trichoroulou et al., 2013 πραγματοποιήθηκαν σε πληθυσμούς Μεσογειακών χωρών (RR = 0.61, 95% CI, 0.48-0.73), η μελέτη Knops et al., 2004 μελέτησε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς (RR = 0.61, 95% CI, 0.39-0.83), ενώ οι μελέτες Fung et al., 2009, Hoevenaar-Blom et al., 2013 και Mitrou et al., 2007 έγιναν σε μη Μεσογειακές χώρες (RR = 0.78, 95% CI, 0.70-0.86). Οι σχετικοί κίνδυνοι της stratified analysis φάνηκε να διαφέρουν ελάχιστα από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο (RR = 0.70, 95% CI, 0.62-0.78), όπως επίσης και στη meta-regression analysis δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των Μεσογειακών και των μη Μεσογειακών χωρών ($p = 0.305$). Ωστόσο, σημειώνεται μια μικρή πτώση του σχετικού κινδύνου στις Μεσογειακές χώρες και τις μεικτές χώρες και μια μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου στις μη Μεσογειακές χώρες σε σχέση με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.3.**

Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των συμμετεχόντων στις μελέτες κυμάνθηκε από 3.7 έως 20 έτη. Αναλυτικότερα, οι μελέτες Gonzalez et al., 2011, Trichoroulou et al., 2003, Knops et al., 2004 και Mitrou et al., 2007 είχαν διάρκεια παρακολούθησης 4.9 έτη, 3.7 έτη, 10 έτη και 10 έτη (RR = 0.70, 95% CI, 0.57-0.83), αντίστοιχα, ενώ οι μελέτες Buckland et al., 2009, Hoevenaar-Blom et al., 2013 και Fung et al., 2009 είχαν μέσο χρόνο παρακολούθησης 10.4, 12 και 20 έτη, αντίστοιχα (RR = 0.69, 95% CI, 0.56-0.81). Οι σχετικοί κίνδυνοι της stratified analysis φάνηκε να μη διαφέρουν από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο (RR = 0.70, 95% CI, 0.62-0.78), παρατηρώντας πως και στη meta-regression analysis δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μελέτες με υψηλή διάρκεια παρακολούθησης σε σχέση με τις μελέτες με χαμηλότερη διάρκεια παρακολούθησης των συμμετεχόντων ($p = 0.079$).

Ο αριθμός των συμμετεχόντων δεν αποτέλεσε στατιστικά σημαντική πηγή ετερογένειας στη meta-regression analysis ($p = 0.348$). Ομοίως, στη stratified analysis ο σχετικός κίνδυνος των μελετών (RR = 0.62, 95% CI, 0.49-0.76) με λιγότερους από 40000 συμμετέχοντες (Gonzalez et al., 2011, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Trichoroulou et al., 2003 και Knops et al., 2004), καθώς και των μελετών (RR = 0.73, 95% CI, 0.62-0.85) με περισσότερους από 40000 συμμετέχοντες (Buckland et al., 2009, Fung et al., 2009, Mitrou et al., 2007) φάνηκε ότι δεν διέφερε από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο (RR = 0.70, 95% CI, 0.62-0.78). Σημειώνεται, ότι παρατηρήθηκε μια μικρή μείωση του σχετικού κινδύνου στις μελέτες με λιγότερα από

40000 άτομα, σε σχέση με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.3.**

Στις μελέτες Gonzalez et al., 2011, Buckland et al., 2009 και Hoevenaar-Blom et al., 2013 οι συμμετέχοντες ήταν κάτω των 50 ετών (RR = 0.60, 95% CI, 0.47-0.72), ενώ στις μελέτες Fung et al., 2009, Trichopoulou et al., 2013 Knoppers et al., 2004 και Mitrou et al., 2007 ήταν άνω των 50 ετών (RR = 0.76, 95% CI, 0.68-0.83), χωρίς να παρατηρούνται μεγάλες αποκλίσεις από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.3.** Οι σχετικοί κίνδυνοι της stratified analysis φάνηκε να έχουν μια μικρή απόκλιση από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο (RR = 0.70, 95% CI, 0.62-0.78), όπως επίσης και στη meta-regression analysis δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.109$). Παρατηρήθηκε μια μικρή πτώση του σχετικού κινδύνου στις μελέτες με άτομα κάτω των 50 ετών και μια μικρή αύξηση του σχετικού κινδύνου στις μελέτες με άτομα άνω των 50 ετών σε σχέση με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.3.**

Εκτός των μελετών Buckland et al., 2009, Knoppers et al., 2004 και Mitrou et al., 2007, που ανιχνεύτηκε χαμηλός επιπολασμός ατόμων που ήταν εν ενεργεία καπνιστές (RR = 0.70, 95% CI, 0.60-0.80), οι υπόλοιπες μελέτες είχαν υψηλό επιπολασμό ενεργών καπνιστών (RR = 0.77, 95% CI, 0.62-0.78). Ο υψηλός ή χαμηλός επιπολασμός των ενεργών καπνιστών δεν φάνηκε να έχει στατιστικά σημαντική ισχύ στην ανίχνευση ετερογένειας με τη meta-regression analysis ($p = 0.718$), όπως επίσης, οι σχετικοί κίνδυνοι δεν διαφοροποιούνταν από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο (0.70, 95% CI, 0.62-0.78).

Η μέθοδος προσδιορισμού της διατροφικής πρόσληψης στους υπό μελέτη πληθυσμούς στις περισσότερες περιπτώσεις έγινε με το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (RR = 0.72, 95% CI, 0.65-0.79), πλην των μελετών Buckland et al., 2009 και Knoppers et al., 2004 όπου η Μεσογειακή διατροφή εκτιμήθηκε βάσει του διατροφικού ιστορικού (RR = 0.65, 95% CI, 0.55-0.74). Ωστόσο, οι σχετικοί κίνδυνοι στη stratified analysis δεν διέφεραν πολύ από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.3.** (0.70, 95% CI, 0.62-0.78), όπως επίσης, δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και του διατροφικού ιστορικού ($p = 0.924$) στη meta-regression analysis. Παρόλα αυτά, υπήρξε μια μικρή μείωση του σχετικού κινδύνου όταν η Μεσογειακή διατροφή εκτιμήθηκε με βάση το διαιτητικό ιστορικό.

Όπως έχει οριστεί στο μεθοδολογικό μέρος, οι μελέτες συμφωνούν ως προς την εκτίμηση του σκορ τήρησης της Μεσογειακής διατροφής με την κλίμακα της ερευνήτριας Τριχοπούλου (Trichopoulou et al., 2003), μετρώντας την υιοθέτηση από 0 έως 9. Ωστόσο, μόνο μία μελέτη (Buckland et al., 2009) παρότι χρησιμοποίησε τον ανωτέρω ορισμό για τη μέτρηση του σκορ, άλλαξε την κλίμακα σε 0-18, ενώ οι υπόλοιπες μελέτες χρησιμοποίησαν την κλίμακα 0-9. Επομένως, δεν μπορεί να μελετηθεί ως προς την ετερογένεια, καθώς δεν έχει νόημα το αποτέλεσμα που θα δοθεί. Ωστόσο, η διερεύνηση του σκορ Μεσογειακής διατροφής μελετήθηκε ως πηγή ετερογένειας, χωρίς να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.827$) μεταξύ των μελετών, ενώ οι σχετικοί κίνδυνοι των μελετών (Fung et al., 2009, Knoops et al., 2004, Mitrou et al., 2007) με σκορ χαμηλότερο του 4 (RR = 0.77, 95% CI, 0.68-0.85) και των μελετών (Gonzalez et al., 2011, Buckland et al., 2009, Fung et al., 2009, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Trichopoulou et al., 2003, Knoops et al., 2004, Mitrou et al., 2007) με σκορ άνω του 4 (RR = 0.61, 95% CI, 0.50-0.73), παρουσίασαν μικρές αποκλίσεις από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.3.** Συγκεκριμένα, οι έρευνες με σκορ υιοθέτησης Μεσογειακής διατροφής άνω του 4 είχαν μικρότερο σχετικό κίνδυνο, ενώ οι έρευνες με σκορ υιοθέτησης Μεσογειακής διατροφής κάτω του 4 είχαν μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο, σε σχέση με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο (0.70, 95% CI, 0.62-0.78).

Η διαπίστωση του αποτελέσματος στις μελέτες έγινε με ιατρική γνωμάτευση (RR = 0.69, 95% CI, 0.63-0.76), εκτός των μελετών Hoevenaar-Blom et al., 2013 και Mitrou et al., 2007 που εφαρμόστηκε πιστοποίηση των κλινικών συμβαμάτων μέσω αρχείων ηλεκτρονικών βάσεων (RR = 0.70, 95% CI, 0.65-0.78). Οι σχετικοί κίνδυνοι της stratified analysis φάνηκε ότι δεν διέφεραν από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.3.** (0.70, 95% CI, 0.62-0.78), καθώς και η διαφορετική διαπίστωση των αποτελεσμάτων δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.692$) με τη meta-regression analysis.

Ο σχετικός κίνδυνος των μελετών (Gonzalez et al., 2011, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Trichopoulou et al., 2003, Knoops et al., 2004) με λιγότερα από 500 περιστατικά (RR = 0.62, 95% CI, 0.49-0.76) και των μελετών (Buckland et al., 2009, Fung et al., 2009, Mitrou et al., 2007) με περισσότερα από 500 συμβαματα (RR = 0.73, 95% CI, 0.62-0.85) στη stratified analysis δεν έδειξε ιδιαίτερες μεταβολές σε σχέση με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο (RR = 0.72, 95% CI, 0.62-0.78), όπως επίσης δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια στη meta-regression

analysis ($p = 0.290$). Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε μια μικρή πτώση του σχετικού κινδύνου σε μελέτες με λιγότερα από 500 περιστατικά σε σχέση με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο.

Τέλος, εξετάστηκε ο αριθμός των ανθρωπο-χρόνων των μελετών (Gonzalez et al., 2011, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Trichopoulou et al., 2003, Knoppers et al., 2004) που ήταν κάτω από 100000 (RR = 0.62, 95% CI, 0.49-0.76) και των μελετών (Buckland et al., 2009, Fung et al., 2009, Mitrou et al., 2007) που ήταν πάνω από 100000 (RR = 0.73, 95% CI, 0.62-0.85) ως πηγή ετερογένειας χωρίς να βρεθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p = 0.434$) στη meta-regression analysis, καθώς και με μικρές αποκλίσεις από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο του **Διαγράμματος 5.3.** (0.70, 95% CI, 0.62-0.78) στη stratified analysis. Ωστόσο, παρατηρείται μια μικρή πτώση του σχετικού κινδύνου στις μελέτες με λιγότερα από 100000 ανθρωπο-έτη σε σχέση με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο (0.70, 95% CI, 0.62-0.78).

5.3.4. Μεροληψία δημοσίευσης

Η επιστημονική κοινότητα δίνει ιδιαίτερη προσοχή και μεγάλη σημασία στη μεροληψία δημοσίευσης, εξαιτίας του αυξημένου αριθμού μετα-αναλύσεων που πραγματοποιούνται κάθε χρόνο. Η μεροληψία δημοσίευσης οφείλεται σε πολλούς παράγοντες και ξεκινά από την ανεπιθύμητη θέση των μελετητών να μην παρουσιάσουν τα στοιχεία που έχουν καταγράψει, τα οποία θα περίμεναν οι υπόλοιποι ερευνητές για να ενημερωθούν. Οι μελέτες που δεν βρίσκουν συσχετίσεις, ενδεχομένως να χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να δημοσιευθούν ή τα αποτελέσματα να μην είναι σύμφωνα με το επιθυμητό αποτέλεσμα, αδυνατώντας ακόμα και να αναφερθούν (Rothman & Greenland, 1998). Για τους ανωτέρω λόγους, έχει προταθεί η χρήση οπτικών μεθόδων για τη μελέτη βάσει δημοσίευσης. Ωστόσο, ενδέχεται οι οπτικές μέθοδοι να είναι υποκειμενικές, οπότε τα αποτελέσματα μπορούν να συζητηθούν και να εκτιμηθούν βάσει στατιστικών μεθόδων. Βέβαια, ο καλύτερος τρόπος αποφυγής της μεροληψίας δημοσίευσης είναι η διενέργεια εκτενούς και εξαντλητικής αναζήτησης της βιβλιογραφίας. Παρόλα αυτά, αν οι οπτικές και οι στατιστικές μέθοδοι παρουσιάζουν ενδείξεις μεροληψίας δημοσίευσης, τότε μπορούν να ληφθούν υπόψη αρκετές προσεγγίσεις για την αντιμετώπισή τους.

Η διεξαγωγή μιας μετα-ανάλυσης υποθέτει εκ των προτέρων ότι οι μελέτες που επιλέγονται για τη στατιστική επεξεργασία είναι αντιπροσωπευτικές αναφορικά με

τον πραγματικό πληθυσμό. Η ανάλυση, όμως, της υπάρχουσας ετερογένειας δεν είναι δυνατόν να είναι κατάλληλη, αν δεν ερευνηθεί πρωτίστως η μεροληψία δημοσίευσης (Rothstein et al., 1996).

Το διάγραμμα χοάνης ή Funnel Plot προϋποθέτει ότι πρέπει να έχουμε εκτιμήσεις με μεγαλύτερη ακρίβεια και μικρότερη διακύμανση από ότι θα συνέβαινε στις εκτιμήσεις από μελέτες με λιγότερες παρατηρήσεις. Ένα συμμετρικό διάγραμμα χοάνης στις επιλεγμένες μελέτες δεν δείχνει να υπάρχει μεροληψία δημοσίευσης. Αντίθετα, υπάρχουν ενδείξεις μεροληψίας δημοσίευσης όταν η ανάλυση περιλαμβάνει μικρές μελέτες με μικρού βαθμού αποτελέσματα, οι οποίες λείπουν από τις χαμηλότερες γωνίες του διαγράμματος χοάνης, είτε από τη δεξιά είτε από την αριστερή πλευρά (Christensen, 2003).

Το διάγραμμα χοάνης προκύπτει από την αναπαράσταση των εκτιμώμενων αποτελεσμάτων του θεραπευτικού μέσου και του μεγέθους της μελέτης. Μη συμμετρικά διαγράμματα χοάνης προκύπτουν όταν οι μελέτες που περιλαμβάνονται στην ανάλυση δεν έχουν δημοσιευθεί (Rothstein et al., 1996). Αν το διάγραμμα χοάνης σχηματίζει κοιλότητες, τότε υπάρχει μεροληψία στην αναφορά μελετών που παρουσιάζουν διαφορές.

Η χρήση των διαγραμμάτων χοάνης μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Κατά τη δημιουργία ενός διαγράμματος χοάνης έχει καθοριστικό ρόλο η επιλογή των αξόνων. Έχει διαπιστωθεί ότι ο τρόπος κατασκευής του διαγράμματος χοάνης μπορεί να επηρεάσει το σχήμα της γραφικής παράστασης. Οι ερευνητές Tang και Liu (Tang & Liu, 2000) δοκίμασαν δύο μετρήσεις για την ακρίβεια και δύο μετρήσεις για το αποτέλεσμα, βρίσκοντας ότι οι διαφορετικοί ορισμοί της ακρίβειας προκάλεσαν την τροποποίηση του ορισμού για τη μεροληψία επιλογής (Tang & Liu, 2000).

Σύμφωνα με τους ερευνητές Sterne και Egger στον κάθετο άξονα πρέπει να τοποθετείται το τυπικό σφάλμα (Sterne & Egger, 2001), επειδή στις μικρές μελέτες δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην ύπαρξη μεροληψίας που είναι πιθανότερο να βρεθεί. Όσον αφορά στην επιλογή ανάμεσα στους λογάριθμους του λόγου πιθανοτήτων και του σχετικού κινδύνου για τον οριζόντιο άξονα συστήνεται η χρήση του λογαρίθμου του λόγου πιθανοτήτων, καθώς το διάγραμμα χοάνης έχει το ίδιο σχήμα είτε το αποτέλεσμα περιλαμβάνει την εμφάνιση ή τη μη εμφάνιση της νόσου.

Το **Γράφημα 5.3.4.** απεικονίζει τη μεροληψία δημοσίευσης στις μελέτες που συσχέτισαν τη Μεσογειακή διατροφή με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα

επίπτωσης στα καρδιαγγειακά νοσήματα και τη στεφανιαία νόσο. Εν γένει, οι έρευνες φαίνεται ότι έχουν μικρή ακρίβεια λόγω των σχετικά μεγάλων διαστημάτων εμπιστοσύνης, γεγονός που οδηγεί στην απεικόνιση των σημείων των μελετών εντός και στο μέσον του διαγράμματος χοάνης. Τα σημεία εκτίμησης του συγκεντρωτικού σχετικού κινδύνου φαίνεται να είναι αρκετά διασκορπισμένα στην περιοχή του γράφηματος, υποδεικνύοντας μελέτες με αρκετά μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων και περιστατικών που επηρεάζονται κατά βάση από την τύχη. Ως εκ τούτου, οι έρευνες αυτές βρίσκονται πιο κοντά στο συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο, σχηματίζοντας ένα τριγωνικό σχήμα ή μια αντεστραμμένη χοάνη, ανάλογα τον τρόπο απεικόνισης και ορισμού των αξόνων. Ωστόσο, τα σημεία των μελετών δεν βρίσκονται ούτε στην κορυφή του διαγράμματος, εξασφαλίζοντας την ανυπαρξία μεροληψίας δημοσίευσης, αλλά ούτε και στη βάση επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη πιθανής μεροληψίας δημοσίευσης. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, στον κάθετο άξονα είναι το μέτρο της ακρίβειας για την εκτίμηση των επιδράσεων του αποτελέσματος. Χρησιμοποιήθηκε το τυπικό σφάλμα του beta, όπου beta είναι ο λογάριθμος του σχετικού κινδύνου των αποτελεσμάτων σε κάθε μελέτη. Στον κάθετο άξονα εκτός από τον λογάριθμο του τυπικού σφάλματος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε το βάρος της μελέτης είτε το μέγεθος δείγματος. Στο οριζόντιο άξονα τοποθετείται η επίδραση των αποτελεσμάτων, δηλαδή ο σχετικός κίνδυνος, σε κλίμακα λογαρίθμου, έτσι ώστε η απόσταση από το 0.1 έως το 1 να είναι ίση με την απόσταση από το 1 έως το 10. Πάνω στο γράφημα παρατηρούνται τα σημεία εκτίμησης που σχεδιάστηκαν για τον έλεγχο της μεροληψίας δημοσίευσης των 9 προοπτικών μελετών. Η κάθετη γραμμή που προστίθεται στο γράφημα δείχνει το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης όταν υπάρχουν ψευδή στοιχεία.

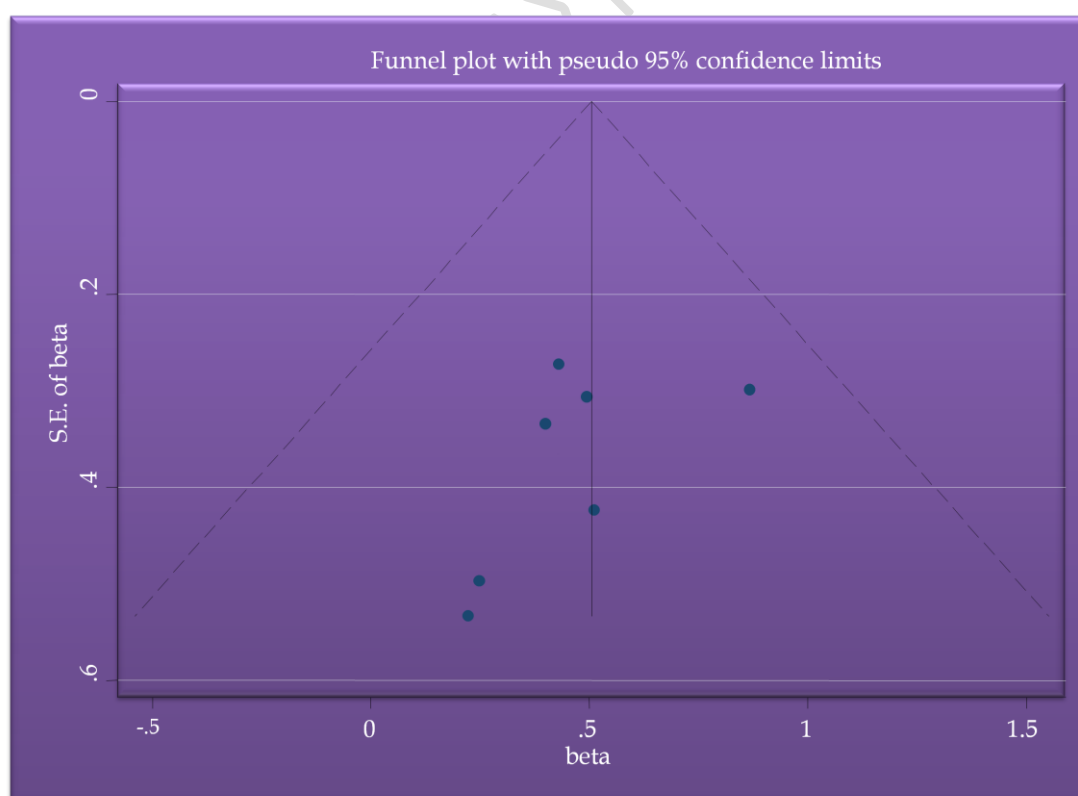
Για τη στατιστική εκτίμηση των μη συμμετρικών διαγραμμάτων χοάνης χρησιμοποιούνται οι δύο επόμενες προσεγγίσεις, η μέθοδος Begg και η δοκιμή Egger. Η ισχύς των δοκιμών είναι χαμηλή όταν υπάρχουν 10 ή λιγότερες μελέτες ή όταν δεν υπάρχει μεροληψία (Sutton & Abrams, 2000).

Για τον έλεγχο του μεγέθους επίδρασης και την ανεξαρτησία της διακύμανσης χρησιμοποιείται η δοκιμή Begg and Mazumdar (μέθοδος συσχέτισης βαθμίδων, Rank Correlation Method), ώστε να βρεθεί αν η ασυμμετρία του διαγράμματος χοάνης οφείλεται στη μεροληψία δημοσίευσης. Παρόμοια με τις υπόλοιπες δοκιμές συσχέτισης, όταν το τ δεν είναι μηδενικό δηλώνει τη συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους επίδρασης και της ακρίβειας. Οι θετικές τιμές στο τ δείχνουν μεγάλες επιδράσεις που

συνδέονται με χαμηλότερες τιμές ακρίβειας. Οι αρνητικές τιμές στο τ σημαίνουν μεγαλύτερες επιδράσεις που αντιπροσωπεύονται από υψηλές τιμές ακρίβειας (Rothstein et al., 1996). Ωστόσο, η δοκιμή αυτή έχει χαμηλή ισχύ και ενδέχεται να μην δείξει συσχέτιση, το οποίο δε σημαίνει απαραίτητως ότι δεν υπάρχει μεροληψία (Rothstein et al., 1996).

Η μέθοδος Egger της γραμμικής παλινδρόμησης (Linear Regression Method) υποστρέφει την τυπική, κανονική απόκλιση με την ακρίβεια. Εμφανίζει, σε σχέση με τη μέθοδο Begg, υψηλή ισχύ όταν δεν υπάρχει μεροληψία ή σε μικρό αριθμό μελετών. Η μέθοδος Egger χρειάζεται ένα σημαντικό αριθμό μελετών και για να είναι σημαντική προϋποθέτει την ύπαρξη περισσότερων από 10 μελετών (Rothstein et al., 1996).

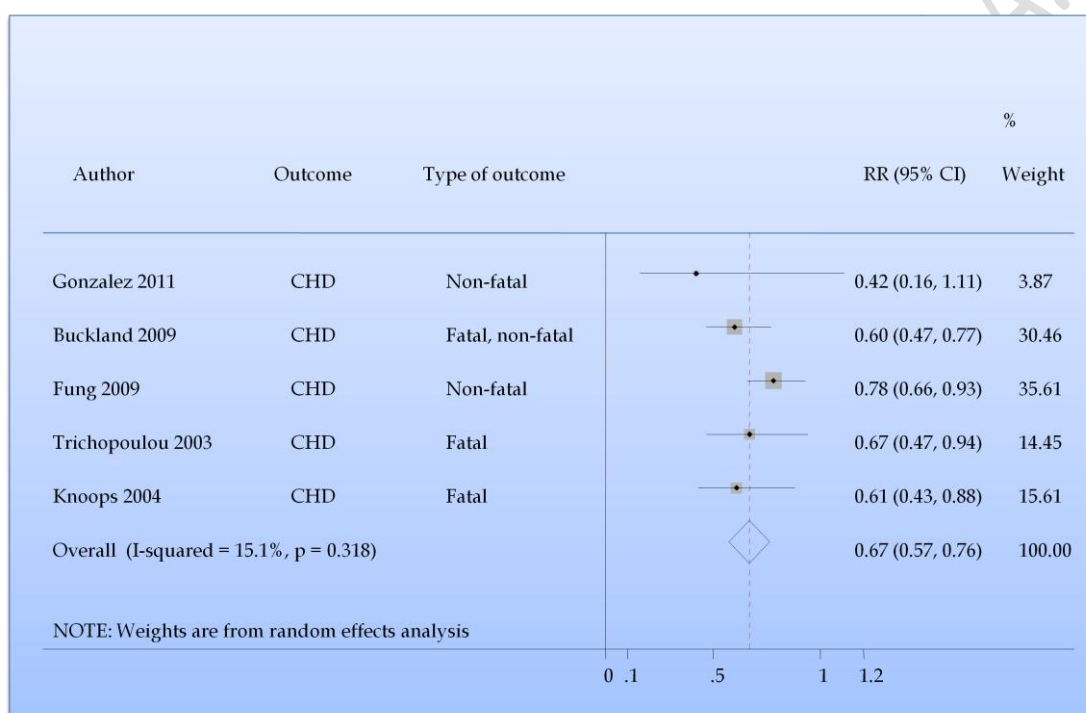
Τόσο η μέθοδος Begg ($p = 0.133$) όσο και η δοκιμή Egger ($p = 0.257$) δεν ήταν στατιστικά σημαντικές για τη μεροληψία δημοσίευσης στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα επίπτωσης στα καρδιαγγειακά νοσήματα, τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια.



Γράφημα 5.3.4. Funnel plot του μεγέθους επίδρασης κάθε μελέτης σε σχέση με το τυπικό σφάλμα. Η διερεύνηση πιθανής μεροληψίας δημοσίευσης δεν ήταν στατιστικά σημαντική για τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της στεφανιαίας νόσου.

5.4. Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στη στεφανιαία νόσο - Επίπτωση νοσηρότητας & θνησιμότητας

Στη στατιστική επεξεργασία των 5 προοπτικών μελετών που διερεύνησαν τη στεφανιαία νόσο σε 155591 υγιείς συμμετέχοντες μέσης ηλικίας 53 ετών, παρατηρήθηκε ότι ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος φάνηκε να παραμένει χαμηλός όταν υιοθετείται το πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής (RR = 0.67, 95% CI, 0.57-0.76) (Γράφημα 5.4.).



5.4. Forest plot της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στεφανιαίας νόσου. Το κέντρο κάθε τετραγώνου υποδηλώνει το σχετικό κίνδυνο της μελέτης, τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) και το βάρος της κάθε μελέτης στη στατιστική επεξεργασία. Η περιοχή του τετραγώνου είναι ανάλογη ως προς την ποσότητα των πληροφοριών που δίνονται από τη μελέτη. Το διαμάντι δείχνει τις συγκεντρωτικές εκτιμήσεις (pooled estimate).

Ωστόσο, τα συμβάματα στεφανιαίας νόσου που καταγράφηκαν κατά τη μέση διάρκεια παρακολούθησης (9.8 έτη) ανήλθαν σε 5475 σε συνολικά 876722.05 ανθρωπο-έτη (κατά μέσο όρο 175344.41 ανθρωπο-έτη). Οι πληθυσμοί που μελετήθηκαν ήταν Μεσογειακοί και μη Μεσογειακοί, οι οποίοι φάνηκε να τηρούν σε μέτριο βαθμό τη Μεσογειακή διατροφή (σکور περίπου 5.1), παρουσιάζοντας ως επί το πλείστον υψηλό επιπολασμό ενεργών καπνιστών (με εξαίρεση των μελετών EPIC-Spain και The HALE Project).

5.4.1. Ετερογένεια

Σύμφωνα με το **Γράφημα 5.4**, οι μελέτες παρουσίασαν ετερογένεια σε ποσοστό 15.1% με p value ίσο με 0.318 ($I^2 = 15.1\%$, $p = 0.318$), χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Συνεπώς, η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να λειτουργεί ευεργετικά στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου.

5.4.2. Meta-regression analysis

Η meta-regression analysis αποτελεί προέκταση της τυπικής μετα-ανάλυσης, διερευνώντας το βαθμό στον οποίο η ετερογένεια που προκύπτει από τη στατιστική ανάλυση των μελετών μπορεί να συσχετιστεί με ένα ή περισσότερα χαρακτηριστικά τους (Thompson & Higgins, 2002). Η ετερογένεια που ανιχνεύτηκε στην επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στη στεφανιαία νόσο χρήζει περαιτέρω διερεύνησης των χαρακτηριστικών των μελετών. Στη meta-regression analysis χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος «REML» (Residual/Restricted Maximum Likelihood) για την παρατήρηση των ακόλουθων πηγών ετερογένειας.

Η ετερογένεια αφορά στις διαφορές της μεθοδολογίας ή των χαρακτηριστικών του πληθυσμού αναφοράς που μελετάται στις διάφορες υπό εξέταση έρευνες. Η ετερογένεια στη μετα-ανάλυση δημιουργεί προβλήματα όταν υπάρχει μεγαλύτερη ανομοιογένεια μεταξύ των μελετών από ότι αναμένεται με βάση τη διακύμανση της δειγματοληψίας μόνο, η οποία υποεκτιμάται όταν δε λαμβάνεται υπόψη (Kaizer, 2005). Οι πηγές της ετερογένειας ενδέχεται να προκύψουν από το σχεδιασμό της μελέτης, από τα διάφορα είδη μεροληψίας και από τον τρόπο μέτρησης του αποτελέσματος. Για παράδειγμα, μια πηγή ετερογένειας μπορεί να προέλθει από τη μέτρηση των αποτελεσμάτων μεταξύ ορισμένων μελετών που υπολογίζουν την επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ άλλες εκτιμούν τη θνησιμότητα (Checkoway et al., 2004). Στη μετα-ανάλυση των μελετών παρατήρησης υπάρχει μια καλή, πιθανή πηγή ετερογένειας μεταξύ των μελετών, όπου χρησιμοποιώντας τα κατάλληλα στατιστικά μοντέλα είναι δυνατόν να ομαδοποιηθούν ετερογενείς μελέτες (Sutton & Abrams, 2000).

Η ανάλυση της ετερογένειας είναι χρήσιμο εργαλείο για τις μελέτες παρατήρησης, δεδομένου ότι μπορεί να διαπιστωθεί αν τα αποτελέσματα από μία μελέτη εξαρτώνται από τον πληθυσμό, από το επίπεδο της έκθεσης, από τον ορισμό

του νοσήματος ή της ποιότητας των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν. Η ετερογένεια μπορεί να είναι περισσότερο ακραία στις μελέτες παρατήρησης συγκριτικά με τις κλινικές μελέτες (Sutton & Abrams, 2000).

Η ετερογένεια προκύπτει είτε από τις συστηματικές διαφορές μεταξύ των μελετών είτε από τις τυχαίες διαφορές μεταξύ της επίδρασης του μεγέθους του δείγματος είτε και από τις δύο περιπτώσεις. Κατά τη μετα-ανάλυση μελετών κοορτής προκαλείται η ενσωμάτωση διαφορετικών σχεδιασμών και επιπέδων στην ποιότητα. Αν η ετερογένεια οφείλεται σε τυχαίες διαφορές δύναται να διαμορφωθεί. Ακόμη και η ετερογένεια που παρουσιάζεται στα χαρακτηριστικά της μελέτης και των αποτελεσμάτων μπορεί να αναλυθεί.

Στο **Διάγραμμα 5.4.** φαίνεται να υπάρχει μη στατιστικά σημαντική ετερογένεια ($I^2 = 15.1\%$, $p = 0.318$), η οποία θα διερευνηθεί, μολονότι στις περιπτώσεις στατιστικής επεξεργασίας λιγότερων των 10 μελετών δεν υπάρχει ακριβές νόημα στα συμπεράσματα. Λαμβάνεται υπόψη ότι λόγω μικρού αριθμού μελετών για την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στη στεφανιαία νόσο εφαρμόστηκε μόνο meta-regression analysis. Προκειμένου να διαμορφωθεί μια ολοκληρωμένη άποψη για την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στη στεφανιαία νόσο συμπεριλήφθηκε ο μέγιστος αριθμός μελετών, εισάγοντας την επίπτωση νοσηρότητας μαζί με την επίπτωση θνησιμότητας για τα αποτελέσματα των μελετών που αφορούσαν τη στεφανιαία νόσο. Κατά τη εξαγωγή των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι ορισμένες μελέτες είχαν παραπάνω από ένα αποτέλεσμα και κατ' επέκταση για τη δημιουργία του παραπάνω διαγράμματος χρειαζόταν η επιλογή ενός αποτελέσματος για κάθε μελέτη. Επομένως, τα 5 αποτελέσματα που συμπεριλήφθηκαν κρίθηκαν από τον μέγιστο αριθμό ανά αποτέλεσμα καθώς και από το αν εξέταζαν επίπτωση νοσηρότητας, θνησιμότητας ή και τα δύο μαζί.

Συνοπτικά, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5.4.2.** οι πηγές ετερογένειας που ελέγχθηκαν, χωρίς να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 5.4.2. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων από την ανίχνευση ετερογένειας στις ακόλουθες πηγές με meta-regression analysis.

Μελέτες	1. Τοποθεσία (p = 0.305)	2. Χρόνος παρακολούθησης (p = 0.079)	3. Αριθμός συμμετεχόντων (p = 0.348)	4. Ηλικία συμμετεχόντων (p = 0.109)	5. Επιπολασμός ενεργών καπνιστών (p = 0.770)	6. Μέθοδος αξιολόγησης διατροφικής πρόσληψης (p = 0.924)	7. Σκοπός Μεσογειακής διατροφής (p = 0.827)	8. Αριθμός περιστατικών (p = 0.290)	9. Αριθμός ανθρωποετών (p = 0.434)
Gonzalez et al., 2011	1. Ισπανία	2. 4.9 έτη	3. 13609	4. 38	5. Υψηλός	6. FFQ	7. 4.5	8. 168	9. 66576
Buckland et al., 2009	1. Ισπανία	2. 10.4 έτη	3. 41078	4. 49.3	5. Χαμηλός	6. Διατροφικό ιστορικό	7. 8.57	8. 606	9. 424431.25
Fung et al., 2009	1. Η.Π.Α.	2. 20 έτη	3. 76522	4. 50.5	5. Υψηλός	6. FFQ	7. 4	8. 4154	9. 280185.8
Trichopoulou et al., 2003	1. Ελλάδα	2. 3.7 έτη	3. 22043	4. 53	5. Υψηλός	6. FFQ	7. 4.5	8. 54	9. 81139
Knoops et al., 2004	1. Ευρώπη	2. 10 έτη	3. 2339	4. 74	5. Χαμηλός	6. Διατροφικό ιστορικό	7. 4	8. 493	9. 23390

Οι μελέτες Gonzalez et al., 2011, Buckland et al., 2009, Trichopoulou et al., 2013 πραγματοποιήθηκαν σε πληθυσμούς Μεσογειακών χωρών, η μελέτη Knoops et al., 2004 μελέτησε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς, ενώ η μελέτη Fung et al., 2009 έγινε σε μη Μεσογειακή χώρα, χωρίς να βρεθεί στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των Μεσογειακών και των μη Μεσογειακών χωρών ($p = 0.305$).

Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των συμμετεχόντων στις μελέτες κυμάνθηκε από 3.7 έως 20 έτη. Αναλυτικότερα, οι μελέτες Gonzalez et al., 2011 και Trichopoulou et al., 2003 είχαν διάρκεια παρακολούθησης 4.9 έτη και 3.7 έτη, αντίστοιχα, ενώ οι μελέτες Buckland et al., 2009, Knoops et al., 2004 και Fung et al., 2009 είχαν μέσο χρόνο παρακολούθησης 10.4, 10 και 20 έτη, αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μελέτες με υψηλή διάρκεια

παρακολούθησης σε σχέση με τις μελέτες με χαμηλότερη διάρκεια παρακολούθησης των συμμετεχόντων ($p = 0.079$).

Μόνο μία μελέτη (Knoops et al., 2004) είχε το μικρότερο αριθμό συμμετεχόντων (2339 άτομα), σε σχέση με τις υπόλοιπες μελέτες που διέθεταν μεγαλύτερο αριθμό ατόμων (Gonzalez et al., 2011 – 13609 άτομα, Buckland et al., 2009 – 41078 άτομα, Fung et al., 2009 – 76522 άτομα, Trichopoulou et al., 2003 – 22043 άτομα). Παρόλα αυτά, δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μελετών με μικρότερο και με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων ($p = 0.348$).

Το ηλικιακό εύρος που μελετήθηκε ήταν 20-90, όμως η μέση ηλικία εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου ήταν κοντά στα 53 έτη. Ωστόσο, μικρές διακυμάνσεις της ηλικίας που παρατηρήθηκαν μεταξύ των μελετών (Gonzalez et al., 2011 – 38 έτη, Buckland et al., 2009 – 49.3 έτη, Fung et al., 2009 – 50.5 έτη, Trichopoulou et al., 2003 – 53 έτη, Knoops et al., 2004 – 74 έτη) δεν φανέρωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.109$).

Εκτός των μελετών Buckland et al., 2009 και Knoops et al., 2004 που ανιχνεύτηκε χαμηλός επιπολασμός ατόμων που ήταν εν ενεργεία καπνιστές, οι υπόλοιπες μελέτες είχαν υψηλό επιπολασμό ενεργών καπνιστών (Gonzalez et al., 2011, Fung et al., 2009, Trichopoulou et al., 2003). Ο υψηλός ή χαμηλός επιπολασμός των ενεργών καπνιστών δεν φάνηκε να έχει στατιστικά σημαντική ισχύ στην ετερογένεια ($p = 0.770$).

Η μέθοδος προσδιορισμού της διατροφικής πρόσληψης στους υπό μελέτη πληθυσμούς στις περισσότερες περιπτώσεις (Gonzalez et al., 2011, Fung et al., 2009, Trichopoulou et al., 2003) έγινε με το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, πλην των μελετών Buckland et al., 2009 και Knoops et al., 2004 που η Μεσογειακή διατροφή εκτιμήθηκε βάσει του διατροφικού ιστορικού. Ωστόσο, δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και του διατροφικού ιστορικού ($p = 0.924$).

Όπως έχει οριστεί στο μεθοδολογικό μέρος, οι μελέτες συμφωνούν ως προς την εκτίμηση του σκορ τήρησης της Μεσογειακής διατροφής με την κλίμακα της ερευνήτριας Τριχοπούλου (Trichopoulou et al., 2003), μετρώντας την υιοθέτηση από 0 έως 9. Ωστόσο, μόνο μία μελέτη (Buckland et al., 2009) παρότι χρησιμοποίησε τον ανωτέρω ορισμό για τη μέτρηση του σκορ, άλλαξε την κλίμακα σε 0-18, ενώ οι υπόλοιπες μελέτες χρησιμοποίησαν την κλίμακα 0-9. Επομένως, δεν μπορεί να

μελετηθεί ως προς την ετερογένεια, καθώς δεν έχει νόημα το αποτέλεσμα που θα δοθεί. Ωστόσο, η διερεύνηση του σκορ Μεσογειακής διατροφής μελετήθηκε ως πηγή ετερογένειας, χωρίς να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.827$) μεταξύ των μελετών (Gonzalez et al., 2011 – 4.5, Buckland et al., 2009 – 8.57, Fung et al., 2009 – 4, Trichopoulou et al., 2003 – 4.5, Knoppers et al., 2004 – 4).

Η διαπίστωση του αποτελέσματος σε όλες τις μελέτες έγινε με ιατρική γνωμάτευση (Gonzalez et al., 2011, Buckland et al., 2009, Fung et al., 2009, Trichopoulou et al., 2003, Knoppers et al., 2004), αποκλείοντας κατά συνέπεια την εμφάνιση οποιασδήποτε ετερογένειας.

Ο αριθμός των περιστατικών που καταγράφηκαν σε κάθε μελέτη καθώς και ο αριθμός των ανθρωπο-χρόνων κάθε μελέτης (Gonzalez et al., 2011 – 168/66576, Buckland et al., 2009 – 606/425431.25, Fung et al., 2009 – 4154/280185.8, Trichopoulou et al., 2003 – 54/81139, Knoppers et al., 2004 – 493/23390) εξετάστηκαν ως πηγές ετερογένειας χωρίς να βρεθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p = 0.290$ και $p = 0.434$, αντίστοιχα).

Συμπερασματικά, δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια στις πηγές που προαναφέρθηκαν.

5.4.3. Μεροληψία δημοσίευσης

Η επιστημονική κοινότητα δίνει ιδιαίτερη προσοχή και μεγάλη σημασία στη μεροληψία δημοσίευσης, εξαιτίας του αυξημένου αριθμού μετα-αναλύσεων που πραγματοποιούνται κάθε χρόνο. Η μεροληψία δημοσίευσης οφείλεται σε πολλούς παράγοντες και ξεκινά από την ανεπιθύμητη θέση των μελετητών να μην παρουσιάσουν τα στοιχεία που έχουν καταγράψει, τα οποία θα περίμεναν οι υπόλοιποι ερευνητές για να ενημερωθούν. Οι μελέτες που δεν βρίσκουν συσχετίσεις, ενδεχομένως να χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να δημοσιευθούν ή τα αποτελέσματα να μην είναι σύμφωνα με το επιθυμητό αποτέλεσμα, αδυνατώντας ακόμα και να αναφερθούν (Rothman & Greenland, 1998). Για τους ανωτέρω λόγους, έχει προταθεί η χρήση οπτικών μεθόδων για τη μελέτη βάσει δημοσίευσης. Ωστόσο, ενδέχεται οι οπτικές μέθοδοι να είναι υποκειμενικές, οπότε τα αποτελέσματα μπορούν να συζητηθούν και να εκτιμηθούν βάσει στατιστικών μεθόδων. Βέβαια, ο καλύτερος τρόπος αποφυγής της μεροληψίας δημοσίευσης είναι η διενέργεια εκτενούς και εξαντλητικής αναζήτησης της βιβλιογραφίας. Παρόλα αυτά, αν οι

οπτικές και οι στατιστικές μέθοδοι παρουσιάζουν ενδείξεις μεροληψίας δημοσίευσης, τότε μπορούν να ληφθούν υπόψη αρκετές προσεγγίσεις για την αντιμετώπισή τους.

Η διεξαγωγή μιας μετα-ανάλυσης υποθέτει εκ των προτέρων ότι οι μελέτες που επιλέγονται για τη στατιστική επεξεργασία είναι αντιπροσωπευτικές αναφορικά με τον πραγματικό πληθυσμό. Η ανάλυση, όμως, της υπάρχουσας ετερογένειας δεν είναι δυνατόν να είναι κατάλληλη, αν δεν ερευνηθεί πρωτίστως η μεροληψία δημοσίευσης (Rothstein et al., 1996).

Το διάγραμμα χοάνης ή Funnel Plot προϋποθέτει ότι πρέπει να έχουμε εκτιμήσεις με μεγαλύτερη ακρίβεια και μικρότερη διακύμανση από ότι θα συνέβαινε στις εκτιμήσεις από μελέτες με λιγότερες παρατηρήσεις. Ένα συμμετρικό διάγραμμα χοάνης στις επιλεγμένες μελέτες δεν δείχνει να υπάρχει μεροληψία δημοσίευσης. Αντίθετα, υπάρχουν ενδείξεις μεροληψίας δημοσίευσης όταν η ανάλυση περιλαμβάνει μικρές μελέτες με μικρού βαθμού αποτελέσματα, οι οποίες λείπουν από τις χαμηλότερες γωνίες του διαγράμματος χοάνης, είτε από τη δεξιά είτε από την αριστερή πλευρά (Christensen, 2003).

Το διάγραμμα χοάνης προκύπτει από την αναπαράσταση των εκτιμώμενων αποτελεσμάτων του θεραπευτικού μέσου και του μεγέθους της μελέτης. Μη συμμετρικά διαγράμματα χοάνης προκύπτουν όταν οι μελέτες που περιλαμβάνονται στην ανάλυση δεν έχουν δημοσιευθεί (Rothstein et al., 1996). Αν το διάγραμμα χοάνης σχηματίζει κοιλότητες, τότε υπάρχει μεροληψία στην αναφορά μελετών που παρουσιάζουν διαφορές.

Η χρήση των διαγραμμάτων χοάνης μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Κατά τη δημιουργία ενός διαγράμματος χοάνης έχει καθοριστικό ρόλο η επιλογή των αξόνων. Έχει διαπιστωθεί ότι ο τρόπος κατασκευής του διαγράμματος χοάνης μπορεί να επηρεάσει το σχήμα της γραφικής παράστασης. Οι ερευνητές Tang και Liu (Tang & Liu, 2000) δοκίμασαν δύο μετρήσεις για την ακρίβεια και δύο μετρήσεις για το αποτέλεσμα, βρίσκοντας ότι οι διαφορετικοί ορισμοί της ακρίβειας προκάλεσαν την τροποποίηση του ορισμού για τη μεροληψία επιλογής (Tang & Liu, 2000).

Σύμφωνα με τους ερευνητές Sterne και Egger στον κάθετο άξονα πρέπει να τοποθετείται το τυπικό σφάλμα (Sterne & Egger, 2001), επειδή στις μικρές μελέτες δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην ύπαρξη μεροληψίας που είναι πιθανότερο να βρεθεί. Όσον αφορά στην επιλογή ανάμεσα στους λογάριθμους του λόγου πιθανοτήτων και του σχετικού κινδύνου για τον οριζόντιο άξονα συστήνεται η χρήση του λογαρίθμου

του λόγου πιθανοτήτων, καθώς το διάγραμμα χοάνης έχει το ίδιο σχήμα είτε το αποτέλεσμα περιλαμβάνει την εμφάνιση ή τη μη εμφάνιση της νόσου.

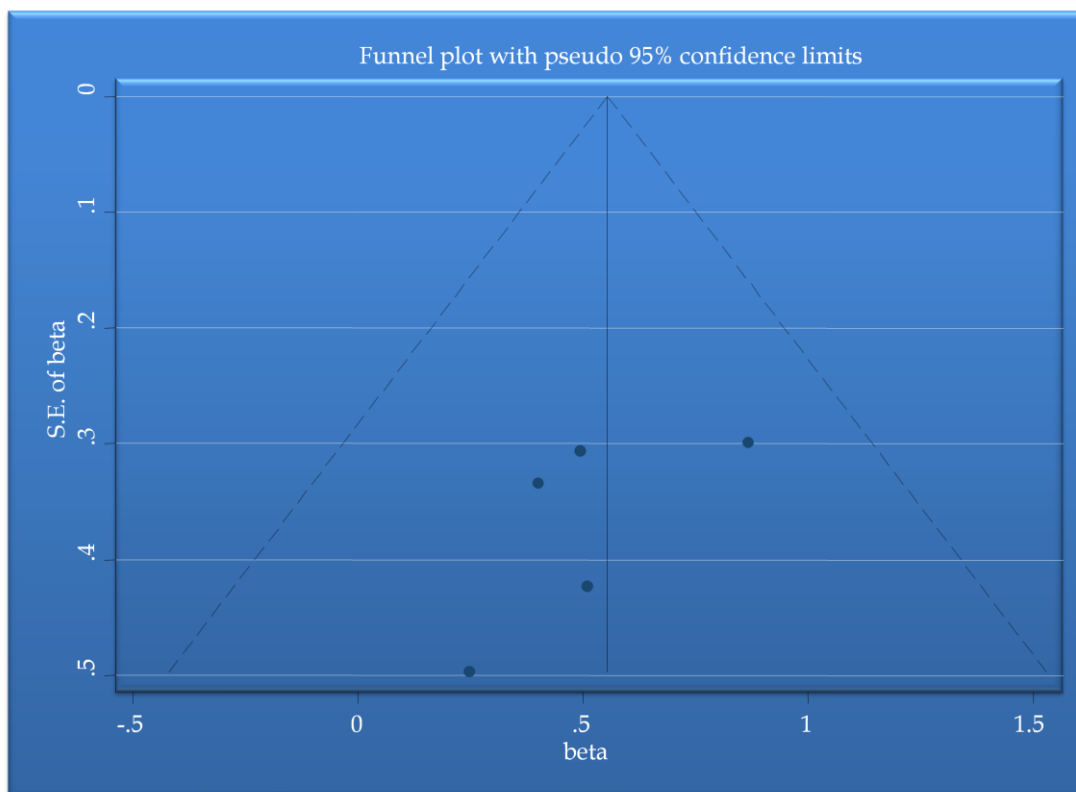
Το **Γράφημα 5.4.3** απεικονίζει τη μεροληψία δημοσίευσης στις μελέτες που συσχέτισαν τη Μεσογειακή διατροφή με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα επίπτωσης στη στεφανιαία νόσο. Εν γένει, οι έρευνες φαίνεται ότι έχουν αρκετά μικρή ακρίβεια λόγω των σχετικά μεγάλων διαστημάτων εμπιστοσύνης, γεγονός που οδηγεί στην απεικόνιση των σημείων των μελετών εντός, στο μέσον και προς τη βάση του διαγράμματος χοάνης. Τα σημεία εκτίμησης του συγκεντρωτικού σχετικού κινδύνου φαίνεται να είναι αρκετά διασκορπισμένα στην περιοχή του γραφήματος, υποδεικνύοντας μελέτες με αρκετά μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων και περιστατικών που επηρεάζονται κατά βάση από την τύχη. Ως εκ τούτου, οι έρευνες αυτές βρίσκονται πιο κοντά στο συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο, σχηματίζοντας ένα τριγωνικό σχήμα ή μια αντεστραμμένη χοάνη, ανάλογα τον τρόπο απεικόνισης και ορισμού των αξόνων. Ωστόσο, τα σημεία των μελετών δεν βρίσκονται στην κορυφή ή στα ανώτερα στρώματα του διαγράμματος, εξασφαλίζοντας την ανυπαρξία μεροληψίας δημοσίευσης, αλλά στα κατώτερα μέρη και προς τη βάση επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη πιθανής μεροληψίας δημοσίευσης. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, στον κάθετο άξονα είναι το μέτρο της ακρίβειας για την εκτίμηση των επιδράσεων του αποτελέσματος. Χρησιμοποιήθηκε το τυπικό σφάλμα του beta, όπου beta είναι ο λογάριθμος του σχετικού κινδύνου των αποτελεσμάτων σε κάθε μελέτη. Στον κάθετο άξονα εκτός από τον λογάριθμο του τυπικού σφάλματος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε το βάρος της μελέτης είτε το μέγεθος δείγματος. Στο οριζόντιο άξονα τοποθετείται η επίδραση των αποτελεσμάτων, δηλαδή ο σχετικός κίνδυνος, σε κλίμακα λογαρίθμου, έτσι ώστε η απόσταση από το 0.1 έως το 1 να είναι ίση με την απόσταση από το 1 έως το 10. Πάνω στο γράφημα παρατηρούνται τα σημεία εκτίμησης που σχεδιάστηκαν για τον έλεγχο της μεροληψίας δημοσίευσης των 9 προοπτικών μελετών. Η κάθετη γραμμή που προστίθεται στο γράφημα δείχνει το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης όταν υπάρχουν ψευδή στοιχεία.

Για τη στατιστική εκτίμηση των μη συμμετρικών διαγραμμάτων χοάνης χρησιμοποιούνται οι δύο επόμενες προσεγγίσεις, η μέθοδος Begg και η δοκιμή Egger. Η ισχύς των δοκιμών είναι χαμηλή όταν υπάρχουν 10 ή λιγότερες μελέτες ή όταν δεν υπάρχει μεροληψία (Sutton & Abrams, 2000).

Για τον έλεγχο του μεγέθους επίδρασης και την ανεξαρτησία της διακύμανσης χρησιμοποιείται η δοκιμή Begg and Mazumdar (μέθοδος συσχέτισης βαθμίδων, Rank Correlation Method), ώστε να βρεθεί αν η ασυμμετρία του διαγράμματος χοάνης οφείλεται στη μεροληψία δημοσίευσης. Παρόμοια με τις υπόλοιπες δοκιμές συσχέτισης, όταν το τ δεν είναι μηδενικό δηλώνει τη συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους επίδρασης και της ακρίβειας. Οι θετικές τιμές στο τ δείχνουν μεγάλες επιδράσεις που συνδέονται με χαμηλότερες τιμές ακρίβειας. Οι αρνητικές τιμές στο τ σημαίνουν μεγαλύτερες επιδράσεις που αντιπροσωπεύονται από υψηλές τιμές ακρίβειας (Rothstein et al., 1996). Ωστόσο, η δοκιμή αυτή έχει χαμηλή ισχύ και ενδέχεται να μην δείξει συσχέτιση, το οποίο δε σημαίνει απαραίτητως ότι δεν υπάρχει μεροληψία (Rothstein et al., 1996).

Η μέθοδος Egger της γραμμικής παλινδρόμησης (Linear Regression Method) υποστρέφει την τυπική, κανονική απόκλιση με την ακρίβεια. Εμφανίζει, σε σχέση με τη μέθοδο Begg, υψηλή ισχύ όταν δεν υπάρχει μεροληψία ή σε μικρό αριθμό μελετών. Η μέθοδος Egger χρειάζεται ένα σημαντικό αριθμό μελετών και για να είναι σημαντική προϋποθέτει την ύπαρξη περισσότερων από 10 μελετών (Rothstein et al., 1996).

Τόσο η μέθοδος Begg ($p = 0.221$) όσο και η δοκιμή Egger ($p = 0.276$) δεν ήταν στατιστικά σημαντικές για τη μεροληψία δημοσίευσης στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα επίπτωσης στη στεφανιαία νόσο.



Γράφημα 5.4.3. Funnel plot του μεγέθους επίδρασης κάθε μελέτης σε σχέση με το τυπικό σφάλμα. Η διερεύνηση πιθανής μεροληψίας δημοσίευσης δεν ήταν στατιστικά σημαντική για τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου.

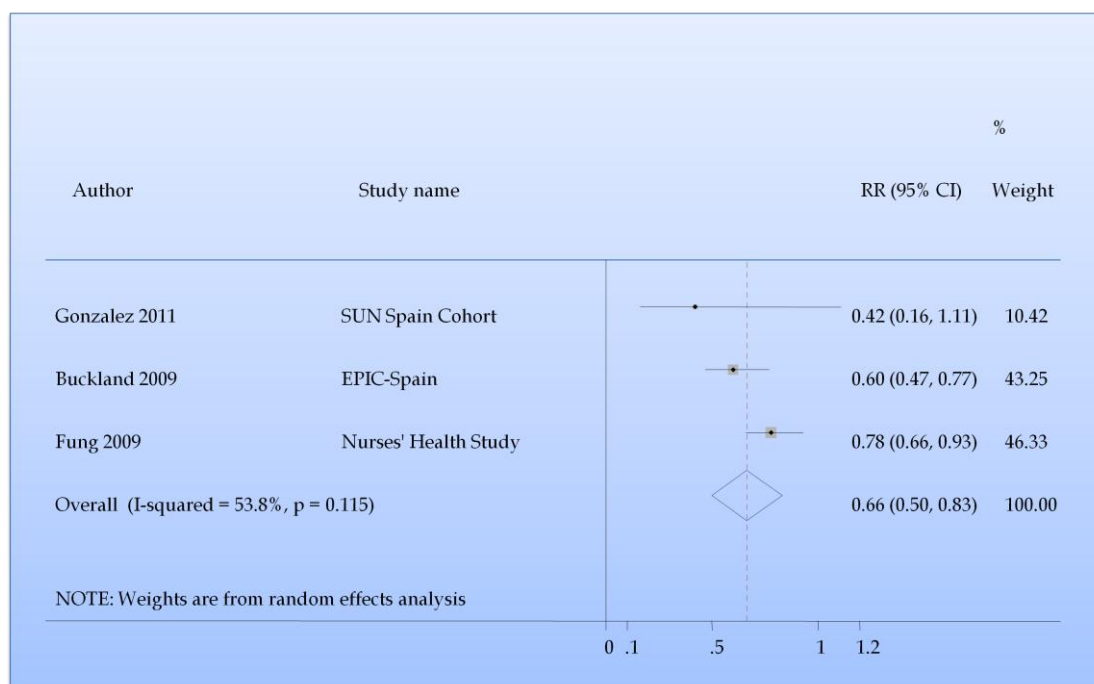
5.4.4. Ανάλυση ευαισθησίας: Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στη στεφανιαία νόσο - Επίπτωση νοσηρότητας

Σημειώνεται, ότι λόγω μικρού αριθμού μελετών για τη στεφανιαία νόσο, δεν κατέστη δυνατή η ανίχνευση ετερογένειας μέσω meta-regression analysis και stratified analysis. Ωστόσο, επιλέχθηκε η ανάλυση ευαισθησίας στην επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας ξεχωριστά, ώστε να ελεγχθεί αν και κατά πόσο η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να επιδρά στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου σε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς.

Η στατιστική επεξεργασία 3 προοπτικών μελετών που εξέτασαν την επίπτωση νοσηρότητας της στεφανιαίας νόσου συμπεριέλαβε 131209 συμμετέχοντες με μέσο όρο ηλικίας τα 46 έτη, οι οποίοι εμφάνισαν συνολικά 4928 περιστατικά στεφανιαίας νόσου. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 11.8 έτη, σε 772193.05 ανθρωπο-έτη συνολικά (κατά μέσο όρο 257397.69 ανθρωπο-έτη). Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς, οι οποίοι φάνηκε να τηρούν σε μέτριο βαθμό τη Μεσογειακή διατροφή (σکور περίπου 5.7), παρουσιάζοντας ως επί

το πλείστον υψηλό επιπολασμό ενεργών καπνιστών (με εξαίρεση τη μελέτη EPIC-Spain).

Ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος της επίπτωσης νοσηρότητας στη στεφανιαία νόσο φάνηκε να συσχετίζεται με την προστατευτική δράση της Μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου σε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς (RR = 0.66, 95% CI, 0.50-0.83) (Γράφημα 5.4.4).



5.4.4. Forest plot της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση νοσηρότητας στη στεφανιαία νόσο. Το κέντρο κάθε τετραγώνου υποδηλώνει το σχετικό κίνδυνο της μελέτης, τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) και το βάρος της κάθε μελέτης στη στατιστική επεξεργασία. Η περιοχή του τετραγώνου είναι ανάλογη ως προς την ποσότητα των πληροφοριών που δίνονται από τη μελέτη. Το διαμάντι δείχνει τις συγκεντρωτικές εκτιμήσεις (pooled estimate).

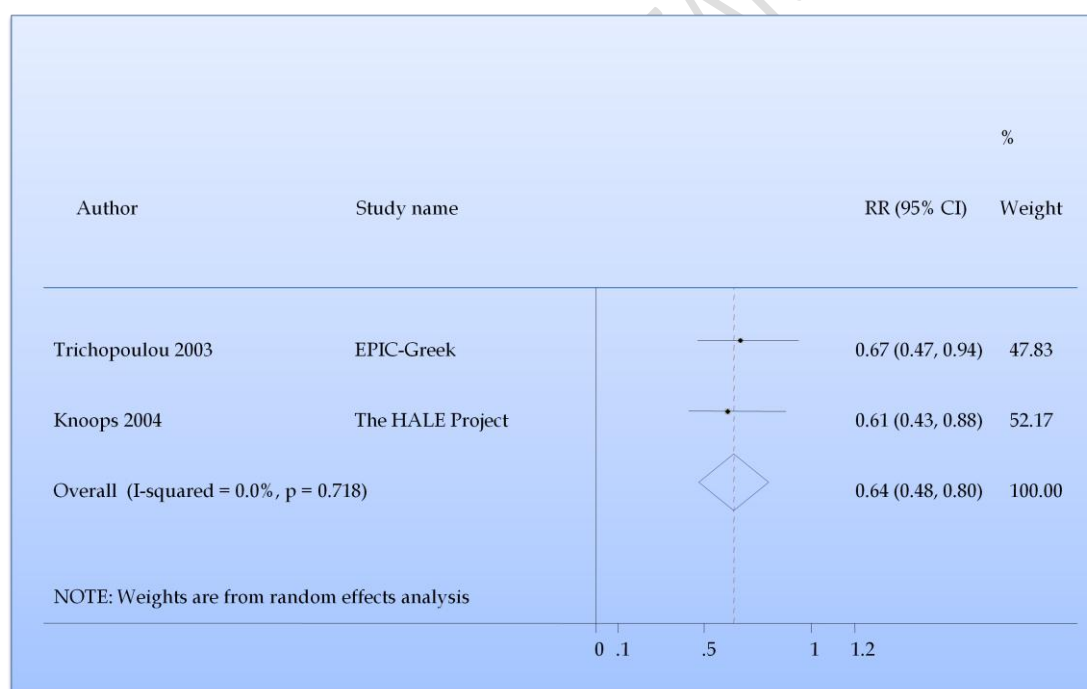
5.4.5. Ετερογένεια

Όπως φαίνεται από το Γράφημα 5.4.4, η ετερογένεια των μελετών ανήλθε σε 53.8% με p value ίσο με 0.115 ($I^2 = 53.8\%$, $p = 0.115$), χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Επομένως, φαίνεται ότι η πρόληψη της στεφανιαίας νόσου μεγιστοποιείται όταν εφαρμόζεται η Μεσογειακή διατροφή στον καθημερινό τρόπο ζωής.

5.4.6. Ανάλυση ευαισθησίας: Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στη στεφανιαία νόσο – Επίπτωση θνησιμότητας

Σημειώνεται, ότι λόγω μικρού αριθμού μελετών για τη στεφανιαία νόσο, δεν κατέστη δυνατή η ανίχνευση ετερογένειας μέσω meta-regression analysis και stratified analysis. Ωστόσο, επιλέχθηκε η ανάλυση ευαισθησίας στην επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας ξεχωριστά, ώστε να ελεγχθεί αν και κατά πόσο η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να επιδρά στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου σε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς.

Ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος της επίπτωσης θνησιμότητας αξιολογήθηκε από τη στατιστική επεξεργασία 2 προοπτικών μελετών αποδεικνύοντας την πιθανή ευεργετική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου σε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς (RR = 0.64, 95% CI, 0.48-0.80) (Γράφημα 5.4.6.).



5.4.6. Forest plot της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση θνησιμότητας στη στεφανιαία νόσο. Το κέντρο κάθε τετραγώνου υποδηλώνει το σχετικό κίνδυνο της μελέτης, τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) και το βάρος της κάθε μελέτης στη στατιστική επεξεργασία. Η περιοχή του τετραγώνου είναι ανάλογη ως προς την ποσότητα των πληροφοριών που δίνονται από τη μελέτη. Το διαμάντι δείχνει τις συγκεντρωτικές εκτιμήσεις (pooled estimate).

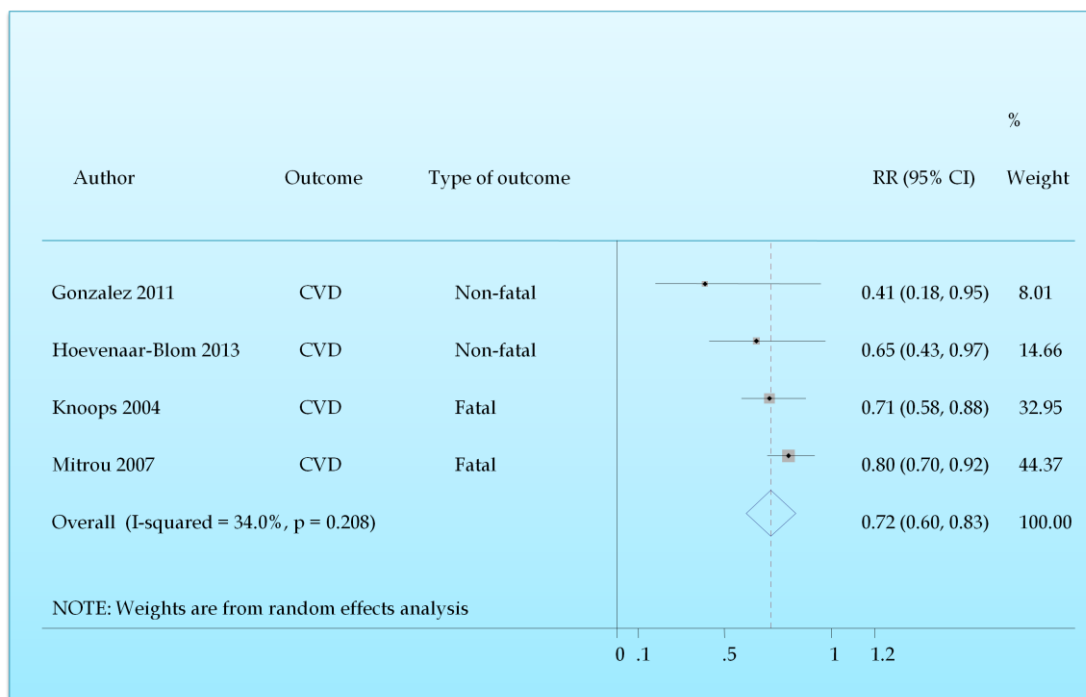
Οι συμμετέχοντες στις μελέτες ανήλθαν σε 24382 άτομα, μέσης ηλικίας 63.5 ετών, οι οποίοι εμφάνισαν συνολικά 547 περιστατικά επίπτωσης θνησιμότητας από τη στεφανιαία νόσο. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 6.9 έτη σε συνολικά 104529 ανθρωπο-έτη (κατά μέσο όρο 52264.5 ανθρωπο-έτη). Οι πληθυσμοί που μελετήθηκαν ήταν Μεσογειακοί και μη Μεσογειακοί, τηρώντας σε μέτριο βαθμό τη Μεσογειακή διατροφή (σκορ περίπου 4.3) παρουσιάζοντας διακυμάνσεις στον επιπολασμό ενεργών καπνιστών (υψηλό επιπολασμό η μελέτη EPIC-Greek, χαμηλό επιπολασμό η μελέτη The HALE Project).

5.4.7. Ετερογένεια

Σύμφωνα με το **Γράφημα 5.4.6**, οι μελέτες δεν παρουσίασαν ετερογένεια και το p value ήταν ίσο με 0.718 ($I^2 = 0.0\%$, $p = 0.718$), χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Επιπλέον, εφαρμόστηκε fixed effects meta-analysis (RR = 0.64, 95% CI, 0.48-0.80), όπου διαπιστώθηκε ότι ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος δεν διέφερε από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο της random effects meta-analysis (RR = 0.64, 95% CI, 0.48-0.80). Κατά συνέπεια, η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής φαίνεται να σχετίζεται θετικά με την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Ομοίως με τη random effects meta-analysis, δεν υπήρχε ετερογένεια μεταξύ των μελετών και το p value ήταν ίσο με 0.718 ($I^2 = 0.0\%$, $p = 0.718$), χωρίς στατιστική σημαντικότητα.

5.5. Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα - Επίπτωση νοσηρότητας & θνησιμότητας

Κατά τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων των 4 προοπτικών μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση, εξετάζοντας την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων, διαπιστώθηκε ότι ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος ήταν χαμηλός (RR = 0.72, 95% CI, 0.60-0.83), γεγονός που φανερώνει ότι η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να επιδρά προστατευτικά έναντι των καρδιαγγειακών παθήσεων (**Γράφημα 5.5**).



5.5. Forest plot της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Το κέντρο κάθε τετραγώνου υποδηλώνει το σχετικό κίνδυνο της μελέτης, τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) και το βάρος της κάθε μελέτης στη στατιστική επεξεργασία. Η περιοχή του τετραγώνου είναι ανάλογη ως προς την ποσότητα των πληροφοριών που δίνονται από τη μελέτη. Το διαμάντι δείχνει τις συγκεντρωτικές εκτιμήσεις (pooled estimate).

Στις μελέτες συμμετείχαν 403018 άτομα μέσης ηλικίας 55 ετών, εμφανίζοντας συνολικά 4356 περιστατικά επίπτωσης νοσηρότητας και θνησιμότητας καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης εκτιμήθηκε σε 9.2 έτη, σε 3974214 ανθρωπο-έτη συνολικά (κατά μέσο όρο 993553.5 ανθρωπο-έτη). Οι Μεσογειακοί και μη Μεσογειακοί πληθυσμοί που μελετήθηκαν φάνηκε να τηρούν σε μέτριο βαθμό τη Μεσογειακή διατροφή (σکور περίπου 4.1), παρουσιάζοντας ως επί το πλείστον υψηλό επιπολασμό ενεργών καπνιστών (εξαίρεση αποτελούν οι μελέτες The HALE Project και NIH-AARP Diet and Health Study).

5.5.1. Ετερογένεια

Σύμφωνα με το **Γράφημα 5.5**, η ετερογένεια που υπήρχε μεταξύ των μελετών ήταν 34.0% και το p value ήταν ίσο με 0.208 ($I^2 = 34.0\%$, $p = 0.208$), χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Επομένως, η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής φαίνεται να προλαμβάνει την εμφάνιση των καρδιαγγειακών παθήσεων.

5.5.2. Meta-regression analysis

Η meta-regression analysis αποτελεί προέκταση της τυπικής μετα-ανάλυσης, διερευνώντας το βαθμό στον οποίο η ετερογένεια που προκύπτει από τη στατιστική ανάλυση των μελετών μπορεί να συσχετιστεί με ένα ή περισσότερα χαρακτηριστικά τους (Thompson & Higgins, 2002). Η ετερογένεια που ανιχνεύτηκε στην επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στα καρδιαγγειακά νοσήματα χρήζει περαιτέρω διερεύνησης των χαρακτηριστικών των μελετών. Στη meta-regression analysis χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος «REML» (Residual/Restricted Maximum Likelihood) για την παρατήρηση των ακόλουθων πηγών ετερογένειας.

Η ετερογένεια αφορά στις διαφορές της μεθοδολογίας ή των χαρακτηριστικών του πληθυσμού αναφοράς που μελετάται στις διάφορες υπό εξέταση έρευνες. Η ετερογένεια στη μετα-ανάλυση δημιουργεί προβλήματα όταν υπάρχει μεγαλύτερη ανομοιογένεια μεταξύ των μελετών από ότι αναμένεται με βάση τη διακύμανση της δειγματοληψίας μόνο, η οποία υποεκτιμάται όταν δε λαμβάνεται υπόψη (Kaizer, 2005). Οι πηγές της ετερογένειας ενδέχεται να προκύψουν από το σχεδιασμό της μελέτης, από τα διάφορα είδη μεροληψίας και από τον τρόπο μέτρησης του αποτελέσματος. Για παράδειγμα, μια πηγή ετερογένειας μπορεί να προέλθει από τη μέτρηση των αποτελεσμάτων μεταξύ ορισμένων μελετών που υπολογίζουν την επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ άλλες εκτιμούν τη θνησιμότητα (Checkoway et al., 2004). Στη μετα-ανάλυση των μελετών παρατήρησης υπάρχει μια καλή, πιθανή πηγή ετερογένειας μεταξύ των μελετών, όπου χρησιμοποιώντας τα κατάλληλα στατιστικά μοντέλα είναι δυνατόν να ομαδοποιηθούν ετερογενείς μελέτες (Sutton & Abrams, 2000).

Η ανάλυση της ετερογένειας είναι χρήσιμο εργαλείο για τις μελέτες παρατήρησης, δεδομένου ότι μπορεί να διαπιστωθεί αν τα αποτελέσματα από μία μελέτη εξαρτώνται από τον πληθυσμό, από το επίπεδο της έκθεσης, από τον ορισμό

του νοσήματος ή της ποιότητας των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν. Η ετερογένεια μπορεί να είναι περισσότερο ακραία στις μελέτες παρατήρησης συγκριτικά με τις κλινικές μελέτες (Sutton & Abrams, 2000).

Η ετερογένεια προκύπτει είτε από τις συστηματικές διαφορές μεταξύ των μελετών είτε από τις τυχαίες διαφορές μεταξύ της επίδρασης του μεγέθους του δείγματος είτε και από τις δύο περιπτώσεις. Κατά τη μετα-ανάλυση μελετών κοορτής προκαλείται η ενσωμάτωση διαφορετικών σχεδιασμών και επιπέδων στην ποιότητα. Αν η ετερογένεια οφείλεται σε τυχαίες διαφορές δύναται να διαμορφωθεί. Ακόμη και η ετερογένεια που παρουσιάζεται στα χαρακτηριστικά της μελέτης και των αποτελεσμάτων μπορεί να αναλυθεί.

Στο **Διάγραμμα 5.5**, φαίνεται να υπάρχει μη στατιστικά σημαντική ετερογένεια ($I^2 = 34.0\%$, $p = 0.208$), η οποία θα διερευνηθεί, μολονότι στις περιπτώσεις στατιστικής επεξεργασίας λιγότερων των 10 μελετών δεν υπάρχει ακριβές νόημα στα συμπεράσματα. Λαμβάνεται υπόψη ότι λόγω μικρού αριθμού μελετών για την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στα καρδιαγγειακά νοσήματα εφαρμόστηκε μόνο meta-regression analysis. Προκειμένου να διαμορφωθεί μια ολοκληρωμένη άποψη για την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα συμπεριλήφθηκε ο μέγιστος αριθμός μελετών, εισάγοντας την επίπτωση νοσηρότητας μαζί με την επίπτωση θνησιμότητας για τα αποτελέσματα των μελετών που αφορούσαν τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Κατά τη εξαγωγή των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι ορισμένες μελέτες είχαν παραπάνω από ένα αποτέλεσμα και κατ' επέκταση για τη δημιουργία του παραπάνω διαγράμματος χρειαζόταν η επιλογή ενός αποτελέσματος για κάθε μελέτη. Επομένως, τα 4 αποτελέσματα που συμπεριλήφθηκαν κρίθηκαν από τον μέγιστο αριθμό ανά αποτέλεσμα καθώς και από το αν εξέταζαν επίπτωση νοσηρότητας, θνησιμότητας ή και τα δύο μαζί.

Συνοπτικά, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5.5.2**, οι πηγές ετερογένειας που ελέγχθηκαν, χωρίς να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

Πίνακας 5.5.2. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων από την ανίχνευση ετερογένειας στις ακόλουθες πηγές με meta-regression analysis.

Μελέτες	1. Τοποθεσία (p = 0.305) 2. Χρόνος παρακολούθησης (p = 0.079)	3. Αριθμός συμμετεχόντων (p = 0.348) 4. Ηλικία συμμετεχόντων (p = 0.109) 5. Επιπολασμός ενεργών καπνιστών (p = 0.770)	6. Σκορ Μεσογειακής διατροφής (p = 0.827) 7. Τρόπος διαπίστωσης αποτελέσματος (p = 0.692)	8. Αριθμός περιστατικών (p = 0.290) 9. Αριθμός ανθρωποετών (p = 0.434)
Gonzalez et al., 2011	1. Ισπανία 2. 4.9 έτη	3. 13609 4. 38 5. Υψηλός	6. 4.5 7. Ιατρική γνωμάτευση	8. 168 9. 66576
Hoevenaar-Blom et al., 2013	1. Ολλανδία 2. 12 έτη	3. 6774 4. 45 5. Υψηλός	6. 5 7. Ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων	8. 244 9. 81288
Knoops et al., 2004	1. Ευρώπη 2. 10 έτη	3. 2339 4. 74 5. Χαμηλός	6. 4 7. Ιατρική γνωμάτευση	8. 493 9. 23390
Mitrou et al., 2007	1. Η.Π.Α. 2. 10 έτη	3. 380296 4. 62 5. Χαμηλός	6. 3 7. Ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων	8. 3451 9. 3802960

Η μελέτη Gonzalez et al., 2011 πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό Μεσογειακής χώρας, η μελέτη Knoops et al., 2004 μελέτησε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς, ενώ οι μελέτες Hoevenaar-Blom et al., 2013 και Mitrou et al., 2007 έγιναν σε μη Μεσογειακές χώρες, χωρίς να βρεθεί στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των Μεσογειακών και των μη Μεσογειακών χωρών (p = 0.305).

Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των συμμετεχόντων στις μελέτες κυμάνθηκε από 4.9 έως 12 έτη. Αναλυτικότερα, η μελέτη Gonzalez et al., 2011 είχε διάρκεια παρακολούθησης 4.9 έτη, ενώ οι μελέτες Hoevenaar-Blom et al., 2013, Knoops et al., 2004 και Mitrou et al., 2007 είχαν μέσο χρόνο παρακολούθησης 12, 10, 10, αντίστοιχα. Ωστόσο, δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις μελέτες με υψηλή διάρκεια παρακολούθησης σε σχέση με τις μελέτες με χαμηλότερη διάρκεια παρακολούθησης των συμμετεχόντων (p = 0.079).

Δύο μελέτες (Hoevenaar-Blom et al., 2013 και Knoops et al., 2004) είχαν το μικρότερο αριθμό συμμετεχόντων (6774 και 2339, αντίστοιχα), σε σχέση με τις υπόλοιπες μελέτες που διέθεταν μεγαλύτερο αριθμό ατόμων (Gonzalez et al., 2011 – 13609 άτομα, Mitrou et al., 2007 – 380296 άτομα). Παρόλα αυτά, δεν διαπιστώθηκε

στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μελετών με μικρότερο και με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων ($p = 0.348$).

Το ηλικιακό εύρος που μελετήθηκε ήταν 20-90, όμως η μέση ηλικία εμφάνισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων ήταν περίπου στα 55 έτη. Ωστόσο, μικρές διακυμάνσεις της ηλικίας που παρατηρήθηκαν μεταξύ των μελετών (Gonzalez et al., 2011 – 38 έτη, Hoevenaar-Blom et al., 2013 – 45 έτη, Knoops et al., 2004 – 74 έτη, Mitrou et al., 2007 – 62 έτη) δεν φανέρωσαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.109$).

Εκτός των μελετών Knoops et al., 2004 και Mitrou et al., 2007, που ανιχνεύτηκε χαμηλός επιπολασμός ατόμων που ήταν εν ενεργεία καπνιστές, οι υπόλοιπες μελέτες είχαν υψηλό επιπολασμό ενεργών καπνιστών (Gonzalez et al., 2011, Hoevenaar-Blom et al., 2013). Ο υψηλός ή χαμηλός επιπολασμός των ενεργών καπνιστών δεν φάνηκε να έχει στατιστικά σημαντική ισχύ στην ετερογένεια ($p = 0.770$).

Η μέθοδος προσδιορισμού της διατροφικής πρόσληψης στους υπό μελέτη πληθυσμούς σε όλες τις μελέτες (Gonzalez et al., 2011, Hoevenaar-Blom et al., 2013, Mitrou et al., 2007) έγινε με το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, πλην της μελέτης Knoops et al., 2004, όπου η Μεσογειακή διατροφή εκτιμήθηκε βάσει του διατροφικού ιστορικού. Επομένως, δεν μπορεί να μελετηθεί ως προς την ετερογένεια, καθώς δεν έχει νόημα το αποτέλεσμα που θα δοθεί.

Όπως έχει οριστεί στο μεθοδολογικό μέρος, οι μελέτες συμφωνούν ως προς την εκτίμηση του σκορ τήρησης της Μεσογειακής διατροφής με την κλίμακα της ερευνήτριας Τριχοπούλου (Trichopoulou et al., 2003), μετρώντας την υιοθέτηση από 0 έως 9. Ωστόσο, μόνο μία μελέτη (Buckland et al., 2009) παρότι χρησιμοποίησε τον ανωτέρω ορισμό για τη μέτρηση του σκορ, άλλαξε την κλίμακα σε 0-18, ενώ οι υπόλοιπες μελέτες χρησιμοποίησαν την κλίμακα 0-9. Επομένως, δεν μπορεί να μελετηθεί ως προς την ετερογένεια, καθώς δεν έχει νόημα το αποτέλεσμα που θα δοθεί. Ωστόσο, η διερεύνηση του σκορ Μεσογειακής διατροφής μελετήθηκε ως πηγή ετερογένειας, χωρίς να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.827$) μεταξύ των μελετών (Gonzalez et al., 2011 – 4.5, Hoevenaar-Blom et al., 2013 – 5, Knoops et al., 2004 – 4, Mitrou et al., 2007 – 3).

Η διαπίστωση του αποτελέσματος στις μελέτες έγινε με ιατρική γνωμάτευση (Gonzalez et al., 2011, Knoops et al., 2004), εκτός των μελετών Hoevenaar-Blom et al., 2013 και Mitrou et al., 2007 που εφαρμόστηκε πιστοποίηση των κλινικών

συμβαμάτων μέσω αρχείων ηλεκτρονικών βάσεων. Η διαφορετική διαπίστωση των αποτελεσμάτων δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0.692$).

Ο αριθμός των περιστατικών που καταγράφηκαν σε κάθε μελέτη καθώς και ο αριθμός των ανθρωπο-χρόνων κάθε μελέτης (Gonzalez et al., 2011 – 168/66576, Hoevenaar-Blom et al., 2013 – 244/81288, Knoppers et al., 2004 – 493/23390, Mitrou et al., 2007 – 3451/3802960) εξετάστηκαν ως πηγές ετερογένειας χωρίς να βρεθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p = 0.290$ και $p = 0.434$, αντίστοιχα).

Συμπερασματικά, δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια στις πηγές που προαναφέρθηκαν.

5.5.3. Μεροληψία δημοσίευσης

Η επιστημονική κοινότητα δίνει ιδιαίτερη προσοχή και μεγάλη σημασία στη μεροληψία δημοσίευσης, εξαιτίας του αυξημένου αριθμού μετα-αναλύσεων που πραγματοποιούνται κάθε χρόνο. Η μεροληψία δημοσίευσης οφείλεται σε πολλούς παράγοντες και ξεκινά από την ανεπιθύμητη θέση των μελετητών να μην παρουσιάσουν τα στοιχεία που έχουν καταγράψει, τα οποία θα περίμεναν οι υπόλοιποι ερευνητές για να ενημερωθούν. Οι μελέτες που δεν βρίσκουν συσχετίσεις, ενδεχομένως να χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να δημοσιευθούν ή τα αποτελέσματα να μην είναι σύμφωνα με το επιθυμητό αποτέλεσμα, αδυνατώντας ακόμα και να αναφερθούν (Rothman & Greenland, 1998). Για τους ανωτέρω λόγους, έχει προταθεί η χρήση οπτικών μεθόδων για τη μελέτη βάσει δημοσίευσης. Ωστόσο, ενδέχεται οι οπτικές μέθοδοι να είναι υποκειμενικές, οπότε τα αποτελέσματα μπορούν να συζητηθούν και να εκτιμηθούν βάσει στατιστικών μεθόδων. Βέβαια, ο καλύτερος τρόπος αποφυγής της μεροληψίας δημοσίευσης είναι η διενέργεια εκτενούς και εξαντλητικής αναζήτησης της βιβλιογραφίας. Παρόλα αυτά, αν οι οπτικές και οι στατιστικές μέθοδοι παρουσιάζουν ενδείξεις μεροληψίας δημοσίευσης, τότε μπορούν να ληφθούν υπόψη αρκετές προσεγγίσεις για την αντιμετώπισή τους.

Η διεξαγωγή μιας μετα-ανάλυσης υποθέτει εκ των προτέρων ότι οι μελέτες που επιλέγονται για τη στατιστική επεξεργασία είναι αντιπροσωπευτικές αναφορικά με τον πραγματικό πληθυσμό. Η ανάλυση, όμως, της υπάρχουσας ετερογένειας δεν είναι δυνατόν να είναι κατάλληλη, αν δεν ερευνηθεί πρωτίστως η μεροληψία δημοσίευσης (Rothstein et al., 1996).

Το διάγραμμα χοάνης ή Funnel Plot προϋποθέτει ότι πρέπει να έχουμε εκτιμήσεις με μεγαλύτερη ακρίβεια και μικρότερη διακύμανση από ότι θα συνέβαινε στις εκτιμήσεις από μελέτες με λιγότερες παρατηρήσεις. Ένα συμμετρικό διάγραμμα χοάνης στις επιλεγμένες μελέτες δεν δείχνει να υπάρχει μεροληψία δημοσίευσης. Αντίθετα, υπάρχουν ενδείξεις μεροληψίας δημοσίευσης όταν η ανάλυση περιλαμβάνει μικρές μελέτες με μικρού βαθμού αποτελέσματα, οι οποίες λείπουν από τις χαμηλότερες γωνίες του διαγράμματος χοάνης, είτε από τη δεξιά είτε από την αριστερή πλευρά (Christensen, 2003).

Το διάγραμμα χοάνης προκύπτει από την αναπαράσταση των εκτιμώμενων αποτελεσμάτων του θεραπευτικού μέσου και του μεγέθους της μελέτης. Μη συμμετρικά διαγράμματα χοάνης προκύπτουν όταν οι μελέτες που περιλαμβάνονται στην ανάλυση δεν έχουν δημοσιευθεί (Rothstein et al., 1996). Αν το διάγραμμα χοάνης σχηματίζει κοιλότητες, τότε υπάρχει μεροληψία στην αναφορά μελετών που παρουσιάζουν διαφορές.

Η χρήση των διαγραμμάτων χοάνης μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Κατά τη δημιουργία ενός διαγράμματος χοάνης έχει καθοριστικό ρόλο η επιλογή των αξόνων. Έχει διαπιστωθεί ότι ο τρόπος κατασκευής του διαγράμματος χοάνης μπορεί να επηρεάσει το σχήμα της γραφικής παράστασης. Οι ερευνητές Tang και Liu (Tang & Liu, 2000) δοκίμασαν δύο μετρήσεις για την ακρίβεια και δύο μετρήσεις για το αποτέλεσμα, βρίσκοντας ότι οι διαφορετικοί ορισμοί της ακρίβειας προκάλεσαν την τροποποίηση του ορισμού για τη μεροληψία επιλογής (Tang & Liu, 2000).

Σύμφωνα με τους ερευνητές Sterne και Egger στον κάθετο άξονα πρέπει να τοποθετείται το τυπικό σφάλμα (Sterne & Egger, 2001), επειδή στις μικρές μελέτες δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην ύπαρξη μεροληψίας που είναι πιθανότερο να βρεθεί. Όσον αφορά στην επιλογή ανάμεσα στους λογάριθμους του λόγου πιθανοτήτων και του σχετικού κινδύνου για τον οριζόντιο άξονα συστήνεται η χρήση του λογαρίθμου του λόγου πιθανοτήτων, καθώς το διάγραμμα χοάνης έχει το ίδιο σχήμα είτε το αποτέλεσμα περιλαμβάνει την εμφάνιση ή τη μη εμφάνιση της νόσου.

Το **Γράφημα 5.5.3** απεικονίζει τη μεροληψία δημοσίευσης στις μελέτες που συσχέτισαν τη Μεσογειακή διατροφή με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα επίπτωσης στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Εν γένει, οι έρευνες φαίνεται ότι έχουν μικρή ακρίβεια λόγω των σχετικά μεγάλων διαστημάτων εμπιστοσύνης, γεγονός που οδηγεί στην απεικόνιση των σημείων των μελετών εντός και στο μέσον του

διαγράμματος χοάνης. Τα σημεία εκτίμησης του συγκεντρωτικού σχετικού κινδύνου φαίνεται να είναι αρκετά διασκορπισμένα στην περιοχή του γραφήματος, υποδεικνύοντας μελέτες με αρκετά μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων και περιστατικών που επηρεάζονται κατά βάση από την τύχη. Ως εκ τούτου, οι έρευνες αυτές βρίσκονται πιο κοντά στο συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο, σχηματίζοντας ένα τριγωνικό σχήμα ή μια αντεστραμμένη χοάνη, ανάλογα τον τρόπο απεικόνισης και ορισμού των αξόνων. Ωστόσο, τα σημεία των μελετών δεν βρίσκονται ούτε στην κορυφή του διαγράμματος, εξασφαλίζοντας την ανυπαρξία μεροληψίας δημοσίευσης, αλλά ούτε και στη βάση επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη πιθανής μεροληψίας δημοσίευσης. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, στον κάθετο άξονα είναι το μέτρο της ακρίβειας για την εκτίμηση των επιδράσεων του αποτελέσματος. Χρησιμοποιήθηκε το τυπικό σφάλμα του beta, όπου beta είναι ο λογάριθμος του σχετικού κινδύνου των αποτελεσμάτων σε κάθε μελέτη. Στον κάθετο άξονα εκτός από τον λογάριθμο του τυπικού σφάλματος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε το βάρος της μελέτης είτε το μέγεθος δείγματος. Στο οριζόντιο άξονα τοποθετείται η επίδραση των αποτελεσμάτων, δηλαδή ο σχετικός κίνδυνος, σε κλίμακα λογαρίθμου, έτσι ώστε η απόσταση από το 0.1 έως το 1 να είναι ίση με την απόσταση από το 1 έως το 10. Πάνω στο γράφημα παρατηρούνται τα σημεία εκτίμησης που σχεδιάστηκαν για τον έλεγχο της μεροληψίας δημοσίευσης των 9 προοπτικών μελετών. Η κάθετη γραμμή που προστίθεται στο γράφημα δείχνει το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης όταν υπάρχουν ψευδή στοιχεία.

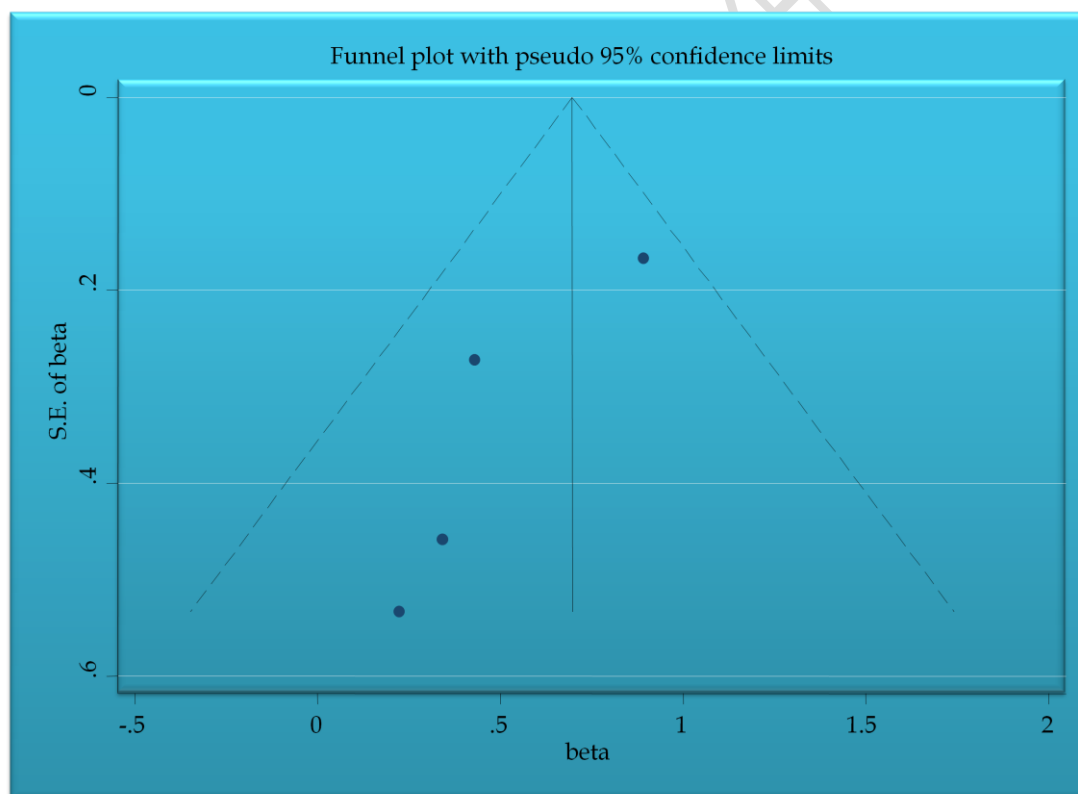
Για τη στατιστική εκτίμηση των μη συμμετρικών διαγραμμάτων χοάνης χρησιμοποιούνται οι δύο επόμενες προσεγγίσεις, η μέθοδος Begg και η δοκιμή Egger. Η ισχύς των δοκιμών είναι χαμηλή όταν υπάρχουν 10 ή λιγότερες μελέτες ή όταν δεν υπάρχει μεροληψία (Sutton & Abrams, 2000).

Για τον έλεγχο του μεγέθους επίδρασης και την ανεξαρτησία της διακύμανσης χρησιμοποιείται η δοκιμή Begg and Mazumdar (μέθοδος συσχέτισης βαθμίδων, Rank Correlation Method), ώστε να βρεθεί αν η ασυμμετρία του διαγράμματος χοάνης οφείλεται στη μεροληψία δημοσίευσης. Παρόμοια με τις υπόλοιπες δοκιμές συσχέτισης, όταν το τ δεν είναι μηδενικό δηλώνει τη συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους επίδρασης και της ακρίβειας. Οι θετικές τιμές στο τ δείχνουν μεγάλες επιδράσεις που συνδέονται με χαμηλότερες τιμές ακρίβειας. Οι αρνητικές τιμές στο τ σημαίνουν μεγαλύτερες επιδράσεις που αντιπροσωπεύονται από υψηλές τιμές ακρίβειας (Rothstein et al., 1996). Ωστόσο, η δοκιμή αυτή έχει χαμηλή ισχύ και ενδέχεται να

μην δείξει συσχέτιση, το οποίο δε σημαίνει απαραίτητως ότι δεν υπάρχει μεροληψία (Rothstein et al., 1996).

Η μέθοδος Egger της γραμμικής παλινδρόμησης (Linear Regression Method) υποστρέφει την τυπική, κανονική απόκλιση με την ακρίβεια. Εμφανίζει, σε σχέση με τη μέθοδο Begg, υψηλή ισχύ όταν δεν υπάρχει μεροληψία ή σε μικρό αριθμό μελετών. Η μέθοδος Egger χρειάζεται ένα σημαντικό αριθμό μελετών και για να είναι σημαντική προϋποθέτει την ύπαρξη περισσότερων από 10 μελετών (Rothstein et al., 1996).

Τόσο η μέθοδος Begg ($p = 0.734$) όσο και η δοκιμή Egger ($p = 0.101$) δεν ήταν στατιστικά σημαντικές για τη μεροληψία δημοσίευσης στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα επίπτωσης στα καρδιαγγειακά νοσήματα.

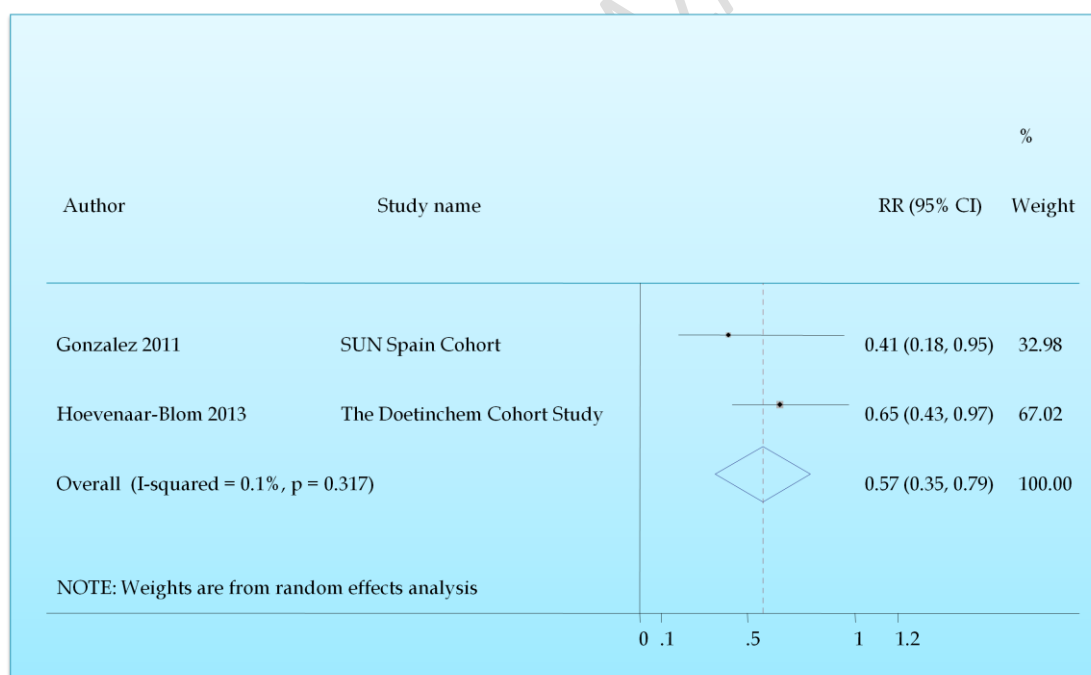


Γράφημα 5.5.3. Funnel plot του μεγέθους επίδρασης κάθε μελέτης σε σχέση με το τυπικό σφάλμα. Η διερεύνηση πιθανής μεροληψίας δημοσίευσης δεν ήταν στατιστικά σημαντική για τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

5.5.4. Ανάλυση ευαισθησίας: Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα - Επίπτωση νοσηρότητας

Σημειώνεται, ότι λόγω μικρού αριθμού μελετών για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, δεν κατέστη δυνατή η ανίχνευση ετερογένειας μέσω meta-regression analysis και stratified analysis. Ωστόσο, επιλέχθηκε η ανάλυση ευαισθησίας στην επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας ξεχωριστά, ώστε να ελεγχθεί αν και κατά πόσο η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να επιδρά προστατευτικά έναντι των καρδιαγγειακών παθήσεων σε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς.

Στη στατιστική επεξεργασία των 2 προοπτικών μελετών που διερεύνησαν τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε 20383 υγιείς συμμετέχοντες μέσης ηλικίας 41.5 ετών, φάνηκε ότι ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος παρέμενε χαμηλός στην υιοθέτηση ενός Μεσογειακού τρόπου ζωής και διατροφής (RR = 0.57, 95% CI, 0.35-0.79) (Γράφημα 5.5.4.).



5.5.4. Forest plot της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση νοσηρότητας στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Το κέντρο κάθε τετραγώνου υποδηλώνει το σχετικό κίνδυνο της μελέτης, τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) και το βάρος της κάθε μελέτης στη στατιστική επεξεργασία. Η περιοχή του τετραγώνου είναι ανάλογη ως προς την ποσότητα των πληροφοριών που δίνονται από τη μελέτη. Το διαμάντι δείχνει τις συγκεντρωτικές εκτιμήσεις (pooled estimate).

Ωστόσο, τα συμβάματα καρδιαγγειακών παθήσεων που καταγράφηκαν σε μέσο χρόνο παρακολούθησης (8.5 έτη) ανήλθαν σε 412 σε 147864 ανθρωπο-έτη συνολικά (κατά μέσο όρο 73932 ανθρωπο-έτη). Οι πληθυσμοί που μελετήθηκαν ήταν Μεσογειακοί και μη Μεσογειακοί, οι οποίοι φάνηκε να τηρούν σε μέτριο βαθμό τη Μεσογειακή διατροφή (σکور περίπου 4.8) και συμφωνώντας στην παρουσία υψηλού επιπολασμού ενεργών καπνιστών.

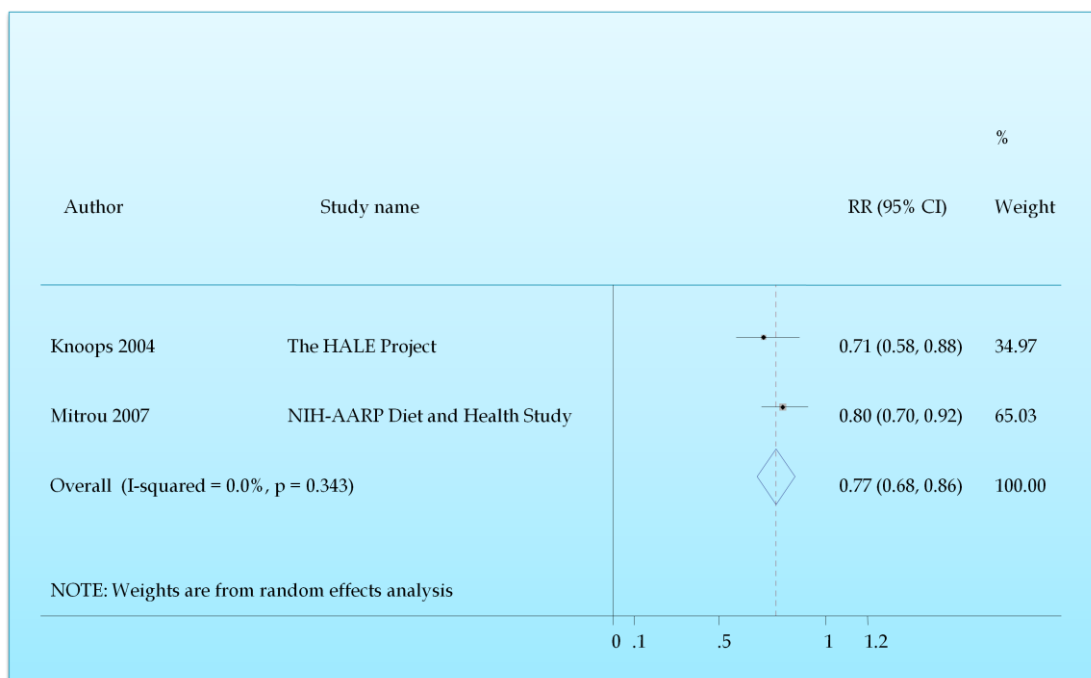
5.5.5. Ετερογένεια

Με βάση το **Γράφημα 5.5.4**, οι μελέτες παρουσίασαν χαμηλή ετερογένεια σε ποσοστό 0.1% με p value ίσο με 0.317 ($I^2 = 0.1\%$, $p = 0.317$), χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, εφαρμόστηκε fixed effects meta-analysis (RR = 0.57, 95% CI, 0.35-0.79), όπου διαπιστώθηκε ότι ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος ήταν ίδιος με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο της random effects meta-analysis (RR = 0.57, 95% CI, 0.35-0.79). Επομένως, η πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων φαίνεται να συσχετίζεται άμεσα και θετικά με την τήρηση του Μεσογειακού προτύπου διατροφής. Ομοίως με τη random effects meta-analysis, η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ανέρχεται σε 0.1% με p value ίσο με 0.317 ($I^2 = 0.1\%$, $p = 0.317$), χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική.

5.5.6. Ανάλυση ευαισθησίας: Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα - Επίπτωση θνησιμότητας

Σημειώνεται, ότι λόγω μικρού αριθμού μελετών για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, δεν κατέστη δυνατή η ανίχνευση ετερογένειας μέσω meta-regression analysis και stratified analysis. Ωστόσο, επιλέχθηκε η ανάλυση ευαισθησίας στην επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας ξεχωριστά, ώστε να ελεγχθεί αν και κατά πόσο η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να επιδρά προστατευτικά έναντι των καρδιαγγειακών παθήσεων σε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς.

Οι 2 προοπτικές μελέτες που εξέτασαν την επίπτωση θνησιμότητας στα καρδιαγγειακά νοσήματα φάνηκε να συσχέτισαν θετικά την ευεργετική δράση της Μεσογειακής διατροφής με την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς (RR = 0.77, 95% CI, 0.68-0.86) (**Γράφημα 5.5.6**).



5.5.6. Forest plot της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση θνησιμότητας στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Το κέντρο κάθε τετραγώνου υποδηλώνει το σχετικό κίνδυνο της μελέτης, τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) και το βάρος της κάθε μελέτης στη στατιστική επεξεργασία. Η περιοχή του τετραγώνου είναι ανάλογη ως προς την ποσότητα των πληροφοριών που δίνονται από τη μελέτη. Το διαμάντι δείχνει τις συγκεντρωτικές εκτιμήσεις (pooled estimate).

Οι μελέτες συμπεριέλαβαν 382635 συμμετέχοντες μέσης ηλικίας 68 ετών και με συνολικό αριθμό περιστατικών επίπτωσης θνησιμότητας από τα καρδιαγγειακά νοσήματα ίσο με 3944. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 10 έτη, σε συνολικά 3826350 ανθρωπο-έτη (κατά μέσο όρο 1913175 ανθρωπο-έτη). Οι πληθυσμοί που μελετήθηκαν ήταν Μεσογειακοί και μη Μεσογειακοί, τηρώντας σε χαμηλό βαθμό τη Μεσογειακή διατροφή (σκορ περίπου 3.5) και συμφωνώντας στην παρουσία χαμηλού επιπολασμού ενεργών καπνιστών.

5.5.7. Ετερογένεια

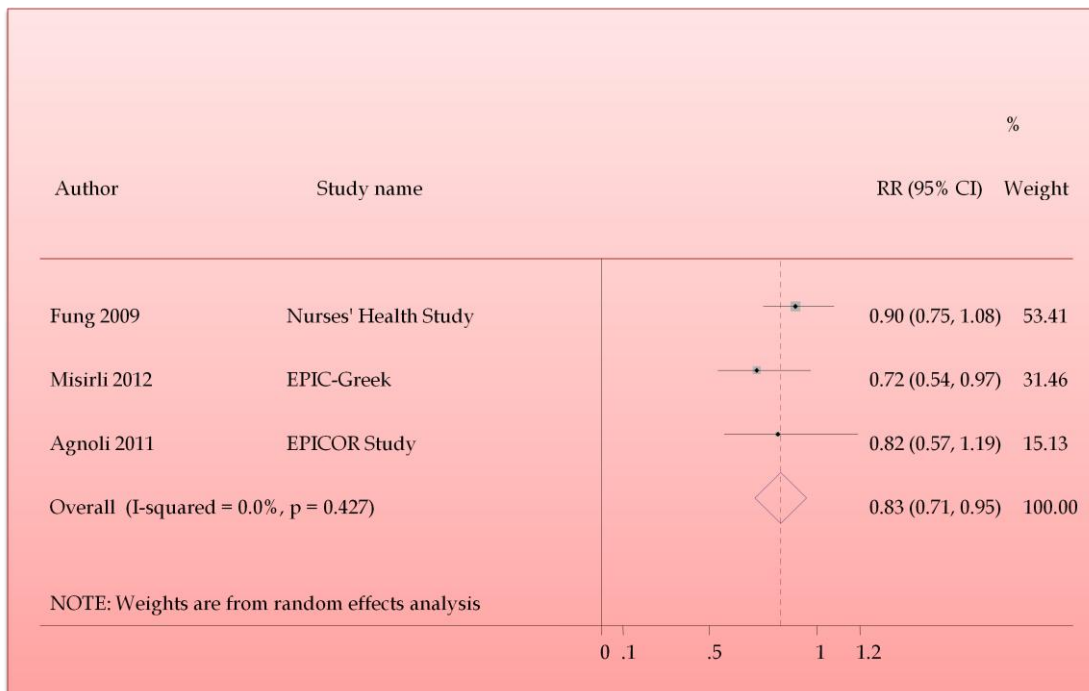
Σύμφωνα με το **Γράφημα 5.5.6**, η ετερογένεια μεταξύ των μελετών ήταν μηδενική με p value ίσο με 0.343 ($I^2 = 0.0\%$, $p = 0.343$), χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, εφαρμόστηκε fixed effects meta-analysis (RR = 0.77, 95% CI, 0.68-0.86), όπου διαπιστώθηκε ότι ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος ήταν ίδιος με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο της random effects meta-analysis (RR = 0.77, 95% CI, 0.68-0.86). Συνεπώς, η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να δρα προστατευτικά στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ομοίως με τη random effects meta-analysis, δεν υπήρχε ετερογένεια μεταξύ των μελετών με p value ίσο με 0.343 ($I^2 = 0.0\%$, $p = 0.343$), χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική.

5.6. Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα εγκεφαλικά επεισόδια – Επίπτωση νοσηρότητας

Σημειώνεται, ωστόσο, ότι λόγω μικρού αριθμού μελετών για τα εγκεφαλικά επεισόδια, δεν κατέστη δυνατή η ανίχνευση ετερογένειας μέσω meta-regression analysis και stratified analysis. Ωστόσο, με την ανάλυση ευαισθησίας στην επίπτωση νοσηρότητας γίνεται προσπάθεια ώστε να ελεγχθεί αν και κατά πόσο η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να έχει προστατευτική δράση κατά των εγκεφαλικών επεισοδίων σε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς.

Κατά τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση, 3 προοπτικές μελέτες εξέτασαν την επίπτωση νοσηρότητας στα εγκεφαλικά επεισόδια. Ο συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων στις μελέτες αυτές ανήλθε σε 140804 υγιή άτομα, με μέσο όρο ηλικίας τα 48.8 έτη, στους οποίους εμφανίστηκαν συνολικά 4923 περιστατικά εγκεφαλικών επεισοδίων. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 12.8 έτη, σε συνολικά 828508.8 ανθρωπο-έτη (κατά μέσο όρο 276168.6 ανθρωπο-έτη). Μελετήθηκαν Μεσογειακοί και μη Μεσογειακοί πληθυσμοί, οι οποίοι φάνηκε να τηρούν σε μέτριο βαθμό τη Μεσογειακή διατροφή (σکور περίπου 4.5), παρουσιάζοντας υψηλό επιπολασμό ενεργών καπνιστών.

Ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος της επίπτωσης νοσηρότητας των εγκεφαλικών επεισοδίων έδειξε ότι η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να συμβάλλει θετικά στην πρόληψή τους σε Μεσογειακούς και μη Μεσογειακούς πληθυσμούς (RR = 0.83, 95% CI, 0.71-0.95) (**Γράφημα 5.6**).



5.6. Forest plot της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση νοσηρότητας των εγκεφαλικών επεισοδίων. Το κέντρο κάθε τετραγώνου υποδηλώνει το σχετικό κίνδυνο της μελέτης, τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CI) και το βάρος της κάθε μελέτης στη στατιστική επεξεργασία. Η περιοχή του τετραγώνου είναι ανάλογη ως προς την ποσότητα των πληροφοριών που δίνονται από τη μελέτη. Το διαμάντι δείχνει τις συγκεντρωτικές εκτιμήσεις (pooled estimate).

5.6.1. Ετερογένεια

Σύμφωνα με το **Γράφημα 5.6.** δεν υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών και το p value ισούται με 0.427 ($I^2 = 0.0\%$, $p = 0.427$), χωρίς να εμφανίζεται στατιστική σημαντικότητα. Επιπλέον, εφαρμόστηκε fixed effects meta-analysis (RR = 0.83, 95% CI, 0.71-0.95), όπου διαπιστώθηκε ότι ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος ήταν ίδιος με το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο της random effects meta-analysis (RR = 0.83, 95% CI, 0.71-0.95). Κατ' επέκταση, η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να δρα προστατευτικά έναντι των εγκεφαλικών επεισοδίων. Ομοίως με τη random effects meta-analysis, δεν υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών και το p value ισούται με 0.427 ($I^2 = 0.0\%$, $p = 0.427$), χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική.

5.6.2. Μεροληψία δημοσίευσης

Η επιστημονική κοινότητα δίνει ιδιαίτερη προσοχή και μεγάλη σημασία στη μεροληψία δημοσίευσης, εξαιτίας του αυξημένου αριθμού μετα-αναλύσεων που πραγματοποιούνται κάθε χρόνο. Η μεροληψία δημοσίευσης οφείλεται σε πολλούς παράγοντες και ξεκινά από την ανεπιθύμητη θέση των μελετητών να μην παρουσιάσουν τα στοιχεία που έχουν καταγράψει, τα οποία θα περίμεναν οι υπόλοιποι ερευνητές για να ενημερωθούν. Οι μελέτες που δεν βρίσκουν συσχετίσεις, ενδεχομένως να χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να δημοσιευθούν ή τα αποτελέσματα να μην είναι σύμφωνα με το επιθυμητό αποτέλεσμα, αδυνατώντας ακόμα και να αναφερθούν (Rothman & Greenland, 1998). Για τους ανωτέρω λόγους, έχει προταθεί η χρήση οπτικών μεθόδων για τη μελέτη βάσει δημοσίευσης. Ωστόσο, ενδέχεται οι οπτικές μέθοδοι να είναι υποκειμενικές, οπότε τα αποτελέσματα μπορούν να συζητηθούν και να εκτιμηθούν βάσει στατιστικών μεθόδων. Βέβαια, ο καλύτερος τρόπος αποφυγής της μεροληψίας δημοσίευσης είναι η διενέργεια εκτενούς και εξαντλητικής αναζήτησης της βιβλιογραφίας. Παρόλα αυτά, αν οι οπτικές και οι στατιστικές μέθοδοι παρουσιάζουν ενδείξεις μεροληψίας δημοσίευσης, τότε μπορούν να ληφθούν υπόψη αρκετές προσεγγίσεις για την αντιμετώπισή τους.

Η διεξαγωγή μιας μετα-ανάλυσης υποθέτει εκ των προτέρων ότι οι μελέτες που επιλέγονται για τη στατιστική επεξεργασία είναι αντιπροσωπευτικές αναφορικά με τον πραγματικό πληθυσμό. Η ανάλυση, όμως, της υπάρχουσας ετερογένειας δεν είναι δυνατόν να είναι κατάλληλη, αν δεν ερευνηθεί πρωτίστως η μεροληψία δημοσίευσης (Rothstein et al., 1996).

Το διάγραμμα χοάνης ή Funnel Plot προϋποθέτει ότι πρέπει να έχουμε εκτιμήσεις με μεγαλύτερη ακρίβεια και μικρότερη διακύμανση από ότι θα συνέβαινε στις εκτιμήσεις από μελέτες με λιγότερες παρατηρήσεις. Ένα συμμετρικό διάγραμμα χοάνης στις επιλεγμένες μελέτες δεν δείχνει να υπάρχει μεροληψία δημοσίευσης. Αντίθετα, υπάρχουν ενδείξεις μεροληψίας δημοσίευσης όταν η ανάλυση περιλαμβάνει μικρές μελέτες με μικρού βαθμού αποτελέσματα, οι οποίες λείπουν από τις χαμηλότερες γωνίες του διαγράμματος χοάνης, είτε από τη δεξιά είτε από την αριστερή πλευρά (Christensen, 2003).

Το διάγραμμα χοάνης προκύπτει από την αναπαράσταση των εκτιμώμενων αποτελεσμάτων του θεραπευτικού μέσου και του μεγέθους της μελέτης. Μη συμμετρικά διαγράμματα χοάνης προκύπτουν όταν οι μελέτες που περιλαμβάνονται

στην ανάλυση δεν έχουν δημοσιευθεί (Rothstein et al., 1996). Αν το διάγραμμα χοάνης σχηματίζει κοιλότητες, τότε υπάρχει μεροληψία στην αναφορά μελετών που παρουσιάζουν διαφορές.

Η χρήση των διαγραμμάτων χοάνης μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Κατά τη δημιουργία ενός διαγράμματος χοάνης έχει καθοριστικό ρόλο η επιλογή των αξόνων. Έχει διαπιστωθεί ότι ο τρόπος κατασκευής του διαγράμματος χοάνης μπορεί να επηρεάσει το σχήμα της γραφικής παράστασης. Οι ερευνητές Tang και Liu (Tang & Liu, 2000) δοκίμασαν δύο μετρήσεις για την ακρίβεια και δύο μετρήσεις για το αποτέλεσμα, βρίσκοντας ότι οι διαφορετικοί ορισμοί της ακρίβειας προκάλεσαν την τροποποίηση του ορισμού για τη μεροληψία επιλογής (Tang & Liu, 2000).

Σύμφωνα με τους ερευνητές Sterne και Egger στον κάθετο άξονα πρέπει να τοποθετείται το τυπικό σφάλμα (Sterne & Egger, 2001), επειδή στις μικρές μελέτες δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην ύπαρξη μεροληψίας που είναι πιθανότερο να βρεθεί. Όσον αφορά στην επιλογή ανάμεσα στους λογάριθμους του λόγου πιθανοτήτων και του σχετικού κινδύνου για τον οριζόντιο άξονα συστήνεται η χρήση του λογαρίθμου του λόγου πιθανοτήτων, καθώς το διάγραμμα χοάνης έχει το ίδιο σχήμα είτε το αποτέλεσμα περιλαμβάνει την εμφάνιση ή τη μη εμφάνιση της νόσου.

Το **Γράφημα 5.6.2.** απεικονίζει τη μεροληψία δημοσίευσης στις μελέτες που συσχέτισαν τη Μεσογειακή διατροφή με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα επίπτωσης στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Εν γένει, οι έρευνες φαίνεται ότι έχουν αρκετά μικρή ακρίβεια λόγω των σχετικά μεγάλων διαστημάτων εμπιστοσύνης, γεγονός που οδηγεί στην απεικόνιση των σημείων των μελετών εντός, στο μέσον και προς τη βάση του διαγράμματος χοάνης. Τα σημεία εκτίμησης του συγκεντρωτικού σχετικού κινδύνου φαίνεται να είναι αρκετά διασκορπισμένα στην περιοχή του γραφήματος, υποδεικνύοντας μελέτες με αρκετά μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων και περιστατικών που επηρεάζονται κατά βάση από την τύχη. Ως εκ τούτου, οι έρευνες αυτές βρίσκονται πιο κοντά στο συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο, σχηματίζοντας ένα τριγωνικό σχήμα ή μια αντεστραμμένη χοάνη, ανάλογα τον τρόπο απεικόνισης και ορισμού των αξόνων. Ωστόσο, τα σημεία των μελετών δεν βρίσκονται στην κορυφή ή στα ανώτερα στρώματα του διαγράμματος, εξασφαλίζοντας την ανυπαρξία μεροληψίας δημοσίευσης, αλλά στα κατώτερα μέρη και προς τη βάση επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη πιθανής μεροληψίας δημοσίευσης. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, στον κάθετο άξονα είναι το μέτρο της ακρίβειας για την εκτίμηση των

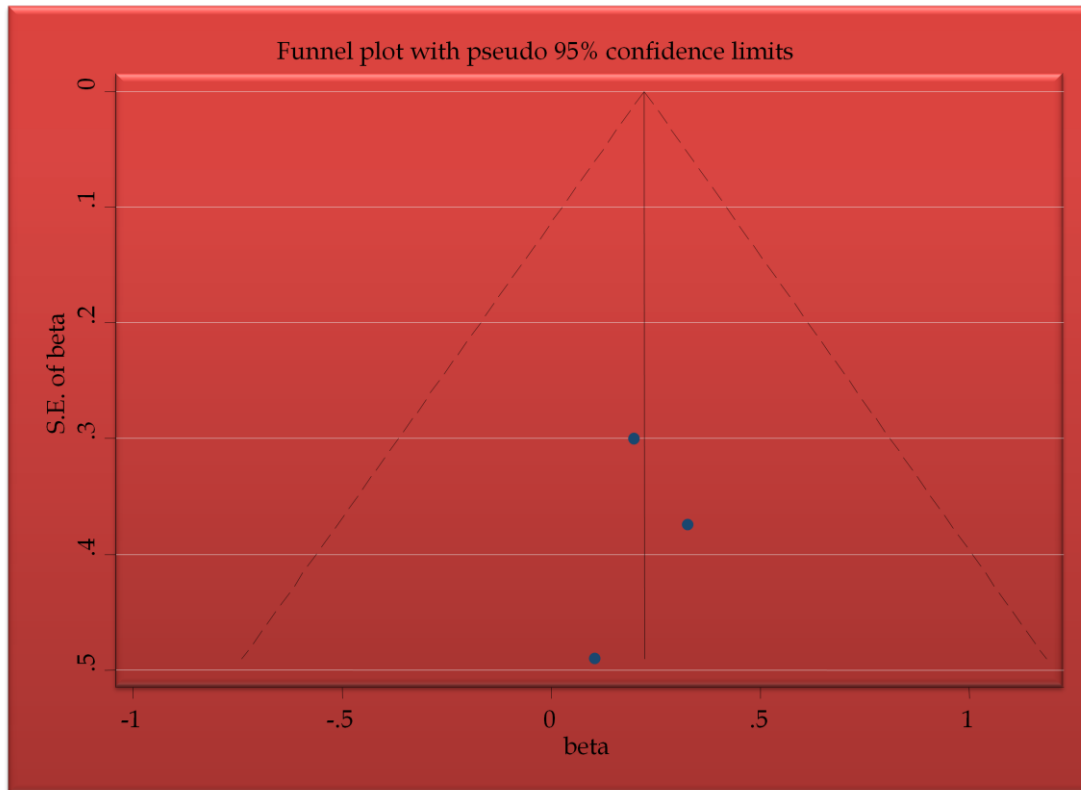
επιδράσεων του αποτελέσματος. Χρησιμοποιήθηκε το τυπικό σφάλμα του beta, όπου beta είναι ο λογάριθμος του σχετικού κινδύνου των αποτελεσμάτων σε κάθε μελέτη. Στον κάθετο άξονα εκτός από τον λογάριθμο του τυπικού σφάλματος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε το βάρος της μελέτης είτε το μέγεθος δείγματος. Στο οριζόντιο άξονα τοποθετείται η επίδραση των αποτελεσμάτων, δηλαδή ο σχετικός κίνδυνος, σε κλίμακα λογαρίθμου, έτσι ώστε η απόσταση από το 0.1 έως το 1 να είναι ίση με την απόσταση από το 1 έως το 10. Πάνω στο γράφημα παρατηρούνται τα σημεία εκτίμησης που σχεδιάστηκαν για τον έλεγχο της μεροληψίας δημοσίευσης των 9 προοπτικών μελετών. Η κάθετη γραμμή που προστίθεται στο γράφημα δείχνει το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης όταν υπάρχουν ψευδή στοιχεία.

Για τη στατιστική εκτίμηση των μη συμμετρικών διαγραμμάτων χοάνης χρησιμοποιούνται οι δύο επόμενες προσεγγίσεις, η μέθοδος Begg και η δοκιμή Egger. Η ισχύς των δοκιμών είναι χαμηλή όταν υπάρχουν 10 ή λιγότερες μελέτες ή όταν δεν υπάρχει μεροληψία (Sutton & Abrams, 2000).

Για τον έλεγχο του μεγέθους επίδρασης και την ανεξαρτησία της διακύμανσης χρησιμοποιείται η δοκιμή Begg and Mazumdar (μέθοδος συσχέτισης βαθμίδων, Rank Correlation Method), ώστε να βρεθεί αν η ασυμμετρία του διαγράμματος χοάνης οφείλεται στη μεροληψία δημοσίευσης. Παρόμοια με τις υπόλοιπες δοκιμές συσχέτισης, όταν το τ δεν είναι μηδενικό δηλώνει τη συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους επίδρασης και της ακρίβειας. Οι θετικές τιμές στο τ δείχνουν μεγάλες επιδράσεις που συνδέονται με χαμηλότερες τιμές ακρίβειας. Οι αρνητικές τιμές στο τ σημαίνουν μεγαλύτερες επιδράσεις που αντιπροσωπεύονται από υψηλές τιμές ακρίβειας (Rothstein et al., 1996). Ωστόσο, η δοκιμή αυτή έχει χαμηλή ισχύ και ενδέχεται να μην δείξει συσχέτιση, το οποίο δε σημαίνει απαραίτητως ότι δεν υπάρχει μεροληψία (Rothstein et al., 1996).

Η μέθοδος Egger της γραμμικής παλινδρόμησης (Linear Regression Method) υποστρέφει την τυπική, κανονική απόκλιση με την ακρίβεια. Εμφανίζει, σε σχέση με τη μέθοδο Begg, υψηλή ισχύ όταν δεν υπάρχει μεροληψία ή σε μικρό αριθμό μελετών. Η μέθοδος Egger χρειάζεται ένα σημαντικό αριθμό μελετών και για να είναι σημαντική προϋποθέτει την ύπαρξη περισσότερων από 10 μελετών (Rothstein et al., 1996).

Τόσο η μέθοδος Begg ($p = 1.000$) όσο και η δοκιμή Egger ($p = 0.814$) δεν ήταν στατιστικά σημαντικές για τη μεροληψία δημοσίευσης στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα επίπτωσης στα καρδιαγγειακά νοσήματα.



Γράφημα 5.6.2. Funnel plot του μεγέθους επίδρασης κάθε μελέτης σε σχέση με το τυπικό σφάλμα. Η διερεύνηση πιθανής μεροληψίας δημοσίευσης δεν ήταν στατιστικά σημαντική για τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα επίπτωσης των εγκεφαλικών επεισοδίων.

6ο Κεφάλαιο

5.1. Συμπεράσματα

Ο αρχικός λόγος της μελέτης της Μεσογειακής διατροφής ήταν οι επιστημονικές παρατηρήσεις κατά τις δεκαετίες του 1950 και 1960 σχετικά με τη σημαντικά χαμηλή επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας των καρδιαγγειακών παθήσεων στις Μεσογειακές περιοχές της Ευρώπης και ιδιαίτερα στις καλλιεργήσιμες περιοχές με ελαιόδεντρα σε σχέση με τη Βόρεια Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Από εκείνη την εποχή η Μεσογειακή διατροφή έχει αποδείξει κατ' επανάληψη την ικανότητά της να μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων, που αποτελούν την πρώτη και κυριότερη αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως.

Εν συντομία, το 34% των θανάτων οφείλεται στις καρδιαγγειακές παθήσεις, εκ των οποίων το 1/3 αυτών συμβαίνουν πριν την ηλικία των 75 ετών (AHA, 2011, NCHS, 2011), σχεδόν ο μισός πληθυσμός που εμφανίζει καρδιαγγειακά νοσήματα έχει ηλικία κάτω από 60 έτη (AHA, 2011), ενώ οι γυναίκες έχουν 500% μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από τα καρδιαγγειακά νοσήματα παρά από τον καρκίνο του μαστού (NCHS, 2011).

Παρόλο που τα καρδιαγγειακά νοσήματα εμφανίζονται σε υψηλά ποσοστά στον ανεπτυγμένο κόσμο, υπάρχουν αδιαμφισβήτητα ερευνητικά δεδομένα ότι μπορούν να προληφθούν. Για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων ευθύνονται οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου κατά 85%, εκ των οποίων η διατροφή, οι γενικότερες επιλογές στον τρόπο ζωής και η φυσική δραστηριότητα είναι οι πιο σημαντικές συνιστώσες (Greenland et al., 2003, Khot et al., 2003, Daviglius et al., 2006, Willet, 2006). Η Μεσογειακή διατροφή έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων και στη μείωση της θνησιμότητας από τις καρδιαγγειακές παθήσεις (Estruch & Arós, 2013).

Λαμβάνοντας υπόψη το ρόλο της διατροφής, δεδομένου ότι αποτελεί έναν από τους κυριότερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, τα αποτελέσματα της παρούσας μετα-ανάλυσης συμφωνούν με τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα, αποδεικνύοντας ότι η υιοθέτηση του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου προστατεύει την καρδιά, προσδίδοντας μακροζωία και υγεία. Αρκετές από τις μελέτες

των τελευταίων δεκαετιών έδειξαν ότι η Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται σημαντικά με διάφορα αποτελέσματα στην υγεία, όπως είναι π.χ. η ικανοποιητική κατάσταση της υγείας, η μακροζωία, η καλύτερη ποιότητα ζωής και το βέλτιστο βιοχημικό προφίλ (Gonzalez et al., 2009, Serra-Majem et al., 2006, Sofi et al., 2008, Sanchez-Tainta et al., 2008, Sofi, 2009). Ως εκ τούτου, τα συντριπτικά επιστημονικά αποδεικτικά στοιχεία για τις επιδράσεις στην υγεία του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου έχουν αναφερθεί σε πολλές και διαφορετικές προοπτικές μελέτες, διεγείροντας το ενδιαφέρον τόσο των επιστημόνων όσο και των απλών ανθρώπων να προωθήσουν και να υιοθετήσουν, αντίστοιχα, τη Μεσογειακή διατροφή ως το ιδανικό πρότυπο διατροφής για την πρόληψη των μη μεταδοτικών ασθενειών (Sofi et al., 2008, Sofi, 2009).

5.2. Γενικά συμπεράσματα μετα-ανάλυσης

Στη μετα-ανάλυση αυτή, η οποία ενσωματώνει τα τελευταία ερευνητικά δεδομένα προοπτικών μελετών που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ της υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής και την κατάσταση της καρδιάς και του εγκεφάλου συγκεντρώνονται τα αποτελέσματα περισσότερων από 600000 ατόμων και 9900 περιστατικών επίπτωσης νοσηρότητας και θνησιμότητας από τα καρδιαγγειακά νοσήματα, συμπεριλαμβάνοντας τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια, από 6 χώρες (Ισπανία, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, Ελλάδα, Ολλανδία, Ευρώπη, Ιταλία).

Η εκτεταμένη έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε πολλαπλές βάσεις δεδομένων για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα είχε ως αποτέλεσμα την επιλογή 9 προοπτικών μελετών που διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της Μεσογειακής διατροφής και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αντίθετα, δεν βρέθηκαν κλινικές μελέτες εκτός από την «PREDIMED», που να συσχετίζουν την προστατευτική σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τον κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις. Η μελέτη «PREDIMED» δεν συμπεριλήφθηκε στη στατιστική επεξεργασία επειδή ήταν η μοναδική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, αλλά τα συμπεράσματά της εκτιμήθηκαν και συγκρίθηκαν με τα τελικά αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης. Εντούτοις, το γεγονός αυτό δεν αποτελεί έκπληξη, αφού οι δοκιμές με αρκετές επιδράσεις στα αποτελέσματα μπορεί να είναι δύσκολες και δαπανηρές κατά τη διεξαγωγή τους, με τους περιορισμούς των μη τυφλών διαδικασιών (non-blinding) και της μη τήρησης

(non-compliance) για μεγάλα χρονικά διαστήματα που απαιτούνται για τον εντοπισμό τελικών κλινικών σημείων. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η καλύτερη πηγή διαθέσιμων δεδομένων πηγάζει από τις μακροπρόθεσμες προοπτικές μελέτες ασθενειών και συγκεκριμένων τελικών σημείων, όπως συμβαίνει με τις μελέτες που επιλέχθηκαν για τη μετα-ανάλυση, παρόλο που ορισμένες μελέτες μπορεί να εμφάνισαν περιορισμούς δυσταξινόμησης (misclassification) και υπολειπόμενη ετερογένεια από κάποιους ενδιάμεσους/συγχυτικούς παράγοντες. Επομένως, κάθε μελέτη έχει πιθανούς περιορισμούς και τα εκάστοτε πορίσματα θα πρέπει να ερμηνευθούν μέσα σε αυτό το πλαίσιο.

Από την άλλη πλευρά, τα συμπεράσματα που προέκυψαν αποτελούν τα πιο ολοκληρωμένα ερευνητικά στοιχεία μέχρι τώρα παγκοσμίως για την πιθανή ευεργετική δράση της υιοθέτησης του πρότυπου της Μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη της επίπτωσης νοσηρότητας και θνησιμότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων, της στεφανιαίας νόσου και των εγκεφαλικών επεισοδίων. Επιπροσθέτως, πραγματοποιήθηκαν πολλαπλές αναλύσεις ευαισθησίας, προκειμένου να εκτιμηθεί ο βαθμός στον οποίο τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης μπορεί να διαφέρουν ανάλογα τη γεωγραφική περιοχή (Μεσογειακές-μη Μεσογειακές χώρες), τον αριθμό των συμμετεχόντων (μεγάλες-μικρές μελέτες), διαπίστωση αποτελέσματος (ιατρική γνωμάτευση-ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων) ή άλλες εντοπισμένες πηγές ετερογένειας. Σε γενικές γραμμές, τα ευρήματα ήταν σύμφωνα σε καθεμία από τις αναλύσεις ευαισθησίας που πραγματοποιήθηκαν και συνολικά παρόμοια με τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα.

Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης επιβεβαιώθηκαν από προηγούμενες δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις (Sofi et al., 2010, Psaltopoulou et al., 2013, Sofi et al., 2008) και συγκρίθηκαν με την κλινική μελέτη «PREDIMED» (Estruch et al., 2013), αναφέροντας τη σημαντική προστασία έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων στα άτομα που είχαν μεγαλύτερη τήρηση του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου. Στην πραγματικότητα, μια αύξηση τους σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής κατά 2 βαθμούς εμφανίζει σημαντική μείωση κατά 10% της επίπτωσης θνησιμότητας ή/και της επίπτωσης νοσηρότητας των καρδιαγγειακών παθήσεων, της στεφανιαίας νόσου και των εγκεφαλικών επεισοδίων (Sofi et al., 2010). Όσον αφορά στα εγκεφαλικά επεισόδια, επιβεβαιώθηκε η προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής, ακόμη και με μέτρια τήρησή της, ιδιαίτερα στους άνδρες, που εικάζεται ότι οφείλεται στα οφέλη των αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών, αντιθρομβωτικών

και αντιαθηρογόνων ιδιοτήτων της Μεσογειακής διατροφής ενάντια στα εγκεφαλικά επεισόδια, που οφείλονται πιθανότατα στο κάπνισμα και στον γενικότερο τρόπο ζωής και διατροφής (Psaltopoulou et al., 2013).

Αναλυτικότερα, όπως φαίνεται και στον **Πίνακα 6.2.**, ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος της μετα-ανάλυσης για την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στα καρδιαγγειακά νοσήματα, τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια ήταν $RR = 0.72$ (95% CI, 0.65-0.78). Φάνηκε, επομένως, να είναι χαμηλότερος από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο των μετα-αναλύσεων Sofi et al., 2010 ($RR = 0.90$, 95% CI, 0.87-0.93), Psaltopoulou et al., 2013 ($RR = 0.84$, 95% CI, 0.74-0.95) και Sofi et al., 2008 ($RR = 0.91$, 95% CI, 0.87-0.95). Αναφορικά με την κλινική μελέτη «PREDIMED» (Estruch et al., 2013), ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος ήταν χαμηλότερος για την επίπτωση θνησιμότητας στα καρδιαγγειακά νοσήματα και την επίπτωση νοσηρότητας στη στεφανιαία νόσο ($RR = 0.83$, 95% CI, 0.54-1.29, $RR = 0.77$, 95% CI, 0.52-1.15) και υψηλότερος για την επίπτωση νοσηρότητας στα εγκεφαλικά επεισόδια ($RR = 0.61$, 95% CI, 0.44-0.86).

Επίσης, ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος της μετα-ανάλυσης για την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας για τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τη στεφανιαία νόσο ήταν $RR = 0.70$ (95% CI, 0.62-0.78) και βρέθηκε να είναι χαμηλότερος από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο των μετα-αναλύσεων Sofi et al., 2010 ($RR = 0.90$, 95% CI, 0.87-0.93) και Sofi et al., 2008 ($RR = 0.91$, 95% CI, 0.87-0.95) και της κλινικής μελέτης «PREDIMED» (Estruch et al., 2013) ($RR = 0.83$, 95% CI, 0.54-1.29 και $RR = 0.77$, 95% CI, 0.52-1.15).

Όσον αφορά την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στη στεφανιαία νόσο, ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος ήταν $RR = 0.67$ (95% CI, 0.57-0.76) και παρατηρήθηκε ότι ήταν χαμηλότερος από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο των μετα-αναλύσεων Sofi et al., 2010 ($RR = 0.90$, 95% CI, 0.87-0.93) και Sofi et al., 2008 ($RR = 0.91$, 95% CI, 0.87-0.95) και της κλινικής μελέτης «PREDIMED» (Estruch et al., 2013) ($RR = 0.77$, 95% CI, 0.52-1.15 και $RR = 0.83$, 95% CI, 0.54-1.29).

Όσον αφορά την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος ήταν $RR = 0.72$ (95% CI, 0.60-0.83) και παρατηρήθηκε ότι ήταν χαμηλότερος από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο των μετα-αναλύσεων Sofi et al., 2010 ($RR = 0.90$, 95% CI, 0.87-0.93) και Sofi et al., 2008 ($RR = 0.91$, 95% CI, 0.87-0.95) και της κλινικής μελέτης «PREDIMED» (Estruch et al., 2013) ($RR = 0.83$, 95% CI, 0.54-1.29).

Όσον αφορά την επίπτωση νοσηρότητας στα εγκεφαλικά επεισόδια, ο συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος ήταν RR = 0.83 (95% CI, 0.71-0.95) και παρατηρήθηκε ότι ήταν χαμηλότερος από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο των μετα-αναλύσεων Sofi et al., 2010 (RR = 0.90, 95% CI, 0.87-0.93), Psaltopoulou et al., 2013 (RR = 0.84, 95% CI, 0.74-0.95) και Sofi et al., 2008 (RR = 0.91, 95% CI, 0.87-0.95) και υψηλότερος από το συγκεντρωτικό σχετικό κίνδυνο της κλινικής μελέτης «PREDIMED» (Estruch et al., 2013) (RR = 0.61, 95% CI, 0.44-0.86).

Πίνακας 6.2.	Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης 95% CI	Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης Sofi et al., 2010 95% CI	Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης Sofi et al., 2008 95% CI	Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης Psaltopoulou et al., 2013 95% CI	Αποτελέσματα κλινικής μελέτης Estruch et al., 2013 95% CI
Fatal/Non-fatal CHD/CVD/Stroke	RR = 0.72 0.65-0.78				Fatal CVD
Fatal/Non-fatal CHD/CVD	RR = 0.70 0.62-0.78	Fatal/Non-fatal CHD/CVD/Stroke	Fatal CHD/CVD	Fatal/Non-fatal Stroke	RR = 0.83 (0.54-1.29)
Fatal/Non-fatal CHD	RR = 0.67 0.57-0.76				
Fatal CHD	RR = 0.64 0.48-0.80	RR = 0.90 0.87-0.93	RR = 0.91 0.87-0.95	RR = 0.84 0.74-0.95	Non-fatal CHD
Non-fatal CHD	RR = 0.66 0.50-0.83				RR = 0.77 0.52-1.15
Fatal/Non-fatal CVD	RR = 0.72 0.60-0.83				
Fatal CVD	RR = 0.77 0.68-0.86				Non-fatal Stroke
Non-fatal CVD	RR = 0.57 0.35-0.79				
Non-fatal stroke	RR = 0.83 0.71-0.95				RR = 0.61 0.44-0.86

Συνοπτικά, οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε Μεσογειακές και μη Μεσογειακές χώρες, αποτελούμενες από χαμηλού, μεσαίου και υψηλού κοινωνικο-οικονομικού υποβάθρου. Οι συμμετέχοντες, όπως φάνηκε, ανήκαν σε διαφορετικές κατηγορίες μορφωτικού επιπέδου, έχοντας, παράλληλα, χαμηλά προς μέτρια επίπεδα φυσικής δραστηριότητας. Μεταξύ των πληθυσμών, το 45% δήλωσε ότι δεν κάπνιζε, το 25% ανέφερε ότι ήταν πρώην καπνιστές και το 27% ήταν ενεργοί καπνιστές. Επιπλέον, οι συμμετέχοντες ήταν κανονικοί, υπέρβαροι και παχύσαρκοι με βάση το Δείκτη Μάζας Σώματος, με ημερήσια θερμιδική πρόσληψη κοντά στις 2000 θερμίδες,

η οποία αποτελούνταν από 45% υδατάνθρακες, 20% πρωτεΐνες και 35% λίπος. Ωστόσο, τα παραπάνω στοιχεία δεν ήταν διαθέσιμα για όλες τις μελέτες, γι' αυτό και αναφέρονται στο γενικό πληθυσμό και όχι σε κάθε μελέτη ξεχωριστά. Επίσης, παρότι τα άτομα δεν έπασχαν από καρδιαγγειακές παθήσεις, στις περισσότερες μελέτες παρουσίαζαν διάφορες άλλες παθήσεις, όπως σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, δυσλιπιδαιμία, υπερχοληστερολαιμία ή χρήση ορμονικής θεραπείας, οι οποίες με την κατάλληλη στατιστική επεξεργασία αποκλείστηκαν ως συγχυτικοί/ενδιάμεσοι παράγοντες που θα μπορούσαν να επιφέρουν αλλαγή στα αποτελέσματα. Οι πληθυσμοί που μελετήθηκαν φάνηκε να έχουν μια μέτρια τήρηση του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου, σημειώνοντας σκορ περίπου 5. Η διαπίστωση των κλινικών σημείων πραγματοποιήθηκε από το ιατρικό προσωπικό, εφαρμόζοντας ιατρικές εξετάσεις, ακολουθώντας το ICD-9 ή ICD-10 ή τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και επιβεβαιώνοντας τα συμβάματα μέσω αρχείων στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων με το National Death Index.

Επιπροσθέτως, η μετα-ανάλυση έχει συμπεριλάβει 9 προοπτικές μελέτες που συσχέτισαν τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια με τη Μεσογειακή διατροφή, που ενώ έχουν συμπεριληφθεί σε προηγούμενες μετα-αναλύσεις (Sofi et al., 2010, Sofi et al., 2008, Psaltopoulou et al., 2013) συσχετίζοντας τη γενικότερη κατάσταση υγείας των ατόμων περιλαμβάνοντας πολλές χρόνιες και εκφυλιστικές ασθένειες, εντούτοις δεν υπάρχει προηγούμενη μετα-ανάλυση που να συγκεντρώνει την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε πρωτογενές επίπεδο πρόληψης. Επομένως, λήφθηκαν υπόψη και αναλύθηκαν συγκεντρωτικά τα τελικά σημεία των μελετών, δηλαδή τα κλινικά αποτελέσματα των καρδιαγγειακών παθήσεων, της στεφανιαίας νόσου και των εγκεφαλικών επεισοδίων. Η meta-regression analysis και η stratified analysis διεξήχθη προκειμένου να διερευνηθεί ο πιθανός ρόλος των συγχυτικών/ενδιάμεσων παραγόντων, όπου ήταν εφικτό και απέδιδε νόημα και σαφή αποτελέσματα.

Παρόλα αυτά, τόσο από τη meta-regression analysis όσο και από τη stratified analysis δεν ανιχνεύτηκε στατιστικά σημαντική ετερογένεια. Οι πηγές που διερευνήθηκαν ήταν η τοποθεσία της μελέτης, διακρινόμενες σε Μεσογειακές (Ισπανία, Ελλάδα, ορισμένες χώρες της Ευρώπης και Ιταλία) και μη Μεσογειακές (Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, Ολλανδία και ορισμένες χώρες της Ευρώπης), τα έτη

παρακολούθησης, ο αριθμός και η ηλικία των συμμετεχόντων, ο επιπολασμός των ενεργητικών καπνιστών, το σκορ Μεσογειακής διατροφής, η μέθοδος προσδιορισμού της διατροφικής πρόσληψης και του χαρακτηρισμού της Μεσογειακής διατροφής, ο τρόπος διαπίστωσης του αποτελέσματος, ο συνολικός αριθμός των περιστατικών και των ανθρωπο-χρόνων.

Είναι χρήσιμο να αναφερθεί ότι για την εκτίμηση της διατροφικής πρόσληψης των πληθυσμών καθώς και για την παρατήρηση του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής εφαρμόστηκαν διάφορα σκορ υπολογισμού τους (Bach et al., 2006). Το πιο σημαντικό από αυτά δημιουργήθηκε το 1995 και τελειοποιήθηκε το 2003 από την ερευνήτρια Τριχοπούλου και τους συνεργάτες της (Trichopoulou et al., 2003, Trichopoulou et al., 1995). Μάλιστα, η σημαντικότερη συσχέτιση μεταξύ της αύξησης του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής και της μείωσης της συνολικής θνησιμότητας έγινε για πρώτη φορά στη μελέτη EPIC-Greek (Trichopoulou et al., 2003). Το γεγονός αυτό, έκανε ευρέως διαδεδομένο το σκορ τήρησης της Μεσογειακής διατροφής και έκτοτε χρησιμοποιήθηκε σε πολλές μελέτες, εφαρμόζοντας παρόμοια επιδημιολογική προσέγγιση και διευρύνοντας τα επιστημονικά δεδομένα σε διάφορα αποτελέσματα ασθενειών για την υγεία (Sofi et al., 2008).

Καθώς, όμως, εφαρμόζεται το σκορ Μεσογειακής διατροφής, όπως ορίστηκε από την ερευνήτρια Τριχοπούλου, παύει να θεωρείται πηγή ετερογένειας, καθώς όλες οι μελέτες εφάρμοσαν την κλίμακα 0-9 για την καταγραφή της τήρησης της Μεσογειακής διατροφής. Βεβαίως, θα μπορούσε να συμπεριληφθεί στον έλεγχο της ετερογένειας, λόγω της ύπαρξης μίας μελέτης (Buckland et al., 2009) που χρησιμοποίησε την κλίμακα 0-18 για το χαρακτηρισμό της υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής, στηριζόμενη στην κλίμακα της ερευνήτριας Τριχοπούλου, όμως επειδή η πλειοψηφία των μελετών χρησιμοποίησε την κλίμακα 0-9 της ερευνήτριας Τριχοπούλου δεν είναι εφικτή η σύγκριση των αποτελεσμάτων τους.

Παρομοίως, στον έλεγχο της ετερογένειας δεν περιλαμβάνονται ο βαθμός προσαρμογής των συγγυτικών/ενδιάμεσων παραγόντων, όπως π.χ. κοινωνικο-δημογραφικά στοιχεία, παράγοντες κινδύνου και διατροφικές μεταβλητές, καθώς και η διαβάθμιση της ποιότητας των μελετών μεταξύ 0-3 και 4-6, διότι μόνο μία μελέτη (Hoevenaer-Blom et al., 2013) παρουσίασε χαμηλό επίπεδο προσαρμογής σε συγγυτικούς/ενδιάμεσους παράγοντες κινδύνου και χαμηλό σκορ ποιότητας της τάξης του 0-3. Επομένως, δεν ήταν εφικτή η σύγκριση των αποτελεσμάτων τους, αφού η

πλειονηφία των μελετών χαρακτηρίστηκε από υψηλή προσαρμογή σε συγχυτικούς/ενδιάμεσους παράγοντες κινδύνου και υψηλό ποιοτικό σκορ.

Τα αποτελέσματα των τελευταίων μετα-αναλύσεων που δημοσιεύθηκαν το 2010 και το 2013 (Sofi et al., 2010, Psaltopoulou et al., 2013) για τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τα εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούνταν από 6 και 3 μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν 534064 και 162092 άτομα με 8739 και 3176 περιστατικά επίπτωσης νοσηρότητας και θνησιμότητας, αντίστοιχα, αναφέροντας ότι η αύξηση της τάξης των 2 βαθμών στο σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής ισοδυναμεί με μείωση 10% της επίπτωσης νοσηρότητας και θνησιμότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων, περιλαμβάνοντας τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια, με το 70% των εγκεφαλικών επεισοδίων να δύνανται να αποφευχθεί επιλέγοντας το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής (Willett, 2006). Ωστόσο, μέσα στην τετραετία 2010-2014, το ερευνητικό ενδιαφέρον αυξήθηκε, προσθέτοντας 4 νέες έρευνες, 3 προοπτικές μελέτες (Agnoli et al., 2011, Misirli et al., 2012, Hoevenaar-Blom et al., 2013) και μία κλινική μελέτη (Estruch et al., 2013), αποδεικνύοντας ότι η επιστημονική κοινότητα, οι κυβερνήσεις, καθώς και ο γενικός πληθυσμός επιθυμούν την υιοθέτηση καλύτερων στρατηγικών πρόληψης αλλά και εφαρμογή πολιτικών στη δημόσια υγεία για τη μείωση της επίπτωσης νοσηρότητας και θνησιμότητας από τις καρδιαγγειακές παθήσεις.

Η παρούσα μετα-ανάλυση προστίθεται στις λιγιστές προσπάθειες που έχουν πραγματοποιηθεί, συσχετίζοντας τη λειτουργία της Μεσογειακής διατροφής στην έκβαση διαφόρων μη μεταδοτικών ασθενειών, όπως η επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στον καρκίνο και σε άλλες νεοπλασματικές ασθένειες, σε νευροεκφυλιστικές παθήσεις και στη συνολική θνησιμότητα. Παρόλα αυτά, είναι η μοναδική που έχει γίνει ώστε να εκτιμήσει αποκλειστικά και μόνο την ευεργετική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στην επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων, διακρίνοντας τις υποπεριπτώσεις της στεφανιαίας νόσου και των εγκεφαλικών επεισοδίων σε πρωτογενές επίπεδο πρόληψης μέσα από τα ερευνητικά δεδομένα προοπτικών μελετών.

5.3. Πλεονεκτήματα & μειονεκτήματα μετα-ανάλυσης

Η μετα-ανάλυση παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα, ανάμεσα στα οποία είναι η διευρυμένη και συστηματική αξιολόγηση πολλαπλών βάσεων δεδομένων για όλες τις έρευνες που σχετίζονται με τη Μεσογειακή διατροφή και τον κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις, στεφανιαία νόσο και εγκεφαλικά επεισόδια, καθιστώντας πολύ πιθανό τον προσδιορισμό όλων των σημαντικών και δημοσιευμένων μελετών. Ακόμη, τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, καθώς και η εξαγωγή των δεδομένων έγιναν ανεξάρτητα και εις διπλούν από 2 ερευνητές αυξάνοντας την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν πραγματοποιήθηκαν στην Ισπανία, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, στην Ελλάδα, στην Ολλανδία, στην Ευρώπη και στην Ιταλία, αυξάνοντας την ισχύ της γενίκευσης των αποτελεσμάτων (generalizability). Στις έρευνες αναγνωρίστηκαν πολλά τελικά σημεία ασθενειών, παρέχοντας σημαντική στατιστική ισχύ για την ανίχνευση κλινικών συσχετίσεων που να είναι ουσιαστικά και με νόημα. Στη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε random effect model της μεθόδου DerSimonian and Laird, πραγματοποιώντας fixed effect model σε μηδενική ετερογένεια, λόγω πλειοψηφίας κατηγορικών μεταβλητών. Εκτιμήθηκε ξεχωριστά η σχέση της Μεσογειακής διατροφής με την επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας στα καρδιαγγειακά νοσήματα, τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια, παρατηρώντας σύμφωνα και παρόμοια αποτελέσματα με τα συγκεντρωτικά. Λόγου χάρι, η μετα-ανάλυση Sofi et al., 2010 συμπεριέλαβε τις ίδιες μελέτες, χωρίς να διαχωρίσει την επίπτωση νοσηρότητας από την επίπτωση θνησιμότητας και τα καρδιαγγειακά νοσήματα από τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια, βρίσκοντας παρόμοια και σύμφωνα αποτελέσματα με την παρούσα μετα-ανάλυση.

Επιπροσθέτως, έχει περιεκτική και ανανεωμένη παρουσία της επιστημονικής γνώσης σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης στη δημόσια υγεία για την ευεργετική δράση της Μεσογειακής διατροφής, προσθέτοντας νέες προοπτικές μελέτες και αναβαθμίζοντας τα στοιχεία που διέθεταν οι προηγούμενες μελέτες. Επιπλέον, είναι ομοιόμορφη τόσο ως προς τα αποτελέσματα που μελετά (επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας καρδιαγγειακών παθήσεων, στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικών επεισοδίων), όσο και ως προς τα χαρακτηριστικά της Μεσογειακής διατροφής (υψηλή αναλογία μονοακόρεστων λιπαρών οξέων/κορεσμένα λιπαρά οξέα, υψηλή κατανάλωση οσπρίων, δημητριακών ολικής άλεσης, φρούτων, λαχανικών, ξηρών

καρπών, ψαριών, μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού, χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, κόκκινου κρέατος), τα οποία δεν τηρήθηκαν στη μετα-ανάλυση της Sofi et al., 2010 γιατί δεν συμπεριέλαβε την κατανάλωση ψαριού. Η συσχέτιση μεταξύ της Μεσογειακής διατροφής και των διαφόρων ασθενειών επεκτάθηκε, εκτός από τα καρδιαγγειακά νοσήματα συνολικά σε κλινικές, προοπτικές και ασθενών-μαρτύρων μελέτες πρωτογενούς και δευτερογενούς επιπέδου πρόληψης, τα οποία εμπεριείχαν τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια, και στην ξεχωριστή διερεύνησή τους, που δεν είχαν εξεταστεί μέχρι πρότινος σε πρωτογενές επίπεδο πρόληψης και μόνο από προοπτικές μελέτες. Είναι πολύ σημαντικά αυτά τα αποτελέσματα, καθώς ολοένα και μεγαλύτερο ποσοστό των ενηλίκων νοσεί ή πεθαίνει από τα καρδιαγγειακά νοσήματα ή τη στεφανιαία νόσο ή τα εγκεφαλικά επεισόδια στην ηλικία των 55-75 ετών. Επίσης, παρατηρήθηκαν χαμηλότεροι σχετικοί κίνδυνοι από τις προηγούμενες μετα-αναλύσεις (Sofi et al., 2010, Psaltopoulou et al., 2013, Sofi et al., 2008) και την κλινική μελέτη «PREDIMED» (Estruch et al., 2013) στη συχνότητα εμφάνισης νοσηρότητας ή θνησιμότητας από τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τα εγκεφαλικά επεισόδια και τη στεφανιαία νόσο, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης των χρόνιων νόσων σε πρωτογενές επίπεδο πρόληψης. Τόσο η meta-regression analysis όσο και η stratified analysis θεωρούνται σημαντικές, επειδή αναλύουν σε βάθος τη σχέση της Μεσογειακής διατροφής και των διαφόρων χρόνιων νόσων στην υγεία των πληθυσμών. Ωστόσο, η ετερογένεια στις κύριες περιπτώσεις των χρόνιων ασθενειών (καρδιαγγειακά νοσήματα, στεφανιαία νόσος και εγκεφαλικά επεισόδια) βρέθηκε κάτω του 50% χωρίς στατιστικά σημαντική ισχύ, όπως επίσης η διερεύνησή της με meta-regression analysis και με stratified analysis δεν έδειξε στατιστικά σημαντική ετερογένεια στις πηγές που λήφθηκαν υπόψη και αναφέρθηκαν παραπάνω. Τέλος, η επιλογή της μετα-ανάλυσης, ως είδος μελέτης, για να εκτιμηθεί η προστατευτική επίδραση του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου συγκρίνοντας μόνο τις καρδιαγγειακές παθήσεις σε προοπτικές μελέτες και τις διακλαδώσεις τους, δηλαδή τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια, ενδέχεται να οδήγησαν σε πιο ασφαλή συμπεράσματα, σε σχέση με τη διερεύνηση της Μεσογειακής διατροφής στην εμφάνιση πολλών ασθενειών σε διαφορετικά είδη μελετών, τείνοντας σε υπερεκτίμηση των αποτελεσμάτων.

Τα μειονεκτήματα της μετα-ανάλυσης πρέπει, επίσης, να ληφθούν υπόψη. Όπως συμβαίνει με όλες τις μετα-αναλύσεις, οι αναλύσεις των δεδομένων

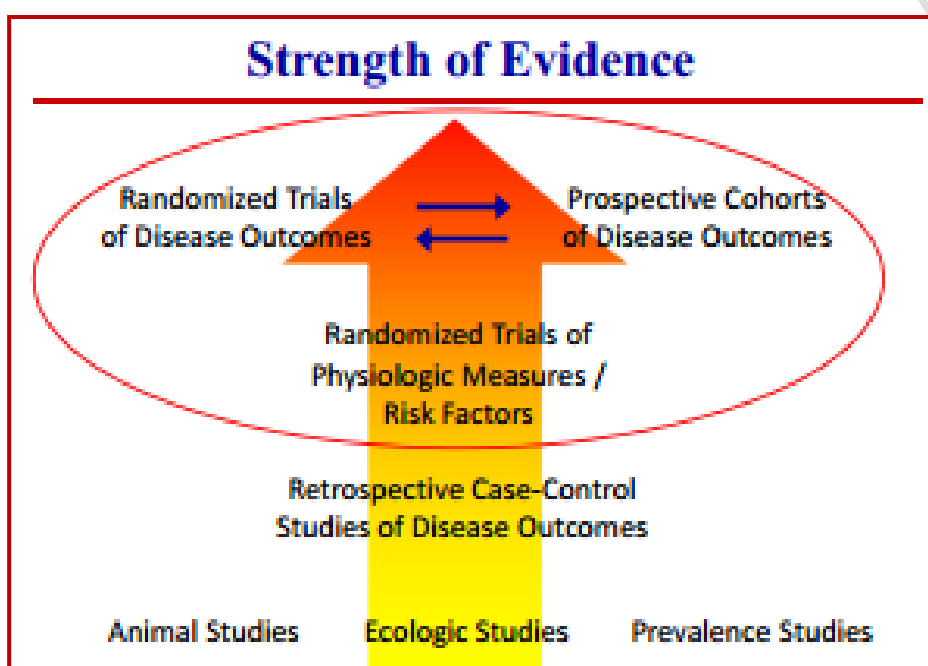
περιορίζονται στα διαθέσιμα δημοσιευμένα και μη δημοσιευμένα στοιχεία. Εντούτοις, η πρόσβαση στα μη δημοσιευμένα δεδομένα δεν συμπεριλήφθηκε, καθότι ο χρόνος ολοκλήρωσης της μετα-ανάλυσης ήταν περιορισμένος. Ακόμη, τα στοιχεία ήταν ελλιπή όσον αφορά στις μεθόδους μαγειρέματος κάθε ομάδας τροφίμων (ωμά, ψητά, τηγανητά, βραστά), στην προσθήκη καρυκευμάτων και αλατιού, στην προμήθεια των τροφίμων (λαϊκή αγορά, σούπερ μάρκετ, ιδιωτικός κήπος), τα οποία ίσως δικαιολογούν τις αυξομειώσεις των σχετικών κινδύνων λόγω των επιδράσεων στην υγεία των ατόμων. Επιπλέον, όλες οι μελέτες της μετα-ανάλυσης ήταν προοπτικές, δηλαδή μελέτες παρατήρησης, οι οποίες έχουν υπολειπόμενη ετερογένεια σε ορισμένους πιθανώς ασαφείς και μη μετρήσιμους ενδιάμεσους/συγχυτικούς παράγοντες που δεν μπορούν να αποκλειστούν. Παρόλα αυτά, η πλειοψηφία των μελετών προσαρμόστηκε ως προς τους παράγοντες που θα μπορούσαν να είναι συγχυτικοί ή ενδιάμεσοι στην εύρεση σχέσης αιτίου-αποτελέσματος, όπως αρκετές κοινωνικο-δημογραφικές μεταβλητές, διατροφικές μεταβλητές και άλλους παράγοντες κινδύνου, λ.χ. ηλικία, υπέρταση, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, Δείκτη Μάζας Σώματος, φυσική δραστηριότητα, ενεργειακή πρόσληψη, πρόσληψη συμπληρωμάτων διατροφής κ.ά., παρέχοντας αξιοπιστία στο μεταβολικό μονοπάτι (plausibility) για τις συσχετίσεις που παρατηρούνται. Ακόμη, ως βασικό μειονέκτημα θεωρείται η χαμηλή προς μέτρια τήρηση της Μεσογειακής διατροφής σε Μεσογειακές και μη Μεσογειακές χώρες, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης για την προστατευτική επίδρασή της ενάντια στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Παρότι φάνηκε να μην υπάρχει στατιστικά σημαντική μεροληψία δημοσίευσης, τόσο από την οπτική παρατήρηση των διαγραμμάτων χοάνης όσο και από τις στατιστικές μεθόδους Begg και Egger, επιβεβαιώνοντας την πιθανή απουσία μεροληψίας δημοσίευσης, η μη ένταξη των μη δημοσιευμένων στοιχείων στη μετα-ανάλυση καθώς και η επαφή με τους συγγραφείς πιθανότατα να συνέβαλαν στην ύπαρξη μεροληψίας δημοσίευσης.

Επιπλέον, ο μικρός αριθμός των νέων ερευνών που προστέθηκαν, ο οποίος δεν επιτρέπει πλήρως τη χρησιμότητα των νεότερων δεδομένων για όλα τα αποτελέσματα των μελετών είναι ένα ακόμη μειονέκτημα. Είναι εμφανές ότι είναι λίγες οι προοπτικές μελέτες που παρατηρούν την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα σε πρωτογενές επίπεδο πρόληψης. Αυτό αποτέλεσε τροχοπέδη στην ξεχωριστή διερεύνηση της επίπτωσης νοσηρότητας και θνησιμότητας στα εγκεφαλικά επεισόδια, αφού δεν υπήρξαν διαθέσιμες μελέτες

επίπτωσης θνησιμότητας. Παρομοίως, στη μεμονωμένη αξιολόγηση της επίπτωσης νοσηρότητας και θνησιμότητας της στεφανιαίας νόσου και των καρδιαγγειακών νοσημάτων ο αριθμός των ερευνών δεν επαρκούσε για να διαμορφωθούν σαφή συμπεράσματα, ωστόσο έγινε μια προσπάθεια ερμηνείας τους. Οι προηγούμενες μετα-αναλύσεις δεν διερεύνησαν ξεχωριστά τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια, όπως στην παρούσα μετα-ανάλυση, αλλά συνολικά, κατατάσσοντας τα εγκεφαλικά επεισόδια και τη στεφανιαία νόσο στα καρδιαγγειακά νοσήματα, με αποτέλεσμα η σύγκριση των σχετικών κινδύνων να εμπεριέχει ένα μικρό σφάλμα. Επίσης, η αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης φανερώνει την ύπαρξη σφάλματος στη μεταφορά του σκορ Μεσογειακής διατροφής στο γενικό πληθυσμό καθώς και πρακτικά προβλήματα στην κλινική εικόνα της καθημερινής πρόσληψης τροφής. Η ευκολία χρήσης του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής είναι χαμηλή, εφόσον η μέθοδος υπολογισμού προϋποθέτει την ανάλυση μη επεξεργασμένων δεδομένων που προέρχονται από τις προοπτικές μελέτες και δεν καθορίζεται η πραγματική ποσότητα κάθε κατηγορίας τροφίμων που καταναλώνεται. Εντούτοις, με τη χρήση και τη διεξαγωγή μετα-αναλύσεων αντιλαμβανόμαστε την πραγματική εκτίμηση της συσχέτισης μεταξύ της Μεσογειακής διατροφής και της επίπτωσης νοσηρότητας και θνησιμότητας από τα καρδιαγγειακά νοσήματα και θα ήταν πολύ χρήσιμο στο μέλλον να εστιαστεί το ενδιαφέρον των ερευνητών στην τυποποίηση και στην ενιαία αποσαφήνιση του σκορ και των συστατικών της Μεσογειακής διατροφής.

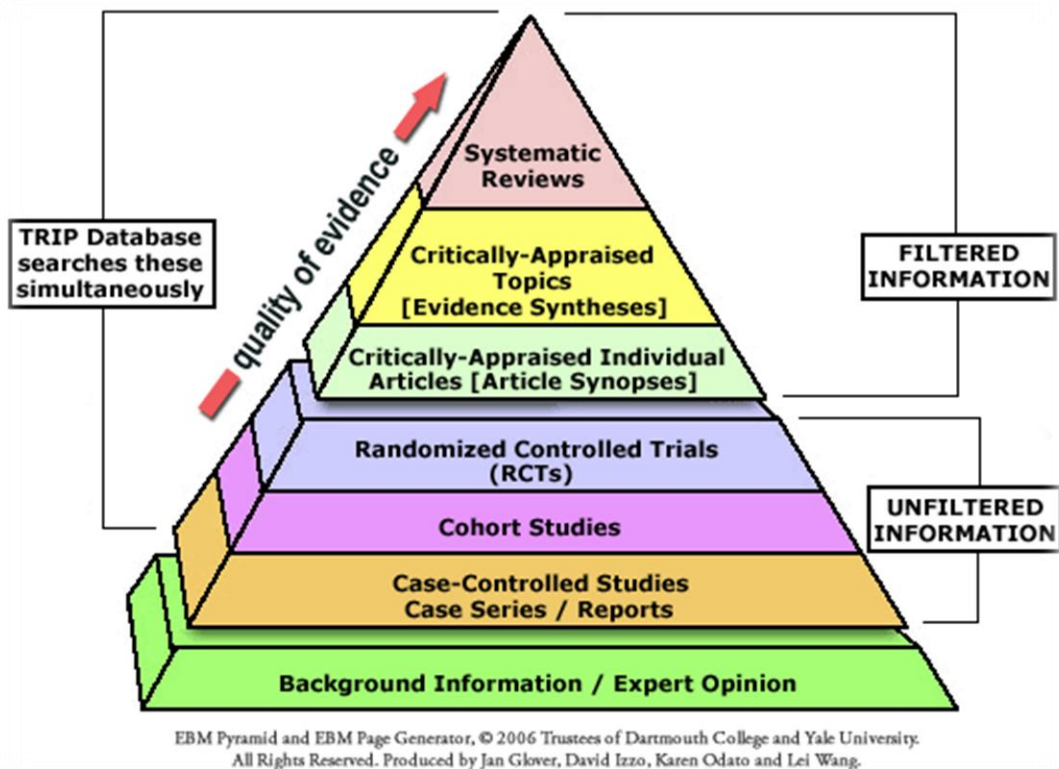
5.4. Ιεραρχική κατάταξη μελετών – Level of evidence

Το επίπεδο ή η ιεραρχία των αποδεικτικών στοιχείων προσδιορίζεται από τις μελέτες βάσει της μεθοδολογικής ποιότητας, δηλαδή του σχεδιασμούς τους, της εγκυρότητάς τους και της δυνατότητας εφαρμογής τους στην περίθαλψη των ασθενών. Οι επιλογές αυτές καθορίζουν το βαθμό ή τη δύναμη της σύστασης. Στο **Διάγραμμα 6.4α**, διακρίνεται η ιεραρχία των μελετών, κατανοώντας την ισχύ των δεδομένων που μελετώνται κάθε φορά.



Διάγραμμα 6.4α. Ιεραρχική κατάταξη των μελετών. Από: Μίχα Ρ. Σημειώσεις μαθήματος «Εισαγωγή στην επιδημιολογία της Διατροφής», Μεταπτυχιακό Τμήμα Διατροφής, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2012-2013.

Κατ' επέκταση, οι συστηματικές ανασκοπήσεις ή μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών σε συνδυασμό με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την τεκμηριωμένη πρακτική θεωρούνται ως το υψηλότερο επίπεδο αποδείξεων επί των οποίων μπορούν να κατευθύνονται πρακτικές συζητήσεις (Melnyk, 2004). Τη μικρότερη ισχύ αποδεικτικών στοιχείων έχουν οι γνώμες των αρχών και οι αναφορές των ειδικών επιτροπών, όπως φαίνεται στο **Διάγραμμα 6.4β**.



Διάγραμμα 6.4β. Evidence-based medicine pyramid. Πηγή: Trustees of Dartmouth College & Yale University, 2006.

Η «τεκμηριωμένη πρακτική», η οποία επιστημονικά αναφέρεται ως «evidence-based practice», είναι μια διεπιστημονική προσέγγιση στην κλινική πράξη που ολοένα και περισσότερο κερδίζει έδαφος ύστερα από την επίσημη εισαγωγή της το 1992 (Evidence-Based Medicine Working Group, 1992). Ξεκίνησε ως τεκμηριωμένη πρακτική στην ιατρική (evidence-based medicine) και με την πάροδο των χρόνων διαδόθηκε και σε άλλους τομείς, όπως η διατροφή, η νοσηλευτική, η ψυχολογία κ.ά.

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις δημοσιευμένων μελετών αποτελούν το σημαντικότερο τμήμα αξιολόγησης συγκεκριμένων θεραπειών. Το πιο γνωστό πρόγραμμα που διεξάγει συστηματικές ανασκοπήσεις είναι το «Cochrane Collaboration», όπου απαιτείται οι συγγραφείς να παρέχουν λεπτομερές και επαναλαμβανόμενο πλάνο της αναζήτησης βιβλιογραφίας και της εκτίμησης των αποδεικτικών στοιχείων (Tanjong-Ghohomu et al., 2009). Όταν εκτιμηθούν όλα τα αποδεικτικά στοιχεία η θεραπεία κατηγοριοποιείται σε πιθανά ευεργετική, πιθανά επιβλαβή ή ανεπαρκή στα αποδεικτικά στοιχεία για να χαρακτηριστεί ωφέλιμη ή μη ευεργετική. Σε περίπτωση που δεν οριστούν τα συγκεκριμένα μεθοδολογικά κριτήρια τότε υπάρχει έρευνα με βάση την πρακτική (research based practice) (Hjørland & Birger, 2011).

Στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση, οι επιμέρους μελέτες που συμμετείχαν ήταν προοπτικού χαρακτήρα και θεωρούνται εξίσου αξιόπιστες όσο και η μετα-ανάλυση που βασίζεται σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες. Ειδικότερα, η μετα-ανάλυση αποτελούνταν από επιστημονικά δεδομένα από μεγάλες μη τυχαιοποιημένες μελέτες, έχοντας επίπεδο αποδείξεων Β. Επιπλέον, τόσο τα αποδεικτικά στοιχεία των μελετών όσο και η ομοφωνία τους ως προς την ωφέλιμη, χρήσιμη και αποτελεσματική σύσταση της Μεσογειακής διατροφής ως το πλέον καταλληλότερο διατροφικό πρότυπο για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, έχει ως αποτέλεσμα να ταξινομείται με βαθμό Ι. Για την αξιολόγηση των ερευνών για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια χρησιμοποιήθηκε ο Πίνακας 6.4α. και 6.4β. για να χαρακτηριστεί το επίπεδο των αποδείξεων και οι κατηγορίες των συστάσεων που χαρακτηρίζουν το ισοζύγιο κινδύνου-οφέλους σε συνδυασμό με το επίπεδο των αποδεικτικών στοιχείων που βασίζονται οι πληροφορίες, αντίστοιχα (European Heart Journal, 2010).

Πίνακας 6.4α. Κατηγορίες κλινικών συστάσεων βάσει αποδείξεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Καρδιολογίας

Περιγραφή	Επίπεδο αποδείξεων
Επιστημονικά δεδομένα προερχόμενα από πολλαπλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή μετα-αναλύσεις.	A
Επιστημονικά δεδομένα προερχόμενα από μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη ή από μεγάλες μη τυχαιοποιημένες μελέτες.	B
Επιστημονικά δεδομένα προερχόμενα από ομοφωνία απόψεων των ερευνητών και/ή μικρές μελέτες, αναδρομικές μελέτες, μητρώα ασθενών.	C

Πηγή: European Heart Journal, 31: 2369-2429, 2010.

Πίνακας 6.4β. Κατηγορίες κλινικών συστάσεων βάσει βαθμού ταξινόμησης του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Καρδιολογίας

Περιγραφή	Βαθμός ταξινόμησης
Αποδεικτικά στοιχεία και/ή ομοφωνία απόψεων ότι η θεραπεία που δόθηκε ή η διαδικασία που ακολουθήθηκε ήταν ωφέλιμη, χρήσιμη και αποτελεσματική.	I
Αντικρουόμενα αποδεικτικά στοιχεία και/ή διαφωνία απόψεων για τη χρησιμότητα/αποτελεσματικότητα της θεραπείας που δόθηκε ή της διαδικασίας που ακολουθήθηκε.	II
Βάρος απόψεων/αποδεικτικών στοιχείων που υποστηρίζουν τη χρησιμότητα/αποτελεσματικότητα.	IIa
Η χρησιμότητα/αποτελεσματικότητα είναι λιγότερο εδραιωμένες από τα αποδεικτικά στοιχεία και τις απόψεις των ερευνητών.	IIb
Αποδεικτικά στοιχεία και/ή ομοφωνία απόψεων ότι η θεραπεία που δόθηκε ή η διαδικασία που ακολουθήθηκε δεν ήταν χρήσιμη/αποτελεσματική και σε ορισμένες περιπτώσεις πιθανόν να ήταν επιβλαβής.	III

Πηγή: *European Heart Journal*, 31: 2369-2429, 2010.

Εκτός από το βαθμό ταξινόμησης και το επίπεδο αποδείξεων που καθορίζουν την ισχύ μιας μελέτης, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η τήρηση των κριτηρίων του Austin Bradford Hill (Hill, 1965). Επομένως, εκτιμήθηκαν τα 9 κριτήρια του ερευνητή Hill για να διαπιστωθεί αν υπάρχει απλή συσχέτιση ή αιτιολογική σχέση μεταξύ των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της Μεσογειακής διατροφής. Ακόμη, η διερεύνηση αυτή θεωρήθηκε χρήσιμη, επειδή δεν βρέθηκαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση, οι οποίες είναι απαλλαγμένες από συγχυτικούς παράγοντες λόγω της τυχαιοποίησης. Παρόλα αυτά, οι προοπτικές μελέτες στις οποίες στηρίχθηκε η παρούσα μετα-ανάλυση

θεωρούνται ως το ιδανικό είδος μελετών για την εύρεση συσχετίσεων μεταξύ των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής.

Σύμφωνα με τον Hill (Hill, 1965) όσο πιο ισχυρή είναι η συσχέτιση τόσο πιθανότερη να είναι αιτιολογική. Ο βαθμός συσχέτισης (strength) μετριέται με τη χρήση στατιστικών μέτρων και εξαρτάται από την ύπαρξη και τον έλεγχο των συγχυτικών παραγόντων (λ.χ. σχετικός κίνδυνος). Επομένως, οι προοπτικές μελέτες που συμμετείχαν στη μετα-ανάλυση καθώς και η μετα-ανάλυση από μόνη της φαίνεται να επιβεβαιώνουν την ερευνητική υπόθεση και να καλύπτουν τον επιθυμητό βαθμό συσχέτισης, αφού τα στατιστικά μέτρα που χρησιμοποιήθηκαν καθώς και η απομάκρυνση των συγχυτικών παραγόντων ήταν επιθυμητά, με εξαίρεση τη μελέτη Hoevenaar-Blom et al., 2013, στην οποία δεν έχουν απομακρυνθεί πλήρως οι συγχυτικοί παράγοντες, λ.χ. οι παράγοντες κινδύνου.

Η σταθερότητα συσχέτισης (consistency) αναφέρεται στην επανάληψη της ίδιας παρατήρησης σε διαφορετικούς πληθυσμούς και κάτω από διαφορετικές συνθήκες. Στη μετα-ανάλυση, οι προοπτικές μελέτες φαίνεται να τηρούν την επανάληψη της ίδιας παρατήρησης, δηλαδή ότι η επίδραση της Μεσογειακής λειτουργεί προστατευτικά έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε διαφορετικούς πληθυσμούς, συμπεριλαμβανομένων των Μεσογειακών και των μη Μεσογειακών χωρών, ενώ δεν έχουν μελετηθεί κάτω από διαφορετικές συνθήκες, λ.χ. στη δευτερογενή πρόληψη. Επιπλέον, το κριτήριο αυτό υποθέτει ότι κάποια αποτελέσματα μπορεί να εμφανίζονται μόνο κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, όπως η μη διερεύνηση της υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες.

Από την εκτίμηση των μελετών προκύπτει ότι η μετα-ανάλυση και οι επιμέρους προοπτικές μελέτες που επιλέχθηκαν πληρούν το κριτήριο της ειδικότητας (specificity), αφού αποδεικνύει ότι μία αιτία, η οποία είναι η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής οδηγεί σε ένα αποτέλεσμα, το οποίο είναι η πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε επίπεδο νοσηρότητας και θνητότητας.

Η χρονική αλληλουχία (temporality), δηλαδή η αιτία να προηγείται χρονικά του αποτελέσματος, είναι ένα από τα βασικότερα κριτήρια του Hill. Στην περίπτωση της μετα-ανάλυσης οι προοπτικές μελέτες τηρούν τη χρονική αλληλουχία, δηλαδή η αιτία (υψηλή τήρηση της Μεσογειακής διατροφής) προηγείται της εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Σύμφωνα με τα κριτήρια του Hill, δοσολογική σχέση (Dose-Response Relationship/Biological Gradient) υπάρχει όταν η αύξηση του βαθμού έκθεσης στον παράγοντα έκθεσης συνοδεύεται από αντίστοιχη αύξηση της συχνότητας προσβολής από το νόσημα. Τόσο στη μετα-ανάλυση όσο και στις προοπτικές μελέτες δεν φάνηκε να υπήρχε δοσολογική σχέση. Πιο συγκεκριμένα, η σχέση μεταξύ παράγοντα έκθεσης και αποτελέσματος ήταν αντίστροφη, δηλαδή υψηλότερη τήρηση του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου συνδέθηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επιπροσθέτως, μπορεί να υπήρξε πλατώ (threshold effect) όσον αφορά την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων με υψηλό βαθμό τήρησης της Μεσογειακής διατροφής, γεγονός που θα είναι χρήσιμο να μελετηθεί σε μελλοντικές έρευνες.

Οι μελέτες που συμμετείχαν στην παρούσα ανασκόπηση φάνηκε ότι παρουσιάζουν συνοχή συσχέτισης (Coherence), δηλαδή η ερμηνεία της συσχέτισης Μεσογειακής διατροφής και επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας καρδιαγγειακών νοσημάτων ως αιτίας-αποτελέσματος, είναι σύμφωνη με αυτά που γνωρίζουμε από τη φυσική ιστορία και την παθοφυσιολογία της πάθησης.

Το κριτήριο των υποστηρικτικών πειραμάτων (Supportive Experiments/Experiment) αναφέρεται στα πειράματα που γίνονται για να υποστηρίξουν τις επιδημιολογικές συσχετίσεις. Στη μετα-ανάλυση, οι προοπτικές μελέτες δεν χρησιμοποίησαν υποστηρικτικά πειράματα για τη μελέτη της σχέσης Μεσογειακής διατροφής και καρδιαγγειακών παθήσεων. Ωστόσο, η προστατευτική επίδραση της υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων διαπιστώθηκε από την τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη «PREDIMED» (Estruch et al., 2013).

Η πιθανή συσχέτιση (Plausibility) αναφέρεται στο πόσο πιθανή είναι μια σχέση ως προς το μεταβολικό κομμάτι. Συνολικά, οι μελέτες εμφάνισαν πιθανή συσχέτιση όσον αφορά το μεταβολικό μονοπάτι, μέσω του μηχανισμού δράσης της Μεσογειακής διατροφής, δηλαδή της αντιοξειδωτικής λειτουργίας των θρεπτικών συστατικών των τροφίμων, και της επίδρασή της στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Σύμφωνα με τα κριτήρια του Hill, η αναλογία συσχέτισης (Analogy) εκφράζεται σε σχέση με άλλες επιδημιολογικές συσχετίσεις. Στην περίπτωση της μετα-ανάλυσης, οι προοπτικές μελέτες δεν ανέφεραν συσχετίσεις με επιδημιολογικά

ευρήματα που αναφέρονταν σε διαφορετικό θέμα από το θέμα μελέτης της κάθε έρευνας.

Εκτός από τα 9 κριτήρια του Hill (Hill, 1965), θα πρέπει να αξιολογηθεί η αιτιότητα της σχέσης που διερευνήθηκε μέσω της μετα-ανάλυσης. Ωστόσο, η ισχύς των κριτηρίων αυτών δεν επιφέρει αδιαμφισβήτητα αποδεικτικά στοιχεία για την ενίσχυση της ερευνητικής υπόθεσης ως σχέση αιτίου-αιτιατού. Παρόλα αυτά, η χρονική αλληλουχία θεωρείται απαραίτητη για να χαρακτηρίσει μια σχέση ως αιτιολογική και όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η αιτία πρέπει πάντα να προηγείται χρονικά του αποτελέσματος. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επίσημες δοκιμές σημαντικότητας (Tests of Significance) που να μας δώσουν απαντήσεις για τα ερωτήματά μας σχετικά με την αιτιότητα της ερευνητικής υπόθεσης. Πρέπει όμως, να ληφθούν υπόψη οι επιπτώσεις που επιφέρει η αξιολόγηση της σχέσης ως αιτιατή, καθότι δεν συνεισφέρει σε τίποτε περαιτέρω της απόδειξης της αρχικής ερευνητικής υπόθεσης. Επιπλέον, οι επιστημονικές εργασίες (πειραματικές και περιγραφικές) εμπεριέχουν ελλείψεις και σφάλματα, διαταράσσοντας την προαγωγή της γνώσης και αγνοώντας την υπάρχουσα γνώση, κάτι που δεν επιτρέπεται να συμβαίνει.

Τέλος, δεν θα πρέπει να παραληφθεί ο χαρακτηρισμός των αποδεικτικών στοιχείων ως πειστικά (Convincing), πιθανά (Probable), ενδεχόμενα (Possible) και ανεπαρκή (Insufficient), σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, 2003), για την αξιολόγηση της σχέσης καρδιαγγειακών παθήσεων-Μεσογειακής διατροφής ως αιτιατής. Για τη μετα-ανάλυση, η σχέση μεταξύ της Μεσογειακής διατροφής και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων χαρακτηρίστηκε ως «πειστική» με πιθανή συσχέτιση ως προς το μεταβολικό μονοπάτι καθότι τα αποδεικτικά στοιχεία βασίστηκαν σε επιδημιολογικές μελέτες, σύμφωνες ως προς την σταθερότητα συσχέτισης της πιθανής ευεργετικής επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής έναντι του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων χωρίς την παρουσία καμίας έρευνας που να αποδεικνύει το αντίθετο. Τα διαθέσιμα αποδεικτικά δεδομένα βασίστηκαν σε 9 προοπτικές μελέτες με μεγάλη διάρκεια παρακολούθησης και ποιοτικά στοιχεία που φανερώνουν τη σταθερότητα συσχέτισης των αποτελεσμάτων, ενώ στο τέλος συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα της μοναδικής τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης «PREDIMED» στην πρωτοβάθμια πρόληψη (Estruch et al., 2013).

7ο Κεφάλαιο

Συζήτηση

7.1. Μεσογειακή διατροφή & νόσος Alzheimer

Η Μεσογειακή διατροφή μπορεί να αποτρέψει την ανάπτυξη και να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου Alzheimer. Παρόλο που τα απαραίτητα επιστημονικά δεδομένα για την απόδειξη αυτού του οφέλους είναι ελλιπή, οι υπάρχουσες μελέτες είναι ελπιδοφόρες ως προς τη σύσταση της Μεσογειακής διατροφής. Η νόσος Alzheimer εμφανίζεται σε πάνω από 5 εκατομμύρια Αμερικανούς, επιβαρύνοντας τους με έξοδα νοσηλείας που φτάνουν τα 172 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως, ενώ τα έξοδα παραγωγικότητας του ιατρικού προσωπικού που φροντίζουν τους ασθενείς ανέρχονται σε 35 δισεκατομμύρια δολάρια το χρόνο (Alzheimer's Association, 2010, Koppel, 2002). Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ο επιπολασμός της νόσου Alzheimer υπολογίζεται σε 1-2% στην ηλικία των 65 ετών, 15% στην ηλικία των 75 ετών και 40% στην ηλικία των 85 ετών. Εκτιμάται ότι μέχρι το 2050 θα έχει πενταπλασιαστεί ο αριθμός των ασθενών με νόσο Alzheimer, αν δεν εφαρμοστούν αποτελεσματικές πολιτικές για την πρόληψή του (Alzheimer's Association, 2010). Οι κυριότερες μελέτες που συστήνουν τη Μεσογειακή διατροφή στην πρόληψη της νόσου Alzheimer συνοψίζονται παρακάτω.

Η συστηματική ανασκόπηση που έγινε το 2004 συμπέρανε ότι η υψηλή πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, η συχνή κατανάλωση ψαριών, δημητριακών ολικής άλεσης και μέτριας ποσότητας κόκκινου κρασιού συνδυάστηκε με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου Alzheimer. Οι ερευνητές παρατήρησαν ένα πιθανά συνεργατικό αποτέλεσμα αν ένα άτομο καταναλώνει τακτικά τις παραπάνω ευεργετικές τροφές, όπως συμβαίνει στο πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής. Επιπροσθέτως, ανέφεραν ότι σε ηλικιωμένα άτομα στην Κίνα η υψηλή κατανάλωση ψαριών είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης νόσου Alzheimer (<2%) στη χώρα καταγωγής τους, παρά σε πληθυσμούς Κινέζων ίδιας ηλικίας που ζούσαν στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (περίπου 4.1%). Κατά συνέπεια, σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου Alzheimer διαδραματίζουν η διατροφή, ο τρόπος ζωής και το περιβάλλον (Panza et al., 2004). Η επόμενη μελέτη που συσχέτισε τη Μεσογειακή διατροφή με τη νόσο Alzheimer διεξήχθη το 2006. Η προοπτική μελέτη παρατήρησε πάνω από 2200 συμμετέχοντες χωρίς άνοια, που

κατοικούσαν στην κοινότητα της Νέας Υόρκης για 4 χρόνια. Το σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής εκτιμήθηκε από την κατάταξη των ατόμων σε τριτημόρια, τα οποία στηρίχθηκαν σε κλίμακα 0-9, για να εκφραστεί η τήρηση του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου. Κατά τη διάρκεια της μελέτης 250 άτομα διαγνώστηκαν ότι είχαν αναπτύξει τη νόσο Alzheimer. Αντίθετα, τα άτομα που είχαν υψηλή τήρηση της Μεσογειακής διατροφής και βρίσκονταν στο υψηλότερο τριτημόριο του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής παρουσίασαν χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης νόσου Alzheimer έως και 40% σε σχέση με τα άτομα που είχαν χαμηλή τήρηση της Μεσογειακής διατροφής και βρίσκονταν στο χαμηλότερο τριτημόριο του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής (Scarmeas et al., 2006). Η επόμενη μελέτη ασθενών-μαρτύρων που μελέτησε τη νόσο Alzheimer με τη Μεσογειακή διατροφή ήταν ένα μέρος (nested) της προηγούμενης προοπτικής μελέτης. Μεταβλητές όπως ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής νόσου, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης και τα επίπεδα λιπιδίων ελέγχθηκαν στην ανάλυση των δεδομένων και δε φάνηκαν να επηρεάζουν τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης της νόσου Alzheimer που προερχόταν από την υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής. Μάλιστα, ύστερα από περαιτέρω διερεύνηση των παραπάνω μεταβλητών για καταστάσεις συνοσηρότητας παρατηρήθηκε επιπρόσθετη μείωση κατά 68% του κινδύνου ανάπτυξης νόσου Alzheimer όταν υπάρχει υψηλή τήρηση του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου. Οι μελετητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η Μεσογειακή διατροφή θα μπορούσε να έχει ευεργετικές επιδράσεις στον εγκέφαλο πέραν της δράσης της στα αγγεία, εξηγώντας τη μείωση των κινδύνων (Scarmeas et al., 2006). Το 2007 έγινε μια προοπτική μελέτη σε κοινότητα 200 ατόμων στη Νέα Υόρκη με διαγνωσμένη τη νόσο Alzheimer. Το σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής εκτιμήθηκε από την κατάταξη των ατόμων σε τριτημόρια με βάση το βαθμό τήρησης του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου σε κλίμακα 0-9. Τα άτομα που είχαν χαμηλό σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής παρουσίασαν υψηλότερη θνησιμότητα, ενώ τα άτομα που βρίσκονταν στο υψηλότερο τριτημόριο αντανακλώντας μεγαλύτερη τήρηση της Μεσογειακής διατροφής είχαν μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας έως και 73%. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι εκτός από τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου Alzheimer που οφείλεται στην υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής, μειώνεται και η θνησιμότητα των ατόμων που ήδη πάσχουν από τη νόσο Alzheimer, χαρακτηρίζοντας τη σχέση αιτίου-αποτελέσματος (Scarmeas et al., 2007). Η επόμενη μελέτη, παρότι δεν σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει

τη Μεσογειακή διατροφή αυτή καθ' αυτή αξιολόγησε τα βασικά συστατικά της και συγκεκριμένα τη συχνή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ψαριών, ω-3 λιπαρών οξέων, παρατηρώντας μείωση στην εμφάνιση άνοιας 28-54% σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν λιγότερο συχνή κατανάλωση των ανωτέρω συστατικών της Μεσογειακής διατροφής (Barberger-Gateau et al., 2007). Η προοπτική μελέτη σχεδόν 1400 ασθενών στη Νέα Υόρκη που είχαν διαγνωσθεί φυσιολογικοί, όσον αφορά στη νόσο Alzheimer, στην αρχή της έρευνας, διαπίστωσε ότι υψηλός βαθμός υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής μείωσε τον κίνδυνο ανάπτυξης ήπιας γνωστικής ανεπάρκειας καθώς και της ήπιας γνωστικής ανεπάρκειας που εξελίσσεται σε νόσο Alzheimer κατά 48% σε σχέση με το χαμηλό βαθμό υιοθέτησης του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου (Scarmeas et al., 2009). Σε άλλη προοπτική μελέτη που διήρκεσε 5 έτη με περισσότερους από 1400 Γάλλους ηλικιωμένους συμμετέχοντες χωρίς άνοια που παρατηρήθηκαν για περίπου 2 χρόνια, αξιολογήθηκε η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής και βρέθηκε υψηλό σκορ Μεσογειακής διατροφής με την εξέταση Mini-Mental State Examination (MMSE), ενώ άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες προσυμπτωματικού ελέγχου δεν έδειξαν παρόμοιες συσχετίσεις (Féart et al., 2009). Η τελευταία προοπτική μελέτη που καταγράφεται για το 2009 αποτελείται από 1900 συμμετέχοντες που προέρχονται συνδυαστικά από δύο διαφορετικές προοπτικές μελέτες οι οποίες μελέτησαν τη φυσική δραστηριότητα και το βαθμό υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι όσο περισσότερη φυσική δραστηριότητα και όσο μεγαλύτερη τήρηση του προτύπου της Μεσογειακής διατροφής είχαν τα υπό μελέτη άτομα τόσο περισσότερο μειωνόταν ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου Alzheimer, φτάνοντας το 35% (Scarmeas et al., 2009). Το 2011, διαξήχθη μια μελέτη συσχετίζοντας το βαθμό υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής ή το Δείκτη Υγιεινής Διατροφής-2005 (Healthy Eating Index-2005) με τις αλλαγές που επέρχονται με την πάροδο των χρόνων στη γνωστική λειτουργία σε περισσότερους από 3700 συμμετέχοντες άνω των 65 ετών. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 7.5 έτη, παρατηρώντας ότι τα άτομα με υψηλό σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής είχαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά εξασθένησης των γνωστικών λειτουργιών σε σχέση με τα υπόλοιπα που είχαν χαμηλό σκορ Μεσογειακής διατροφής, ενώ δεν βρέθηκαν συσχετίσεις με το Δείκτη Υγιεινής Διατροφής-2005. Οι μελετητές επιβεβαίωσαν ότι το πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής μπορεί να βοηθήσει στην επιβράδυνση της γνωστικής έκπτωσης που παρατηρείται φυσιολογικά κατά τη γήρανση (Tangney et al., 2011).

7.2. Μεσογειακή διατροφή & καρκίνος

Ο καρκίνος είναι η πιο επίφοβη ασθένεια παγκοσμίως (MetLife Foundation, 2011). Γνωρίζοντας ότι καμία παρέμβαση είτε φαρμακευτική είτε τρόπου ζωής και διατροφής δεν μπορεί να μηδενίσει τον κίνδυνο ανάπτυξης, ωστόσο μπορεί να τον βελτιώσει υιοθετώντας τη Μεσογειακή διατροφή. Η συσχέτιση της μείωσης του κινδύνου εμφάνισης διαφόρων μορφών καρκίνου και της υιοθέτησης του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου αναφέρθηκε για πρώτη φορά σε κλινικές μελέτες που σχεδιάστηκαν πρωτίστως για την αξιολόγηση των τελικών σημείων των καρδιαγγειακών παθήσεων. Από τη στιγμή που αποκαλύφθηκε μέσω των κλινικών μελετών μια ενδεχόμενη ευεργετική επίδραση στην ελάττωση της εμφάνισης του καρκίνου, σχεδιάστηκαν νέες μελέτες προκειμένου να εκτιμηθούν τα οφέλη της Μεσογειακής διατροφής στον κίνδυνο ανάπτυξης νοσηρότητας ή θνησιμότητας από καρκίνο ως πρωτογενές τελικό σημείο.

Ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη κύρια αιτία θανάτου και είναι υπεύθυνος για το 23% των θανάτων ετησίως (NCHS, 2011). Το εκτιμώμενο ετήσιο κόστος για τη θεραπεία του καρκίνου στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ανέρχεται σε 228 δισεκατομμύρια δολάρια σε άμεσες και έμμεσες δαπάνες (American Cancer Society, 2011). Μάλιστα, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας χρηματοδοτεί έρευνες για τον καρκίνο με ετήσιο προϋπολογισμό άνω των 5 δισεκατομμυρίων δολαρίων, καθιστώντας τις ακριβότερες από οποιοδήποτε άλλες μελέτες διαφόρων ασθενειών. Κάθε παρέμβαση που συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου έχει σημαντικά οφέλη για τη δημόσια υγεία, εξοικονομώντας σημαντικές πηγές πόρων.

Οι αντικαρκινικές ιδιότητες της Μεσογειακής διατροφής προκύπτουν πιθανότατα από τις αλληλεπιδράσεις της κατανάλωσης αναρίθμητων μικροθρεπτικών συστατικών και ιχνοστοιχείων καθώς και από τα εν δυνάμει μεταλλαξιογόνα τρόφιμα που σπανίως καταναλώνονται. Ωστόσο, το σύνολο της Μεσογειακής διατροφής προσφέρει τα οφέλη ενάντια στον καρκίνο σε αντίθεση με άλλες ασθένειες όπου μία μόνο θρεπτική ουσία φαίνεται να λειτουργεί ευεργετικά. Οι έρευνες που έχουν συσχετίσει την πρόληψη του καρκίνου με την υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής είναι αρκετές και αναφέρονται χρονολογικά παρακάτω.

Το 1998 στη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη «Lyon Diet Heart Study» διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα παρέμβασης που εφαρμόστηκε η Μεσογειακή διατροφή με συμπλήρωμα α-λινολενικού οξέος υπήρξε 61% μείωση του κινδύνου

ανάπτυξης καρκίνου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που ακολουθούσε το πρώτο βήμα της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας για μια συνετή διατροφή (de Lorgeril et al., 1994). Σε τρεις μελέτες ασθενών-μαρτύρων που πραγματοποιήθηκαν το 2003 αναλύοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στο ανώτερο αναπνευστικό και στο πεπτικό σύστημα αξιολογήθηκε η υιοθέτηση του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου. Όταν το σκορ Μεσογειακής διατροφής ήταν ίσο ή μεγαλύτερο από 6 παρουσιάστηκε μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου κατά 60, 74 και 77%, αντίστοιχα στις τρεις μελέτες, σε σχέση με σκορ ίσο ή χαμηλότερο από 3 σε κλίμακα 0-9 (Bosetti et al., 2003). Στην προοπτική μελέτη «The HALE Project» ανάμεσα σε 2300 υγιείς Ευρωπαίους ηλικίας 70-90 ετών που έλαβαν μέρος επιβεβαιώθηκε μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο κατά 10% όταν το σκορ Μεσογειακής διατροφής ήταν ίσο ή μεγαλύτερο από 4 σε κλίμακα 0-9. Ειδικότερα στα άτομα που είχαν σκορ Μεσογειακής διατροφής ίσο ή μεγαλύτερο του 4 σε συνδυασμό με καθημερινή φυσική δραστηριότητα, μέτρια κατανάλωση αλκοολούχων ποτών και αποφυγή καπνίσματος μειώθηκε ο κίνδυνος θνησιμότητας από καρκίνο περίπου 69% (Knoppers et al., 2004). Η προοπτική μελέτη «Nurses' Health Study» μελετώντας την υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες διαπίστωσε ότι η υψηλότερη τήρηση του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου μείωσε κατά 21% τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (Fung et al., 2006). Σε άλλη μελέτη που έγινε το 2006 για περισσότερα από 12 χρόνια μετρώντας την τήρηση της Μεσογειακής διατροφής σε περισσότερες από 42000 γυναίκες ηλικίας 40-49 ετών βρέθηκε ότι μια αύξηση κατά 2 βαθμούς στο σκορ Μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε με μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο κατά 16% (Lagiou et al., 2006). Το 2007 σε προοπτική μελέτη 380000 ατόμων και άνω που παρακολουθούνταν για 5 χρόνια διαπιστώθηκε ότι η υψηλή τήρηση του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου μείωσε τον κίνδυνο θνησιμότητας από τον καρκίνο σε άνδρες κατά 17% και σε γυναίκες κατά 12% (Mitrou et al., 2007). Στη μελέτη «Prostate, Lung, Colorectal & Ovarian Cancer Screening Trial» σε συμμετέχοντες ηλικίας 55-74 ετών βρέθηκε μείωση 21% στη δημιουργία αδενοκαρκινώματος στην περιφέρεια του παχέος εντέρου στους άνδρες όταν το σκορ Μεσογειακής διατροφής ήταν ίσο ή μεγαλύτερο από 6 σε κλίμακα 0-9 (Dixon et al., 2007). Ένα χρόνο αργότερα, η ελληνική προοπτική μελέτη «EPIC-Greek» μελετώντας πάνω από 25000 συμμετέχοντες διαπίστωσε ότι η αύξηση 2 βαθμών στο σκορ Μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε με 12% μειωμένη επίπτωση καρκίνου, τονίζοντας ότι ο κίνδυνος που

μειώθηκε ήταν μεγαλύτερος από τον προβλεπόμενο σε ότι αφορά στη δράση των μεμονωμένων συστατικών της Μεσογειακής διατροφής και καταλήγοντας στη συλλογική αλληλεπίδραση των συστατικών της Μεσογειακής διατροφής (Benetou et al., 2008). Στην προοπτική μελέτη «NIH-AARP Diet and Health Study» που διενεργήθηκε σε πάνω από 490000 συμμετέχοντες παρουσιάστηκε μείωση του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου τους παχέος εντέρου κατά 28% για τους άνδρες και 11% για τις γυναίκες σε υψηλή υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής (Reedy et al., 2008). Στη μελέτη «Four Corners Breast Cancer Study» συσχετίστηκε η Μεσογειακή διατροφή με το λόγο πιθανοτήτων για την ανάπτυξη καρκίνου και βρέθηκε 0.76 έναντι της Δυτικού τύπου διατροφής με λόγο πιθανοτήτων ίσο με 1.32 και της συνετής διατροφής με λόγο πιθανοτήτων ίσο με 1.42 (Murtaugh et al., 2008). Η προοπτική μελέτη «EPIC» το 2009 σε 485000 άτομα κατέδειξε πως η υψηλή υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής συνδεόταν με 33% μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού αδενοκαρκινώματος σε σύγκριση με τη χαμηλή τήρηση του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου (Buckland et al., 2010). Σε έρευνα πάνω από 1200 Αμερικανο-Ασιατικών γυναικών διαπιστώθηκε ότι όταν το σκορ Μεσογειακής διατροφής ήταν ίσο ή μεγαλύτερο του 8 σε κλίμακα 0-14 ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού μειωνόταν κατά 35% σε σχέση με σκορ Μεσογειακής διατροφής ίσο ή χαμηλότερο από 3. Επιπλέον οι γυναίκες που καταλάωναν υψηλές ποσότητες κρέατος και αμύλου κυρίως στη Δυτικού τύπου διατροφή είχαν αυξημένο λόγο πιθανοτήτων ίσο με 2.19 για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού (Wu et al., 2009). Κλείνοντας, η διερεύνηση 12 μελετών παρατήρησης που αξιολόγησαν τη Μεσογειακή διατροφή ως διατροφικό πρότυπο κατέδειξαν τον πιθανό προστατευτικό ρόλο της Μεσογειακής διατροφής στη μείωση εμφάνισης και θανάτου από τον καρκίνο, τονίζοντας τον κυρίαρχο ρόλο της στη δημόσια υγεία από τις αντικαρκινικές ιδιότητές της (Verberne et al., 2010).

7.3. Μεσογειακή διατροφή & αρθρίτιδα, αλλεργίες, ανοσολογικές διαταραχές

Η εμφάνιση αρθρίτιδας, αλλεργιών και διαφόρων ανοσολογικών διαταραχών είναι αρκετά διαδεδομένες στην ενήλικη ζωή, ενώ δεν αποτελεί ασυνήθιστη παρατήρηση οι ασθενείς να ζητούν συμβουλές υιοθέτησης μιας αντιφλεγμονώδους διατροφής που θα βοηθήσει στην πρόληψη ή στον έλεγχο τους. Είναι εμφανές από αρκετές κλινικές δοκιμές που έχουν αξιολογήσει την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στις περιπτώσεις αρθρίτιδας, αλλεργιών και ανοσολογικών διαταραχών ότι ο αντιφλεγμονώδης χαρακτήρας της θα μπορούσε να συμβάλλει στην πρόληψη και τον έλεγχο των παραπάνω καταστάσεων.

Καταρχήν, για την απόκτηση μιας ανοσολογικής διαταραχής θα πρέπει πρώτα να υπάρχει η βασική γραμμή της γενετικής προδιάθεσης σε συνδυασμό με την ύπαρξη διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων. Με την πάροδο του χρόνου, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η διατροφή, το άγχος, οι λοιμώξεις/μολύνσεις, δύνανται να ενεργοποιήσουν τη γενετική προδιάθεση οδηγώντας στην κλινική ανάπτυξη των παραπάνω περιπτώσεων. Ωστόσο, παρότι το αποτέλεσμα αυτό δεν είναι αναπόφευκτο, ορισμένα άτομα με γενετική προδιάθεση δεν αναπτύσσουν ποτέ τις ανωτέρω καταστάσεις ασθενειών. Επιπροσθέτως, αν οι περιπτώσεις των παραπάνω νοσημάτων έχουν ήδη εμφανιστεί τότε οι περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν περισσότερο την πορεία εξέλιξης και τα συμπτώματα μέσω πολλαπλών ενεργειών.

Η πρώτη, χρονολογικά, μελέτη που εντοπίζεται να συσχετίζει τη Μεσογειακή διατροφή με τις προαναφερθείσες περιπτώσεις ασθενειών έγινε το 2003. Στην τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που είτε ακολούθησαν το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής αποτελώντας την ομάδα παρέμβασης είτε δεν είχαν διατροφικές παρεμβάσεις αποτελώντας την ομάδα ελέγχου. Έπειτα από 12 εβδομάδες παρακολούθησης η ομάδα παρέμβασης παρουσίασε σημαντική βελτίωση στον πόνο, τη λειτουργία, την πρωινή δυσκαμψία, τη ζωτικότητα και συνολικά στα συμπτώματα σε σχέση με τον προηγούμενο χρόνο. Αντίθετα, οι ασθενείς που συνέχισαν την τυπική διαίτα που ακολουθούσαν δεν παρουσίασαν καμία βελτίωση στον πόνο, τη λειτουργία, την πρωινή δυσκαμψία, τη ζωτικότητα και συνολικά στα συμπτώματα (Sköldstam et al., 2003). Σε μελέτη του 2007 που εκτιμήθηκε η συσχέτιση της Μεσογειακής διατροφής μέσω του σκορ

υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής με κλίμακα 0-12 σε παιδιά 7-18 ετών χρησιμοποιώντας ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων συμπληρωμένα από τους γονείς διαπιστώθηκε ότι η υψηλή τήρηση της Μεσογειακής διατροφής συνδέθηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου ανάπτυξης αλλεργικής ρινίτιδας, δύσπνοιας και ατοπίας (Chatzi et al., 2007). Σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 130 γυναικών ηλικίας 30-70 ετών με ρευματοειδή αρθρίτιδα μελετήθηκε στην ομάδα παρέμβασης η παρακολούθηση μαθημάτων μαγειρικής και υιοθέτησης του Μεσογειακού πρότυπου διατροφής και στην ομάδα ελέγχου η λήψη έντυπου εκπαιδευτικού υλικού για υγιεινές επιλογές τροφίμων. Στους 6 μήνες παρακολούθησης η ομάδα παρέμβασης που υιοθέτησε τη Μεσογειακή διατροφή παρουσίασε σημαντική βελτίωση στην παγκόσμια αξιολόγηση, στο σκορ πόνου και στην πρωινή δυσκαμψία σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (McKellar et al., 2007). Το 2008 η μελέτη 174 ενηλίκων με άσθμα κατέδειξε ότι η υψηλή υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής μείωσε τον κίνδυνο του μη ελεγχόμενου άσθματος κατά 78% σε σχέση με το χαμηλό σκορ τήρησης της Μεσογειακής διατροφής (Barros et al., 2008). Σε άλλη μελέτη για την εκτίμηση της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην πιθανή ανάπτυξη αλλεργικών καταστάσεων στην παιδική ηλικία που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης τους και για 6.5 έτη παρακολούθησης εκτιμώντας τη διατροφή τους, οι ερευνητές συμπέραναν ότι το υψηλό σε σχέση με το χαμηλό σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης μόνιμης δύσπνοιας κατά 78%, ατοπικού άσθματος κατά 70% και ατοπίας κατά 45% στη γέννηση των παιδιών (Chatzi et al., 2008). Από διαφορετική μελέτη προέκυψε ότι σε παιδιά ηλικίας 6 έως 7 ετών η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης άσθματος, δύσπνοιας, ρινίτιδας, φτερνίσματος, δακρύρροιας και κνησμού στα μάτια. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η Μεσογειακή διατροφή έχει πιθανότατα μια προστατευτική επίδραση έναντι του άσθματος και της αλλεργικής ρινίτιδας (de Batlle et al., 2008). Τα συμπεράσματα μιας μελέτης έδειξαν ότι η Μεσογειακή διατροφή μπορεί να λειτουργήσει ευεργετικά προστατεύοντας από τη δύσπνοια τα παιδιά προσχολικής ηλικίας, προσδιορίζοντας το σκορ τήρησης της Μεσογειακής (Castro-Rodriguez et al., 2008). Τέλος, σε μελέτη του 2010 οι ερευνητές θέλησαν να εκτιμήσουν τις επιδράσεις των διατροφικών παραγόντων στο άσθμα και τις αλλεργίες. Έπειτα από την ανάλυση των διατροφικών συνηθειών και των συμπτωμάτων σε περισσότερα από 50000 παιδιά διαπίστωσαν ότι η υιοθέτηση της

Μεσογειακής διατροφής και ειδικότερα η κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και ψαριών, σχετιζόταν με την προστασία ενάντια στην εμφάνιση δύσπνοιας και άσθματος στην παιδική ηλικία (Nagel et al., 2010).

7.4. Μεσογειακή διατροφή & μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδης διαβήτης

Τα ευεργετικά αποτελέσματα της Μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη και την αντιστροφή του σακχαρώδη διαβήτη και του μεταβολικού συνδρόμου ενδέχεται να προκύπτουν τόσο από τη δράση του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου όσο και από την ενδογενή παθοφυσιολογία των ασθενειών, συνδυάζοντάς τα με τις επιπτώσεις από σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου που είναι το αυξημένο σωματικό βάρος και η παχυσαρκία.

Το μεταβολικό σύνδρομο εξετάζεται από κάθε άποψη και για κάθε σκοπό ως μια προ-διαβητική κατάσταση. Για πρώτη φορά ορίστηκε το 2001 ως ξεχωριστή ενότητα προσδιορίζοντας ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών παθήσεων και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Ωστόσο, η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II κατά 65% και 300%, αντίστοιχα (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001). Για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου απαιτούνται τουλάχιστον 3 από τα ακόλουθα κριτήρια διάγνωσης, δηλαδή αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος νηστείας, χαμηλή HDL χοληστερόλη, αυξημένα τριγλυκερίδια, αυξημένη περιφέρεια μέσης και αυξημένη αρτηριακή πίεση. Σήμερα, το 1/3 των ενήλικων Αμερικανών πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου (Ervin, 2009). Μέσα στα επόμενα χρόνια αναμένεται να αυξηθούν τα περιστατικά μεταβολικού συνδρόμου, αν δεν γίνει προσπάθεια αλλαγής των διατροφικών συνηθειών και βελτίωσης του τρόπου ζωής.

Περισσότερες από 50 δημοσιευμένες μελέτες έχουν συσχετίσει τις επιδράσεις της Μεσογειακής διατροφής με το μεταβολικό σύνδρομο. Η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση αποτελούνταν από περισσότερους από 530000 ασθενείς, συμπεραίνοντας ότι η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής έχει ευνοϊκά αποτελέσματα στις επιμέρους συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, δηλαδή των επιπέδων της γλυκόζης αίματος, της HDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της αρτηριακής

πίεσης, της περιμέτρου μέσης και μειώνει το μεταβολικό σύνδρομο περίπου 31% όταν παράλληλα γίνεται προσπάθεια απώλειας σωματικού βάρους. Σε ασθενείς που επιτυγχάνουν ταυτόχρονη απώλεια βάρους με την υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής ο κίνδυνος ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου ελαττώνεται ακόμη περισσότερο (Kastorini et al., 2011).

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιακές παθήσεις, εγκεφαλικά επεισόδια, απώλεια όρασης, νεφρική νόσο, νευροπάθεια και ακρωτηριασμό κάτω άκρων. Σχεδόν το 10% του ενήλικου πληθυσμού της Αμερικής πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη, ενώ τα περιστατικά εμφάνισης αυξάνονται στα άτομα 65 ετών και άνω κατά 27% (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005, AHA, 2011, ADA, 2011). Η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη και σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης και έχει διπλασιαστεί τα τελευταία 30 έτη παράλληλα με την αύξηση της παχυσαρκίας (Fox et al., 2006). Στην πραγματικότητα, η αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1 κιλό έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II κατά 7.3% (Koh-Banerjee et al., 2004). Τα άμεσα και έμμεσα κόστη για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II υπολογίζονται σε 174 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως και είναι σχεδόν βέβαιο ότι θα αυξηθούν μέσα στις επόμενες δεκαετίες (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2008). Η Μεσογειακή διατροφή έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στην πρόληψη και αναχαίτηση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II αλλά και του προδρόμου του, του μεταβολικού συνδρόμου, ανεξάρτητα από τα οφέλη της απώλειας σωματικού βάρους.

Στην επιστημονική βιβλιογραφία εντοπίζονται ορισμένες μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στο σακχαρώδη διαβήτη και αναφέρονται χρονολογικά παρακάτω.

Σε προοπτική μελέτη χρησιμοποιώντας το σκορ Μεσογειακής διατροφής με κλίμακα 0-9 σημειώθηκε 83% μείωση του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II για τους συμμετέχοντες που είχαν υψηλή τήρηση της Μεσογειακής διατροφής, δηλαδή σκορ μεγαλύτερο από 6, σε σχέση με τα άτομα που είχαν χαμηλή τήρηση της Μεσογειακής διατροφής, δηλαδή σκορ κάτω από 2. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι για κάθε 2 βαθμούς αύξησης του σκορ Μεσογειακής διατροφής ο κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη μειωνόταν κατά 35% (Martínez-González et al., 2008). Στην τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη του 2009 συμμετείχαν υπέρβαροι

ασθενείς, πρόσφατα διαγνωσμένοι με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, οι οποίοι χωρίστηκαν στην ομάδα παρέμβασης υιοθετώντας το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής και στην ομάδα ελέγχου ακολουθώντας μια διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Έπειτα από 4 έτη παρακολούθησης η ομάδα παρέμβασης φάνηκε να είχε μεγαλύτερη απώλεια βάρους και μεγάλη βελτίωση στο γλυκαιμικό έλεγχο και τους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Esposito et al., 2009). Στην τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη «PREDIMED» η Μεσογειακή διατροφή φάνηκε να μειώνει την επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη κατά 52% για περισσότερα από 4 έτη παρακολούθησης σε σχέση με τη χαμηλή σε λιπαρά διατροφή, αναφέροντας ότι οι ευνοϊκές επιδράσεις του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου σημειώθηκαν χωρίς θερμιδικό περιορισμό (Salas-Salvadó et al., 2011).

7.5. Μελλοντικές έρευνες – Επίλογος

Κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μετα-ανάλυσης εντοπίστηκαν αρκετά εμπόδια, περιορίζοντας την καθολική ισχύ των συμπερασμάτων. Παρόλα αυτά, ο εντοπισμός τους διευκολύνει το σχεδιασμό μελλοντικών μελετών, οι οποίες θα λαμβάνουν υπόψη τους περιορισμούς των προηγούμενων διαθέσιμων ευρημάτων. Η σημασία της δημόσιας υγείας έγκειται στην επιτυχημένη υιοθέτηση κατευθυντήριων οδηγιών, ώστε να μειωθεί η επίπτωση νοσηρότητας και θνησιμότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων, της στεφανιαίας νόσου και των εγκεφαλικών επεισοδίων σε παγκόσμιο επίπεδο.

Η περιορισμένη πρόσβαση στα δεδομένα των μελετών αποτέλεσε το πρωταρχικό στοιχείο ανασκόπησης παρόμοιων αποτελεσμάτων με τις υπάρχουσες δημοσιευμένες μελέτες. Έτσι, ο αρκετά μικρός αριθμός των μελετών που προστέθηκαν στη μετα-ανάλυση επέφερε μικρές, μη στατιστικά σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματα συγκρίνοντάς τα με τις τελευταίες διαθέσιμες μελέτες. Παρατηρήθηκε, επίσης, έλλειψη στο βασικότερο είδος μελετών, τις τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, για την εκτίμηση της Μεσογειακής διατροφής και της επίδρασής της στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Παρά το γεγονός ότι οι προοπτικές μελέτες είναι το ιδανικότερο είδος μελετών, καθώς διερευνούν την ανάπτυξη μιας νόσου σε βάθος χρόνου, εντούτοις οι τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες είναι η βέλτιστη επιλογή για την εκτίμηση της έκβασης μιας ασθένειας, λόγω

απαλλαγής της από διάφορους συγγυτικούς και ενδιάμεσους παράγοντες κινδύνου μέσω της διαδικασίας της τυχαιοποίησης. Ωστόσο, η έλλειψη μελετών επεκτείνεται και στο επίπεδο πρόληψης των διαφόρων νοσημάτων, όπως συμβαίνει με το μειωμένο αριθμό μελετών που εξετάζουν τα καρδιαγγειακά νοσήματα στο πρωτογενές επίπεδο πρόληψης της δημόσιας υγείας. Κατ' επέκταση, δεν υπάρχουν μετα-αναλύσεις παρόμοιες με αυτή, καθώς είτε θα εξετάζουν τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε πρωτογενές και δευτερογενές επίπεδο πρόληψης συνολικά, επιφέροντας σημαντικές αποκλίσεις και σφάλματα από την ανάμειξη απλών και πολλαπλών περιστατικών καρδιαγγειακών παθήσεων, που εμπεριέχουν τη στεφανιαία νόσο, τα εγκεφαλικά επεισόδια και τα καρδιαγγειακά νοσήματα είτε θα αναφέρονται μόνο στα περιστατικά νοσηρότητας και θνησιμότητας σε δευτερογενές επίπεδο πρόληψης, έχοντας αυξήσει την πιθανότητα συγγυτικών παραγόντων, εφόσον προϋπάρχει ιστορικό εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επιπλέον, εκτός ελαχίστων εξαιρέσεων, οι προοπτικές μελέτες τείνουν να διερευνούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα λαμβάνοντας υπόψη τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια, γεγονός που δεν διευκρινίζει τον πραγματικό σχετικό κίνδυνο των τριών ανωτέρων νόσων και το βαθμό στον οποίο η Μεσογειακή διατροφή επιδρά προστατευτικά. Αυτό με τη σειρά του περιορίζει τις εκτιμήσεις των ερευνητών, αφού δεν υπάρχει αρκετός αριθμός μελετών στις οποίες να διερευνώνται ξεκάθαρα και χωριστά η επίπτωση νοσηρότητας ή/και θνησιμότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων ή της στεφανιαίας νόσου ή των εγκεφαλικών επεισοδίων. Η ανασκόπηση έδειξε ότι η εμφάνιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων συμβαίνει συχνά στην ηλικία των 55 ετών, επομένως οι έρευνες συμπεριλαμβάνουν άτομα μικρότερης ηλικίας, σχεδόν από τα 40 μέχρι και τα 70 περίπου έτη. Ίσως, όμως, θα ήταν σημαντική η εκτίμηση μικρότερων ηλικιών, ενδεχομένως από την παιδική ηλικία, συνεκτιμώντας παράγοντες όπως καταγραφή διατροφικών συνηθειών, τρόποι μαγειρέματος και τροποποίηση συνταγών μαγειρικής με παράλληλη εκτίμηση της προμήθειας των πρώτων υλών, ρόλος οικογένειας και γονέων στην υιοθέτηση του προτύπου της Μεσογειακής διατροφής και συνεκτίμηση φυσικής δραστηριότητας και γενικότερου τρόπου ζωής, παρακολούθηση εμφάνισης άλλων νοσημάτων και αλληλεπίδρασή τους με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αν και η εκτίμηση της υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής δείχνει να είναι εύκολη, αποτελεί ένα πολυσύνθετο και δύσκολο ερευνητικό μονοπάτι τόσο στην ατομική διερεύνησή της όσο και σε σχέση με χρόνιες παθήσεις, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Αρχικά, η

διατροφή αντιπροσωπεύει ένα πολύπλοκο σύνολο εκθέσεων, τα οποία σχετίζονται ισχυρά μεταξύ τους. Για παράδειγμα, σχεδόν όλοι οι άνθρωποι καταναλώνουν τρόφιμα λιγότερο ή περισσότερο ευεργετικά, δηλαδή όλοι είναι εκτεθειμένοι σε υποθετικούς αιτιατούς παράγοντες. Ωστόσο, οι παράγοντες έκθεσης δεν μπορούν να χαρακτηριστούν απλώς ως παρόντες ή απόντες από τη διατροφή του ανθρώπου, αλλά αναφέρονται ως συνεχείς ή ημι-ποσοτικές μεταβλητές. Στην αξιολόγηση της Μεσογειακής διατροφής στις μελέτες που συμμετείχαν στη μετα-ανάλυση χρησιμοποιήθηκε, ως επί το πλείστον, το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Το γεγονός αυτό, κατά συνέπεια, δημιουργεί εσφαλμένες εκτιμήσεις, εφόσον η μέθοδος υπολογισμού του σκορ υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής προϋποθέτει την ανάλυση μη επεξεργασμένων δεδομένων που προέρχονται από τις προοπτικές μελέτες χωρίς να καθορίζεται η πραγματική ποσότητα κάθε κατηγορίας τροφίμων που καταναλώνεται. Πέραν της έλλειψης τυποποίησης και ενιαίας αποσαφήνισης του σκορ και των συστατικών της Μεσογειακής διατροφής από την επιστημονική κοινότητα, οι άνθρωποι σπάνια πραγματοποιούν ξεκάθαρες διατροφικές αλλαγές και όταν αυτό συμβαίνει τότε θα είναι σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές, π.χ. ύστερα από την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αντίθετα, οι διατροφικές συνήθειες εξελίσσονται κατά τη διάρκεια πολλών ετών, γι' αυτό αποτελεί σημαντικό εργαλείο στη δημόσια υγεία η καταγραφή τους από πολύ μικρή ηλικία, ώστε να είναι ρεαλιστικές οι κατευθυντήριες γραμμές που θα πρέπει να συνταχθούν για την πρόληψη και την αποφυγή των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επίσης, όταν οι άνθρωποι καλούνται να περιγράψουν τη διατροφή τους, εμπίπτουν οι ίδιοι σε σφάλμα, καθώς δεν έχουν ακριβή επίγνωση του περιεχομένου της τροφής που καταναλώνουν. Έτσι, τα δεδομένα για την πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών που απορρέουν είναι έμμεσα και με σφάλμα, καθώς προέρχονται απλό απλή αναφορά τροφίμων, χωρίς να λαμβάνονται υπόψη βιοχημικές παράμετροι και η σύνθεση του σώματος. Αναφορικά με την εκτίμηση της Μεσογειακής διατροφής έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων, οι δυσκολίες που εντοπίζονται σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με πολλαπλούς αιτιατούς παράγοντες που ενδέχεται να επιδρούν μόνοι τους ή συνδυαστικά, όπως είναι το σωματικό βάρος, η φυσική δραστηριότητα, οι μεταβολικές διαφορές κ.ά. Ωστόσο, η διατροφή του ανθρώπου αποτελεί τον παράγοντα έκθεσης που δημιουργεί μακροχρόνιες λανθάνουσες περιόδους, εφόσον υπάρχει αθροιστική έκθεση πολλά χρόνια πριν εμφανιστούν τα καρδιαγγειακά

νοσήματα, παρουσιάζοντας αρκετές φορές χαμηλή συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων και αργή αντιστρεπτή εξέλιξη.

Εν κατακλείδι, ολοκληρώνοντας την παρούσα μετα-ανάλυση εντοπίζεται η ανάγκη διεξαγωγής περισσότερων μελλοντικών μελετών που θα αποτυπώνουν το μηχανισμό δράσης της Μεσογειακής διατροφής έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων, εστιάζοντας, κυρίως, στο πρωτοβάθμιο επίπεδο πρόληψης της δημόσιας υγείας με πιο πολλές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες καθώς και προοπτικές μελέτες που θα αξιολογούν ξεχωριστά τα καρδιαγγειακά νοσήματα από τη στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά, επεισόδια. Επιπλέον, ίσως θα ήταν χρήσιμη η μελέτη των διατροφικών συνηθειών από την παιδική ηλικία και η συσχέτισή της με την υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής και την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων σε περισσότερες χώρες του κόσμου, δημιουργώντας μικρές διατροφικές παραλλαγές ανάλογα με τη διάθεση των τοπικών προϊόντων, διατηρώντας το σχήμα της Μεσογειακής διατροφής. Τέλος, δεν θα πρέπει να παραληφθεί η αδυναμία του σκορ υιοθέτησης Μεσογειακής διατροφής που δημιουργεί σφάλμα στη μέθοδο υπολογισμού του, καθώς προϋποθέτει την ανάλυση μη επεξεργασμένων δεδομένων που προέρχονται από τις προοπτικές μελέτες και δεν καθορίζεται η πραγματική ποσότητα κάθε κατηγορίας τροφίμων που καταναλώνεται. Στην πραγματικότητα, η τελική μέτρηση της διατροφής δεν αντιπροσωπεύει πλήρως την πραγματική πρόσληψη, καθότι εμπεριέχει το σφάλμα τόσο από την ερμηνεία των αποτελεσμάτων όσο και από την ομοιότητά της μεταξύ των ίδιων ατόμων σε μια μελέτη. Παρόλα αυτά, είναι αναγκαία η μελλοντική ύπαρξη πρακτικών μεθόδων για τη μέτρηση της διατροφής, οι οποίες θα χαρακτηρίζονται από σχετική ακρίβεια και χαμηλό κόστος.

Βιβλιογραφία

1. Βαϊόπουλος Γ, Κακλαμάνης Φ. Ερειστικό σύστημα: Πρωτεΐνες οξείας φάσης. Στο: Λουκόπουλος Δ. Αξιολόγηση εργαστηριακών εξετάσεων. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 1999.
2. Γουδέβενος Ι, Πέτσας Α. Παθοφυσιολογία Κυκλοφορικού Συστήματος. 209-64. Από: Βασικές Αρχές Παθοφυσιολογίας. Μουτσόπουλος ΧΜ, Εμμανουήλ ΔΣ. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1991.
3. Ζαμπέλας Α. Κλινική διαιτολογία & διατροφή με στοιχεία παθολογίας. 11 (1): 240. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2007.
4. Μίχα Ρ. Σημειώσεις μαθήματος «Εισαγωγή στην επιδημιολογία της Διατροφής», Μεταπτυχιακό Τμήμα Διατροφής, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών, 2012-2013.
5. Μουτσόπουλος Χ. Cecil Βασική Παθολογία, 2: 1075-76, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 4^η Έκδοση, Αθήνα, 2000.
6. Λάγιου Π, Τριχοπούλου Α. Διατροφή και Ασθένειες. Στο: Προληπτική Ιατρική και Δημόσια Υγεία. Τριχόπουλος Δ, Καλαποθάκη Β, Πετρίδου Ε. Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 2000.
7. Πασχάλης Χ. Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια, 109-116, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Πάτρα, 1998.
8. Abegunde DO, Stanciole AE. The economic impact of chronic diseases: How do households respond to shocks? Evidence from Russia. Soc Sc and Med. 66 (11): 2296–3307, 2008.
9. Abraham JM, Cho L. The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? Cleve Clin J Med. 77 (12): 911-8, 2010.

10. Alzheimer's Association, facts and figures, 2010. http://www.alz.org/documents_custom/report_alzfacts_figures2010.pdf. Accessed 27 May 2011.
11. American Cancer Society. Cancer facts and figures, 2011. www.cancer.org/research/cancerfacts_figures/index. Accessed 27 May 2011.
12. American Heart Association (AHA). Learn and live. http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/NutritionCenter/Mediterranean-Diet_UCM_306004_Article.jsp. Accessed August 25, 2013.
13. American Heart Association (AHA). Heart Disease and Stroke 2004 Update. 2004.
14. American Heart Association (AHA). <http://circ.ahajournals.org/content/123/4/e18.full.pdf>. Accessed 27 May 2011.
15. American Diabetes Association. <http://www.diabetes.org/news-research/research/?loc=DropDownNRresearch>. Accessed 23 Nov 2011.
16. Appel LJ, Van Horn L. Did the PREDIMED trial test a Mediterranean diet? *N Engl J Med.* 368 (14): 1353–4, 2013.
17. Arós F, Estruch R. Mediterranean Diet and Cardiovascular Prevention. *Rev Esp Cardiol.* 66 (10): 771–774, 2013.
18. Ascherio A, Willett WC. New directions in dietary studies of coronary heart disease. *J Nutr.* 125 (3): 647–55, 1995.
19. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PRO-CAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart Journ.* 19: 2A-11A, 1998.

20. Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (The PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster Study. *Am Journ Cardiol.* 70: 733-7, 1992.
21. Astorg P, Arnault N, Czernichow S, Noisette N, Galan P, Hercberg S. Dietary intakes and food sources of n-6 and n-3 PUFA in French adult men and women. *Lipids.* 39 (6): 527-35, 2004.
22. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, Kok FJ, Krauss RM, Lecerf JM, LeGrand P, Nestel P, Risérus U, Sanders T, Sinclair A, Stender S, Tholstrup T, Willett WC. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010?. *The Amer Journ of Clin Nutr.* 93 (4): 684–8, 2011.
23. Asaria P et al. Chronic disease prevention: Health effects and financial costs of strategies to reduce salt intake and control tobacco use. *Lancet.* 370: 2044–2053, 2007.
24. Avendano M et al. Trends in socioeconomic disparities in stroke mortality in six European countries between 1981–1985 and 1991–1995. *Am Journ of Epidemiol.* 161: 52–61, 2005.
25. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diab Care.* 28 (12): 2823–31, 2005.
26. Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I, et al. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutr.* 9 (1A): 132–46, 2006.
27. Bamford J, Dennis M et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet,* 337: 1521-6, 1991.

28. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, Alpérovitch A. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology*. 69 (20): 1921–30, 2007.
29. Barros R, Moreira A, Fonseca J, de Oliveira JF, Delgado L, Castel-Branco MG, Haahtela T, Lopes C, Moreira P. Adherence to the Mediterranean diet and fresh fruit intake are associated with improved asthma control. *Allergy*. 63 (7): 917–23, 2008.
30. de Batlle J, Garcia-Aymerich J, Barraza-Villarreal A, Antó JM, Romieu I. Mediterranean diet is associated with reduced asthma and rhinitis in Mexican children. *Allergy*. 63 (10): 1310–6, 2008.
31. Bautista LE, Arenas IA, Penuela A, Martinez LX. Total plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease. A meta-analysis of prospective cohort studies. *Journ Clin Epidemiol*. 55: 882-7, 2002.
32. Beaglehole R, Bonita R. Global public health: A scorecard. *Lancet*. 372 (9654): 1988–1996, 2008.
33. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 50: 1088–1101, 1994.
34. Benetou V, Trichopoulou A, Orfanos P, Naska A, Lagiou P, Boffetta P, et al. Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *Br J Cancer*. 99 (1): 191–5, 2008.
35. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am Journ of Epidemiol*. 132 (4): 612–628, 1990.
36. Bochud M, Marques-Vidal P, Burnier M, Paccaud F. Dietary Salt Intake and Cardiovascular Disease: Summarizing the Evidence. *Publ Heal Rev*. 33: 530–552, 2012.

37. Boden-Albala B et al. Diabetes, fasting glucose levels, and risk of ischemic stroke and vascular events: Findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Diabetes Care*. 31: 1132–1137, 2008.
38. Borgelt-Hansen L. Oral contraceptives: an update on health benefits and risks. *Journ Am Pharm Assoc*. 41: 875-886, 2001.
39. Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, et al. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 12 (10): 1091–4, 2003.
40. Bridget BK, Fuster V. *Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health*. Washington, D.C: National Academies Press, 2010.
41. Buckland G, Agudo A, Luján L, Jakszyn P, Bueno-de-Mesquita HB, Palli D, et al. 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*. 91(2): 381–90, 2010.
42. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: new twists in an old tale. *Biochim clin*. 91: 791-5, 2009.
43. Carpentier YA, Komsa-Penkova RS. *Clinical Nutrition University. The place of nutrition in the prevention of cardiovascular diseases (CVDs)*. e-SPEN, the European e-Journal of Clin Nutr and Metabol. 6: 272-282, 2011.
44. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L, Alfonseda Rojas JD, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children. *J Pediatr*. 152 (6): 823–8, 2008.
45. Centers for Disease Control and Prevention (CDCP). *The health consequences of smoking: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, Ga.U.S. Department of

Health and Human Services, CDC, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2004.

46. Centers for Disease Control and Prevention (CDCP). Women and Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, Ga. U.S. Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. 2001.
47. Centers for Disease Control. National Center for Health Statistics (NCHS), 2011. <http://www.cdc.gov/nchs/>. Accessed 27 May 2011.
48. Chatzi L, Apostolaki G, Bibakis I, Skypala I, Bibaki-Liakou V, Tzanakis N, Kogevinas M, Cullinan P. Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax*. 62 (8): 677–83, 2007.
49. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, Kogevinas M, Sunyer J. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax*. 63 (6): 507–13, 2008.
50. Checkoway H, Pearce N, Kriebel D. *Research Methods in Occupational Epidemiology*. Oxford University Press, 2004.
51. Chockalingam A, Balaguer-Vintro I, Achutti A, et al. The World Heart Federation's white book: impending global pandemic of cardiovascular diseases: challenges and opportunities for the prevention and control of cardiovascular diseases in developing countries and economies in transition. *Can J Cardiol*. 16: 227-9, 2000.
52. Christensen P. Topics in meta-analysis: A literature survey. *Tøi*. 3: 35–42, 2003.
53. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ*. 314: 112-7, 1997.

54. Cook NR et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*. 334 (7599): 334, 2007.
55. Corrao G et al. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prevent Med*. 38: 613–619, 2004.
56. Danaei G et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 54 million participants. *Lancet*. 377 (9765): 568–577, 2011.
57. Dantas AP, Jimenez-Altayo F, Vila E. Vascular aging: facts and factors. *Frontiers in Vascular Physiology*. 3 (325): 1–2, 2012.
58. Daviglius ML, Lloyd-Jones DM, Pirzada A. Preventing cardiovascular disease in the 21st century: therapeutic and preventive implications of current evidence. *Am J Cardiovasc Drugs*. 6 (2): 87–101, 2006.
59. Davis NE. Atherosclerosis: An inflammatory process. *Journ of Insur Med*. 37: 72–75, 2005.
60. De Beer FC, Hind CRK, Fox KM, Allan R, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart Journ*. 47: 239–43, 1982.
61. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 7: 177–188, 1986.
62. Dixon LB, Subar AF, Peters U, Weissfeld JL, Bresalier RS, Risch A, et al. Adherence to the USDA Food Guide, DASH Eating Plan, and Mediterranean dietary pattern reduces risk of colorectal adenoma. *J Nutr*. 137 (11): 2443–50, 2007.

63. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am Journ Cardiol.* 90 (10): 1092-7, 2002.
64. Dwyer J. Overview: dietary approaches for reducing cardiovascular disease risks. *Journ Nutr.* 125: 656S-65S, 1995.
65. Dwyer JT. Vegetarian eating patterns: science, values, and food choices-where do we go from here? *Am J Clin Nutr.* 59 (5): 1255-62, 1994.
66. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma J, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circul.* 114: 2850-2870, 2006.
67. Easton JD, Martin JB. Cerebrovascular Diseases. *Harrison's Principles of Internal Medic,* 14: 366, 2000.
68. Eberly LE et al. Intervention Trial Research Group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: The multiple risk factor intervention trial experience. *Diab Care.* 26: 848-854, 2003.
69. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 315: 629 – 634, 1997.
70. Elisaf M. The treatment of coronary heart disease: An update. Part 1: An overview of the risk factors for cardiovascular disease. *Cur Med Res Opin.* 17: 18-26, 2002.
71. Energy consumption 1961. Source: Food and Agriculture Organization (FAO) of the United Nations. Databank, Agriculture, Food Balance Sheet, 1961.

72. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006. *Natl Health Stat Report*. 13: 1–7, 2009.
73. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 151 (5): 306–14, 2009.
74. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, PREDIMED Study Investigators et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 368 (14): 1279–90, 2013.
75. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. British Heart Foundation Health Promotion Research Group Department of Public Health, University of Oxford & Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. Health Economics Research Centre, Department of Public Health, University of Oxford. 2012 Edition.
76. European Society of Cardiology. http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/Essential_Messages_CVD_Prevention.pdf. Accessed August 25, 2013.
77. European Heart Journal. European Society of Cardiology. Guidelines for the management of CVD. *Europ Heart Journ*. 31: 2369-2429, 2010.
78. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 268 (17): 2420–5, 1992.
79. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 285 (19): 2486–97, 2001.

80. Ezzati M et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 360: 1347–1360, 2002.
81. Féart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*. 302 (6): 638–48, 2009. Erratum in: *JAMA*. 302 (22): 2436, 2009.
82. Ferro Luzzi A, Gibney M, Sjoström M. Nutrition and Diet for Healthy Lifestyles in Europe: The Eurodiet evidence. *Publ Health Nutr*. 4 (2B) special issue, 2000.
83. Ferro-Luzzi A, James WP, Kafatos A. The high-fat Greek diet: a recipe for all? *Eur J Clin Nutr*. 56 (9): 796–809, 2002.
84. Fidanza F, Alberti A, Lanti M, Menotti A. Mediterranean Adequacy Index: correlation with 25-year mortality from coronary heart disease in the Seven Countries Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 14 (5): 254–8, 2004.
85. Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *Intern Journ of Cardiol*. 168 (2): 934–945, 2012.
86. Finucane MM et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 337 (9765): 557–567, 2011.
87. Fox CS, Pencina MJ, Meigs JB, Vasan RS, Levitzky YS, D’Agostino Sr RB. Trends in the incidence of type 2 diabetes mellitus from the 1970s to the 1990s: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 113 (25): 2914–8, 2006.
88. Fung TT, Malik V, Rexrode KM, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Sweetened beverage consumption and risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr*. 89 (4): 1037–42, 2009.

89. 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*. 119 (8): 1093–100, 2009. Erratum in: *Circulation*. 119 (12): 379, 2009.
90. 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*. 136 (2): 466–72, 2006.
91. Gazzaruso C, Garzaniti A, Buscaglia P et al. Association between apolipoprotein (α) phenotypes and coronary heart disease at a young age. *JACC*. 33: 157-63, 1999.
92. Gardener H, Wright CB, Gu Y, et al. Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death: the Northern Manhattan Study. *Am J Clin Nutr*. 94 (6): 1458–64, 2011.
93. German JB, Gibson RA, Krauss RM, Nestel P, Lamarche B, van Staveren WA et al. A reappraisal of the impact of dairy foods and milk fat on cardiovascular disease risk. *Eur Journ Nutr*. 48 (4): 191-203, 2009.
94. Getz GS, Reardon CA. Nutrition and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 27: 2499-506, 2007.
95. GISSI Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevenzione trial. *Lancet*. 354: 447-55, 1999.
96. Global Cardiovascular Infobase [<http://www.cvdinfobase.ca/>].

97. Gradman AH, Alfayoumi F. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 48 (5): 326–41, 2006.
98. Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA.* 277: 1775-81, 1997.
99. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA.* 290 (7): 891, 2003.
100. Government of Great Britain. Obesity: Third report of session 2003–2004: Report, together with formal minutes. 1: 1-23. London. House of Commons. 2004.
101. Harjai KJ. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular, hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (α), triglycerides, oxidative stress and fibrinogen. *Ann Intern Med.* 131: 376-86, 1999.
102. Harriss LR, English DR, Powles J, Giles GG, Tonkin AM, Hodge AM, Brazionis L, O’Dea K. Dietary patterns and cardiovascular mortality in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* 86 (1): 221–9, 2007.
103. Hart CL, Hole DJ, Smith GD. The contribution of risk factors to stroke differentials, by socioeconomic position in adulthood: The Renfrew/Paisley study. *Am Journ of Publ Health.* 90 (11): 1788–1791, 2000.
104. Hayes DK et al. Racial/ethnic and socioeconomic differences in multiple risk factors for heart disease and stroke in women: Behavioral risk factor surveillance system, 2003. *Journ of Wom Health (Larchmont).* 15 (9): 1000–1008, 2006.
105. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 378: 380–382, 2011.

106. Hedden P. The genes of the Green Revolution. *Trends Genet.* 19 (1): 5–9, 2003.
107. Heron M, Oyert DL, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: Final Data for 2006. *Nation Vital Statist Repor.* 57: 14, 2009.
108. Higgins M. Epidemiology and prevention of coronary heart disease in families. *Am J Med.* 108 (1): 387-395, 2000.
109. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc Royal Soc Med.* 58: 295-300, 1965.
110. Hjørland & Birger. Evidence based practice: An analysis based on the philosophy of science. *Journ of the Amer Soc for Inform Scien and Technol.* 62 (7): 1301–10, 2011.
111. Hodge AM, English DR, Itsiopoulos C, O'Dea K, Giles GG. Does a Mediterranean diet reduce the mortality risk associated with diabetes: evidence from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 21 (9): 733–9, 2011.
112. Hoevenaar-Blom MP, Nooyens AC, Kromhout D, et al. Mediterranean style diet and 12-year incidence of cardiovascular diseases: the EPIC-NL cohort study. *PLoS One.* 7 (9): 45458, 2012.
113. Holub BJ. Docosahexaenoic acid in human health. In: Shahidi F, Finley JW, editors. *Omega-3 fatty acid chemistry, nutrition, and health effects.* Washington DC: American Chemical Society. 5: 54-65, 2001.
114. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore HJ, Davey Smith G. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochr datab of system rev.* 5: CD002137, 2012.

115. Howell W, McNamara DJ, Tosca MA, Smith BT, Gaines JA. Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. *Am Journ Clin Nutr.* 65: 1747-64, 1997.
116. Hu EA, Toledo E, Diez-Espino J et al. Lifestyles and risk factors associated with adherence to the Mediterranean diet: a baseline assessment of the PREDIMED trial. *PLoS One.* 8 (4): 60166, 2013.
117. Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA.* 287: 1815-1821, 2002.
118. Hu F, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm EB, Wolk A, Colditz GA, et al. Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women. *Am Journ Clin Nutr.* 69: 890-7, 1999.
119. Hu FB, Willett WC. Diet, nutrition and coronary heart disease. In: Douglas PS. *Cardiovascular health and disease in women.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders. 71-92, 2002.
120. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA.* 288 (20): 2569-78, 2002.
121. Jakovljevic D et al. Socioeconomic status and ischemic stroke: The FINMONICA stroke register. *Stroke.* 32: 1492–1498, 2001.
122. James PD et al. Avoidable mortality by neighbourhood income in Canada: 25 years after the establishment of universal health insurance. *Journ of Epidemiol and Commun Heal.* 61 (4): 287–296, 2007.
123. Jenkins DJA, Chiavaroli L, Wong JMW, Kendall C, Lewis GF, Vidgen E, et al. Benoît Lamarche adding monounsaturated fatty acids to a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods in hypercholesterolemia. *CMAJ.* 182 (18): 1961-7, 2010.

124. Jha P et al. Tobacco addiction. In: Jamison DT et al., eds. Disease control priorities in developing countries, 2nd edition. Washington DC, World Bank, 2006.
125. Julian DG. Cardiology. 5th Edition. Bailliere Tindall. London. 1988.
126. Kaizar EE. Meta-analyses Are Observational Studies: How Lack of Randomization Impacts Analysis. *Amer Journ of Gastroenterol.* 100: 1233–1236, 2005.
127. Kasim-Karakas SE, Almario RU, Mueller WM, Peerson J. Changes in plasma lipoproteins during low-fat, high carbohydrate diets: effects of energy intake. *Am J Clin Nutr.* 71 (6):1439-1447, 2000.
128. 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.* 57 (11): 1299–313, 2011.
129. Kesäniemi YA, Ehnholm C, Miettinen TA. Intestinal cholesterol absorption efficiency in man is related to apoprotein E phenotype. *Journ Clin Invest.* 80 (2): 578-81, 1987.
130. Keys A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Harvard University Press, 1980.
131. Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr.* 61 (6):1321–3, 1995.
132. Keys A, Anderson JD, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism.* 14: 776-784, 1965.
133. Keys A, Parlin RW. Serum cholesterol response to changes in dietary lipids. *Am J Clin Nutr.* 19: 175-81, 1966.

134. Keys A. Coronary heart disease—the global picture. *Atherosclerosis*. 22 (2): 149-92, 1975.
135. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*. 124 (6): 903-15, 1986.
136. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 290 (7): 898–904, 2003.
137. Klatsky A. Alcohol and cardiovascular diseases. *Exp Rev Cardiovas Ther*. 7 (5): 499-506, 2009.
138. Knaul FC, Frenk J. Health insurance in Mexico: Achieving universal coverage through structural reform. *Health Affairs*. 24: 1467-1476, 2005.
139. Knoops KT, de Groot LC, 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*. 292 (12): 1433–9, 2004.
140. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer H-G, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study 1984 to 1992. *Circul*. 99: 237-42, 1999.
141. Koh-Banerjee P, Wang Y, Hu FB, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB. Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men. *Am J Epidemiol*. 159 (12): 1150–9, 2004.

142. Koppel R. Alzheimer's disease: the costs to U.S. businesses in 2002. Washington, DC: Alzheimer's Association; 2002.
143. 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.* 82 (1): 57–61, 1999.
144. Kraus WE, Houmand JA, Duscha B et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *New Engl Journ Med.* 347: 1483-92, 2002.
145. Kris-Etherton P, Eckel R, Howard B, Jeor S, Bazzare T. Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-Style, National Education Program/AHA Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. *Circul.* 103: 1823-1825, 2001.
146. Kris-Etherton P, Etherton TD, Carlson J, Gardner C. Recent discoveries in inclusive food-based approaches and dietary patterns for reduction in risk for cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 13: 397-407, 2002.
147. Kris-Etherton P, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Circulation.* 106: 2747-57, 2002.
148. Kromhout D, Keys A, Aravanis C, Buzina R, Fidanza F, Giampaoli S, et al. Food consumption patterns in the 1960s in seven countries. *Am J Clin Nutr.* 49 (5): 889-94, 1989.
149. Kruk ME, Goldmann E, Galea S. Borrowing and selling to pay for health care in low- and middle-income countries. *Health Affairs.* 28: 1056–1066, 2009.
150. Kumar, Abbas, Fausto. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* Philadelphia: Elsevier Saunders. 7th Edition, p. 556, 2005.
151. Kuper H et al. The socioeconomic gradient in the incidence of stroke: A prospective study in middle-aged women in Sweden. *Stroke.* 38: 27–33, 2007.

152. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *Journ Clin Invest.* 61: 235-42, 1978.
153. Labarthe DR. Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases. A global challenge. An Aspen Publ, Maryland, 1998.
154. Laggiou P, Trichopoulos D, Sandin S, Laggiou A, Mucci L, Wolk A, Weiderpass E, Adami HO. Mediterranean dietary pattern and mortality among young women: a cohort study in Sweden. *Br J Nutr.* 96 (2): 384-92, 2006.
155. Laing SP et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetol.* 46 (6): 760-765, 2003.
156. Lakka HM et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Journ of the Amer Med Assoc.* 288: 2709-2716, 2002.
157. Lasheras C, Fernandez S, Patterson AM. Mediterranean diet and age with respect to overall survival in institutionalized, nonsmoking elderly people. *Am J Clin Nutr.* 71 (4): 987-92, 2000.
158. Leaf A. On the reanalysis of the GISSI-prevenzione. *Circulation.* 105: 1874-5, 2002.
159. Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *New Engl Journ Med.* 318: 549-57, 1988.
160. Levitan B et al. Is non-diabetic hyperglycaemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch of Intern Med.* 164 (19): 2147-2155, 2004.
161. Levy D. A multifactorial approach to coronary disease risk assessment. *Clin and Experim Hypert.* 15 (6): 1077-1086, 1993.

162. Lillicrap D, Key N, Makris M, O'Shaughnessy D. Practical Hemostasis and Thrombosis. Wiley-Blackwell. 1–5, 2009.
163. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 331: 417–24, 1994.
164. Logan AG. DASH Diet: time for a critical appraisal?. *Am J Hypertens*. 20 (3): 223–4, 2007.
165. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Boucher P, Mamelle N. Mediterranean dietary pattern in a randomized trial: prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Arch Intern Med*. 158 (11): 1181–7, 1998.
166. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 343 (8911): 1454–9, 1994. Erratum in: *Lancet*. 345 (8951): 738, 1995. *This is the first trial demonstrating the protective effect of the Mediterranean diet. It also explains why it is critical to advise patients to increase their intake in plant omega-3 alpha-linolenic.*
167. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 99 (6): 779–85, 1999. *This is the full report of the trial showing the striking protective effect of the Mediterranean diet. These results open the way to a full recognition of the concept and practices covering the Mediterranean diet issue.*
168. de Lorgeril M, Salen P, Caillat-Vallet E et al. Control of bias in dietary trial to prevent coronary recurrences: The Lyon Diet Heart Study. *Eur J Clin Nutr*. 51 (2): 116–22, 1997.

169. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology*. 24 (4): 479–89, 2013.
170. Lu Y, Feskens EJ, Dollé ME, Imholz S, Verschuren WM, Müller M, et al. Dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid intake interacts with FADS1 genetic variation to affect total and HDL-cholesterol concentrations in the Doetinchem Cohort Study. *Am Journ Clin Nutr*. 92 (1): 258-65, 2010.
171. Mackay J, Mensah G, Mendis S et al. *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. World Health Organization. 2004.
172. Mahal A, Karan A, Engelgau M. The economic implications of non-communicable disease for India. HNP Discussion Paper. Washington DC, World Bank, 2010.
173. Martikainen P et al. Income differences in mortality: A register-based follow-up study of three million men and women. *Intern Journ of Epidemiol*. 30: 1397–1405, 2001.
174. Martinez-Gonzalez 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*. 67 (1): S111–6, 2009.
175. Martinez-Gonzalez MA, Estruch R. Mediterranean diet, antioxidants and cancer: the need for randomized trials. *Eur J Cancer Prev*. 13(4): 327–35, 2004.
176. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr*. 58 (11): 1550–2, 2004.
177. Martínez-González MA, Guillén-Grima F, De Irala J, et al. The Mediterranean diet is associated with a reduction in premature mortality among middle-aged adults. *J Nutr*. 142 (9): 1672–8, 2012.

- 178.** Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Nunez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vazquez Z, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ*. 336 (7657): 1348–51, 2008.
- 179.** Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR investigators. *J Epidemiol Community Health*. 52 (11): 707-15, 1998.
- 180.** Maton A, Hopkins J, McLaughlin CW, Johnson S, Quon Warner M, LaHart D, Wright JD. *Human Biology and Health*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall, 1993.
- 181.** McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circul*. 117 (9): 1216–27, 2008.
- 182.** McKellar G, Morrison E, McEntegart A, Hampson R, Tierney A, Mackle G, et al. A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Ann Rheum Dis*. 66 (9): 1239–43, 2007.
- 183.** Mead TW. Epidemiology of atheroma, thrombosis and ischaemic heart disease. In: Bloom AI, Thomas DP eds. *Haemostasis and thrombosis*. 697-720. 2nd Edition. Churchill Livingstone. 1987.
- 184.** Meijis MF, Bots ML, Vonken EJ et al. Rationale and design of the SMART Heart study: A prediction model for left ventricular hypertrophy in hypertension. *Neth Heart Journ*. 15 (9): 295–8, 2007.
- 185.** Melnyk BM. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*. 1 (2): 142-5, 2004.

- 186.** MetLife Foundation. What America thinks: MetLife Foundation Alzheimer's survey. Harris Interactive; February 2011.
- 187.** Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. *Prog Cardiovasc Dis.* 53 (1): 10-4, 2010.
- 188.** Mendis S et al. The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries. *Bulletin of the World Health Organization (WHO).* 85: 279–288, 2007.
- 189.** Mendis S et al. Report for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PBDAY) Research Group: Atherosclerosis in children and young adults: An overview of the World Health Organization and International Society and Federation of Cardiology Study on Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study (1985–1995). *Prev and Cont.* 1: 3–15, 2005.
- 190.** Mendis S, Banerjee A. Cardiovascular disease: Equity and social determinants. In: Blas E, Kurup AS, eds. *Equity, social determinants and public health programmes.* 31–48. Geneva, 2010.
- 191.** Mendis S, Puska P, Norrving B. *Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control.* World Health Organization (in collaboration with the World Heart Federation and World Stroke Organization). Geneva, 2011.
- 192.** Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials 1-3. *Am J Clin Nutr.* 77 (5): 1146-55, 2003.
- 193.** Messing R. Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος: Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια. *Παθολογική Φυσιολογία,* 272-79, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2^η Έκδοση, 2000.

- 194.** Micha R, Mozaffarian D. Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids*. 45 (10): 893–905, 2010.
- 195.** Misirli G, Benetou V, Lagiou P, et al. Relation of the traditional Mediterranean diet to cerebrovascular disease in a Mediterranean population. *Am J Epidemiol*. 176 (12): 1185–92, 2012.
- 196.** Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaud AC, Reedy J, Subar AF, Wirfält E, et al. 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*. 167 (22): 2461–8, 2007.
- 197.** Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Europ Journ of Clin Nutr*. 63 (2): S5–21, 2009.
- 198.** Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *New Engl Journ Med*. 354: 1601-13, 2006.
- 199.** Murtaugh MA, Sweeney C, Giuliano AR, Herrick JS, Hines L, Byers T, et al. Diet patterns and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women: the Four-Corners Breast Cancer Study. *Am J Clin Nutr*. 87(4): 978–84, 2008.
- 200.** Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Garcia-Marcos L, Strachan DP, ISAAC Phase Two Study Group. Effect of diet on asthma and allergic sensitisation in the International Study on Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Thorax*. 65 (6): 516–22, 2010.
- 201.** National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National diabetes statistics fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2005. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 2005.

- 202.** National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National diabetes statistics fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2008. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health; 2008.
- 203.** National Center for Health Statistics (NCHS), 2011. <http://www.cdc.gov/nchs/> Accessed 27 May 2011.
- 204.** Nestle M. Mediterranean diets: historical and research overview. *Am J Clin Nutr.* 61 (6): 1313-20, 1995.
- 205.** 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. *The Amer Journ of Med.* 124 (9): 841–51, 2011.
- 206.** Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM et al. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am Journ Clin Nutr.* 74 (1): 80–9, 2001.
- 207.** Oguma Y, Shinoda-Tagawa T. Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: Review and metaanalysis. *Am Journ of Preven Med.* 26 (5): 407–418, 2004.
- 208.** Oomen C, Ocke MC, Feskens EJ, van Erp-Baart MA, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet.* 357: 746-51, 2001.
- 209.** Osler M, Schroll M. Diet and mortality in a cohort of elderly people in a north European community. *Int J Epidemiol.* 26 (1): 155–9, 1997.

210. Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, Del Parigi A, Capurso S, Capurso A. Mediterranean diet and cognitive decline. *Public Health Nutr.* 7 (7): 959–63, 2004.
211. Pate RR, Blair SN, Haskell WL et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and The American College of Sports Medicine. *JAMA.* 273:402-7, 1995.
212. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend?. *Clin Sci (Lond).* 114: 221–230, 2008.
213. Pietilä KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart Journ.* 17: 1345–9, 1996.
214. Plum F. Αγγειακές Παθήσεις του Εγκεφάλου: Ισχαιμικό Εγκεφαλικό Επεισόδιο. *Cecil Παθολογία*, 2: 1076-88, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2000.
215. Prescott E, Hippe M, Schnohr P et al. Smoking and the risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ.* 316: 1043-47, 1998.
216. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kostis R, Scarmeas N. Mediterranean diet and stroke, cognitive impairment, depression: a meta-analysis. doi: 10.1002/ana.23944.
217. Ramachandran A et al. Increasing expenditure on health care incurred by diabetic subjects in a developing country: A study from India. *Diab Care.* 30: 252–256, 2007.
218. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM, Ringel A, Davis JM, Hibbeln JR. Use of dietary linoleic acid for

secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. *BMJ*. 346: e8707, 2013.

219. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circul*. 107: 363–369, 2003.
220. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 308 (10): 1024–33, 2012.
221. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, Grillo RL, Cianflone D, Biasucci LM, Maseri A. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am Journ Cardiol*. 82: 715–19, 1998.
222. Reedy J, Mitrou PN, Krebs-Smith SM, Wirfält E, Flood A, Kipnis V, et al. Index-based dietary patterns and risk of colorectal cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol*. 168 (1): 38–48, 2008.
223. Roerecke M, Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Amer Journ of Epidemiol*. 171: 633–644, 2010.
224. Rolfes SR, De Bruyne LK, Whitney EN. *Life Span Nutrition conception through life*. 2nd ed. International Thomson Publishing. USA, 1998.
225. Ronksley PE et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Brit Med Journ*. 342: d671, 2011.
226. Ross R. Mechanisms of disease: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *New Engl Journ of Med*. 340: 115–126, 1999.

227. Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology. Kluwer Academic Publishers, 1998.
228. Rothstein HR, Sutton AJ, Borenstein M. Publication Bias in Meta-Analysis Prevention, Assessment and Adjustments. John Wiley and Sons Ltd, 1996.
229. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. New Engl Journ of Med. 344 (1): 3–10, 2001.
230. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. Diabetes Care. 34 (1): 14–9, 2011.
231. Sanchez-Tainta A, Estruch R, Bullo M, et al. Adherence to a Mediterraneantype diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3204 high-risk patients. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 15: 589–93, 2008
232. Sanders TAB, Hall WL, Maniou Z, Lewis F, Seed PT, Chowienczyk PJ. Effect of low doses of long-chain n-3 PUFAs on endothelial function and arterial stiffness: a randomized controlled trial. Am Journ Clin Nutr. 94 (4): 973-80, 2011.
233. Sandker GW, Kromhout D, Aravanis C, et al. Serum cholesterylester fatty acids and their relation with serum lipids in elderly men in Crete and The Netherlands. Eur J Clin Nutr. 47 (3): 201–8, 1993. *The study that showed the high intake in plant omega-3 by the Mediterranean people.*
234. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer’s disease. Ann Neurol. 59 (6): 912–21, 2006.

235. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol.* 63 (12): 1709–17, 2006.
236. Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Stern Y. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology.* 69 (11): 1084–93, 2007.
237. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 66 (2): 216–25, 2009.
238. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, Stern Y. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 302 (6): 627–37, 2009.
239. Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Mastrogiuseppe FV, Mininni N, et al. (GISSI)-prevenzione, myocardial infarction: early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after. *Circulation.* 105: 1897-903, 2002.
240. Serra-Majem L, Ribas L, Lloveras G, Salleras L. Changing patterns of fat consumption in Spain. *Eur J Clin Nutr.* 47 (1): 13–20, 1993.
241. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev.* 64 (2 Pt 2): S27–47, 2006.
242. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 359 (3): 229–41, 2008.
243. Shaper AG, Wannamethee SG, Walker M. Body weight: implications for the prevention of coronary heart disease, stroke and diabetes mellitus in a cohort study of middle-aged men. *BMJ.* 314: 1311-7, 1997.

244. Shiveley RL. Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy, 946-8, WB Saunders Company, 10th Edition, 2000.
245. Sierra C, Coca A, Schiffrin EL. Vascular mechanisms in the pathogenesis of stroke. *Cur Hyper Rep.* 13 (3): 200–207, 2011.
246. Simmons RK et al. The metabolic syndrome: Useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetol.* 53 (4): 600–605, 2010.
247. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids and antioxidants in edible wild plants. *Biol Res.* 37 (2): 263–77, 2004.
248. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med.* 233: 674-88, 2008.
249. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *The Amer Journ of Clin Nutr.* 91 (3): 535–46, 2010.
250. Siri-Tarino Patty W, Sun Qi, Hu Frank B, Krauss Ronald M. Saturated fat, carbohydrate and cardiovascular disease. *Amer Journ of Clin Nutr.* 91 (3): 502–509, 2010.
251. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 62 (3): 208–14, 2003.
252. 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.* 92 (5): 1189–96, 2010.
253. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 337: 1344, 2008.

254. Sofi F. The Mediterranean diet revisited: evidence of its effectiveness grows. *Curr Opin Cardiol.* 24: 442–6, 2009.
255. Song X, Ni Z, Yao Y, et al. Wheat (*Triticum aestivum* L.) root proteome and differentially expressed root proteins between hybrid and parents. *Proteomics.* 7 (19): 3538–57, 2007.
256. Stamler J. Diet-heart: a problematic revisit. *Am J Clin Nutr.* 91 (3): 497–9, 2010.
257. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp (α) excess and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 157: 1170-6, 1997.
258. Sterne JAC, Egger M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: Guidelines on choice of axis. *Journ of Clin Epidemiol.* 3: 26–34, 2001.
259. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB; Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 283: 2008–2012, 2000.
260. Sutton AJ, Abrams KR. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research.* John Wiley, 2000.
261. Takkouche B, Cadarso-Suarez C, Spiegelman D. Evaluation of old and new tests of heterogeneity in epidemiologic meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 150: 206–215, 1999.
262. Tanjong-Ghogu E, Tugwell P, Welch V. Evidence-based medicine and the Cochrane Collaboration. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases.* 67 (2): 198–205, 2009.

263. Tang JL, Liu JLY. Misleading funnel plot for detection of bias in meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2000.
264. Tangney CC, Kwasny MJ, Li H, Wilson RS, Evans DA, Morris MC. Adherence to a Mediterranean-type dietary pattern and cognitive decline in a community population. *Am J Clin Nutr.* 93 (3): 601–7, 2011.
265. Tanne D, Benderly M, Gouldbourt U et al. A prospective study of plasma fibrinogen levels and the risk of stroke among participants in the bezafibrate infarction prevention study. *Am Journ Med.* 111: 457-63, 2001.
266. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease. *Cochr datab of system rev.* 7: CD009217, 2011.
267. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S et al. INTERHEART Study Investigators. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet.* 368 (9536): 647–658, 2006.
268. The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular disease? *Diab Care.* 26: 688–696, 2003.
269. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidmiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New Engl Journ of Medic.* 353 (25): 2643–2653, 2005.
270. The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 288 (16): 2015-22, 2002.
271. The National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). How To Prevent and Control Coronary Heart Disease Risk Factors - NHLBI, NIH. 2011.

272. Tholstrup T. Dairy products and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 17 (1): 1-10, 2006.
273. Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Statistics in Medicine* 2002, 2002.
274. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Cade JE, Gale CP, Burley VJ. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 347: f6879–f6879, 2013.
275. Tognon G, Lissner L, Sæbye D, Walker KZ, Heitmann BL. The Mediterranean diet in relation to mortality and CVD: a Danish cohort study. *Br J Nutr.* 3: 1–9, 2013.
276. Torpy JM, Glass TJ, Glass RM. *JAMA.* 292 (19): 2430, 2004.
277. Tracy RP. Hemostatic and inflammatory markers as risk factors for coronary disease in the elderly. *Am Journ Geriatr Cardiol.* 11: 93–100, 2002.
278. Tracy SW. Something new under the sun? The Mediterranean diet and cardiovascular health. *N Engl J Med.* 368 (14): 1274–6, 2013.
279. Trichopoulos D. In defense of the Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr.* 56 (9): 928–9, 2002.
280. Trichopoulou A. From research to education: The Greek experience. *Nutrit.* 16: 528-531, 2000.
281. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ.* 338: 2337, 2009.

- 282.** Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Arch Intern Med.* 165 (8): 929–35, 2005.
- 283.** Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 348 (26): 2599–608, 2003. *The first epidemiological study using a Mediterranean diet-score and showing that adherence to that diet is highly protective.*
- 284.** Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, et al. Diet and overall survival in the elderly. *BMJ.* 311: 1457-1460, 1995.
- 285.** Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D. Traditional Greek Diet and coronary heart disease. *J Cardiovasc Risk.* 1: 9-15, 1994.
- 286.** Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ.* 311 (7018): 1457-60, 1995.
- 287.** Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet.* 353 (9164): 1547-57, 1999.
- 288.** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 352: 837–853, 1998.
- 289.** U.S. Department of Agriculture. Center for Nutrition Policy and Promotion. Dietary guidelines for Americans. 2010. <http://www.cnpp.usda.gov/dietaryguidelines.htm>. Accessed 1 Jan 2011.

290. Verberne L, Bach-Faig A, Buckland G, Serra-Majem L. Association between the Mediterranean diet and cancer risk: a review of observational studies. *Nutr Cancer*. 62 (7): 860–70, 2010.
291. Verna S, Szmitko P, Ridker P. C-reactive protein comes of age. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2: 29-36, 2005.
292. Waijers PM, Ocké MC, van Rossum CT, Peeters PH, Bamia C, Chloptsios Y, et al. Dietary patterns and survival in older Dutch women. *Am J Clin Nutr*. 83 (5): 1170–6, 2006.
293. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 325: 1202-6, 2002.
294. Walker C, Reamy BV. Diets for cardiovascular disease prevention: what is the evidence?. *Am Fam Physic*. 79 (7): 571–8, 2009.
295. Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary and secondary prevention studies: a systematic review. *Am Journ Clin Nutr*. 84: 5-17, 2006.
296. Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am Journ Clin Nutr*. 85 (5): 1171-84, 2007.
297. Wendel-Vos GC et al. Physical activity and stroke: A meta-analysis of observational data. *Intern Journ of Epidemiol*. 33 (4): 787–798, 2004.
298. Wilbur TC, Donald V. Taber's cyclopedic medical dictionary. F a Davis Co. pp. 1018–23, 2009.
299. Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 28: 555–567, 2002.

300. Willett WC. Dietary fats and coronary heart disease. *Journ of Intern Med.* 272 (1): 13–24, 2012.
301. Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr.* 9 (1): 105–10, 2006.
302. Willett WC. *Eat, drink, and be healthy: the harvard medical school guide to healthy eating.* Free Press, 2005.
303. World Heart Federation (WHF). *Cardiovascular disease risk factors.* 2011.
304. World Health Organization (WHO). *NCD Country Profiles.* 2011.
305. World Health Organization (WHO). *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control.* Geneva, 2011.
306. World Health Organization (WHO). *Global status report on non-communicable diseases 2010.* Geneva, 2011.
307. World Health Organization (WHO). *Report-Preventing Risks, Promoting Healthy Life.* 2002.
308. World Health Organization (WHO). *Report on the Global Tobacco Epidemic 2008: The MPOWER Package.* 2008.
309. World Health Organization (WHO). *Systematic review of the link between tobacco and poverty.* Geneva, 2011.
310. World Health Organization (WHO). *Report on the Global Tobacco Epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco.* Geneva, 2011.
311. World Health Organization (WHO). *Global status report on alcohol and health.* Geneva, 2011.

- 312.** World Health Organization (WHO). Comparative quantification of health risks: Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva, 2004.
- 313.** World Health Organization (WHO). Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva, 2007.
- 314.** World Health Organization (WHO). Global recommendations on physical activity for health. Geneva, 2010.
- 315.** World Health Organization (WHO). Causes of death 2008. Geneva, 2008. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf.
- 316.** World Health Organization (WHO). Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, 2009.
- 317.** World Health Organization (WHO). Resolution WHA61.14. WHO 2008–2013 Action plan for the global strategy for prevention and control of non communicable diseases. Geneva, 2008.
- 318.** World Health Organization (WHO). Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva, 2007.
- 319.** World Health Organization (WHO). The global burden of disease: 2004 update. Geneva, 2008.
- 320.** World Health Organization (WHO). World health statistics 2009. Geneva, 2009.
- 321.** World Health Organization (WHO). Department of Child and Adolescent Health and Development. The current evidence for the burden of group A streptococcal diseases, Discussion papers on child health. Geneva, 2005.

- 322.** World Health Organization (WHO). Global status report on non-communicable diseases 2010. Geneva, 2010.
- 323.** World Health Organization (WHO). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series, No. 894. Geneva, 2000.
- 324.** World Health Organization (WHO). Cardiovascular disease and steroid hormone contraception. Report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser. 877: I-VII, 1-89, 1998.
- 325.** World Health Organization (WHO). World Health Report 2010: Health systems financing: The path to universal coverage. Geneva, 2010.
- 326.** World Health Organization (WHO). Disease and Injury Country Estimates. Geneva, Switzerland, 2009.
- 327.** World Health Organization (WHO). World Health Organization Statistical Information System (WHOSIS). Geneva, Switzerland, 2010.
- 328.** World Health Organization (WHO). Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases, 2003.
- 329.** Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Stanczyk FZ, Pike MC. Dietary patterns and breast cancer risk in Asian American women. *Am J Clin Nutr.* 89 (4): 1145–54, 2009.
- 330.** Xu K. Household catastrophic health expenditure: A multicountry analysis. *Lancet.* 362: 111–117, 2003.
- 331.** Xu K et al. Protecting households from catastrophic health spending. *Health Affairs.* 26 (4): 972–983, 2007.

332. Yeh ET and Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circul.* 107: 370–371, 2003.
333. Zeghichi S, Kallithraka S, Simopoulos AP, Kypriotakis Z. Nutritional composition of selected wild plants in the diet of Crete. *World Rev Nutr Diet.* 91: 22–40, 2003.

ΣΤΑΜΑΤΙΝΑ ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗ - Γ.Π.Α.

Παράρτημα Ι

Search query

- **Pubmed**

1) Για τη Μεσογειακή διατροφή:

(mediterranean diet[Mesh] OR mediterranean diet[tiab] OR mediterranean diets[Mesh] OR mediterranean diets[tiab] OR mediterranean diet score[tiab] OR mediterranean style diet[tiab] OR mediterranean diet pyramid[tiab] OR traditional mediterranean diet[tiab] OR olive oil[tiab] OR extra-virgin olive oil[tiab] OR low-fat diet[tiab])

AND

2) Για τις καρδιαγγειακές παθήσεις (στεφανιαία νόσος και εγκεφαλικό επεισόδιο):

(cardiovascular diseases[Mesh] OR cardiovascular disease[tiab] OR cardiovascular diseases[tiab] OR fatal cardiovascular disease[tiab] OR fatal cardiovascular diseases[tiab] OR non-fatal cardiovascular disease[tiab] OR cardiovascular prevention[tiab] OR cardiovascular risk[tiab] OR cardiovascular risks[tiab] OR cardiovascular risk factor[tiab] OR cardiovascular risk factors[tiab] OR high cardiovascular risk[tiab] OR coronary heart disease[Mesh] OR coronary heart disease[tiab] OR heart disease[tiab] OR heart diseases[tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR myocardial infarctions[tiab] OR non-fatal myocardial infarction[tiab] OR non-fatal myocardial infarctions[tiab] OR heart attack[tiab] OR heart attacks[tiab] OR sudden death[tiab] OR sudden deaths[tiab] OR death rate[tiab] OR death rates[tiab] OR stroke[tiab] OR strokes[tiab] OR cerebrovascular accident[tiab] OR cerebrovascular accidents[tiab])

3) Συνολικά:

(mediterranean diet[Mesh] OR mediterranean diet[tiab] OR mediterranean diets[Mesh] OR mediterranean diets[tiab] OR mediterranean diet score[tiab] OR mediterranean style diet[tiab] OR mediterranean diet pyramid[tiab] OR traditional mediterranean diet[tiab] OR olive oil[tiab] OR extra-virgin olive oil[tiab] OR low-fat

diet[tiab]) AND (cardiovascular diseases[Mesh] OR cardiovascular disease[tiab] OR cardiovascular diseases[tiab] OR fatal cardiovascular disease[tiab] OR fatal cardiovascular diseases[tiab] OR non-fatal cardiovascular disease[tiab] OR cardiovascular prevention[tiab] OR cardiovascular risk[tiab] OR cardiovascular risks[tiab] OR cardiovascular risk factor[tiab] OR cardiovascular risk factors[tiab] OR high cardiovascular risk[tiab] OR coronary heart disease[Mesh] OR coronary heart disease[tiab] OR heart disease[tiab] OR heart diseases[tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR myocardial infarctions[tiab] OR non-fatal myocardial infarction[tiab] OR non-fatal myocardial infarctions[tiab] OR heart attack[tiab] OR heart attacks[tiab] OR sudden death[tiab] OR sudden deaths[tiab] OR death rate[tiab] OR death rates[tiab] OR stroke[tiab] OR strokes[tiab] OR cerebrovascular accident[tiab] OR cerebrovascular accidents[tiab])

Αποτελέσματα (με περιορισμούς): 2001 άρθρα έως και 1/10/2013.

- **Science Direct**

(mediterranean diet OR mediterranean diet score OR mediterranean style diet OR mediterranean diet pyramid OR traditional mediterranean diet OR olive oil OR extra-virgin olive oil OR low-fat diet) AND (cardiovascular diseases OR cardiovascular disease OR cardiovascular risk OR cardiovascular risks OR heart disease OR heart diseases OR myocardial infarction OR myocardial infarctions OR heart attack OR heart attacks OR sudden death OR sudden deaths OR death rate OR death rates OR stroke OR strokes OR cerebrovascular accident OR cerebrovascular accidents)

Αποτελέσματα (με περιορισμούς): 1679 άρθρα έως και 1/10/2013.

- **Άλλες βάσεις δεδομένων με το ακόλουθο search query (Springer Link, Agris, The Cochrane Library):**

(mediterranean diet OR mediterranean diets OR mediterranean diet score OR mediterranean style diet OR mediterranean diet pyramid OR traditional mediterranean diet OR olive oil OR extra-virgin olive oil OR low-fat diet) AND (cardiovascular diseases OR cardiovascular disease OR fatal cardiovascular disease OR fatal cardiovascular diseases OR non-fatal cardiovascular disease OR cardiovascular

prevention OR cardiovascular risk OR cardiovascular risks OR cardiovascular risk factor OR cardiovascular risk factors OR high cardiovascular risk OR coronary heart disease OR heart disease OR heart diseases OR myocardial infarction OR myocardial infarctions OR non-fatal myocardial infarction OR non-fatal myocardial infarctions OR heart attack OR heart attacks OR sudden death OR sudden deaths OR death rate OR death rates OR stroke OR strokes OR cerebrovascular accident OR cerebrovascular accidents)

Αποτελέσματα (με περιορισμούς) Springer Link: 56 άρθρα έως και 1/10/2013.

Αποτελέσματα (με περιορισμούς) The Cochrane library (με πεδία Title, Abstract, Keywords): 494 άρθρα έως και 1/10/2013.

Αποτελέσματα (με περιορισμούς) Agris (με φίλτρα disease control, diet, human nutrition, human diseases): 148 άρθρα έως και 1/10/2013.

Παράρτημα II

Επεξήγηση σημειώσεων του Πίνακα 5.1.
^a Males
^b Females
^c A priori Trichopoulou 2003
^d Mean/Median
<p>^eComponents MDS: 1. High legume intake, 2. High cereal intake, 3. High vegetable intake, 4. High fruit/nuts intake, 5. High fish intake, 6. High MUFA/SFA intake, 7. Moderate alcohol consumption, 8. Low meat/meat product intake, 9. Low dairy product intake</p> <p>A 9-point scale, as described by Trichopoulou et al., was used to assess the degree of adherence to the traditional Mediterranean diet in the cohort. A value of 0 or 1 was assigned for each of the components indicated above, using the sex-specific median as the cutoff value to define high/low categories. For components frequently consumed in the context of the traditional Mediterranean diet (i.e., vegetables, legumes, fruits and nuts, cereals, and fish), participants were assigned a value of 0 for consumption below the component sex-specific median and a value of 1 for consumption at or above the component sex-specific median. For components not frequently consumed in the context of the traditional Mediterranean diet (i.e., meat and meat products and dairy products), the value of 0 was assigned for consumption at or above the component sex-specific median, while the value of 1 was assigned otherwise. For ethanol, a value of 1 was assigned to men consuming 10–<50 g/day and to women consuming 5–<25 g/day and 0 otherwise (moderate consumption of alcohol is common in the traditional Mediterranean diet). For lipid intake, a value of 1 was assigned to persons with a monounsaturated-to-saturated lipid ratio at or above the median. Thus, through summation of the values for each component, the Mediterranean diet score ranged from 0 (minimal adherence) to 9 (maximal adherence).</p>
^f Total follow-up years is equal to each outcome (provided or estimated), i.e. fatal/non-fatal CVD, CHD and total stroke.
^g Dietary assessment method of exposure: xxx-item validated FFQ or dietary history questionnaire.
[†] Degree of adjustment for confounders: +, sociodemographics; ++, sociodemographics plus either other risk factors or dietary variables; +++, sociodemographics plus other risk factors and dietary variables.
[‡] Quality assessment was performed by review of study design, including inclusion and exclusion criteria, assessment of exposure, assessment of outcome, control of confounding, and evidence of bias. Each of the 5 quality criteria was evaluated and scored on an integer scale (0 or 1, with 1 being better) and summed; quality scores from 0 to 3 were considered lower quality and 4 to 5 higher quality.
[§] Authors not provided additional information to characterize the exposure or missing data.
MD: Mediterranean Diet, MDS: Mediterranean Diet Score, CHD: Coronary Heart

Disease, CVD: Cardiovascular Disease, BMI: Body Mass Index, MHT: Menopausal Hormone Therapy.

Αναφορές άρθρων μετα-ανάλυσης & Πίνακα 5.1.

¹Martínez-González Miguel, Ángel et al. (2011). Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: A Spanish cohort, *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 21 (4): 237-244.

²Buckland Genevieve et al. (2009). Adherence to the Mediterranean Diet and Risk of Coronary Heart Disease in the Spanish EPIC Cohort Study, *American Journal of Epidemiology* 170 (12): 1518-1529.

³Fung T Teresa et al. (2009). Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women, *Circulation* 119 (8): 1093-1100.

⁴Misirli Gesthimani et al. (2012). Relation of the Traditional Mediterranean Diet to Cerebrovascular Disease in a Mediterranean Population, *American Journal of Epidemiology* 176 (12): 1185-1192.

⁵Hoevenaer-Blom Marieke P et al. (2013). Effect of using repeated measurements of a Mediterranean style diet on the strength of the association with cardiovascular disease during 12 years: the Doetinchem Cohort Study, *European Journal of Nutrition* DOI 10.1007/s00394-013-0621-8.

⁶Trichopoulou Antonia et al. (2003) Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population, *The New England Journal of Medicine* 348 (26): 2599-2608.

⁷Knoops Kim T et al. (2004). Mediterranean Diet, Lifestyle Factors, and 10-Year Mortality in Elderly European Men and Women: The HALE Project, *Journal of American Medical Association* 292 (12): 1433-1439.

⁸Mitrou N. Panagiota et al. (2007). Mediterranean Dietary Pattern and Prediction of All-Cause Mortality in a US Population, *Archives of Internal Medicine* 167 (22): 2461-2468.

⁹Agnoli Claudia et al. (2011). A Priori-Defined Dietary Patterns Are Associated with Reduced Risk of Stroke in a Large Italian Cohort, *The Journal of Nutrition* 141: 1552-1558.

ΣΤΑΜΑΤΙΝΑ ΑΝΑΣΤΑΣΑΚΗ - Γ.Π.Α.