



**ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΤΡΟΦΙΜΑ, ΔΙΑΤΡΟΦΗ & ΥΓΕΙΑ**

Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία

Επίδραση των $\omega - 3$ και $\omega - 6$ λιπαρών οξέων
στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου

Αμαλία Χριστίνα Χ. Γκικουρία

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:
Εμμανουέλα Μαγριπλή, Καθηγήτρια ΓΠΑ

Αθήνα, 2023

**ΓΕΩΠΟΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ**

Μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία

Επίδραση των $\omega - 3$ και $\omega - 6$ λιπαρών οξέων
στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου

Effect of $\omega - 3$ and $\omega - 6$ fatty acids in coronary heart prevention

Αμαλία Χριστίνα Χ. Γκικουρία

Εξεταστική επιτροπή:

Εμμανουέλα Μαγριπλή, Καθηγήτρια ΓΠΑ (επιβλέπουσα)

Αντώνιος Ζαμπέλας, Καθηγητής ΓΠΑ

Ελευθέριος Δροσινός, Καθηγητής ΓΠΑ

Επίδραση των ω – 3 και ω – 6 λιπαρών οξέων στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου

ΠΜΣ: Τρόφιμα, Διατροφή & Υγεία

Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων & Διατροφής του Ανθρώπου

Περίληψη

Εισαγωγή: Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, υπό θεραπεία με στατίνες, εξακολουθούν να έχουν σημαντικό κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων, και ιδιαίτερα στεφανιαίας νόσου. Παρά τις πολλές προσπάθειες μείωσης των τριγλυκεριδίων, καμία θεραπευτική επιλογή δεν έχει δώσει μέχρι στιγμής ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν η αναζήτηση δημοσιευμένων μελετών που μελέτησαν την επίδραση των ω – 3 και ω – 6 λιπαρών οξέων στην πρόληψη εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Η εργασία δύναται να συνοψίσει τις τρέχουσες γνώσεις σχετικά με τη χρήση των ω – 3 και ω – 6 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Μεθοδολογία: Η διαδικασία ανάλυσης αποτελούνταν από την αξιολόγηση των ποιοτικών παραμέτρων των μελετών στοχεύοντας τον παραλληλισμό τους με εκείνες των προγενέστερων και τη διαπίστωση ομοιοτήτων ή διαφορών των αποτελεσμάτων των διαφορετικών ερευνών. Οι μελέτες αναζητήθηκαν σε δύο πλατφόρμες δημοσίευσης μελετών PubMed και Google Scholar. Χρησιμοποιήθηκαν οι όροι αναζήτησης “υπερτριγλυκεριδαιμία”, “ω – 3 λιπαρά οξέα”, “πρόληψη”, “στεφανιαία νόσος”, “ω – 6 λιπαρά οξέα”, “καρδιαγγειακό αποτέλεσμα”. Από τις προαναφερόμενες πλατφόρμες, βρέθηκε ένα πλήθος μελετών, μέρος των οποίων συμπεριελήφθησαν ως καταλληλότερες με γνώμονα τα κριτήρια επιλογής.

Αποτελέσματα: Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν συνολικά 10 μελέτες, οι οποίες διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα των ω – 3 λιπαρών οξέων στην πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου γενικότερα, και της στεφανιαίας νόσου ειδικότερα, ενώ δεν εντοπίστηκαν μελέτες σχετικά με τα ω – 6 λιπαρά οξέα, δημοσιευμένες από το 2010, που να πληρούν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, που θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν στην παρούσα ανασκόπηση. Τα ευρήματα των μελετών της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης επιδεικνύουν ότι παρόλο που η αυξημένη πρόσληψη ω – 3 λιπαρών οξέων έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε μελέτες παρατήρησης, αυτά τα ευρήματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί ή είναι διφορούμενα σε τυχαιοποιημένες μελέτες. Ως εκ τούτου παραμένει ασαφές εάν τα συμπληρώματα ω – 3 λιπαρών οξέων έχουν καρδιαγγειακά οφέλη και συμβάλλουν στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου του γενικού πληθυσμού με συνήθη κίνδυνο για αυτό το τελικό σημείο.

Συμπεράσματα: Τα δεδομένα που προέκυψαν όσον αφορά την επίδραση των ω – 3 λιπαρών οξέων στην προστασία του καρδιαγγειακού συστήματος είναι αντικρουόμενα· εντούτοις, οι μελέτες της τελευταίας δεκαετίας έχουν παράσχει ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Ας σημειωθεί ότι, τα ω – 3 λιπαρά οξέα, όταν χορηγούνται ή καταναλώνεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις, θεωρούνται πλέον ως φάρμακα και όχι ως συμπληρώματα διατροφής. Ως εκ τούτου, αναδύονται πολλαπλά ερωτήματα, τα οποία θα πρέπει να επιλυθούν μελλοντικά, ιδιαίτερα όσον αφορά την

αποτελεσματικότητα των $\omega - 3$ λιπαρών οξέων στην πρωτογενή πρόληψη, την επίδραση της δράσης των στατινών, την καθιέρωση κατάλληλης δοσολογίας σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες, και του προφίλ ασφάλειας, ιδιαίτερα του κινδύνου αιμορραγιών και κοιλιακής μαρμαρυγής. Φαίνεται ότι υπάρχει ακόμη πολύς δρόμος για την πλήρη αποδοχή των $\omega - 3$ λιπαρών οξέων στην καθημερινή κλινική πράξη. Ωστόσο, θα πρέπει να λάβουμε σοβαρά υπόψη αυτού του είδους τη θεραπεία σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία που λαμβάνουν στατίνες και ευρίσκονται σε υψηλό και πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Επιστημονική περιοχή : Διατροφή ανθρώπου

Λέξεις κλειδιά: $\omega-3, \omega-6$ λιπαρά οξέα, στεφανιαία νόσος, πρόληψη, καρδιαγγειακό αποτέλεσμα, υπερτριγλυκεριδαιμία

Effect of $\omega - 3$ and $\omega - 6$ fatty acids in coronary heart prevention

MSc: Food, Nutrition & Health

Department of Food Science & Human Nutrition

Abstract

Introduction: Patients with elevated triglyceride levels, treated with statins, still have a significant risk of cardiovascular events, and especially coronary heart disease. Despite many attempts to reduce triglycerides, no treatment option has so far yielded satisfactory results.

Aim: The aim of the present study was to study the effect of omega - 3 and omega - 6 fatty acids on the prevention of coronary heart disease. The work can also summarize current knowledge about the use of omega-3 and omega-6 fatty acids in patients with coronary heart disease and provide a practical approach for clinicians in treating these patients.

Methodology: The analysis process included the qualitative processing of the content in order to compare the results of previous surveys and to formulate any convergences or discrepancies between the findings of the different surveys. The research that would serve the main objectives of this study was searched in two scientific and valid databases: the PubMed database and the Google Scholar database. Search in the literature used specific keywords, such as: "omega - 3 fatty acids", "omega - 6 fatty acids", "coronary heart disease", "prevention", "cardiovascular effect", "hypertriglyceridemia". These search terms were used in conjunction with the use of conjugates such as "OR" and "AND" on a case-by-case basis. From the two databases used, a fairly large number of surveys emerged, from which the most appropriate ones were selected, based on specific inclusion and exclusion criteria.

Results: A review of the literature revealed a total of 10 studies, which dealt with the effect of omega - 3 fatty acids in the prevention of cardiovascular risk in general, and coronary heart disease in particular, while no studies on omega - 6 fatty acids were published, published in the last ten years, meeting the inclusion and exclusion criteria that could be included in this review. The findings of the present systematic review demonstrate that although increased omega-3 fatty acid intake has been associated with a reduced risk of cardiovascular disease in observational studies, these findings have not been confirmed or are ambiguous in randomized trials. It therefore remains unclear whether omega-3 fatty acid supplements have cardiovascular benefits and help prevent coronary heart disease in the general population with a normal risk for this endpoint.

Conclusions: Emerging data on the effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular protection are conflicting; however, studies over the past ten years have provided promising results. It should be noted that omega-3 fatty acids, when administered or consumed in large concentrations, are now considered as drugs and not as food supplements. Therefore, multiple questions emerge, which should be resolved in the future, particularly regarding the efficacy of ω -3 fatty acids in primary prevention, the effect of statin action, the establishment of appropriate dosing in different population groups, and the profile safety, especially the risk of bleeding and atrial fibrillation. It seems that there is still a long way to go for the full acceptance of omega-3

fatty acids in daily clinical practice. However, we should seriously consider this type of treatment in patients with hypertriglyceridemia taking statins who are at high and very high cardiovascular risk.

Scientific area: Human Nutrition

Keywords: omega-3 fatty acids, omega-6 fatty acids, coronary heart disease, prevention, cardiovascular effect, hypertriglyceridemia

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών **Διατροφή, Δημόσια Υγεία και Πολιτικές** του Τμήματος Τροφίμων και διατροφής του ανθρώπου του Γεωπονικού Πανεπιστημίου.

Στις σπουδές μου ήταν καθοριστική η συμβολή των καθηγητών μου στα γνωστικά αντικείμενα που παρακολούθησα, στους οποίους οφείλω να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες για τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Ιδιαίτερα επιθυμώ να ευχαριστήσω την καθηγήτρια μου και επιβλέπουσα στην παρούσα διπλωματική εργασία, κα. Εμμανουέλα Μαγριπλή, για την επιστημονική και συμβουλευτική καθοδήγηση που μου προσέφερε σε όλα τα στάδια εκπόνησης της εργασίας με τις εύστοχες και πολύ εποικοδομητικές παρατηρήσεις της.

Με την άδειά μου, η παρούσα εργασία ελέγχθηκε από την Εξεταστική Επιτροπή μέσα από λογισμικό ανίχνευσης λογοκλοπής που διαθέτει το ΓΠΑ και διασταυρώθηκε η εγκυρότητα και η πρωτοτυπία της

Περιεχόμενα

Περίληψη	3
Abstract.....	5
Κατάλογος Εικόνων.....	10
Κατάλογος Πινάκων	11
Συντομογραφίες	12
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	15
Κεφάλαιο 1 ^ο : Στεφανιαία νόσος	15
1.1 Ορισμός της στεφανιαίας νόσου.....	15
1.2 Παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου	15
1.3 Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.....	19
1.3.1 Ορισμός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.....	19
1.3.2 Κλινική παρουσίαση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου	20
1.3.3 Ευρήματα φυσικής εξέτασης.....	21
1.3.4 Ηλεκτροκαρδιογραφήματα.....	21
1.3.5 Καρδιακοί δείκτες ορού.....	21
1.4 Σταθερή στεφανιαία νόσος	22
1.4.1 Ορισμός, ταξινόμηση	22
1.4.2 Κλινική εικόνα.....	23
1.4.3 Διερευνήσεις.....	24
1.4.4 Διαγνωστική στρατηγική.....	25
1.5 Επιδημιολογία της στεφανιαίας νόσου	27
1.6 Παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου.....	28
1.6.1 Υπέρταση.....	29
1.6.2 Παχυσαρκία.....	31
1.6.3 Σακχαρώδης διαβήτης	33
1.6.4 Κάπνισμα.....	35
1.6.5 Αλκοόλη	37
1.7 Διαχείριση της στεφανιαίας νόσου	38
1.7.1 Επεμβατική στεφανιαία επαναγγείωση	38
1.7.2 Αντιπηκτικοί παράγοντες	38

1.7.3 Μακροπρόθεσμη διαχείριση.....	39
Κεφάλαιο 2 ^ο : Ο ρόλος των λιπαρών οξέων στη διατροφή	41
2.1 Το λίπος ως πηγή ενέργειας.....	41
2.2 Ο ρόλος του λίπους στην παχυσαρκία.....	45
2.3 Δομή και ιδιότητες λιπαρών οξέων	47
2.3.1 Δομή λιπαρών οξέων.....	47
2.3.2 Κυριότερα λιπαρά οξέα	49
2.3.3 Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα.....	49
2.3.4 Μεταβολισμός λιπαρών οξέων.....	51
2.3.5 Ιδιότητες λιπαρών οξέων.....	52
2.3.6 Φαρμακολογικός ρόλος των ωμέγα – 3 και ωμέγα – 6 λιπαρών οξέων.....	56
2.4 Διατροφική πρόσληψη λίπους και νόσοι	56
2.4.1 Καρδιαγγειακή νόσος.....	57
2.5 Αλλαγές στην παγκόσμια προσφορά λιπών και ελαίων	58
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	61
Σκοπός	61
Μεθοδολογία	61
Αναζήτηση της βιβλιογραφίας.....	61
Κριτήρια ένταξης.....	62
Κριτήρια αποκλεισμού	62
Μεθοδολογία	62
Διαδικασία επιλογής άρθρων.....	63
Αποτελέσματα	67
Συζήτηση	75
Συμπεράσματα.....	80
Βιβλιογραφία	81

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Δομή μίας φυσιολογικής μεγάλης αρτηρίας. Μία μεγάλη αρτηρία αποτελείται από τρεις στιβάδες, και ειδικότερα τον έσω χιτώνα, το μέσο χιτώνα και τον έξω χιτώνα. Πηγή: Lusic, 2000	16
Εικόνα 2: Καταστάσεις στεφανιαίας νόσου (α) Λιπώδεις γραμμώσεις, (β) Σταθερή αθηρωματική πλάκα (γ) Διαρρηγμένη μη – σταθερή πλάκα. Πηγή: Wang and Butany, 2017	18
Εικόνα 3: Προ – δοκιμαστική πιθανότητα της νόσου. Πηγή: Joseph et al., 2018	26
Εικόνα 4: Κατευθυντήριες οδηγίες ESC και ACC / AHA για παρακολούθηση ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο σύμφωνα με τα συμπτώματα. Πηγή: Joseph et al., 2018	26
Εικόνα 5: Παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Πηγή: Themistocleous et al., 2017	28
Εικόνα 6: Αναλογία ενέργειας που παρέχεται από το διατροφικό λίπος / χώρες. Πηγή: Harika et al., 2013	43
Εικόνα 7: Ποσοστό συνεισφοράς στην πρόσληψη ολικού και κορεσμένου λίπους βάσει δεδομένων της έρευνας Diet and Nutritional Survey Βρετανών Ενηλίκων, που πραγματοποιήθηκε το 2003. Πηγή: Sanders 2016	44
Εικόνα 8: Συσχέτιση μεταξύ BMI και διαφόρων αιτιών θνησιμότητας σε άνδρες και γυναίκες. Πηγή: Whitlock et al., 2009.....	46
Εικόνα 9: Ονοματολογία λιπαρών οξέων. Πηγή: Rustan and Drevon, 2005.....	47
Εικόνα 10: Δομή μη – διακλαδισμένων λιπαρών οξέων με άκρο μεθυλίου και καρβοξυλίου. Το στεατικό οξύ αντιπροσωπεύει ένα λιπαρό οξύ με 18 άτομα άνθρακα χωρίς διπλούς δεσμούς (18:0), το ελαϊκό οξύ έχει 18 άτομα άνθρακα και έναν διπλό δεσμό στη θέση ω – 9 (18:1 ω – 9), ενώ το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (Eicosapentaenoic Acid, EPA), με πολλαπλούς διπλούς δεσμούς, αντιπροσωπεύεται ως 20:5 ω – 3. Πηγή: Rustan and Drevon, 2005.....	47
Εικόνα 11: Σύνθεση ω – 3 και ω – 6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Πηγή: Rustan and Drevon, 2005	48
Εικόνα 12: Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα και οι μεταβολίτες τους. Πηγή: Sanders, 2016.....	50
Εικόνα 13: Μεταβολισμός λιπαρών οξέων. Πηγή: Rustan and Drevon, 2005	53
Εικόνα 14: Μηχανισμοί δράσης των λιπαρών οξέων. Οι θρομβοξάνες σχηματίζονται σε αιμοπετάλια του αίματος που προάγουν την συσώρευση τους. Τα λευκοτριένια στα λευκά αιμοσφαίρια δρουν ως χημειοτακτικοί παράγοντες. Πηγή: Rustan and Drevon, 2005	54
Εικόνα 15: Βιολογικές επιδράσεις των εικοσανοειδών που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ (AA 20:4 ω – 6) ή το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA 20:5 ω – 3). Πηγή: Rustan and Drevon, 2005	54
Εικόνα 16: Μέσες αποδόσεις σε λάδι από διαφορετικές καλλιέργειες ελαιούχων σπόρων. Πηγή: Sanders, 2016	59
Εικόνα 17: Διάγραμμα ροής βάσει PRISMA Statement.....	64

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Καθολική ταξινόμηση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Πηγή: Thygesen et al., 2019.....	21
Πίνακας 2: Ταξινόμηση στηθάγχης. Πηγή: Shahwan, 2019.....	23
Πίνακας 3: Επίδραση των λιπαρών οξέων στη ολική και LDL – χοληστερόλη πλάσματος. Πηγή: Muller et al., 2001	55
Πίνακας 4: Επίδραση των διατροφικών λιπαρών οξέων σε μεταβολικά, νευρολογικά και καρδιαγγειακά επεισόδια. Πηγή: Muller et al., 2001	56
Πίνακας 5: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση.....	66

Συντομογραφίες

ACBP	Acyl – CoA – Binding Protein
ACEIs	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors
ACS	Acute Coronary Syndrome
AHA	American Heart Association
ALA	A – Linolenic Acid
ARBs	Angiotensin Receptors Blockers
ASCEND	A Study of Cardiovascular Events in Diabetes
BMI	Body Mass Index
CAD	Coronary Artery Disease
CCTA	Coronary Computed Tomography Angiography
CHD	Coronary Heart Disease
CI	Confidence Interval
CK	Creatine Kinase
CMC	Critical Micellar Concentration
CRP	C – Reactive Protein
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy
DBP	Diastolic Blood Pressure
DHA	Docosahexaenoic Acid
ECG	Electrocardiography
EPA	Eicosapentaenoic Acid
ESC	European Society of Cardiology

EVAPORATE Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People with High Triglycerides Taking Statin Therapy

FABPs	Fatty Acid – Binding Proteins
FCT	Fibrous Cap Thickness
FFAs	Free Fatty Acids
GM	Genetically Modified
HDL – C	High – Density Lipoprotein – Cholesterol
HDL	High Density Lipoprotein
HIS	Ischemic Heart Disease
HR	Hazard Ratio
IDF	International Diabetes Federation
IHD	Ischemic Heart Disease
IL – 6	Interleukin – 6
JELIS	Japan EPA Lipid Intervention Study
LAP	Low – Attenuation Plaque
LDL – C	Low – Density Lipoprotein – Cholesterol
MDCT	Multi – Detector Computed Tomography
MI	Myocardial Infarction
NSTEMI	Non – ST Segment Elevation Myocardial Infarction
ORIGIN	Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention
PCI	Primary Percutaneous Intervention
PTP	Pre – Test Probability
PUFAs	Poly Unsaturated Fatty Acids

PURE	Prospective Urban Rural Epidemiology
REDUCE – IT	Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial
RR	Rate Ratio
SBP	Systolic Blood Pressure
SCAD	Stable Coronary Artery Disease
SES	Socio – Economic Status
SMCs	Smooth Muscle Cells
STEMI	T – segment Elevation Myocardial Infraction
STRENGTH	Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh Cardiovascular Risk PatientTs with Hypertriglyceridemia
TNF – a	Tumor Necrosis Factor – a
UA	Unstable Angina
VITAL	VITamin D and OmagA – 3 Trial
WHO	World Health Organization
HB	Ηνωμένο Βασίλειο
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής
T	Troponin

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1^ο: Στεφανιαία νόσος

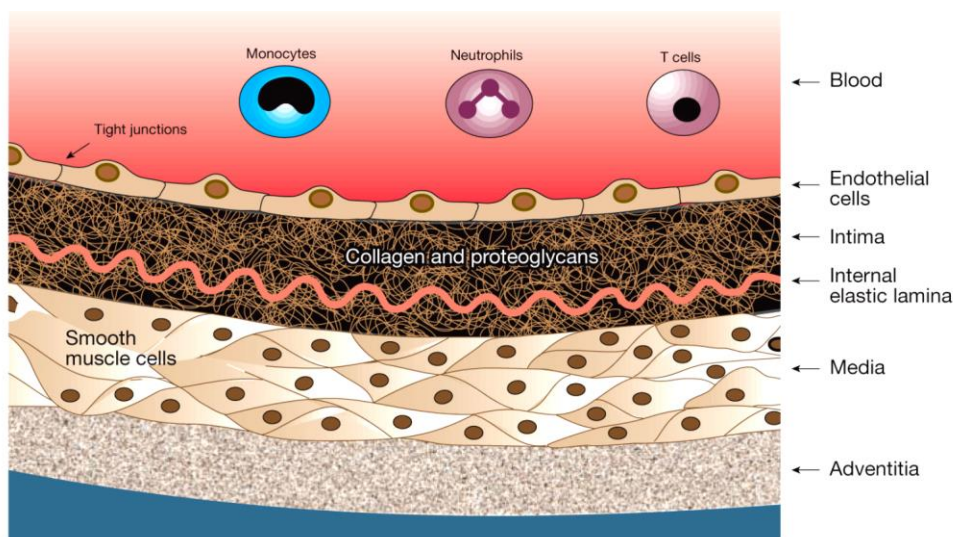
1.1 Ορισμός της στεφανιαίας νόσου

Η στεφανιαία νόσος (Coronary Artery Disease, CAD) (Coronary Heart Disease, CHD), επίσης γνωστή ως ισχαιμική καρδιοπάθεια (Ischemic Heart Disease, IHD) αναφέρεται σε καταστάσεις που περιλαμβάνουν βλάβη της αιματικής ροής στις στεφανιαίες αρτηρίες, κυρίως λόγω της παρουσίας αθηρωματικών πλακών εντός αυτών, που μπορεί να οδηγήσουν σε στένωση των αρτηριών. Κάθε στεφανιαία αρτηρία διακλαδίζεται σε επιμέρους αρτηρίες, οι οποίες είναι τροφοδοτούν τον καρδιακό ιστό με οξυγονωμένο αίμα. Η στένωση και η μειωμένη παροχή αίματος μέσω οποιοδήποτε από αυτά τα αρτηριακά τμήμα μπορεί να έχει επιβλαβείς επιπτώσεις στον καρδιακό μυ και πιθανόν να οδηγήσει σε στηθάγχη, σιωπηλή ισχαιμία, ACS), έμφραγμα του μυοκαρδίου (Myocardial Infarction, MI) , οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (Acute Coronary Syndrome ή αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Η στεφανιαία νόσος είναι ένα υγειονομικό πρόβλημα, το οποίο συσχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με υψηλή νοσηρότητα, και κατά επέκταση αυξημένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης καθώς και με υψηλή θνησιμότητα (He et al., 2017; Libby and Theroux, 2005).

1.2 Παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου

Η στεφανιαία νόσος εμφανίζεται κυρίως λόγω αθηροσκλήρωσης και η εξέλιξή της σχετίζεται με περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες (Sayols – Baixeras et al., 2014). Η αθηροσκλήρωση είναι μία σύνθετη, χρόνια, πολυεστιακή, άνοσό – φλεγμονώδης, ινώδης πολλαπλασιαστική νόσος, που χαρακτηρίζεται από προοδευτική συσσώρευση λιπιδίων, ινωδών στοιχείων και φλεγμονωδών κυττάρων στα τοιχώματα των μεγάλων αρτηριών, ενεργή κυτταρική αλληλεπίδραση, φλεγμονή και αναδιαμόρφωση της μήτρας στις μεγάλες αρτηρίες

(Brown et al., 2017; Hamm et al., 2006; Sanz et al., 2012). Η αθηροσκλήρωση προκαλεί βλάβες στις στεφανιαίες αρτηρίες, καθώς και εγκεφαλοαγγειακές και περιφερικές αγγειακές παθήσεις (Tabas et al., 2015). Η ανατομία μίας φυσιολογικής αρτηρίας παρουσιάζεται στην Εικόνα 1 (Lusis, 2000). Η πρώιμη βλάβη της αθηροσκλήρωσης ξεκινάει με την εκροή χαμηλής – πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (Low Density Lipoprotein, LDL) στον υποενδοθηλιακό χώρο, η οποία μπορεί να μεταβληθεί και να οξειδωθεί από διάφορους παράγοντες (Themistocleous et al., 2017)



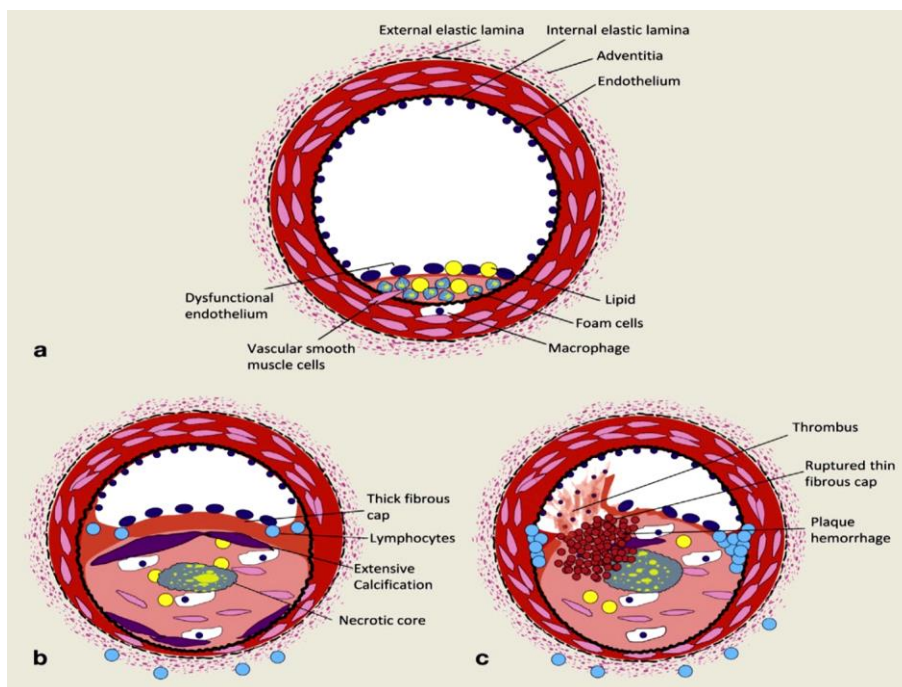
Εικόνα 1: Δομή μίας φυσιολογικής μεγάλης αρτηρίας. Μία μεγάλη αρτηρία αποτελείται από τρεις στιβάδες, και ειδικότερα τον έσω χιτώνα, το μέσο χιτώνα και τον έξω χιτώνα. Πηγή: Lusis, 2000

Τα οξειδωμένα / τροποποιημένα σωματίδια LDL είναι ισχυρά χημειοτακτικά μόρια που διεγείρουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης στα αγγειακά κύτταρα και μορίων διακυτταρικής προσκόλλησης στην επιφάνεια του ενδοθηλίου, διεγείροντας την προσκόλληση και την μετανάστευση των μονοκυττάρων στον υποενδοθηλιακό χώρο (Sayols – Baixeras et al., 2014). Τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα, στον έσω χιτώνα, τα οποία προσθέτουν ανθρακικές ομάδες στην οξειδωμένη LDL μέσω των περισυλλεκτών υποδοχέων και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (Glass and Witztum, 2001), τα οποία έχουν το δυναμικό απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων των ιντερλευκινών και του παράγοντα νέκρωσης όγκου. Ο σχηματισμός των λιπιδών γραμμώσεων που εμφανίζονται

στα αφρώδη κύτταρα στον υποενδοθηλιακό χώρο, οι οποίες αποτελούνται από χοληστερόλη και μακροφάγα είναι το τελικό αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας (Sayols – Baixeras et al., 2014). Ας σημειωθεί ότι αρχικά, οι λιπώδεις γραμμώσεις, κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής περιορίζονται στην αορτή, και έπειτα εκτείνονται στις στεφανιαίες και περιφερικές αρτηρίες (Shahwan, 2019).

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των μονοκυττάρων, των μακροφάγων, των αφρωδών κυττάρων και των T – κυττάρων επάγει μία κυτταρική και χυμική ανοσολογική απόκριση (φλεγμονώδης καταρράκτης) με την παραγωγή αρκετών προφλεγμονωδών μορίων όπως η ιντερλευκίνη – 6 (Interleukin – 6, IL – 6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου – α (Tumor Necrosis Factor – α, TNF – α) (Libby, 2012; Witztum and Lichtman, 2013).

Η βλάβη έχει ως αποτέλεσμα την οξεία απόφραξη της αρτηρίας από θρόμβους που σχετίζονται με διάβρωση ή ρήξη του έσω χιτώνα, που είναι κλινικά παρούσα ως έμφραγμα του μυοκαρδίου ,αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (Anon, 2017a; Lusis, 2000) ή ασταθής στηθάγχη. Στη σταθερή στεφανιαία νόσο (Stable Coronary Artery Disease, SCAD), η βλάβη προοδεύει με βραδείς ρυθμούς, δίνοντας τη δυνατότητα για την ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας (Wang and Butany 2017) (Ει. 2). Η επιτάχυνση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας μπορεί να καταστεί με την εγκαθίδρυση παραδοσιακών καρδιαγγειακών παραγόντων, στους οποίους συγκαταλέγονται η υπέρταση, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης ,η παχυσαρκία και οι γενετικοί παράγοντες (Shahwan, 2019).



Εικόνα 2: Καταστάσεις στεφανιαίας νόσου (α) Λιπώδεις γραμμώσεις, (β) Σταθερή αθηρωματική πλάκα (γ) Διαρρηγμένη μη – σταθερή πλάκα. Πηγή: Wang and Butany, 2017

Έπειτα, η διαδικασία προοδεύει με την μετακίνηση των λείων μυϊκών κυττάρων στον έσω χιτώνα (Glass and Witztum, 2001) και την επακόλουθη παραγωγή μορίων εξωκυτταρικής μήτρας, που αναπτύσσουν μία ινώδη καλύπτρα για την κάλυψη της λιπώδους γράμμωσης. Εντός της ινώδους καλύπτρας, τα αφρώδη κύτταρα υπόκεινται αποπτωτικές διαδικασίες, απελευθερώνοντας τα λιπίδια, τα οποία συσσωρεύονται στον εξωκυττάριο χώρο, σχηματίζοντας μία “δεξαμενή” (pool) πλούσια σε λιπίδια (νεκρωτικός πυρήνας) (Tabas, 2010). Αποτέλεσμα όλων των παραπάνω είναι η δημιουργία μίας 2^{ης} αθηροσκληρωτικής βλάβης, της “ινώδους πλάκας” (Sayols – Baixeras et al., 2014). Η εξώθηση αυτού του τύπου αθηρωματικής πλάκας στον αυλό του αγγείου περιορίζει την αιματική ροή, γνωστή ως “στένωση”, η οποία προκαλεί ισχαιμία στον ιστό και εκφράζεται κλινικά ως σταθερή στηθάγχη. Επιπλέον, οι ασταθείς αθηρωματικές πλάκες που αποτελούνται από μία λεπτή ινώδη καλύπτρα, η οποία αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο τύπου – I σε συνδυασμό με ένα μικρό αριθμό λείων μυϊκών κυττάρων και άφθονων μακροφάγων και προφλεγμονωδών – προθρομβωτικών μορίων, οδηγούν σε αθήρωμα (Sakakura et al., 2013; Witztum and Lichtman, 2013).

Οι αθηρωματικές πλάκες κατηγοριοποιούνται στους σταθερές και τις ασταθείς (Sayols – Baixeras et al., 2014). Οι σταθερές πλάκες έχουν μία άθικτη πυκνή ινώδης καλύπτρα που συντίθεται από λεία μυϊκά κύτταρα μέσα σε μία μήτρα πλούσια σε κολλαγόνο τύπου – I και III (Finn et al., 2010), ενώ οι ευπαθείς πλάκες είναι πιθανό να διαρρηχθούν, αποκαλύπτοντας τον πυρήνα τους με τους κυκλοφορούντες παράγοντες πήξης, που προκαλούν θρόμβωση, αιφνίδια απόφραξη του αυλού της αρτηρίας και ως εκ τούτου οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Ας σημειωθεί ότι, η παρουσία αιμορραγίας στο εσωτερικό μίας αθηρωματικής πλάκας, αποτελεί έναν παράγοντα προόδου της αθηροσκλήρωσης (Sakakura et al., 2013; Witztum and Lichtman, 2013), που συμβαίνει κατά την εισβολή λεπτοτοιχωματικών αγγείων από τον έξω στον έσω χιτώνα της αρτηρίας (Doyle and Caplice, 2007).

1.3 Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

1.3.1 Ορισμός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου

Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (Acute Coronary Syndrome, ACS) είναι μια ευρεία παλέτα κλινικών εκδηλώσεων που μπορεί να περιλαμβάνει την καρδιακή ανακοπή, την ηλεκτρική ή αιμοδυναμική αστάθεια με καρδιογενή καταπληξία οφειλόμενη σε συνεχιζόμενη ισχαιμία ή μηχανικές επιπλοκές όπως η σοβαρή ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας σε ασθενείς χωρίς σύμπτωμα πόνου κατά την εξέταση. Το αρχικό σύμπτωμα είναι η θωρακική δυσφορία περιγραφόμενη ως πόνος, πίεση σφίξιμο ή καύσο. Τα ισοδύναμα συμπτώματα του άλγους μπορεί να περιλαμβάνουν τη δύσπνοια, τον επιγαστρικό πόνο, και τον πόνο στο αριστερό χέρι. Ηλεκτροκαρδιογραφικά οι ασθενείς διακρίνονται σε δύο ομάδες: Εκείνους με οξύ θωρακικό άλγος και ανάσπαση του ST διαστήματος για πάνω από είκοσι λεπτά με ή χωρίς μυοκαρδιακή νέκρωση (ST-segment elevation acute coronary syndrome ή ST-segment elevation myocardial infarction) και εκείνους χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος αλλά με αναστροφή ή επιπέδωση των κυμάτων T, ψευδο-φυσιολογικά κύματα T ή και φυσιολογικό καρδιογράφημα. Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος μπορεί να σχετίζεται με μυοκαρδιακή νέκρωση (non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI)) ή όχι περίπτωση στην οποία ονομάζεται ασταθής στηθάγχη (2020 ESC Guidelines for the

management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)).

Η διαφοροποίηση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου από άλλα καρδιακά συμπτώματα είναι η κύρια διαγνωστική πρόκληση. Η αρχική αξιολόγηση για τη διάγνωση ενός οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου περιλαμβάνει (Anderson and Morrow, 2017; Braunwald et al., 1994) (Πίνακας 1):

1. Λήψη ιστορικού
2. Αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου
3. Φυσική εξέταση
4. Εκτέλεση ηλεκτροκαρδιογραφήματος
5. Ανάλυση καρδιακών βιοδεικτών (Braunwald et al., 1994)
6. Επεμβατική και μη – επεμβατική απεικόνιση

1.3.2 Κλινική παρουσίαση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου

Στην πλειοψηφία των ασθενών, παρουσιάζεται διάχυτος και έντονος πόνος (είτε κατά τη διάρκεια της άσκησης ή σε κατάσταση ηρεμίας) κυρίως στην υποστερνική ή επιγαστρική περιοχή. Επίσης, ο πόνος μπορεί να επεκτείνεται στο λαιμό, στην κάτω γνάθο, τον αριστερό ώμο και το αριστερό χέρι, χωρίς να επηρεάζεται από τις κινήσεις. Άλλα συμπτώματα που μπορεί να συσχετίζονται με το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είναι η ναυτία, ο έμετος, η ανεξήγητη κόπωση και σε σπάνιες περιπτώσεις η συγκοπή (Thygesen et al., 2012). Πέντε παράγοντες ενισχύουν τη διάγνωση της οξείας ισχαιμίας λόγω στεφανιαίας νόσου· το προγενέστερο ιστορικό στεφανιαίας νόσου, το αρσενικό φύλο, η μεγαλύτερη ηλικία, τα χαρακτηριστικά πόνου της στηθάγχης και η παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα και το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου (Pryor et al., 1993).

Πίνακας 1: Καθολική ταξινόμηση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Πηγή: Thygesen et al., 2019

Τύπος 1: Αυθόρμητο έμφραγμα του μυοκαρδίου
Τύπος 2: Έμφραγμα του μυοκαρδίου που οφείλεται σε ισχαιμική ανισορροπία
Τύπος 3: Έμφραγμα του μυοκαρδίου που οδηγεί σε θάνατο όταν οι τιμές βιοδεικτών δεν είναι διαθέσιμες
Τύπος 4a: Έμφραγμα του μυοκαρδίου που σχετίζεται με διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση
Τύπος 4b: Έμφραγμα του μυοκαρδίου που σχετίζεται με θρόμβωση στεντ
Τύπος 5: Έμφραγμα του μυοκαρδίου που σχετίζεται με μόσχευμα παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας

1.3.3 Ευρήματα φυσικής εξέτασης

Η φυσική εξέταση μπορεί να ποικίλλει από φυσιολογική έως αιμοδυναμική αστάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ισχαιμικής ανεπάρκειας της μιτροειδούς, υπόταση, καλπασμός S3 (“τρίτος καρδιακός ήχος”), διάταση της σφαγίτιδας φλέβας, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας και καρδιογενές σοκ (Shahwan, 2019).

1.3.4 Ηλεκτροκαρδιογραφήματα

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα είναι μία διαγνωστική μέθοδος, η οποία παρέχει απαραίτητες πληροφορίες που αφορούν την σοβαρότητα και την έκταση της ισχαιμίας, τη διαστρωμάτωση του κινδύνου και την επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής παρέμβασης (Shahwan, 2019).

1.3.5 Καρδιακοί δείκτες ορού

Οι κυριότερες καρδιακοί βιοδείκτες για την αξιολόγηση του μυοκαρδίου είναι η κινάση της κρεατινίνης και η τροπονίνη, οι οποίες από κοινού πληροφορούν σχετικά με το βαθμό νέκρωσης του μυοκαρδίου. Κλινικά, η τροπονίνη χαρακτηρίζεται από υψηλότερη εξειδίκευση και ευαισθησία, όσον αφορά την ανίχνευση της βλάβης των κυττάρων του μυοκαρδίου (Eggers et al., 2004). Το επίπεδο τροπονίνη πρέπει να μετράτε εντός των 6 πρώτων ωρών από την

έναρξη του πόνου, με τα αυξημένα επίπεδα να εμμένουν για έως και 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της νέκρωσης του μυοκαρδίου (Smith et al., 2015). Κλινικές καταστάσεις όπως η πνευμονική εμβολή, η καρδιακή ανεπάρκεια, η νεφρική ανεπάρκεια τελικού – σταδίου και η μυοκαρδίτιδα συνδέονται με αύξηση των καρδιακών βιοδεικτών (Korff et al., 2006).1.2019LIMO0011

1.4 Σταθερή στεφανιαία νόσος

1.4.1 Ορισμός, ταξινόμηση

Η σταθερή στεφανιαία νόσος συμπεριλαμβάνει τα κλινικά σύνδρομα που οφείλονται σε αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αγγείων αλλά χωρίς τα χαρακτηριστικά ενός οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (Abrams, 2005). Βασικά στοιχεία της σταθερής στεφανιαίας νόσου είναι η αναστρέψιμη μη – αντιστοιχία προσφοράς και ζήτησης του μυοκαρδίου, η οποία σχετίζεται με υποξία ή ισχαιμία, και επάγεται έπειτα από την παρουσία στρεσογόνων παραγόντων, συναισθηματικής φόρτισης και άσκησης (Task Member of ESC et al., 2013). Οι εκδηλώσεις της ελλιπούς μυοκαρδιακής αιμάτωσης είναι (Shahwan, 2019):

- i. Άνοδος επιπέδων ιόντων $[H^+]$ και $[K^+]$ στο αίμα
- ii. Διαστολική και συστολική δυσλειτουργία με διαταραχές της πάχυνσης ή της κίνησης των καρδιακών τοιχωμάτων.
- iii. Διαταραχές του διαστήματος ST ή/και του κύματος T
- iv. Θωρακικό άλγος (στηθάγχη)

Στην σταθερή στεφανιαία νόσο τα συμπτώματα χαρακτηρίζονται από επαναληψιμότητα για μακρά χρονικά διαστήματα και υποχωρούν είτε με τη διακοπή της σωματικής άσκησης είτε με τη χορήγηση αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων όπως η νιτρογλυκερίνη. Καταστάσεις όπως για παράδειγμα η αναιμία, η αυξημένη αρτηριακή πίεση και οι διαταραχές της λειτουργίας του θυροειδούς, δύναται να εκλύουν ή να επιδεινώνουν τα συμπτώματα. Ο ορισμός της σταθερής στεφανιαίας νόσου περιλαμβάνει (Shahwan, 2019):

- Συμπτωματικούς ασθενείς με χαρακτηριστικά σταθερής στηθάγχης ή ισοδύναμο της (όπως η δύσπνοια)
- Ασυμπτωματικοί υπό θεραπεία ασθενείς με ιστορικό αθηροσκλήρυνσης που απαιτούν τακτική παρακολούθηση
- Συμπτωματικούς ασθενείς με χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο

Πίνακας 2: Ταξινόμηση στηθάγχης. Πηγή: Shahwan, 2019

Τάξη I	Στηθάγχη που αναπαράγεται με έντονη προσπάθεια
Τάξη II	Στηθάγχη που αναπαράγεται με έντονο βάδισμα
Τάξη III	Στηθάγχη που αναπαράγεται με βάδισμα 100 – 200 μέτρων
Τάξη IV	Στηθάγχη που αναπαράγεται με οποιαδήποτε δραστηριότητα

1.4.2 Κλινική εικόνα

Τα χαρακτηριστικά της στηθάγχης περιλαμβάνουν (Gerloni et al., 2017):

- Θέση: κυρίως κοντά στο στήθος ή στην οπισθοστερνική περιοχή
- Ποιότητα: περιγράφεται ως καταπιεστική – αποπνικτική, αίσθηση βάρους, βάρος πίεσης, περιοριστική ή αίσθημα καύσου, που σχετίζεται ή όχι με δύσπνοια
- Αιτιολογία: συναισθηματική φόρτιση, στρεσογόνοι παράγοντες, άσκηση, χαμηλή περιβαλλοντική θερμοκρασία, μετά το γεύμα
- Διάρκεια: 3 – 15 min
- Ύφεση: με ανάπαυση ή υπογλώσσια νιτρογλυκερίνη

Οι άτυπες παρουσιάσεις διαφέρουν λόγω της απουσίας επίσημων καθοριστικών παραγόντων. Ο πόνος ξεκινάει κατά τη διάρκεια της ηρεμίας και είναι ήπιας έντασης, και προοδεύει βραδέως έως ότου αγγίξει τα μέγιστα επίπεδα, περίπου στα 15 λεπτά. Ο άτυπος πόνος είναι πιο συχνός σε γυναίκες, σε διαβητικούς και σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι γυναίκες αναφέρουν ασαφή συμπτώματα όπως αίσθημα παλμών, φλεγμονώδη ή οξύ πόνο, που διαρκεί δευτερόλεπτα, ώρες ή ημέρες με μεταβλητή απόκριση στη νιτρογλυκερίνη. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρουν δύσπνοια ή να είναι ασυμπτωματικοί (Gerloni et al., 2017).

1.4.3 Διερευνήσεις

Η φυσική εξέταση, από μόνη της, δεν παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία, ενώ ένα φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα δεν αποκλείει τη διάγνωση. Βάσει των παραπάνω, συνιστάται η διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της κατάστασης. Η υπεργλυκαιμία, η δυσλιπιδαιμία, η διαταραχή του θυρεοειδούς και η νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να αξιολογούνται σε κάθε ασθενή με υποψία στεφανιαίας νόσου (Task Member of ESC et al., 2013). Τα επίπεδα της καρδιακής τροπονίνης στο πλάσμα είναι κάτω από το φυσιολογικό (Shahwan, 2019).

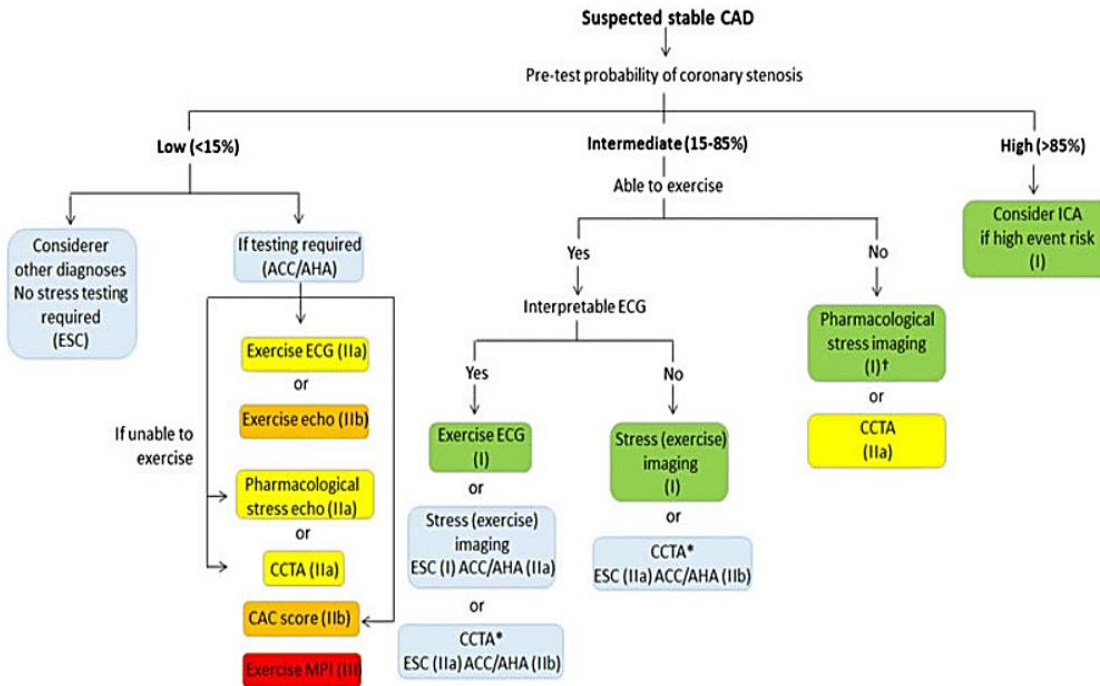
- **Ηχοκαρδιογραφία:** σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (European Society of Cardiology, ESC) και του Καναδά, πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο για την αναγνώριση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, των ST – τμημάτων και της βαλβιδικής βλάβης (κυρίως ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας) (Shahwan, 2019)
- **Πολυτομική αξονική τομογραφία (Multi – Detector Computed Tomography, MDCT):** ανίχνευση στεφανιαίας ασβεστοποίησης (βαθμολογία ασβεστίου = μονάδες Hounsfield και ασβεστοποιημένες βλάβες = βαθμολογία Agatston) (Fihn et al., 2012; Omland et al., 2009)
- **Αξονική στεφανιογραφία (Coronary Computed Tomography Angiography, CCTA):** ενδείκνυται σε ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου, καθώς μπορεί να απεικονίσει τις στεφανιαίες αρτηρίες μετά από ενδοφλέβια ένεση σκιαγραφικού. Είναι χρήσιμη σε ασθενείς χωρίς σοβαρού – βαθμού παχυσαρκία, βαθμολογία ασβεστίου (Agatston) < 400 και καρδιακό ρυθμό ≤ 65 / min (Shahwan, 2019).
- **Ηλεκτροκαρδιογράφημα και δοκιμασία κόπωσης:** παρουσιάζει υψηλή ειδικότητα > 90% αλλά χαμηλή ευαισθησία < 50% (υψηλή πιθανότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων κυρίως σε γυναίκες). Η δοκιμή πραγματοποιείται συνήθως σε έναν διάδρομο γυμναστικής από την ανάπαυση έως τη μέγιστη προσπάθεια σύμφωνα με το πρωτόκολλο Bruce και αναλύονται οι αλλαγές στα ST – τμήματα (Ashley and Niebauer, 2004).

- **Ηχοκαρδιογράφημα στρες – καταπόνησης:** παρουσιάζει υψηλότερη προγνωστική αξία από τη δοκιμή σε διάδρομο και είναι σε θέση να ανιχνεύσει διαφορές στην κίνηση του τοιχώματος μεταξύ ισχαιμικού και μη – ισχαιμικού μυοκαρδίου
- **Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού:** για ανίχνευση ανωμαλιών της κίνησης του οποία ανιχνεύει ανωμαλίες στην κίνηση του περιφερικού τοιχώματος
- **Καρδιακή στεφανιογραφία:** «χρυσός κανόνας». Οι κύριες ενδείξεις αποτελούν το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή θετική δοκιμή στρες – καταπόνησης που προκαλείται από ανωμαλίες στην κίνηση των μεγάλων τοιχωμάτων ή κακή απόκριση στην ιατρική θεραπεία. Επίσης περιγράφει τη θέση και τον αριθμό των βλαβών – αλλοιώσεων, τον τύπο και το βαθμό της στένωσης (Ashley and Niebauer, 2004)

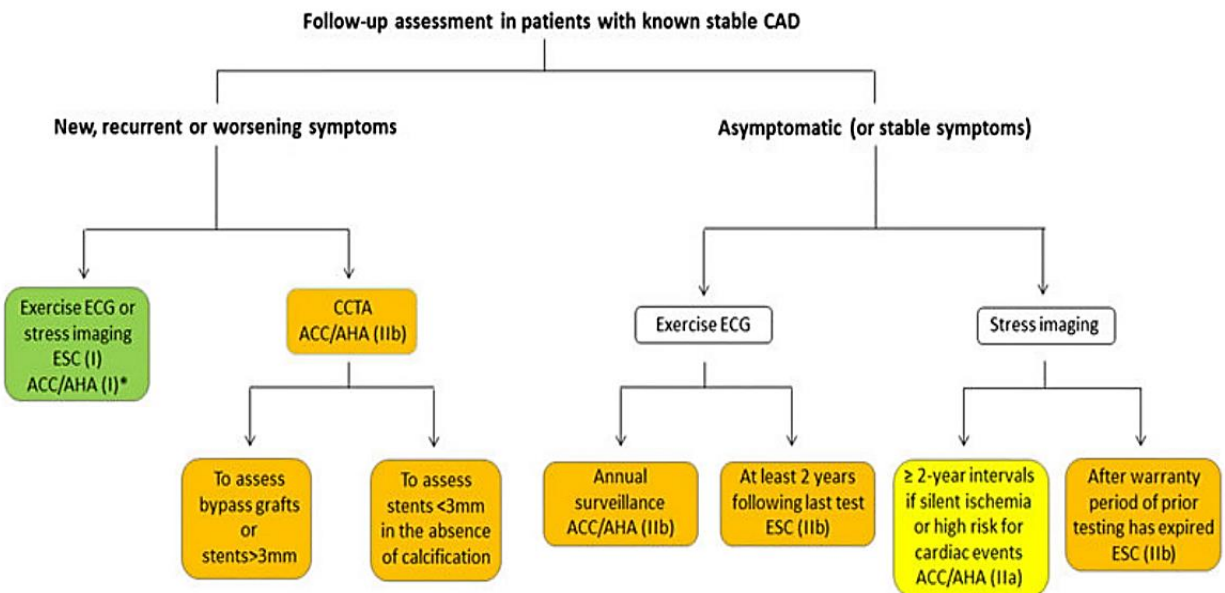
1.4.4 Διαγνωστική στρατηγική

Μια αξιολόγηση προ – δοκιμαστικής πιθανότητας (Pre – Test Probability, PTP), πριν από μη – επεμβατική δοκιμή, με την κλινική βαθμολογία Duke και το μοντέλο Diamond Forrest συνιστάται στις ευρωπαϊκές και αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες (Εικόνα 3 και 4) (Joseph et al., 2018). Η αξιολόγηση προ – δοκιμαστικής πιθανότητας σε περιπτώσεις στεφανιαίας νόσου πραγματοποιείται βάσει φύλου, ηλικίας και συμπτωμάτων, και ορίζεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC ως (Montalescot et al., 2013):

- Χαμηλή: μικρότερο από 15%
- Ενδιάμεση: κυμαίνεται μεταξύ 15 και 85% ([a] 15 – 65%, [b] 66 – 85%)
- Υψηλή: μεγαλύτερο από 85%



Εικόνα 3: Προ – δοκιμαστική πιθανότητα της νόσου. Πηγή: Joseph et al., 2018



Εικόνα 4: Κατευθυντήριες οδηγίες ESC και ACC / AHA για παρακολούθηση ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο σύμφωνα με τα συμπτώματα. Πηγή: Joseph et al., 2018

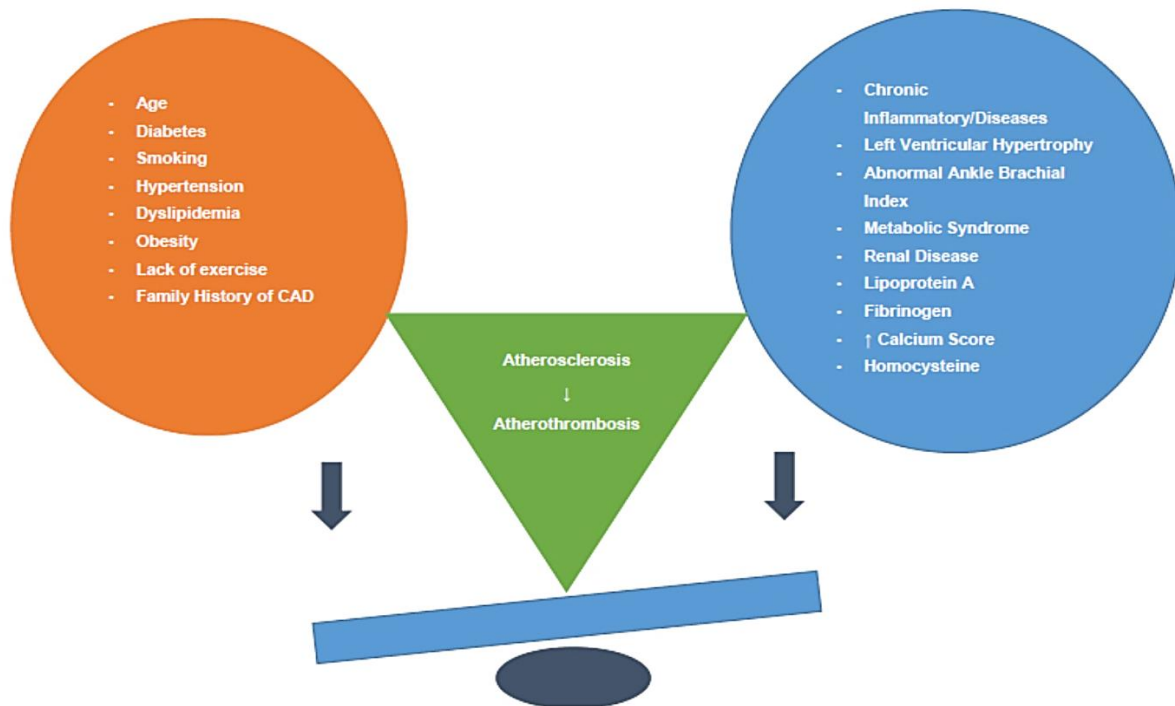
1.5 Επιδημιολογία της στεφανιαίας νόσου

Η στεφανιαία νόσος παραμένει η κύρια αιτία θανάτου, αντιπροσωπεύοντας έως και το 13.2% των συνολικών θανάτων παγκοσμίως (Usta and Bedel, 2017). Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, η στεφανιαία νόσος είναι υπεύθυνη για το 25% της θνησιμότητας από κάθε αιτία, και σε χώρες της Ευρώπης, το 27% έως το 34% των ασθενών με στεφανιαία νόσο έχουν ηλικία άνω των 75 ετών (Members et al., 2002). Πιο συγκεκριμένα, στην Αγγλία (Ηνωμένο Βασίλειο), η στεφανιαία νόσος αντιπροσωπεύει το 16% και το 10% της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες στους άνδρες και τις γυναίκες, αντίστοιχα (Bhatnagar et al., 2015). Παράλληλα, η συνολική επίπτωση της στεφανιαίας νόσου στις ΗΠΑ υπολογίστηκε στο 6.3% σε ενήλικες άνω των 20 ετών (7.4% στους άνδρες και 5.3% στις γυναίκες) (Benjamin et al., 2018). Τέλος, έχει παρατηρηθεί μια ισχυρή σχέση μεταξύ του αιφνίδιου θανάτου και της στεφανιαίας νόσου. Οι μεταθανάτιες μελέτες και τα πιστοποιητικά θανάτου αποκάλυψαν ότι το 62 – 85% των ασθενών που πέθαναν εκτός νοσοκομείου είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου (Sanchis – Gomar et al., 2016).

Σύμφωνα με στοιχεία της μελέτης NHANES (2011 – 2014), το έμφραγμα του μυοκαρδίου παρουσιάζει επιπολασμό 3.0% (3.3% για τους άνδρες και 2.3% στις γυναίκες) στον ενήλικο πληθυσμό των ΗΠΑ (Benjamin et al., 2017), 1 Αμερικάνο να αναπτύσσει έμφραγμα του μυοκαρδίου περίπου κάθε 40 sec, με μέσο όρο τα 65.6 και 72.0 έτη για άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα (Benjamin et al., 2018). Στον αντίποδα, στη Μέση Ανατολή το ποσοστό θανάτου από στεφανιαία νόσο είναι πολύ υψηλότερο σε σύγκριση με τις δυτικές χώρες, όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, τη Γερμανία και τις ΗΠΑ. Η μελέτη INTERHEART (μία διεθνής ανάλυση περιπτώσεων – ελέγχου των παραγόντων κινδύνου για το πρώτο – εμφανιζόμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου που πραγματοποιήθηκε σε 52 χώρες) διαπίστωσε ότι η διάμεση ηλικία κατά την έναρξη του μυοκαρδίου ήταν τα 51 έτη στον πληθυσμό της Μέσης Ανατολής, δηλαδή 12 έτη χαμηλότερα από τη διάμεση ηλικία κατά την παρουσίαση στις δυτικές χώρες (Gehani et al., 2014).

1.6 Παράγοντες κινδύνου της στεφανιαίας νόσου

Οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο κατηγοριοποιούνται σε τροποποιήσιμους και μη – τροποποιήσιμους (Εικόνα 5). Οι μη – τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το φύλο (αρσενικό), την ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό. Σύμφωνα με την Αμερικανική Καρδιολογική Ένωση (American Heart Association, AHA) (2009), οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου, δηλαδή οι παράγοντες που μπορούν να μεταβληθούν από ιατρικές παρεμβάσεις και παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής είναι, μεταξύ άλλων, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, η σωματική αδράνεια, ο διαβήτης, το υπερβολικό βάρος, η παχυσαρκία και το κάπνισμα (Themistocleous et al., 2017). Ο Mora και οι συνεργάτες του (2007), δήλωσαν ότι οι αλλαγές στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου αντιπροσωπεύουν περίπου το 60% της μείωσης του κινδύνου (Mora et al., 2007).



Εικόνα 5: Παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Πηγή: Themistocleous et al., 2017

1.6.1 Υπέρταση

Η υπέρταση ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 140 mmHg και / ή διαστολική αρτηριακή πίεση ≥ 90 mmHg και / ή χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension).

Η υπέρταση είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου. Υπάρχει μία συνεχής σχέση μεταξύ των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης και της ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου σε όλες τις ηλικίες, τα φύλα και τις εθνότητες (Poulimenos et al., 2018). Περίπου ένα δισεκατομμύριο άνθρωποι παγκοσμίως έχουν υπέρταση, που αντιστοιχεί σε περισσότερο από το 40% του παγκόσμιου πληθυσμού (Mozaffarian et al., 2016), ποσοστό που προβλέπεται να αυξηθεί κατά 30% έως το 2025 (Kearney et al., 2005). Παγκοσμίως, η συχνότητα εμφάνισης της υπέρτασης είναι παρόμοια μεταξύ των δύο φύλων, και παρουσιάζει εκθετική αύξηση σε συνάρτηση με την ηλικία και το ΔΜΣ (Rapsomaniki et al., 2014).

Πολυάριθμες έρευνες έχουν υποδείξει μία σχέση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νόσων, όπως η στεφανιαία νόσος, και της υπέρτασης. Συνολικά, σε ηλικίες 40 – 69 ετών, κάθε 20 mmHg αύξηση στην συστολική αρτηριακή πίεση ή 10 mmHg στην διαστολική αρτηριακή πίεση έχει συσχετιστεί με διπλάσιο κίνδυνο θνησιμότητας από εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή νόσο ή άλλη αγγειακή νόσο (Rapsomaniki et al., 2014). Επίσης η υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση έχει συσχετιστεί με τριπλάσιο κίνδυνο προόδου σε υπέρταση και διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου (Julius et al., 2006). Επίσης, η υπέρταση συνδέεται στενά με κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και αντιπροσωπεύει τον πιο κοινό παράγοντα για νεφρική νόσο τελικού – σταδίου (Tailakh et al., 2014).

Η υπέρταση είναι ένας από τους πιο σημαντικούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (Yusuf et al., 2019). Σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς, η αξιολόγηση και η διαστρωμάτωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου είναι επιτακτική για την εξατομίκευση της θεραπείας (φαρμακευτικό σχήμα και ένταση θεραπείας). Ωστόσο, παρουσία καθιερωμένης στεφανιαίας νόσου (έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, ή / και επαναγγείωση του μυοκαρδίου) στρωματοποιεί αυτόματα έναν δεδομένο ασθενή στην κατηγορία υψηλότερου κινδύνου (Poulimenos et al., 2018).

Στην Ελλάδα, στη μελέτη της Touloumi και των συνεργατών της (2020) , ο επιπολασμός της υπέρτασης ήταν 36.1% στις γυναίκες και 42.4% στους άνδρες (Touloumi et al., 2020). Σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, που διεξήχθη σε 12 χώρες υψηλού – εισοδήματος, ο επιπολασμός της υπέρτασης κυμαινόταν από 33 έως 52% στις γυναίκες και από 39 έως 59% στους άνδρες (NCD Risk Factor Collaboration, 2019). Έχει επίσης αποδειχθεί ότι κατά την περίοδο 2000 – 2010, ο τυποποιημένος – για την ηλικία – επιπολασμός της υπέρτασης μειώθηκε κατά 2.6% στις χώρες υψηλού – εισοδήματος και αυξήθηκε κατά 7.7% στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (Mills et al., 2016). Στην Ελλάδα, σε μία σχετικά παλιά μελέτη που διεξήχθη σε ένα μικρό αγροτικό ελληνικό χωριό, ο επιπολασμός της υπέρτασης ήταν 28.5% (27% στις γυναίκες και 30% στους άνδρες) (Stergiou et al., 1999). Η Πανελλήνια Μελέτη Διατροφής και Υγείας όμως (Magriplis et al., 2020) που εξέτασε τις περιπτώσεις 4574 ασθενών από τα δύο κύρια ελληνικά αστικά κέντρα της Αθήνας και της Κεντρικής Μακεδονίας ανέδειξε επίπτωση της υπέρτασης σε ποσοστό 17,5% των συμμετεχόντων όταν η σύγκριση αφορούσε τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και στο 34,2% όταν η συσχέτιση έγινε με τα προτεινόμενα όρια των American College of Cardiology και American Heart Association (ACC/AHA 2017). Και στις δυο περιπτώσεις η επίπτωση ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες (22% έναντι 14,7% και 45,9 έναντι 27,1%). Το ποσοστό των ασθενών που ήταν ενήμεροι ότι πάσχουν από υπέρταση ανερχόταν στο 40% ενώ το 33-34% είχαν την αρτηριακή τους υπέρταση υπό έλεγχο.

Στη μελέτη της Αττικής (Attica Study), που περιλάμβανε αντιπροσωπευτικό δείγμα της ευρύτερης περιοχής της Αθήνας, ο επιπολασμός το 2002 ήταν 31% (25% στις γυναίκες και 37% στους άνδρες (Panagiotakos et al., 2009), ενώ στη μελέτη EPIC που περιλάμβανε εθελοντές από ολόκληρη τη χώρα, ο προσαρμοσμένος – στην ηλικία – επιπολασμός της υπέρτασης ήταν 38.9% στις γυναίκες και 40.2% στους άνδρες (Psaltopoulou et al., 2004). Ως εκ τούτου, συνολικά, σε σύγκριση με άλλες χώρες υψηλού – εισοδήματος, η Ελλάδα είναι μία χώρα με σχετικά υψηλό επιπολασμό υπέρτασης. Με βάση τα περιορισμένα μέχρι στιγμής δεδομένα, ο επιπολασμός παραμένει σε υψηλά επίπεδα χωρίς τάση μείωσης τα τελευταία χρόνια (Touloumi et al., 2020).

Υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί που ευθύνονται για την ισχυρή συσχέτιση της υπέρτασης με τη στεφανιαία νόσο. Γενετικοί παράγοντες μπορεί να προδιαθέτουν και στις δύο καταστάσεις

(για παράδειγμα, πολυμορφισμοί των γονιδίων RAAS). Άλλοι παράγοντες, όπως η αιμοδυναμική, που σχετίζεται με την αυξημένη μεταφόρτιση και ταχύτητα κύματος παλμού, επομένως μεγαλύτερη πίεση παλμού, που έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη ζήτηση οξυγόνου του μυοκαρδίου. Οι ίδιοι μηχανισμοί υπεύθυνοι για την ανάπτυξη υπέρτασης βλάπτει επίσης τα όργανα – στόχους συμπεριλαμβανομένων των στεφανιαίων αρτηριών και του μυοκαρδίου: αυξημένο οξειδωτικό στρες και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, συμπαθητική και RAAS υπερδραστηριότητα, που από κοινού ρυθμίζουν δυσμενώς το αθηρογενετικό δυναμικό της αυξημένης αρτηριακής πίεσης (Rosendorff et al., 2015).

1.6.2 Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία και το υπερβολικό βάρος συμβαίνουν όταν η υπερβολική συσσώρευση λίπους (τοπικά, γενικά ή και τα δύο) αυξάνει τον κίνδυνο για την υγεία. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ορίζει την παχυσαρκία ως δείκτης μάζας σώματος $\geq 30 \text{ kg} / \text{m}^2$, ενώ ο δείκτης μάζας σώματος μεταξύ $25 \text{ kg} / \text{m}^2$ και $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ ταξινομείται ως υπερβολικό βάρος (WHO, 2017α). Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει υπερδιπλασιαστεί από το 1980 (Seidell and Halberstadt, 2015). Θεωρείται σήμερα ως πανδημία, ενώ παράλληλα η συσχέτισή της με τον αυξημένο κίνδυνο σακχαρώδους διαβήτη, υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας είναι καλώς τεκμηριωμένη, καθώς και η άμεση επίδρασή της στο καρδιαγγειακό σύστημα (Ponce – Garcia et al., 2015). Περισσότερο από το ένα τρίτο των ενηλίκων στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής είναι παχύσαρκοί (32,2%) (Song et al., 2016), ενώ το ποσοστό είναι ακριβώς κάτω από το ένα τρίτο στην Ευρώπη (περίπου 28%) (Ponce – Garcia et al., 2015). Επιπρόσθετα, σε μία στατιστική ανάλυση δείχθηκε ότι, το 2016, σε ολόκληρο τον κόσμο, το 39% των ενηλίκων (> 18 ετών) ήταν υπέρβαροι, 39% και 40% ανδρών και γυναικών, αντίστοιχα, και το 13% ήταν παχύσαρκοι, 11% και 15%, ανδρών και γυναικών, αντίστοιχα (WHO, 2017α).

Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία σχετίζεται με αύξηση της επίπτωσης του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, της υπνικής άπνοιας, της στεφανιαίας νόσου, του εγκεφαλικού επεισοδίου, της κολπικής μαρμαρυγής και της άνοιας (Benjamin et al.,

2017). Στη μελέτη NHANES, η οποία πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, τα δεδομένα έδειξαν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ήταν 18.5% σε παχύσαρκους ενήλικες, 8.2% σε όσους ήταν υπέρβαροι και 5.4% σε άτομα με φυσιολογικό βάρος. Η επίπτωση της υπέρτασης ήταν 35.7%, 26.4% και 19.8% αντίστοιχα, και της δυσλιπιδαιμίας 49.7%, 44.2% και 28.6%, αντίστοιχα (Saydah et al., 2014).

Στην Ελλάδα, μία πανεθνική έρευνα ανέφερε ότι το 2005 – 2006, ο επιπολασμός της αυτοαναφερόμενης παχυσαρκίας ήταν 22.5% (18.2% στις γυναίκες και 26% στους άνδρες) (Karantais et al., 2006), εκτιμήσεις πολύ χαμηλότερες από αυτές που βρέθηκαν στη μελέτη EMENO όπου το 33.6% των γυναικών και το 30.5% των ανδρών ταξινομήθηκαν ως παχύσαρκοι. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι, από το 2006 έως το 2014 – 2016, υπήρξε αυξητική αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας στην Ελλάδα, ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών. Η Πανελλήνια Μελέτη Διατροφής και Υγείας σε ένα δείγμα 3552 συμμετεχόντων διαπίστωσε ότι οι γυναίκες ήταν υπέρβαρες ή παχύσαρκες σε ποσοστό σημαντικά χαμηλότερο από εκείνο των ανδρών (40,1% και 58,4% αντιστοίχως). Και τα δυο ποσοστά ήταν σημαντικά υψηλότερα και για τα δύο φύλα σε σχέση με τις προαναφερθείσες μελέτες (Karageorgou et al., 2019). Αυτή η αύξηση μπορεί να οφείλεται σε μία αλλαγή προς την «εκσυγχρονισμένη» διατροφή και τον τρόπο ζωής. Ωστόσο, είναι άγνωστο εάν αυτή η αυξητική τάση συνεχίζεται ή έχει εξομαλυνθεί στις μέρες μας. Καθώς οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες επηρεάζουν επίσης τη διατροφική συμπεριφορά και την σωματική δραστηριότητα, η οικονομική κρίση στην Ελλάδα μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στη δημόσια υγεία, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας (Touloumi et al., 2020).

Η ανάλυση δεδομένων τριών κυμάτων (2006, 2008 και 2011) της έρευνας Hellas Health Survey, έδειξε ότι ενώ η κατανάλωση τουλάχιστον πέντε μερίδων φρούτων και λαχανικών την ημέρα μειώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της κρίση μεταξύ αυτών με χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας (εκτιμώμενης βάση του αυτοαναφερόμενου ύψους και βάρους) δεν παρουσίασε σημαντικές τάσεις (Filippidis et al., 2014). Τα αποτελέσματα του EMENO αναδεικνύουν αυτό το σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας στην Ελλάδα. Το πιο σημαντικό είναι ότι ο επιπολασμός της υπέρτασης, της υπερχοληστερολαιμίας και του σακχαρώδη διαβήτη, καθορίζονται σε μεγάλο βαθμό από τον επιπολασμό του αυξημένου δείκτη μάζας σώματος (Touloumi et al., 2020).

Η παχυσαρκία είναι αποτέλεσμα της ανισορροπίας της ενεργειακής πρόσληψης και της ενεργειακής δαπάνης, με την επίπτωση της να οφείλεται στην αύξηση της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης σε συνδυασμό ή μεμονωμένα με την καθιστική ζωή. Επιπρόσθετα, ένας άλλος πολύ σημαντικός παράγοντας που σχετίζεται με την παχυσαρκία είναι η κοινωνικοοικονομική κατάσταση (Socio – Economic Status, SES). Στις αναπτυσσόμενες χώρες η παχυσαρκία είναι πιο διαδεδομένη σε γυναίκες με υψηλότερο SES, αλλά τα επιδημικά αποτελέσματα επηρεάζουν το χαμηλότερο SES όταν μία διατροφή υψηλής – περιεκτικότητας σε λιπαρά καθίσταται πιο προσιτή (Prentice, 2006). Στον αντίποδα, το υψηλό μορφωτικό επίπεδο συνδέεται αντίστροφα με την παχυσαρκία (Mitchell and Shaw, 2015), ενώ ο καθιστικός τρόπος ζωής και η σωματική αδράνεια προστίθεται στον κίνδυνο για την ανάπτυξη παχυσαρκίας (Yusuf et al., 2004). Τέλος, οι διατροφικές επιλογές, οι οποίες επηρεάζονται από το σπίτι, το σχολείο, το χώρο εργασίας και τα κοινωνικά περιβάλλοντα, επηρεάζουν άμεσα τον τύπο και την ποσότητα της θερμιδικής πρόσληψης. Τα τελευταία 100 χρόνια, λόγω της τεχνολογικής προόδου στην επεξεργασία των τροφίμων, τα είδη τροφίμων που καταναλώνονται έχουν αλλάξει δραματικά. Τροφές με μειωμένες φυτικές ίνες και αυξημένα λιπαρά, η ζάχαρη, το αλάτι και τα θερμιδικά πυκνά τρόφιμα είναι πιο εύκολα διαθέσιμα και είναι συνήθως φθηνότερα από τις υγιεινές εναλλακτικές (Aronian, 2016).

1.6.3 Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης ορίζεται ως γλυκόζη νηστείας αίματος ≥ 126 mg / dL και / ή Hb1Ac $\geq 6.5\%$ ή χρήση αντιδιαβητική θεραπείας ή αυτοαναφερόμενος σακχαρώδης διαβήτης (Touloumi et al., 2020). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO), ο διαβήτης είναι η κύρια αιτία θανάτου, παγκοσμίως (Abuyassin and Laher, 2016). Ο αυξημένος επιπολασμός της παχυσαρκίας, παγκοσμίως, ακολουθείται από την αύξηση του επιπολασμού του σακχαρώδη διαβήτη (Touloumi et al., 2020). Εκτιμώμενα δεδομένα από την Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF) δείχνουν ότι 415 εκατομμύρια ενήλικες ηλικίας 20 – 79 ετών νοσούν από σακχαρώδη διαβήτη το 2015, με τον αριθμό να αγγίζει τα 642 εκατομμύρια έως το 2040 με αύξηση της επικράτησης από 8.8% σε 10.4 (Fan, 2017). Επίσης, ο WHO εκτιμά ότι το 58% του σακχαρώδη διαβήτη εμφανίζεται σε άτομα με BMI > 21 kg / m² (Mokdad et al., 2000).

Προγενέστερες μελέτες στην Ελλάδα, οι οποίες βασίστηκαν στον τοπικό ή αυτό-αναφερόμενο σακχαρώδη διαβήτη, ανέφεραν εκτιμήσεις επικράτησης που κυμαίνονταν από 2.4% έως 9.5% (Gikas et al., 2008; Katsilambros et al., 1993; Melidonis et al., 2006). Η μόνη πανελλαδική μελέτη, που διεξήχθη πριν από 20 χρόνια (1996 – 1999) και εκτίμησε μόνο τον αυτοαναφερόμενο σακχαρώδη διαβήτη βρήκε επιπολασμό 4.3% (Tentolouris et al., 2009). Στη μελέτη Attica (2001 – 2002), ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη ήταν 7.9% στους άνδρες και 6.0% στις γυναίκες (Panagiotakos et al., 2005). Σύμφωνα με τα ευρήματα της Touloumi και των συνεργατών της (2020), συνδυάζοντας τα κριτήρια της γλυκόζης νηστείας και της HbA1c, ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη βρέθηκε να είναι 11.6% με σχεδόν ίση αντιπροσώπευση και στα δύο φύλα (10.9% στις γυναίκες και 12.4% στους άνδρες). Ο συνολικός επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη ήταν παρόμοιας τάξης χρησιμοποιώντας μόνο το κριτήριο της γλυκόζης νηστείας ή μόνο το κριτήριο HbA1c (11.5 και 11.1% αντίστοιχα). Ας σημειωθεί όμως, ότι η μελέτη δεν μπόρεσε να διακρίνει μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Touloumi et al., 2020). Ο Λιάτης και οι συνεργάτες του (2016), χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων ηλεκτρονικών συνταγογραφήσεων του Εθνικού Οργανισμού Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (National Organization for Health Care Services Provision) εκτίμησαν τον επιπολασμό του συνταγογραφούμενου – με φάρμακα – σακχαρώδη διαβήτη, στο 8.2% σε ενήλικες (Liatis et al., 2016). Σύμφωνα με την ίδια μελέτη ο επιμέρους επιπολασμός στον ελληνικό πληθυσμό του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 έχει αποδειχθεί πολύ χαμηλός, περίπου στο 0.24% (Liatis et al., 2016). Η μελέτη της Magriplis και των συνεργατών της σε δείγμα 3773 ανθρώπων (εκ των οποίων το 40,8% άνδρες) ανέδειξε ότι ο επιμέρους επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 ανέρχεται στο 5,2%, ποσοστό που αυξάνεται σημαντικά (16,3%) στην ηλικιακή ομάδα άνω των 60 ετών (Magriplis et al., 2021).

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα είναι παρόμοιος με αυτόν στην Ισπανία (10.6%) (Ponce – Garcia et al., 2015), χαμηλότερος από αυτόν στην Κίνα (16.8%) και τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (19.3%) (Lu et al., 2018), αλλά σχετικά υψηλότερος σε σύγκριση με αυτόν σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες όπως η Γερμανία, όπου ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη βρέθηκε ίσος με 9.2% (Heidemann et al., 2016). Ο αυξημένος επιπολασμός της παχυσαρκίας καθώς και η οικονομική κρίση μπορεί να συνέβαλαν σε αυτόν τον αυξημένο επιπολασμό του σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα. Αν και ο επιπολασμός του σακχαρώδη

διαβήτη ήταν σημαντικά αυξημένος στους ηλικιωμένους (περίπου 30%), ήταν υψηλός ακόμη και σε άτομα ηλικίας κάτω των 70 ετών (7.8%) (Touloumi et al., 2020).

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η καρδιαγγειακή νόσος είναι η πιο διαδεδομένη αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας (Matheus et al., 2013), με τον σχετικό κίνδυνο στον ενήλικο πληθυσμό να κυμαίνεται από 1 έως 3 στους άνδρες και από 2 έως 5 στις γυναίκες σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς διαβήτη (Rivellese et al., 2010). Τα διαβητικά άτομα έχουν διπλάσιο έως τετραπλάσιο κίνδυνο θνησιμότητας από καρδιακή νόσο, 68% σε ηλικία > 65 ετών πεθαίνουν από στεφανιαία νόσο και 16% από εγκεφαλικό επεισόδιο. Η θνησιμότητα αντιπροσωπεύει το 44% σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 52% σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Morrish et al., 2001). Στην πραγματικότητα οι AHA / ACC και η ESC εξετάζουν τον διαβήτη ως ισοδύναμο κινδύνου για στεφανιαία νόσο (Piepoli et al., 2016; Stone et al., 2013).

Οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία και / ή δυσλιπιδαιμία είναι συχνοί σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (Leon and Maddox, 2015). Τέλος, διαβητικούς ασθενείς με φτωχό έλεγχο συχνά υποφέρουν από μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές (Matheus et al., 2013).

1.6.4 Κάπνισμα

Το κάπνισμα αντιπροσωπεύει έναν πολύ σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα πολλών τύπων καρκίνου, καρδιαγγειακών νόσων και αναπνευστικών ασθενειών. Το κάπνισμα αυξάνει τη φλεγμονή και τη θρόμβωση, με αποτέλεσμα οξειδωτικό στρες, προθρομβωτική δραστηριότητα, συσσώρευση αιμοπεταλίων, ενεργοποίηση λευκοκυττάρων, υπεροξειδωση των λιπιδίων και πολλαπλασιασμό των λείων μυών (Ambrose and Barua, 2004). Η νικοτίνη δρα και επηρεάζει το καρδιαγγειακό σύστημα μέσω της αύξησης της αρτηριακής πίεσης (συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση), της καρδιακής παροχής και του καρδιακού ρυθμού (Filion and Luerker, 2013). Ο WHO υπολογίζει το ποσοστό θνησιμότητας που σχετίζεται με το κάπνισμα σε επτά εκατομμύρια άτομα, ετησίως, και προβλέπεται να αυξηθεί σε οκτώ εκατομμύρια έως το 2030, ενώ περίπου 890.000 είναι αποτέλεσμα μη – καπνιστών που εκτίθενται σε παθητικό κάπνισμα (Shahwan, 2019).

Το κάπνισμα είναι η κύρια αιτία καρδιαγγειακής νόσου, επηρεάζοντας πρόσθετους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και προδιαθέτοντας τα άτομα σε κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου – αθηροσκλήρωσης, και εγκεφαλικού επεισοδίου, με τον σχετικό κίνδυνο κάθε νόσου να ποικίλλει ανάλογα με την αγγειακή προσβολή (Shahwan, 2019). Δεδομένα από την Ευρώπη δείχνουν ότι το κάπνισμα, από μόνου του, αυξάνει κατά δύο φορές το ποσοστό 10ετούς θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η προσθήκη άλλων σημαντικών παραγόντων κινδύνου με το κάπνισμα έχει ως αποτέλεσμα περίπου τετραπλάσια αύξηση του κινδύνου και παρουσία 2 επιπρόσθετων παραγόντων κινδύνου μαζί με το κάπνισμα οδηγεί σε οκταπλάσια αύξηση του κινδύνου (Burns, 2003).

Σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Δίκτυο για την Πρόληψη του Καπνίσματος (European Network for Smoking Prevention) (33), η Ελλάδα συγκαταλέγεται στις χώρες με τη μεγαλύτερη κατά κεφαλή κατανάλωση τσιγάρων στην Ευρώπη και τα υψηλότερα ποσοστά γυναικών καπνιστών. Με βάση τα ευρήματα του EMENO, ο τρέχων επιπολασμός του καπνίσματος κατά την περίοδο 2014 – 2016 ήταν 37.8% συνολικά, δηλαδή 44% στους άνδρες και 32.4% στις γυναίκες. Στη μελέτη ATTICA (2001 – 2002), το 39% των γυναικών και το 51% των ανδρών ήταν καπνιστές (8). Ο Fillipidis και οι συνεργάτες του (24) διαπίστωσαν ότι η επικράτηση του καπνίσματος μειώθηκε από 42.6% σε 38.1% κατά τη διάρκεια της οικονομικής κρίσης 2008 – 2011. Η μελέτη της Touloumi και των συνεργατών της ανέδειξε ένα ποσοστό επιπολασμού του καπνίσματος στον πληθυσμό περί το 38,2% (υψηλότερο στους άνδρες). Τα αποτελέσματα της πανελλήνιας έρευνας των Michas et al., σε ένα μεγάλο δείγμα 3820 ενηλίκων έδειξαν ότι οι καπνιστές άγγιζαν το 33,5% του πληθυσμού, με τους άνδρες να είναι συχνότερα καπνιστές σε σύγκριση με τις γυναίκες (39,1% έναντι 29,4% αντιστοίχως).

Συνδυάζοντας τα παραπάνω αποτελέσματα αποτυπώνεται η τάση προς μείωση του επιπολασμού του καπνίσματος η οποία πιθανά αντικατοπτρίζει το συνδυαστικό αποτέλεσμα της οικονομικής κρίσης της προηγούμενης δεκαετίας και της αντικαπνιστικής νομοθεσίας που αυστηροποιήθηκε τα τελευταία χρόνια. Ο τρέχων επιπολασμός του καπνίσματος παραμένει υψηλότερος από τον μέσο όρο σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες (28%) (33) και στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (24.4% μεταξύ των μη – Ισπανόφωνων λευκών) (19). Πρόσφατα ελήφθησαν νέα νομοθετικά μέτρα για την απαγόρευση του καπνίσματος σε δημόσιους χώρους και σε χώρους εργασίας. Αν και δεν συνδυάστηκαν με μέτρα που στοχεύουν να βοηθήσουν τους

ανθρώπους να διακόψουν το κάπνισμα, αναμένεται ότι θα οδηγήσουν σε σημαντική μείωση του επιπολασμού.

1.6.5 Αλκοόλη

Στην Ελλάδα, μία ευρωπαϊκή χώρα με συνολικό πληθυσμό περίπου 11.110.000 κατοίκους η κατανάλωση κρασιού είναι η πιο κοινή κατανάλωση αλκοόλης, ακολουθούμενη από την κατανάλωση μπίρας (28%) και οινοπνευματωδών ποτών (24%). Η εθνική πολιτική περιλαμβάνει σχέδιο δράσης, σύστημα παρακολούθησης, υποστήριξη κοινοτικής δράσης, ειδικό φόρο κατανάλωσης μπίρας και οινοπνευματωδών ποτών. Κατά την παρακολούθηση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας λόγω αλκοολισμού, η κίρρωση του ήπατος είναι η πρώτη αιτία θνησιμότητας και ακολουθούν τα αυτοκινητιστικά ατυχήματα. Ο επιπολασμός των διαταραχών χρήσης αλκοόλ στην Ελλάδα είναι 7.9% και ο επιπολασμός της εξάρτησης από το αλκοόλ είναι 4.2% στους άνδρες και 2.5% στις γυναίκες (Tsaklakidou et al., 2015).

Η επίπτωση της θνησιμότητας από το αλκοόλ, για το έτος 2012, ήταν 5.9%, παρουσιάζοντας σημαντικές φυλετικές διαφορές (7.6% άνδρες και 4% γυναίκες). Η εξάρτηση από την αλκοόλη είναι ένα μείζον υγειονομικό και κοινωνικό ζήτημα στην Ευρωπαϊκή Ένωση (Shahwan, 2019). Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλης είναι η τρίτη κύρια αιτία πρώιμης θνησιμότητας, μετά από το κάπνισμα και την παχυσαρκία (Stahre et al., 2014). Η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ διπλασιάζει το ποσοστό θνησιμότητας, ενώ η κατανάλωση 3 – 5 ποτών σχετίζεται με 50% υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας σε σύγκριση με τα άτομα που δεν καταναλώνουν αλκοόλη (Mukamal et al., 2010). Στον αντίποδα, έχειδειχθεί, ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλης σχετίζεται με αύξηση της HDL – C, μείωση της LDL – C και των επιπέδων ινωδογόνου, καθώς και μείωση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (Brien et al., 2011; Monva and Figueredo, 2014).

Ωστόσο, σε πολλές μελέτες, οι οποίες διερεύνησαν το ρόλο που διαδραματίζει η κατανάλωση αλκοόλης στην αιτιολογία και την πρόγνωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, τα αποτελέσματα ήταν αντιφατικά (Klatsky, 2015). Για παράδειγμα, στη μελέτη INTERSTROKE, στην οποία συμμετείχαν 13.447 ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο και 13.472 άτομα – ελέγχου από 32 χώρες, ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου με χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλης

(≤ 14 και ≤ 21 ποτά την εβδομάδα σε γυναίκες και άνδρες, αντίστοιχα) ήταν 1.43 και 1.14 σε γυναίκες και άνδρες, αντίστοιχα, ενώ με υψηλή κατανάλωση αλκοόλ (> 14 και > 21 ποτά την εβδομάδα σε γυναίκες και άνδρες, αντίστοιχα) ήταν 2.09 και 2.44 αντίστοιχα (O' Donnell et al., 2016). Αντίθετα, η μελέτη PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology), η οποία συμπεριλάμβανε 114.970 ενήλικες παρουσίασε μια ουδέτερη σχέση μεταξύ του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου και της κατανάλωσης αλκοόλης (Smyth et al., 2015).

1.7 Διαχείριση της στεφανιαίας νόσου

1.7.1 Επεμβατική στεφανιαία επαναγγείωση

Τα άτομα με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο πρέπει να αξιολογούνται για να αποφευχθεί σημαντική βλάβη του μυοκαρδίου και αιμοδυναμικές επιπλοκές. Η αρχική αξιολόγηση προσδιορίζει ασθενείς με απειλητική για τη ζωή τους κατάσταση έναντι εκείνων με πιο καλοήθη κατάσταση. Μόλις διαγνωστεί STEMI, θα πρέπει να αναπτυχθεί η στρατηγική θεραπείας επαναιμάτωσης, με την πρωτογενή διαδερμική παρέμβαση (Primary Percutaneous Intervention, PCI), να αποτελεί τη θεραπεία πρώτης – γραμμής. Εναλλακτικά, η θεραπεία ινωδόλυσης θα πρέπει να χορηγείται εντός 30 min από την άφιξη στο νοσοκομείο (O' Gara et al., 2013). Σε περιπτώσεις ανθεκτικής στηθάγχης, κακοηθών αρρυθμιών ή αιμοδυναμικής αστάθειας συνιστάται επεμβατική στεφανιαία αγγειογραφία (Shahwan, 2019).

1.7.2 Αντιπηκτικοί παράγοντες

Τα αντιπηκτικά όπως η μη – κλασματοποιημένη ηπαρίνη και η ηπαρίνη χαμηλού – μοριακού βάρους χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες κατά την αρχική αντιμετώπιση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, αλλά συχνά δεν συνιστώνται μετά από το εξιτήριο από το νοσοκομείο (Shahwan, 2019).

1.7.3 Μακροπρόθεσμη διαχείριση

Αντιθρομβωτικοί παράγοντες

Η αντιαμοπεταλιακή θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης παρεμποδίζοντας την απελευθέρωση και συσσώρευση αιμοπεταλίων και μειώνοντας τον κίνδυνο θρόμβωσης. Οι κύριες θεραπευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου είναι ο ανταγωνιστής του υποδοχέα P2Y₁₂ της διφωσφορικής αδενοσίνης (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), η ασπιρίνη και ο ανταγωνιστής του υποδοχέα P2Y₁₂ της γλυκοπρωτεΐνης IIb / IIIa (abciximab, eptifibatide). Η ασπιρίνη πρέπει να εισαχθεί αμέσως μετά τη διάγνωση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, με δόση 160 – 325 mg, και να διατηρηθεί σε μακροχρόνια δόση (81 – 100 mg (Mehta et al., 2010; Smith et al., 2015). Σε περιπτώσεις NSTEMI / UA μία διπλή αντιαμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη συν κλοπιδογρέλη (Dual Antiplatelet Therapy, DAPT) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάντα (μη – θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό) με σχετική μείωση του κινδύνου κατά 20% (Yusuf et al., 2004). Σε ασθενείς με STEMI, η DAPT μειώνει την αρτηριακή επανααπόφραξη που σχετίζεται με έμφραγμα μετά από PCI, θάνατο και υποτροπιάζον έμφραγμα του μυοκαρδίου πριν από την αγγειογραφία κατά 36% (Sabatine et al., 2005). Η χρήση ασπιρίνης (81 – 150 mg / ημέρα) ενδείκνυται σε περιπτώσεις σταθερής στεφανιαίας νόσου καθώς έχει δειχθεί ότι μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά συμβάντα από 20 έως 25% (O' Gara et al., 2013).

B – αναστολείς

Οι β – αναστολείς συμβάλλουν στην μείωση της της συσταλτικότητας και της κατανάλωσης O₂ στο μυοκάρδιο και στην μείωση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού. Η χορήγησή τους συνιστάται σε περιπτώσεις οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, κατά τις πρώτες 24 ώρες, ενώ αποκλείεται συνύπαρξης καρδιακής ανεπάρκειας ή καρδιογενούς σοκ (Smith et al., 2015).

Αναστολείς του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEIs) ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (Angiotensin Receptors Blockers, ARBs) συμβάλλουν στην μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας ορισμένων ασθενών, και θα πρέπει να ξεκινούν εντός των πρώτων 24 ωρών σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, με καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας < 40% (Shahwan, 2019).

Στατίνες

Σε όλες τις περιπτώσεις στεφανιαίας νόσου συνιστάται η χορήγηση στατινών. Ξεκινώντας με δόση υψηλής – έντασης, η θεραπεία με στατίνες στο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο προσφέρει απόλυτη μείωση του κινδύνου θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία, υποτροπής του εμφράγματος του μυοκαρδίου, επανεισαγωγής στο νοσοκομείο και εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 3.9% (Pedersen et al., 2004; Stone et al., 2013).

Διόρθωση των παραγόντων κινδύνου

Η διακοπή του καπνίσματος είναι ίσως το πιο αποτελεσματικό προληπτικό μέτρο. Επίσης ο έλεγχος του διαβήτη, της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας είναι υποχρεωτικός (Shahwan, 2019).

Κεφάλαιο 2^ο: Ο ρόλος των λιπαρών οξέων στη διατροφή

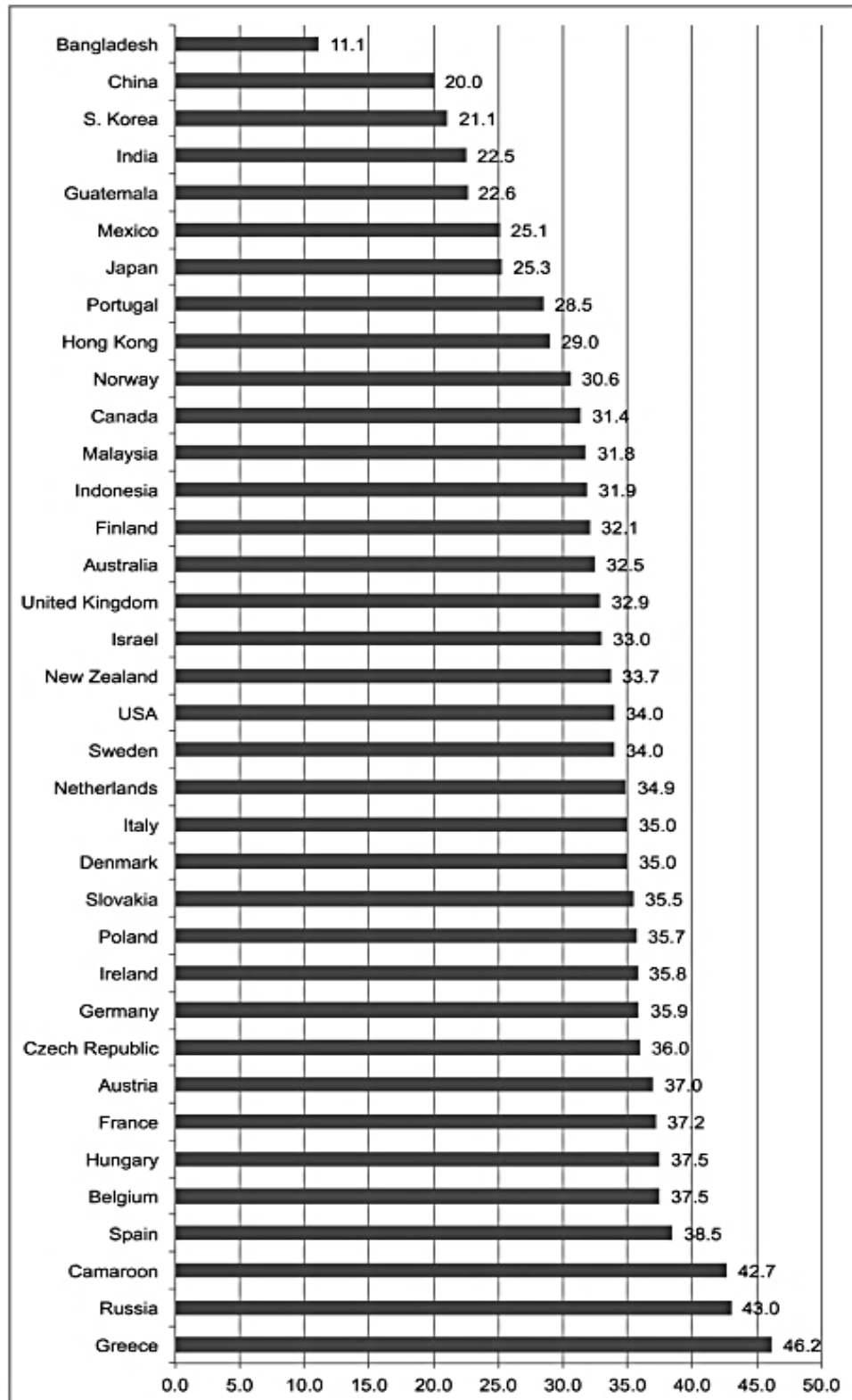
Ως λιπίδια ορίζονται τα λιπαρά οξέα και / ή εστέρες τους, που στην πλειοψηφία τους, στη διατροφή, αντιπροσωπεύονται από τριγλυκερίδια, και σε μικρότερες ποσότητες από σύνθετα λιπίδια (π.χ. φωσφολιπίδια στις μεμβράνες των κυττάρων). Για πολλά χρόνια, το λίπος θεωρούνταν ανεπιθύμητο συστατικό της διατροφής του ανθρώπου, διότι πιστεύονταν ότι συνέβαλε στην παχυσαρκία, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, τις καρδιαγγειακές παθήσεις και τον καρκίνο. Ωστόσο, πιο πρόσφατα, αυτό το δόγμα αμφισβητήθηκε από ευρήματα από μακροπρόθεσμες προοπτικές μελέτες κοόρτης, οι οποίες αξιολόγησαν την επίδραση της πρόσληψης λιπαρών οξέων στον κίνδυνο ασθένειας με προσαρμογή των αποτελεσμάτων σε διάφορους γνωστούς παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η ηλικία και το φύλο. Παράλληλα έχουν αποτυπωθεί δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία από την αντικατάσταση του λίπους από επεξεργασμένους υδατάνθρακες, με ορισμένα λιπίδια και τα συστατικά των φυτικών ελαίων να έχουν θετικές επιπτώσεις στην υγεία (Sanders, 2016).

2.1 Το λίπος ως πηγή ενέργειας

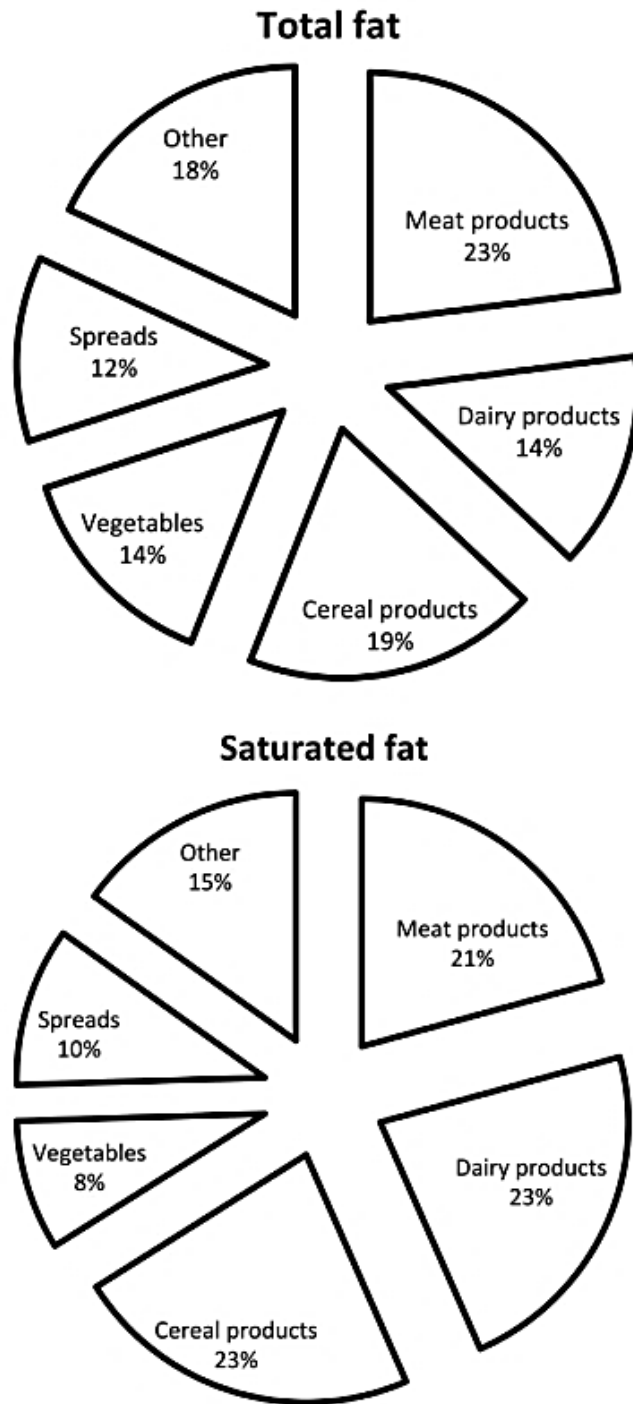
Το λίπος παρέχει 9 kcal (37 kJ) / g – περίπου διπλάσιο από αυτό που παρέχεται από πρωτεΐνες και υδατάνθρακες (4 kcal [18 και 17 kJ, αντίστοιχα] / g). Το μητρικό γάλα παρέχει σχεδόν το ήμισυ της ενεργειακής λιπδιακής πρόσληψης, με την υψηλή ενεργειακή πυκνότητα του να βοηθάει στην υποστήριξη της αύξησης και της ανάπτυξης του βρέφους. Η αφαίρεση λίπους από τα τρόφιμα, ιδιαίτερα ζωικής προέλευσης, μειώνει αισθητά το ενεργειακό περιεχόμενο. Ενώ μπορεί να είναι επιθυμητή η μείωση της ενεργειακής πυκνότητας (kJ / g) για ένα άτομο που προσπαθεί να περιορίσει την ενεργειακή του πρόσληψη, αυτό δεν είναι επιθυμητό για ένα παιδί κάτω των 2 ετών (παράγοντας κινδύνου επικράτησης λιποβαρών ατόμων). Από την άλλη πλευρά, η υψηλή πρόσληψη λίπους ευνοεί την παχυσαρκία, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους με καθιστικό τρόπο ζωής, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού στις δυτικές ανεπτυγμένες χώρες.

Στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες, το λίπος αντιπροσωπεύει το 33.33% της συνολικής διατροφικής ενέργειας (Harika et al., 2013; Linseisen et al., 2009), ποσοστό που μπορεί να αγγίζει έως το 42%. Στις βιομηχανοποιημένες / αστικές περιοχές της Ασίας, η λιπιδιακή πρόσληψη έχει αυξηθεί, κυρίως λόγω της αυξημένης διαθεσιμότητας του φοινικέλαιου, με την συνολική λιπιδιακή πρόσβαση, πλέον, να κυμαίνεται στο εύρος του 20 – 35% της ενέργειας (Εικόνα 6), παραμένοντας πάλι σε ανησυχητικά χαμηλά επίπεδα (10 – 20% ενέργεια) σε περιοχές της Υποσαχάριας Αφρικής, καθώς και σε πολλές αγροτικές περιοχές της Ασίας, δεδομένου ότι η διατροφή βασίζεται κυρίως σε δημητριακά και αμυλούχα τρόφιμα, όπως η μανιόκα. Αυτό εξηγεί εν μέρει την υψηλή επικράτηση των λιποβαρών ατόμων και της ανεπάρκειας της βιταμίνης Α.

Περίπου το 40 – 60% της λιπιδιακής πρόσληψης στη Δυτική διατροφή παρέχεται από το κρέας και τα γαλακτοκομικά προϊόντα (υψηλότερη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων). Η Εικόνα 7 δείχνει τις πηγές του ολικού και κορεσμένου λίπους βάσει μία μελέτης που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο. Είναι δύσκολο να εκτιμηθεί με ακρίβεια η συμβολή των διαφόρων λιπαρών οξέων που προστίθενται στην παρασκευή σύνθετων τροφίμων, όπως τα έτοιμα γεύματα, τα κέικ και τα μπισκότα, καθώς και των ελαίων που χρησιμοποιούνται στο τηγάνισμα. Η συμβολή των λαχανικών στην λιπιδιακή πρόσληψη παρατηρείται κυρίως από έλαια που χρησιμοποιούνται στο τηγάνισμα και από δημητριακά προϊόντα που προέρχονται από τη χρήση λιπών αρτοποιίας. Τέλος, στα δημητριακά μόνο το 10 – 15% της ενέργειάς παρέχεται ως λίπος, με τα περισσότερα φρούτα και λαχανικά να περιέχουν μικρές συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων, ενώ οι ξηροί καρποί να περιέχουν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων (Sanders, 2016).



Εικόνα 6: Αναλογία ενέργειας που παρέχεται από το διατροφικό λίπος / χώρες. Πηγή: Harika et al., 2013

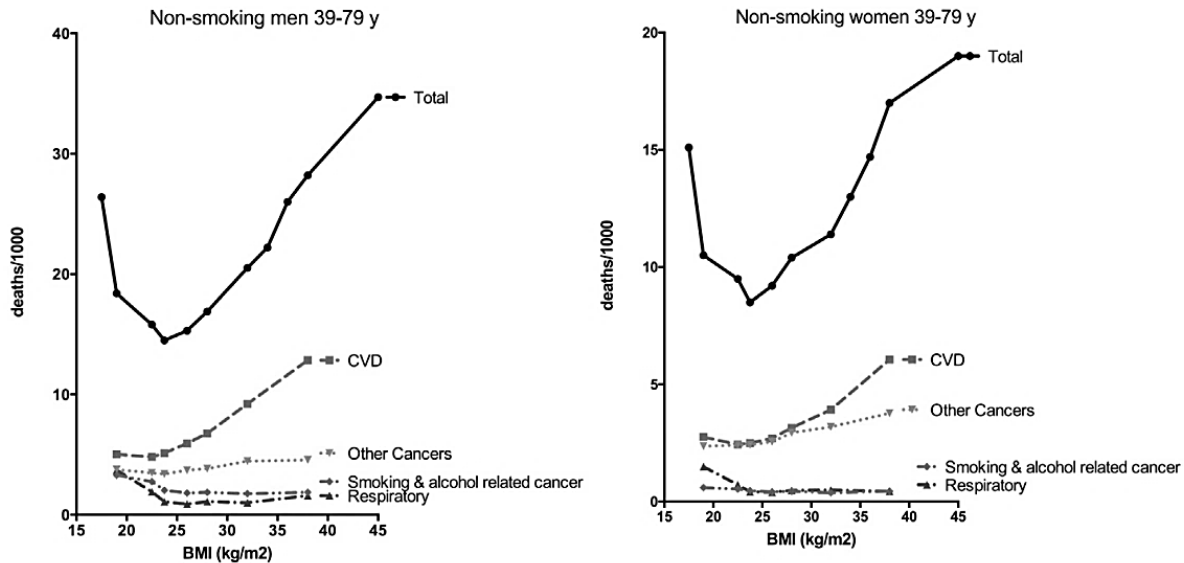


Εικόνα 7: Ποσοστό συνεισφοράς στην πρόσληψη ολικού και κορεσμένου λίπους βάσει δεδομένων της έρευνας Diet and Nutritional Survey Βρετανών Ενηλίκων, που πραγματοποιήθηκε το 2003. Πηγή: Sanders 2016

2.2 Ο ρόλος του λίπους στην παχυσαρκία

Ως παχυσαρκία ορίζεται η υπερβολική συσσώρευση σωματικού λίπους. Για την ταξινόμηση της παχυσαρκίας χρησιμοποιείται ο δείκτης μάζας σώματος, ο οποίος αντιστοιχεί στο βάρος σε kg διά του τετράγωνο του ύψους σε m. Το φυσιολογικό εύρος του ΔΜΣ κυμαίνεται $18.5 - 25 \text{ kg} / \text{m}^2$, το υπερβολικό βάρος κυμαίνεται $25 - 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ και παχυσαρκία $> 30 \text{ kg} / \text{m}^2$. Τόσο η παχυσαρκία όσο και το υπερβολικό βάρος έχουν δυσμενείς επιπτώσεις και αυξάνουν την επίπτωση της θνησιμότητας (Εικόνα 8). Ειδικότερα, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη και κατά επέκταση των επιπλοκών του όπως η νεφροπάθεια και η νεφρική ανεπάρκεια, τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και την επίπτωση διαφόρων τύπων καρκίνου, όπως για παράδειγμα, του ενδομήτριου, του οισοφάγου, των ωοθηκών, του ήπατος, του παγκρέατος, του παχέος εντέρου και του μαστού, μεταξύ άλλων (Sanders, 2016).

Επιπλέον, η αύξηση του δείκτη μάζας σώματος σχετίζεται με χαμηλότερες [HDL], αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και τριγλυκεριδίων και μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα· παράγοντες που συμβάλλουν από κοινού στον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου. Στον αντίποδα, μειώσεις του σωματικού βάρους, εντός του φυσιολογικού εύρους, έχουν συνδεθεί με βελτίωση των εν λόγω αποτελεσμάτων. Αξίζει να σημειωθεί όμως, ότι η υπερβολική απώλεια σωματικού βάρους, με δείκτη μάζας σώματος $< 20 \text{ kg} / \text{m}^2$, μπορεί να αυξήσει την επίπτωση της θνησιμότητας (Zheng et al., 2011), δεδομένου ότι το σωματικό λίπος, σε συγκεκριμένα ποσοστά, είναι απαραίτητο για την παραγωγή επαρκών ποσοτήτων λεπτίνης, ενός συστατικού του οργανισμού που συμβάλλει στην φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. (Sanders, 2016).



Εικόνα 8: Συσχέτιση μεταξύ BMI και διαφόρων αιτιών θνησιμότητας σε άνδρες και γυναίκες. Πηγή: Whitlock et al., 2009

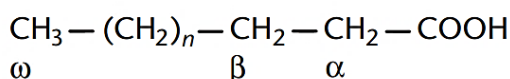
Ο λιπώδης ιστός αποτελεί την κύρια θέση αποθήκευσης του λίπους στο σώμα, με την ποσότητα του αποθηκευμένου λίπους να επηρεάζεται από διάφορες ορμόνες, και κυρίως τα οιστρογόνα, την τεστοστερόνη και την ινσουλίνη. Η αναλογία του σωματικού λίπους σε μια υγιή γυναίκα είναι περίπου διπλάσια (18 – 30%) από αυτή που εντοπίζεται στους άνδρες (10 – 15%), με το περισσότερο από αυτό να αποθηκεύεται υποδορίως.

Οι υδατάνθρακες και οι πρωτεΐνες διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης, η οποία προάγει την αποθήκευση λίπους. Όταν τα αποθέματα υδατανθράκων εξαντλούνται, το σώμα αυξάνει τους ρυθμούς οξείδωσης των λιπαρών οξέων διασπώντας τα λιπαρά οξέα σε ακετυλ – CoA, το οποίο μπορεί να εισέλθει στον κύκλο του Krebs και να οξειδωθεί προς παραγωγή ενέργειας. Σε καταστάσεις υπερβολικής συσσώρευσης ακετυλ – CoA, σχηματίζονται κετονοσώματα. Η κέτωση περιγράφει την κατάσταση υψηλών ποσοστών οξείδωσης του λίπους, σε περιπτώσεις παρατεταμένης νηστείας, όταν οι συγκεντρώσεις των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα είναι υψηλές. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί στο διαβήτη, όπου η έλλειψη ινσουλίνης, και κατά επέκταση, η αδυναμία πρόσληψης γλυκόζης από τους μύς, οδηγεί σε υπερβολική οξείδωση των λιπαρών οξέων για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών. Ως εκ τούτου, η κέτωση δεν είναι μια φυσιολογική κατάσταση γιατί οδηγεί σε μεταβολική οξέωση, με επακόλουθες δυσμενείς επιπτώσεις στην ισορροπία των μετάλλων των οστών (Sanders, 2016).

2.3 Δομή και ιδιότητες λιπαρών οξέων

2.3.1 Δομή λιπαρών οξέων

Τα λιπαρά οξέα είναι αλυσίδες άνθρακα με μία ομάδα μεθυλίου στο ένα άκρο του μορίου μία ομάδα καρβοξυλίου στο άλλο άκρο (Εικόνα 9). Η Εικόνα 10 περιγράφει τις δομές των διαφόρων τύπων λιπαρών οξέων, που απαντώνται στη φύση (Rustan and Drevon, 2005).



Εικόνα 9: Ονοματολογία λιπαρών οξέων. Πηγή: Rustan and Drevon, 2005

ω -characteristics	Methyl end	Carboxyl end	Saturation	Δ -characteristics
Stearic 18:0		COOH	Saturate	18:0
Oleic 18:1, ω -9		COOH	Monoene	18:1 Δ 9
Linoleic 18:2, ω -6		COOH	Polyene	18:2 Δ 9,12
α -Linolenic 18:3, ω -3		COOH	Polyene	18:3 Δ 9,12,15
EPA 20:5, ω -3		COOH	Polyene	20:5 Δ 5,8,11,14,17
DHA 22:6, ω -3		COOH	Polyene	20:6 Δ 4,7,10,13,16,19

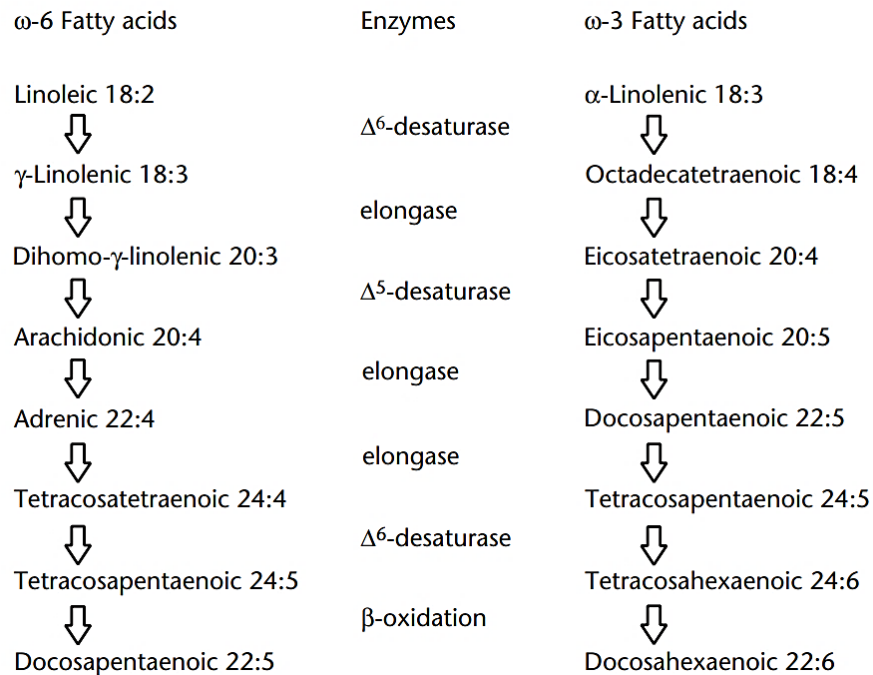
Εικόνα 10: Δομή μη – διακλαδισμένων λιπαρών οξέων με άκρο μεθυλίου και καρβοξυλίου. Το στεατικό οξύ αντιπροσωπεύει ένα λιπαρό οξύ με 18 άτομα άνθρακα χωρίς διπλούς δεσμούς (18:0), το ελαϊκό οξύ έχει 18 άτομα άνθρακα και έναν διπλό δεσμό στη θέση $\omega - 9$ (18:1 $\omega - 9$), ενώ το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (Eicosapentaenoic Acid, EPA), με πολλαπλούς διπλούς δεσμούς, αντιπροσωπεύεται ως 20:5 $\omega - 3$. Πηγή: Rustan and Drevon, 2005

Κορεσμένα λιπαρά οξέα

Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα είναι κορεσμένα με H_2 . Τα περισσότερα έχουν διαμόρφωση ευθείας αλυσίδας υδρογονανθράκων με ζυγό αριθμό ατόμων άνθρακα. Τα συνηθέστερα λιπαρά οξέα περιέχουν από 12 έως 22 άτομα άνθρακα (Rustan and Drevon, 2005).

Ακόρεστα λιπαρά οξέα

Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα χαρακτηρίζονται από έναν 2πλο δεσμό άνθρακα – άνθρακα, ο οποίος μπορεί να είναι τοποθετημένος σε οποιαδήποτε θέση. Στα συνηθέστερα ακόρεστα λιπαρά οξέα, το μήκος της αλυσίδας τους κυμαίνεται από 16 έως 22 άνθρακες, με έναν 2πλο δεσμό με διαμόρφωση cis, ενώ τα trans ισομερή μπορούν να παραχθούν κατά τη την υδρογόνωση, με βιομηχανική επεξεργασία, των μη – κορεσμένων λιπαρών οξέων, καθώς και στον γαστρεντερικό σωλήνα των μηρυκαστικών. Αντίθετα, στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Poly Unsaturated Fatty Acids, PUFAs) ο πρώτος διπλός δεσμός σχηματίζεται από το τρίτο και το τέταρτο άτομο άνθρακα (ω -3 λιπαρά οξέα), είτε από το έκτο και το έβδομο άτομο άνθρακα (ω -6 λιπαρά οξέα). Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, μεταβολίζονται περαιτέρω στον οργανισμό με αποκορεσμό ή / και την προσθήκη ατόμων άνθρακα και με αποκορεσμό (Εικόνα 11). Η β – οξείδωση των λιπαρών οξέων μπορεί να λάβει χώρα είτε στα μιτοχόνδρια είτε στα υπεροξειδισώματα (Rustan and Drevon, 2005).



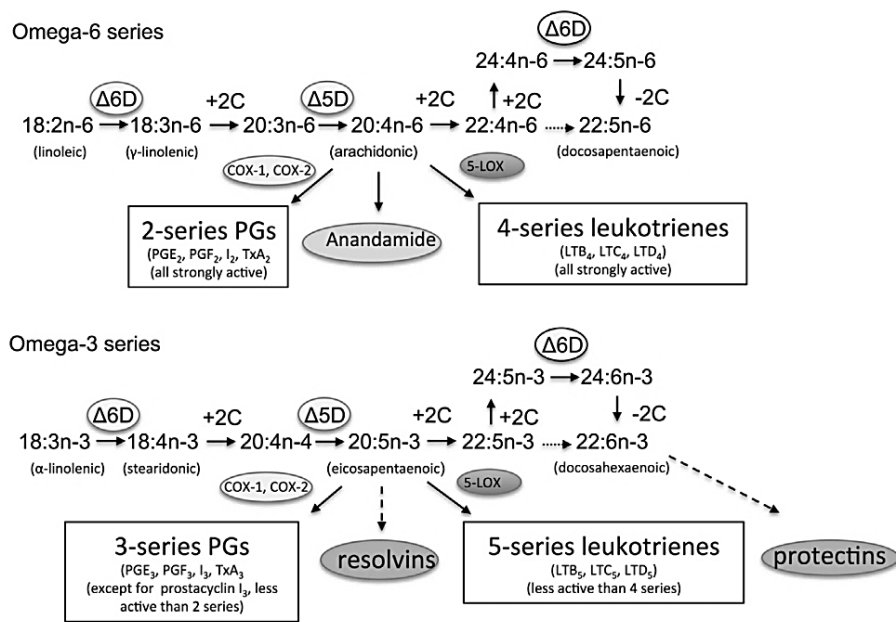
Εικόνα 11: Σύνθεση ω – 3 και ω – 6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Πηγή: Rustan and Drevon, 2005

2.3.2 Κυριότερα λιπαρά οξέα

Τα λιπαρά οξέα αντιπροσωπεύουν το 30 – 35% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης σε πολλές βιομηχανικές χώρες, με τις πιο σημαντικές διατροφικές πηγές λιπαρών οξέων να αποτελούν τα φυτικά έλαια, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα προϊόντα κρέατος, τα δημητριακά και τα λιπαρά ψάρια ή ιχθυέλαια. Τα κυριότερα κορεσμένα λιπαρά οξέα είναι το παλμιτικό οξύ με αλυσίδα 16 ατόμων άνθρακα (16:0) (ζώα, φυτά, μικροοργανισμοί), το στεατικό οξύ (18:0) με αλυσίδα 18 ατόμων άνθρακα (ζώα, μύκητες), το ελαϊκό οξύ με αλυσίδας 18 ατόμων άνθρακα (18:1, ω – 9 λιπαρό οξύ) (φυτά, ζώα, μικροοργανισμοί), το παλμιτολεϊκό οξύ με αλυσίδα 16 ατόμων άνθρακα (16:1, ω – 7 λιπαρό οξύ) (ζώα, φυτά, μικροοργανισμοί), το λινολεϊκό οξύ με αλυσίδα 18 ατόμων άνθρακα (18:2, ω – 6 λιπαρό οξύ) (φυτά), το αραχιδονικό οξύ με αλυσίδα 20 ατόμων άνθρακα (20:4, ω – 6 λιπαρό οξύ) (ζώα), το α – λινολενικό οξύ με αλυσίδα 18 ατόμων άνθρακα (18:3, ω – 3 λιπαρό οξύ) (ανώτερα φυτά και φύκια), και το εικοσιπεντανοϊκό οξύ με αλυσίδα 20 ατόμων άνθρακα (20:5, ω – 3 λιπαρό οξύ) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ με αλυσίδα 22 ατόμων άνθρακα (22:6, ω – 3 λιπαρό οξύ) (θαλάσσια φύκια, λιπαρά ψάρια, ιχθυέλαια) (Rustan and Drevon, 2005).

2.3.3 Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα

Ο απαραίτητος ρόλος του λίπους στη διατροφή είναι η παροχή των απαραίτητων λιπαρών οξέων (λινελαϊκό και α – λινολενικό οξύ και τα παράγωγά τους). Πιο συγκεκριμένα, σε σύγκριση με το α – λινολενικό οξύ (A – Linolenic Acid, ALA) (παραγωγή ω – 3 λιπαρών οξέων), το λινολεϊκό οξύ (παραγωγή ω – 6 λιπαρών οξέων), απαιτείται σε μεγαλύτερες ποσότητες (Εικόνα 12). Στην τροφική αλυσίδα τα ω – 6 λιπαρά οξέα είναι παρόντα συνήθως σε φυτικά έλαια (σπορέλαια), σε δημητριακά και ξηρούς καρπούς, ενώ αντίθετα, τα ω – 3 λιπαρά οξέα εντοπίζονται σε πιο συγκεκριμένες τροφές. Το ALA ευρίσκεται επίσης σε σημαντικές ποσότητες στα λιπίδια του λιναρόσπορου, των σπόρων κάνναβης, των ξηρών καρπών και των σκούρων πράσινων φυλλωδών λαχανικών. Επίσης, τα ψάρια και τα θαλάσσια φύκια διαθέτουν ικανοποιητικές ποσότητες EPA, DPA και DHA. Ως εκ τούτου, η κατανάλωση λιπαρών ψαριών και ιχθυελαίου μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά στην πρόσληψη ω – 3 λιπαρών οξέων (Sanders, 2016).



Εικόνα 12: Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα και οι μεταβολίτες τους. Πηγή: Sanders, 2016

Απαιτήσεις για ω -6 λιπαρά οξέα

Κύριοι ρόλοι των ω – 6 λιπαρών οξέων, και ειδικότερα του λινολεϊκού οξέος, είναι η διατήρηση του φραγμού της διαπερατότητας του νερού στο δέρμα, η δημιουργία αραχιδονικού οξέος (πρόδρομος βιοδραστικών μεταβολιτών – εικοσανοειδών) και κατά επέκταση η ρύθμιση ενός μεγάλου αριθμού φυσιολογικών διεργασιών. Τα εικοσανοειδή περιλαμβάνουν τις κλασικές προσταγλανδίνες, την θρομβοξάνη A₂ (αγγειοσυσταλτικό και συσσωρευτής αιμοπεταλίων), την προστακυκλίνη I₂ (αγγειοδιασταλτικό και αναστολέας αιμοπεταλίων), το λευκοτριένιο B₄ (βρογχοσυσταλτικό και ρυθμιστής της φλεγμονής), και την ανανταμίδη (αγωνιστής για τους ενδοκαννιβοειδείς υποδοχείς του εγκεφάλου). Η ανεπάρκεια λινολεϊκού οξέος συναντάται κατά κύριο λόγο σε βρέφη που τρέφονται με αποβουτυρωμένο γάλα, σε ασθενείς με χρόνια δυσπορρόφηση λίπους, και σε όσους υποβάλλονται σε ολική παρεντερική διατροφή. Η ανεπάρκεια ω – 6 λιπαρών οξέων (λινολεϊκού οξέος) οδηγεί σε κακή ανάπτυξη σε βρέφη και μικρά παιδιά, εξασθενημένη ανοσοποιητική απόκριση και φολιδωτή δερματίτιδα. Στους ενήλικες, η δερματίτιδα είναι το πιο εμφανές σημάδι της ανεπάρκειας, με τα συμπτώματα να βελτιώνονται με τοπική εφαρμογή λινολεϊκού οξέος (Harika et al., 2013; WHO/FAO, 2010).

Απαιτήσεις για ω-3 λιπαρά οξέα

Για πολλά χρόνια, το ALA δεν θεωρούνταν απαραίτητο λιπαρό οξύ, καθώς σε πειραματόζωα η ανεπάρκειά του δεν οδηγούσε σε εμφανές σύνδρομο ανεπάρκειας. Ωστόσο, σε μελέτες έχει δείχθει ότι η ανεπάρκεια παραγώγων του ALA, όπως του DHA, ενός συστατικού του αμφιβληστροειδούς και του εγκεφάλου μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενες βλάβες της λειτουργίας των δύο οργάνων. Μεταγενέστερες μελέτες σε πρόωρα βρέφη έδειξαν παροδικές αλλαγές στην οπτική οξύτητα σε βρέφη που τρέφονταν με γάλα χωρίς ωμέγα – 3 λιπαρά οξέα, οι οποίες διορθώνονταν με τη συμπερίληψη του DHA στο βρεφικό γάλα. Ως εκ τούτου, πολλά υποκατάστατα μητρικού γάλακτος περιέχουν DHA και αραχιδονικό οξύ σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με εκείνες που εντοπίζονται στο μητρικό γάλα (WHO/FAO, 2010).

Υπήρξε μεγάλη συζήτηση σχετικά με την αποτελεσματική μετατροπή του ALA σε DHA, με σαφείς ενδείξεις να υποστηρίζουν την μετατροπή ALA σε DHA στον ανθρώπινο οργανισμό (Makrides et al., 2000; Sanders, 2014). Ενώ υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν την ανάγκη παροχής DHA στη διατροφή των βρεφών λόγω της συμβολής του στη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου και της όρασης, επί του παρόντος παρατηρείται έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων για οποιαδήποτε ειδική απαίτηση για πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς – αλυσίδας σε ενήλικες. Πρόσφατες μελέτες έχουν εντοπίσει αντιφλεγμονώδεις ενώσεις, τις ρεσολβίνες, οι οποίες σχηματίζονται από τα EPA και DHA (Spite et al., 2014). Εντούτοις, δεν έχει τεκμηριωθεί εάν σχηματίζονται σε επαρκείς ποσότητες μέσω των *in vivo* μονοπατιών. Οι συστάσεις και οι κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την πρόσληψη ωμέγα – 3 λιπαρών οξέων μακράς – αλυσίδας σε σχέση με τον κίνδυνο ή την αποτροπή καρδιαγγειακών επεισοδίων βασίζονται σε επιδημιολογικά στοιχεία, επιδεικνύοντας ευνοϊκές επιπτώσεις, ιδιαίτερα με την κατανάλωση ψαριών (WHO/FAO, 2010).

2.3.4 Μεταβολισμός λιπαρών οξέων

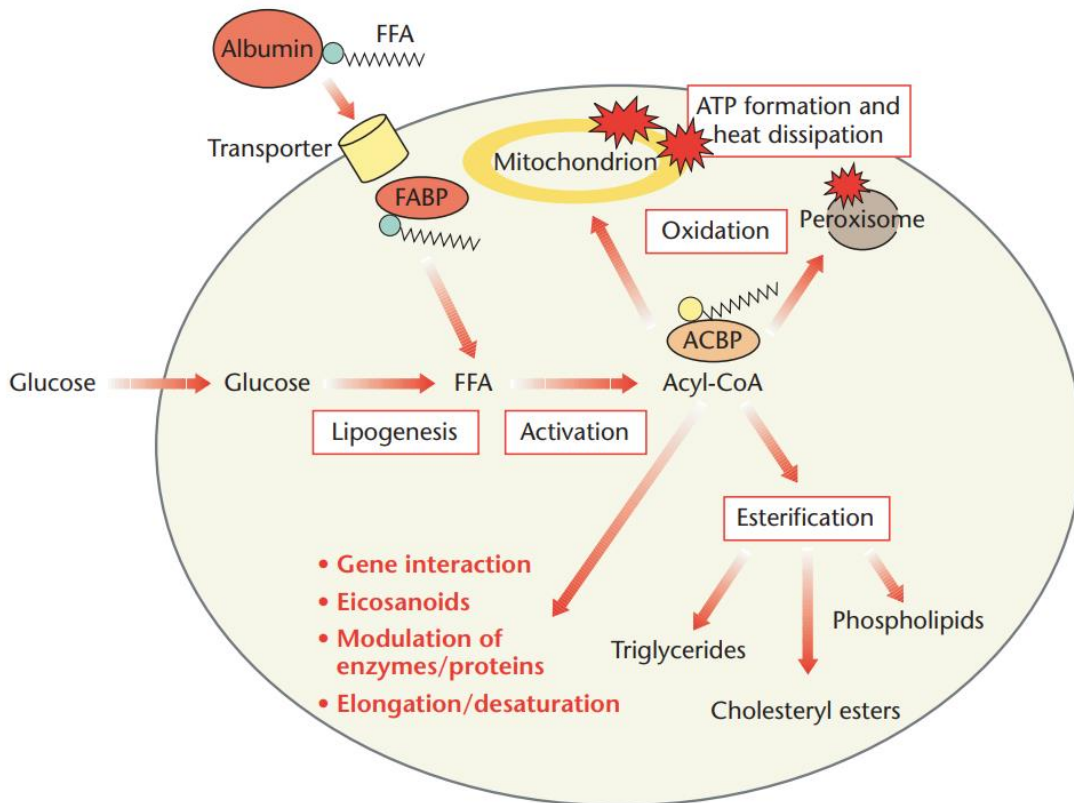
Κατά μέσο όρο, ένα ενήλικο άτομο καταναλώνει περίπου 85 g λίπους, σε καθημερινή βάση, κυρίως ως τριακυλογλυκερόλες. Κατά τη διάρκεια της πέψης, ελεύθερα λιπαρά οξέα (Free Fatty Acids, FFAs) και μονοακυλογλυκερόλες απελευθερώνονται και απορροφώνται στο λεπτό έντερο. Στα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου, τα ελεύθερα λιπαρά επαναεστεροποιούνται σε

τριάκωλογλυκερόλες, οι οποίες μεταφέρονται μέσω των λεμφικών αγγείων στην κυκλοφορία ως μέρος των χυλομικρών. Στην κυκλοφορία, τα λιπαρά οξέα μεταφέρονται δεσμευμένα στη λευκωματίνη ή ως μέρος των λιποπρωτεϊνών. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα προσλαμβάνονται από τα κύτταρα κυρίως από μεμβρανικούς μεταφορείς πρωτεϊνών και μεταφέρονται ενδοκυτταρικά μέσω πρωτεϊνών που δεσμεύουν λιπαρά οξέα (Fatty Acid – Binding Proteins, FABPs) (Εικόνα 13). Στη συνέχεια, τα FFAs ενεργοποιούνται (ακυλ – CoA) πριν μεταφερθούν μέσω της πρωτεΐνης δέσμευσης ακυλ – CoA (Acyl – CoA – Binding Protein, ACBP) στα μιτοχόνδρια ή τα υπεροξισώματα για β – οξειδωση (σχηματισμός ενέργειας ως ATP και θερμότητα) ή στο ενδοπλασματικό δίκτυο για εστεροποίηση σε διαφορετικές κατηγορίες λιπιδίων. Το ακύλ –CoA ή ορισμένα FFAs μπορεί να συνδεθούν με μεταγραφικούς παράγοντες που ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση ή μπορεί να μετατραπούν σε σηματοδοτικά μόρια (εικοσανοειδή). Η γλυκόζη μπορεί να μετατραπεί σε λιπαρά οξέα (λιπογένεση) εάν υπάρχει πλεόνασμα γλυκόζης / ενέργειας στα κύτταρα (Rustan and Drevon, 2005),

2.3.5 Ιδιότητες λιπαρών οξέων

Φυσιολογικές ιδιότητες

Τα λιπαρά οξέα είναι ελάχιστα διαλυτά στο νερό στην αδιάσπαστη (όξινη) μορφή τους, είναι σχετικά υδρόφιλα ως άλατα καλίου ή νατρίου, και έχουν την τάση να συσσωματώνονται και να σχηματίζουν μικκύλια, διαδικασία που τροποποιεί ταχύως τις φυσικές ιδιότητές τους (σε συγκεκριμένο εύρος συγκέντρωσης). Επιπλέον, η εκχύλιση των λιπαρών οξέων είναι εύκολη, ιδιαίτερα με μη – πολικούς διαλύτες ή μείωση του pH προς σχηματισμό μη – φορτισμένων καρβοξυλικών ομάδων. Αντίθετα, η αύξηση του pH αυξάνει τη υδατοδιαλυτότητα μέσω του σχηματισμού αλκαλικών μεταλλικών αλάτων, που είναι γνωστά ως σαπούνια. Τα σαπούνια έχουν σημαντικές ιδιότητες καθώς συσχετίζονται με τα κολλοειδή και δρουν ως επιφανειοδραστικοί παράγοντες (Rustan and Drevon, 2005).

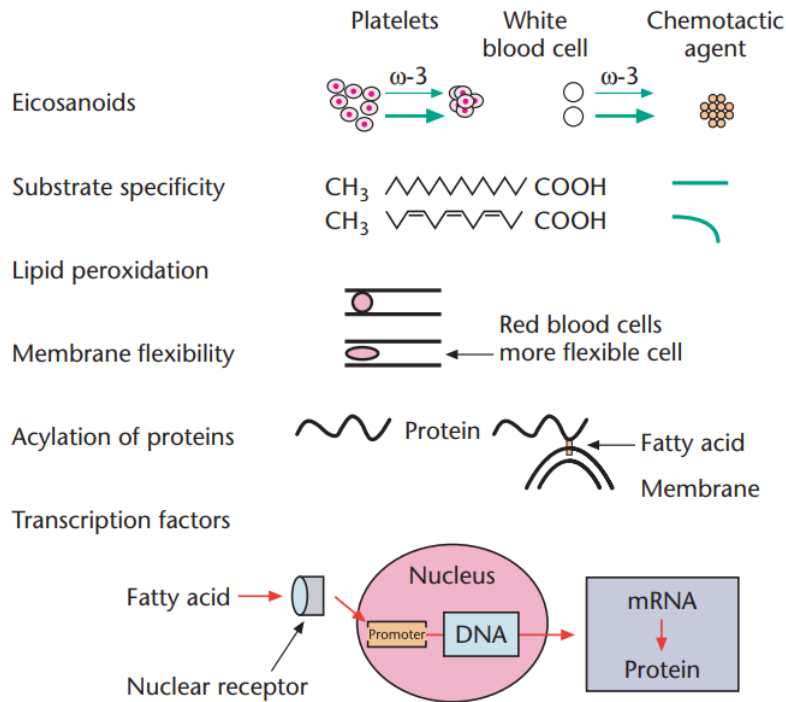


Εικόνα 13: Μεταβολισμός λιπαρών οξέων. Πηγή: Rustan and Drevon, 2005

Η δομή ενός λιπαρού οξέος, και ιδιαίτερα οι διπλοί δεσμοί, ο μονός αριθμός ατόμων άνθρακα και οι διακλαδισμένες αλυσίδες, μειώνουν το σημείο τήξης. Επιπρόσθετα, όσον αφορά την οξείδωση, τα ακόρεστα και τα κορεσμένα λιπαρά οξέα είναι πολύ ευαίσθητα και σταθερά, αντίστοιχα, με την ευαισθησία να εξαρτάται από τον αριθμό των διπλών δεσμών (εκθετική συνάρτηση). Επομένως, ο χειρισμός των ακόρεστων λιπαρών οξέων πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλες συνθήκες και να διατηρείται μακριά από οξειδωτικά και ενώσεις διεγείρουν τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών (Rustan and Drevon, 2005).

Μηχανισμοί δράσης

Στις Εικόνες 14 και 15 παρουσιάζονται οι μηχανισμοί επιρροής των βιολογικών συστημάτων στα λιπαρά οξέα (Rustan and Drevon, 2005).



Εικόνα 14: Μηχανισμοί δράσης των λιπαρών οξέων. Οι θρομβοξάνες σχηματίζονται σε αιμοπετάλια του αίματος που προάγουν την συσώρευση τους. Τα λευκοτριένια στα λευκά αιμοσφαίρια δρουν ως χημειοτακτικοί παράγοντες. Πηγή: Rustan and Drevon, 2005

Fatty acid	AA	EPA	AA	EPA	AA	EPA
Enzyme		Cyclooxygenase			Lipoxygenase	
Cell type	Platelets		Endothelial cells		Leucocytes	
Eicosanoids	TXA ₂	TXA ₃	PGI ₂	PGI ₃	LTB ₄	LTB ₅
Biological effect						
Aggregation	+++	+				
Antiaggregation			+++	+++		
Vasoconstriction	+++					
Vasodilatation			+++	+++		
Chemotaxis					+++	+

Εικόνα 15: Βιολογικές επιδράσεις των εικοσανοειδών που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ (AA 20:4 $\omega - 6$) ή το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA 20:5 $\omega - 3$). Πηγή: Rustan and Drevon, 2005

Βιολογικές επιδράσεις

Η αντικατάσταση κορεσμένων με μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ιδίως $\omega - 6$ PUFA) μειώνει την συγκέντρωση ολικής και LDL – χοληστερόλης στο πλάσμα (Πίνακας 4). Επίσης, τα διαιτητικά θαλάσσια $\omega - 3$ λιπαρά οξέα (EPA και DHA) μειώνουν τα επίπεδα τριακυλογλυκερόλης στο πλάσμα, και κατά επέκταση την παραγωγή και την ενίσχυση της κάθαρσης των – πλούσιων σε τριακυλογλυκερόλη – λιποπρωτεϊνών. Εκτός από τις επιδράσεις στα λιπίδια του πλάσματος, τα διαιτητικά λιπαρά οξέα μπορούν να επηρεάσουν τα μεταβολικά, ανοσολογικά και καρδιαγγειακά συμβάματα με πολλούς τρόπους (Πίνακας 5). Για παράδειγμα, το κορεσμένο λίπος μπορεί να επηρεάσει αρνητικά πολλούς παράγοντες που σχετίζονται με καρδιαγγειακές παθήσεις και αθηροσκλήρωση, ενώ τα $\omega - 3$ PUFA πολύ – μακράς – αλυσίδας μπορεί να ασκήσουν αρκετές ευεργετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, όπως αναστολή πολλαπλασιασμού λευκοκυττάρων, αποτροπή των κοιλιακών αρρυθμιών, μείωση αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων, βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και μείωση της αρτηριακής πίεσης. Επιπρόσθετα, τα $\omega - 6$ PUFA έχουν επίσης πολλά ευεργετικά αποτελέσματα σε σχέση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Πίνακας 5). Στον αντίποδα, η έλλειψη των απαραίτητων λιπαρών οξέων καθυστερεί την επούλωση των πληγών και προάγει δερματικές φλεγμονές. (Rustan and Drevon, 2005).

Πίνακας 3: Επίδραση των λιπαρών οξέων στη ολική και LDL – χοληστερόλη πλάσματος. Πηγή: Muller et al., 2001

	Δ Cholesterol (mmol L ⁻¹)	Δ LDL cholesterol (mmol L ⁻¹)
12:0	+ 0.01	+ 0.01
14:0	+ 0.12	+ 0.071
16:0	+ 0.057	+ 0.047
<i>Trans</i> Marine ^b	+ 0.039	+ 0.043
<i>Trans</i> Veg	+ 0.031	+ 0.025
18:1	- 0.0044	- 0.0044
18:2/3	- 0.017	- 0.017

Πίνακας 4: Επίδραση των διατροφικών λιπαρών οξέων σε μεταβολικά, νευρολογικά και καρδιαγγειακά επεισόδια. Πηγή: Muller et al., 2001

Event	Negative influence	Positive influence
Coronary artery disease	Saturates	ω -3 PUFA and monoenes
Stroke	Saturates	?
Blood pressure	Saturates	ω -3 PUFA
Insulin resistance/diabetes	Saturates	ω -3 PUFA
Blood clotting and fibrinolysis	?	ω -3 PUFA (?) and ω -6 PUFA (?)
Function of platelets	?	ω -3 PUFA and ω -6 PUFA (?)
Hyperlipidaemia	Saturates	ω -3 PUFA, ω -6 PUFA and monoenes
Oxidation of LDL	ω -6 PUFA (?)	Monoenes
Atherogenesis (leucocyte reactivity, immunological functions)	Saturates and monoenes (?)	ω -3 PUFA and ω -6 PUFA
Endothelial dysfunction	?	ω -3 PUFA (?)
Cardiac arrhythmias	Saturates	ω -3 PUFA and ω -6 PUFA
Inflammation (rheumatoid arthritis)		ω -3 PUFA

2.3.6 Φαρμακολογικός ρόλος των ωμέγα - 3 και ωμέγα - 6 λιπαρών οξέων

Η υψηλή πρόσληψη ιχθυελαίου (EPA και DHA) έχειδειχθεί ότι συμβάλλει στην αναστολή της αθηροσκλήρωσης, έχει αντιθρομβωτικές επιδράσεις, αναστέλλει τη φλεγμονή, τροποποιεί το μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, αναστέλλει την ανάπτυξη όγκων και μειώνει την αρτηριακή πίεση. Πιλοτικές μελέτες που βασίζονται στην επίδραση του EPA στην καρκινική καχεξία σε ποντίκια με καρκίνο υποδεικνύουν ότι οι υψηλές δόσεις EPA μπορεί να έχουν αξία στη διαχείριση της (Fearon et al., 2003). Επίσης, μελέτες συμπληρωμάτων σε ανθρώπους δείχνουν ότι η υψηλή πρόσληψη EPA + DHA (>3 g / ημέρα), αλλά όχι ALA, συμβάλλει στην μείωση της αρτηριακής πίεσης, ενώ μικρότερη πρόσληψη (< 2 g / ημέρα) δεν επιδεικνύει κανένα αποτέλεσμα (Sanders et al., 2011).

2.4 Διατροφική πρόσληψη λίπους και νόσοι

Μη – μεταδοτικές ασθένειες όπως οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και ο καρκίνος είναι οι κύριες αιτίες θνησιμότητας τόσο στις αναπτυσσόμενες όσο και στις ανεπτυγμένες χώρες (Sanders, 2016).

2.4.1 Καρδιαγγειακή νόσος

Η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει η κύρια αιτία θνησιμότητας, παγκοσμίως, με την ισχαιμική καρδιακή νόσο (Ischemic Heart Disease, IHD) να είναι η πιο διαδεδομένη από την εγκεφαλοαγγειακή νόσο (εγκεφαλικό επεισόδιο) στις περισσότερο οικονομικά αναπτυγμένες περιοχές. Αντίθετα, το εγκεφαλικό επεισόδιο είναι πιο επικρατές, σε σύγκριση από την ισχαιμική καρδιακή νόσο, σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες της Αφρικής και της Άπω Ανατολής, και επηρεάζεται πιο έντονα από την υψηλή αρτηριακή πίεση παρά από τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα. Επιπλέον, τα ποσοστά θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νοσήματα έχουν μειωθεί σε πολλές δυτικές χώρες, αλλά αυξάνονται σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες, ενώ παραμένουν υψηλά στην Ανατολική Ευρώπη.

Από την Μελέτη των Επτά Χωρών (Seven Countries Study) που διεξήχθη τη δεκαετία του 1960 και τη δεκαετία του 1970, έδειξε ότι τα ποσοστά καρδιαγγειακής νόσου, ιδιαίτερα, της ισχαιμικής καρδιακής νόσου, ήταν υψηλότερα στις Ηνωμένες Πολιτείες και τη Βόρεια Ευρώπη σε σύγκριση με την Ιαπωνία και τις χώρες της Νότιας Μεσογείου (Ιταλία, Ελλάδα και Γιουγκοσλαβία). Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι η αυξημένη συγκέντρωση χοληστερόλης ορού συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικής καρδιακής νόσου, ανεξάρτητα από τη συνήθεια του καπνίσματος και της αρτηριακής πίεσης. Με βάση την ανάλυση των διατροφικών προτύπων σε αυτές τις χώρες, φάνηκε μία γραμμική συσχέτιση μεταξύ τόσο των διαμέσων συγκεντρώσεων χοληστερόλης ορού όσο και της θνησιμότητας από ισχαιμική καρδιακή νόσο, με την εκτιμώμενη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων αλλά όχι ολικού λίπους (Sanders, 2016).

Ο Ancel Keys, πρότεινε ότι η διακύμανση στις συγκεντρώσεις της χοληστερόλης θα μπορούσαν να δικαιολογηθούν από τη διαφορά στην πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων και χοληστερόλης (Keys et al., 1986). Ειδικότερα, η μελέτη εντόπισε ισχυρούς θετικούς συσχετισμούς μεταξύ των αναλογιών λαυρικού (12:0), μυριστικού (14:0), παλμιτικού (16:0), στεατικού (18:0) και ελαιϊκού οξέος (18:1) και των ποσοστών θνησιμότητας από ισχαιμική καρδιακή νόσο (25ετούς παρακολούθησης) σε 15 διαφορετικές μελέτες – κοόρτης (Kromhout et al., 1995).

Στον αντίποδα, ο Chowdhury και οι συνεργάτες του (2014) που διεξήγαγαν μία συστηματική ανασκόπηση προοπτικών μελετών, δεν μπόρεσαν να εντοπίσουν κάποια σημαντική

συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης των προαναφερθέντων κορεσμένων λιπαρών οξέων και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, αλλά κατάφεραν να εντοπίσουν μία συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης trans – λιπαρών οξέων και αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία δεν υποστηρίζουν τις συστάσεις για την αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Chowdhury et al., 2014). Αυτό το αμφιλεγόμενο εύρημα προκάλεσε την διεξαγωγή μίας περαιτέρω μετά – ανάλυσης από τον Farvid και τους συνεργάτες του (2014), ο οποίος περιέλαβε αδημοσίευτα δεδομένα από μεγάλες μελέτες – κοόρτης που έδειξαν ότι η αντικατάσταση του 5% της ενέργειας από κορεσμένα λιπαρά οξέα με βάση το λινολεϊκό οξύ συσχετίστηκε με 9% και 11% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας, αντίστοιχα (Farvid et al., 2014).

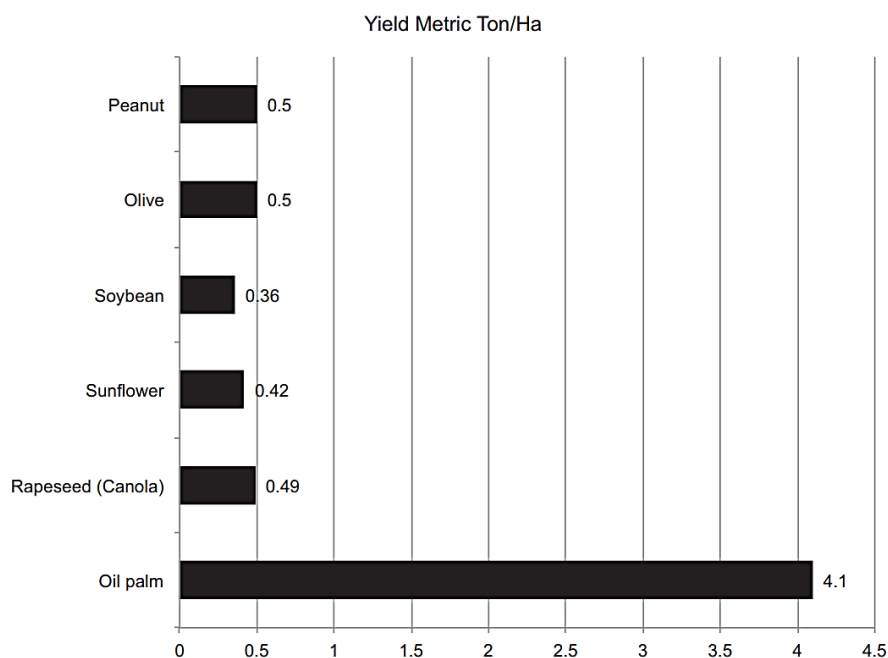
Στις δεκαετίες του 1960 και του 1970, αρκετές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ξεκίνησαν να διερευνούν εάν η αντικατάσταση κορεσμένων λιπαρών οξέων με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα θα μείωνε τη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικής καρδιακής νόσου και της θνησιμότητας. Η μετά – ανάλυση αυτών των δοκιμών έδειξε μία τάση για ευνοϊκή επίδραση στην συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικής αγγειακής νόσου αλλά όχι στη θνησιμότητα (Hooper et al., 2012). Επιπλέον, μία πρόσφατη μετά – ανάλυση από τις εν λόγω μελέτες πρότεινε ότι οι συστάσεις για μείωση της πρόσληψης ολικού λίπους ή κορεσμένων λιπαρών οξέων δεν θα έπρεπε να γίνονται, δεδομένου ότι δεν υπάρχει καμία απόδειξη αποτελεσματικότητας (Harcombe et al., 2015).

2.5 Αλλαγές στην παγκόσμια προσφορά λιπών και ελαίων

Παλαιότερα, σε περιοχές της Βόρειας Ευρώπης, της Βόρειας Αμερικής, της Αυστραλίας και της Ασίας, τα ζωικά λίπη ήταν οι κύριες πηγές διατροφικού λίπους, ενώ αντίθετα σε χώρες της Νότιας Μεσογείου, η πρόσληψη διατροφικού λίπους ήταν χαμηλότερη, και προέρχονταν κυρίως (70%) από το ελαιόλαδο. Παράλληλα, στις ΗΠΑ, στον Καναδά και τη Βόρεια Ευρώπη, ξεκίνησε η καλλιέργεια σόγιας (ελαιούχοι σπόροι) (1930) και κραμβέλαιου και ηλιέλαιου (1970), αντίστοιχα. Γενετικά τροποποιημένες (Genetically Modified, GM) ποικιλίες σόγιας, βαμβακόσπορου, καλαμποκιού και ελαιοκράμβης που προσδίδουν αντοχή σε ζιζανιοκτόνα και φυτοφάρμακα εγκρίθηκαν στα τέλη της δεκαετίας του 1990. Σήμερα, μεγάλο μέρος της

παραγωγής σόγιας, βαμβακόσπορου, καλαμποκέλαιου και κραμβέλαιου στη Βόρεια Αμερική και στη Νότια Αμερική πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας γενετικά τροποποιημένες ποικιλίες. Αντίθετα, οι γενετικά τροποποιημένες καλλιέργειες δεν καλλιεργούνται σχεδόν καθόλου στην Ευρώπη, λόγω της αντίστασης των καταναλωτών στην τεχνολογία των γενετικών τροποποιημένων προϊόντων (Sanders, 2016).

Παγκοσμίως, η μεγαλύτερη αύξηση στην παραγωγή φυτικών ελαίων σημειώθηκε στο φοινικέλαιο. Η Μαλαισία ξεκίνησε για πρώτη φορά την ευρεία καλλιέργεια φοινικέλαιου τη δεκαετία του 1980, αλλά η Ινδονησία έχει πλέον ξεπεράσει τη Μαλαισία ως κορυφαίος παραγωγός. Πλέον, η παραγωγή του φοινικέλαιου αντιπροσωπεύει ~ 62 εκατομμύρια μετρικούς τόνους / έτος σε σύγκριση με ~ 40 εκατομμύρια μετρικούς τόνους / έτη για το σογιέλαιο, με απόδοση > 10x ανά εκτάριο (Εικόνα 16) (Sanders, 2016).



Εικόνα 16: Μέσες αποδόσεις σε λάδι από διαφορετικές καλλιέργειες ελαιούχων σπόρων. Πηγή: Sanders, 2016

Τα μακράς αλυσίδας ωμέγα – 3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα προέρχονται κυρίως από ιχθυέλαια. Λόγω της εξάντλησης των παγκόσμιων ιχθυαποθεμάτων, υπάρχει ανάγκη για ανάπτυξη βιώσιμων πηγών αυτών των λιπαρών οξέων. Η τεχνολογία των γενετικά τροποποιημένων προϊόντων έχει ήδη χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή σογιέλαιου πλούσιου σε

στεαριδονικό οξύ (18:4n – 3), και τα φύκια (*Cryptosporidium cohnii* και *Schizochytrium sp.*) έχουν ήδη αξιοποιηθεί για την παραγωγή δοσοσαεξανοϊκού οξέος. Η έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη για τη δοκιμή γενετικά τροποποιημένων ποικιλιών κραμβέλαιου που παράγουν εικοσιπενταενοϊκού οξέος και δοσοσαεξανοϊκού οξέος (Sanders, 2016).

Οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, υπό θεραπεία με στατίνες, εξακολουθούν να έχουν σημαντικό κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων, και ιδιαίτερα στεφανιαίας νόσου. Παρά τις πολλές προσπάθειες μείωσης των τριγλυκεριδίων, καμία θεραπευτική επιλογή δεν έχει δώσει μέχρι στιγμής ικανοποιητικά αποτελέσματα. Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης ήταν η αναζήτηση δημοσιευμένων μελετών που μελέτησαν την επίδραση των $\omega - 3$ και $\omega - 6$ λιπαρών οξέων στην πρόληψη εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Η εργασία δύναται να συνοψίσει τις τρέχουσες γνώσεις σχετικά με τη χρήση των $\omega - 3$ και $\omega - 6$ λιπαρών οξέων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της επίδρασης των $\omega - 3$ και $\omega - 6$ λιπαρών οξέων στην πρόληψη εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Επίσης, η εργασία δύναται να συνοψίσει τις τρέχουσες γνώσεις σχετικά με τη χρήση των $\omega - 3$ και $\omega - 6$ λιπαρών οξέων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και να παρέχει μία πρακτική προσέγγιση για τους κλινικούς ιατρούς για τη θεραπεία αυτών των ασθενών.

Μεθοδολογία

Αναζήτηση της βιβλιογραφίας

Η μέθοδος διερεύνησης που επελέγη για την ανάλυση του παρόντος αντικειμένου είναι η ποιοτική και ειδικότερα η συστηματική ανασκόπηση. Χρησιμοποιήθηκαν ηλεκτρονικές πλατφόρμες αναζήτησης βιβλιογραφίας για την αναζήτηση μελετών σχετικών με το παρόν θέμα. Η αναζήτηση περιελάμβανε μελέτες από το 2010 ευθέως σχετιζόμενες με το αντικείμενο της παρούσας ανασκόπησης και που εμπίπτουν στα κριτήρια επιλογής και ένταξης ώστε να συμπεριληφθούν στην ανάλυση. Η επεξεργασία αποτελούνταν από την ποιοτική ανάλυση των περιεχομένων αποσκοπώντας στον παραλληλισμό των προγενέστερων μελετών και τον εντοπισμό ομοιοτήτων ή ασυμβατοτήτων μεταξύ των ευρημάτων τους.

Οι αναζήτηση των μελετών έγινε σε δυο πλατφόρμες αναζήτησης επιστημονικών δημοσιεύσεων: PubMed και Google Scholar. Ως όροι αναζήτησης χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα: “ $\omega - 3$ λιπαρά οξέα”, “ $\omega - 6$ λιπαρά οξέα”, “στεφανιαία νόσος”, “πρόληψη”, “καρδιαγγειακό αποτέλεσμα”, “υπερτριγλυκεριδαιμία”. Αυτές οι λέξεις «κλειδιά» ανά περίπτωση συνδυάστηκαν και με τις συζεύξεις “OR” και “AND”. Από τις πλατφόρμες

αναζήτησης αναδείχθηκε ένας μεγάλος αριθμός μελετών. Από αυτό τον αριθμό ερευνών επελέγησαν εκείνες που εμπίπτουν ως καταλληλότερες στα προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.

Κριτήρια ένταξης

Τα κριτήρια ένταξης και επιλογής των μελετών που ανευρέθησαν στις βάσεις δεδομένων ήταν τα εξής:

1. Επιστημονικές ελέτες δημοσιευμένες σε έγκυρα και επιστημονικά περιοδικά
2. Γλώσσα συγγραφής να είναι τα αγγλικά
3. Οι μελέτες να έχουν δημοσιευθεί από το 2010
4. Τα άρθρα οφείλουν να αφορούν αποκλειστικά ανθρώπους
5. Τα άρθρα οφείλουν να είναι πρωτογενείς έρευνες
6. Οι μελέτες να είναι ευθέως σχετιζόμενες με το κύριο ζητούμενο της ανασκόπησης, την επίδραση των $\omega - 3$ και $\omega - 6$ λιπαρών οξέων στην πρωτογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου.

Κριτήρια αποκλεισμού

Οι μελέτες που αποκλείστηκαν ήταν εκείνες στις οποίες δεν υπήρχε πλήρης πρόσβαση σε ολόκληρο το περιεχόμενο παρά μόνο στην περίληψη.

Μεθοδολογία

Με τη χρήση των ανωτέρω κριτηρίων η συγγραφέας της παρούσας μελέτης ερευνήσε τις περιλήψεις και τους τίτλους των άρθρων που ανακτήθηκαν. Οι μη σχετικές μελέτες αποκλείστηκαν από την παρούσα εργασία. Μετά την πρώτη διαλογή, έγινε ανάλυση του κειμένου των άρθρων και επιλέχθηκαν εκείνες που ενέπιπταν στα κριτήρια επιλογής. Μελετήθηκαν και αναλύθηκαν τα επιμέρους στοιχεία χαρακτηριστικά της κάθε μελέτης.

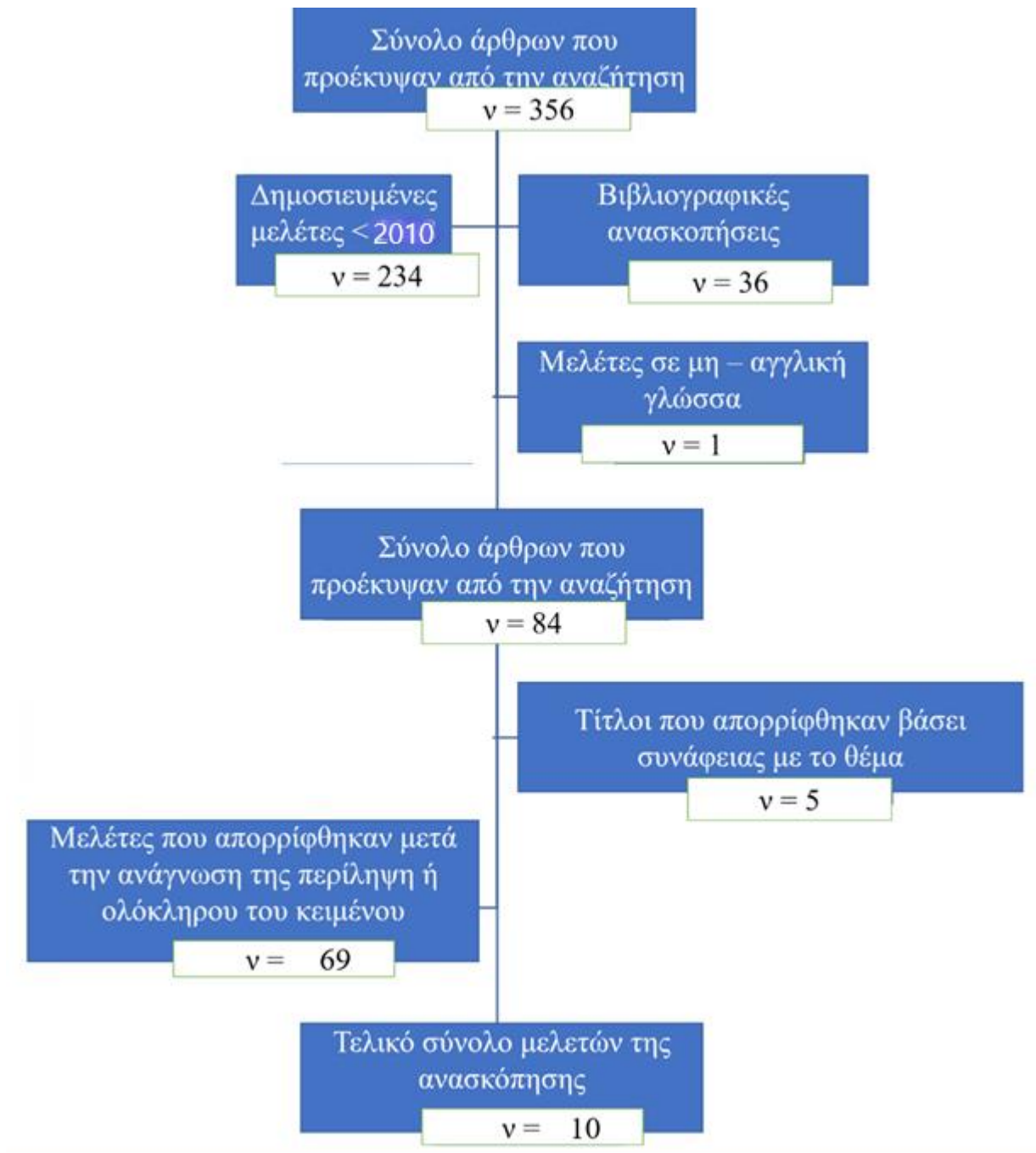
Αναλυτικά έγινε καταγραφή του πρώτου ερευνητή και η χρονολογία δημοσίευσης της έρευνας, η γεωγραφική προέλευση της έρευνας, το είδος και ο πληθυσμός της έρευνας, ο σκοπός και η μεθοδολογική διαδικασία στην οποία βασίστηκε η μελέτη καθώς και τα ευρήματα της.

Διαδικασία επιλογής άρθρων

Ο αλγόριθμος επιλογής των μελετών για την παρούσα μελέτη ήταν ο εξής:

1. Στη θέση «αναζήτηση της βιβλιογραφίας» της κάθε πλατφόρμας αναζήτησης τοποθετήθηκαν οι όροι κλειδιά είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό και αναδείχθηκαν 356
2. Ακολούθως ζητήθηκαν οι μελέτες που ήταν μεταγενέστερες του 2010 και αποκλείστηκαν 234 άρθρα. Άρθρα προς ανάλυση = 122
3. Ακόμη 36 μελέτες αποκλείστηκαν όταν τα είδη των μελετών συγκεκριμενοποιήθηκαν σε controlled clinical trials, clinical study, clinical trial, case control study, comparative study, meta – analysis, randomized controlled trial. Άρθρα προς ανάλυση = 86
4. Εν συνεχεία ως γλώσσες συγγραφής επιλέχθηκαν η Ελληνική και η Αγγλική αποκλείοντας ακόμη δύο μελέτες. Άρθρα προς ανάλυση = 84
5. Μετά την εφαρμογή του περιορισμού που αφορούσε την πρόσβαση στο πλήρες κείμενο η αναζήτηση απέκλεισε ακόμη 67 μελέτες. Άρθρα προς ανάλυση = 19
6. Η ταυτοποίηση των τίτλων σύμφωνα με τη συμβατότητα τους με το θέμα της παρούσας εργασίας απέκλεισε ακόμη πέντε άρθρα. Άρθρα προς ανάλυση = 14
7. Ακόμη 8 μελέτες αποκλείστηκαν βάσει του περιεχομένου της. Σύνολο μελετών προς ανάλυση 10

Τελικώς έγινε επιλογή 10 μελετών. Στην εικόνα 17 απεικονίζεται το διάγραμμα ροής. Θα πρέπει να επισημανθεί ότι η παρούσα εργασία αποσκοπούσε στην περιγραφική συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και ως εκ τούτου δεν επιχειρήθηκε η ποσοτική ανάλυση και ανασύνθεση των ευρημάτων των μελετών. Επιπρόσθετα δεν αξιολογήθηκαν τα μεθοδολογικά ποιοτικά εργαλεία των ερευνών. Στον πίνακα 6 αποτυπώνονται τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών προς ανάλυση.



Εικόνα 17: Διάγραμμα ροής βάσει PRISMA Statement

Μελέτη	Μέγεθος δείγματος	ω – λιπαρά οξέα	Κριτήρια ένταξης	Περίοδος παρακολούθησης	Αποτελέσματα
Kromhout et al., 2010 (Alpha Omega trial)	4.837	EPA + DHA ALA	Ασθενείς ηλικίας 60 – 80 ετών που είχαν έμφραγμα του μυοκαρδίου και λάμβαναν αντιυπερτασικά φάρμακα και αντιθρομβωτική / θεραπεία τροποποίησης λιπιδίων	3.3 έτη	Η συμπλήρωση χαμηλής δόσης με EPA – DHA ή ALA δεν μείωσε σημαντικά το ποσοστό των μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων μεταξύ ασθενών που είχαν έμφραγμα του μυοκαρδίου και λάμβαναν αντιυπερτασική, αντιθρομβωτική θεραπεία και θεραπεία τροποποίησης των λιπιδίων
The ORIGIN Trial Investigators et al., 2012 (ORIGIN trial)	12.536	ω – 3 λιπαρά οξέα	Ασθενείς που ευρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και παρουσιάζουν μη – φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη	6.2 έτη	Καμία μείωση του ποσοστού των καρδιαγγειακών συμβάντων (μη – θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο, θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια ή αρρυθμία) μεταξύ των ασθενών που ευρίσκονταν σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και έλαβαν ω – 3 λιπαρά οξέα
Risk and Prevention Study Collaborative Group et al., 2013 (Risk and Prevention Study)	12.513	ω – 3 λιπαρά οξέα	Ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο αλλά όχι έμφραγμα του μυοκαρδίου	5 έτη	Η καθημερινή θεραπεία με ω – 3 λιπαρά οξέα δεν μείωσε την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα
Estruch et al., 2013 (PREDIMED trial)	7.447	Εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο, ξηροί καρποί	Άνδρες ηλικίας 55 – 80 ετών και γυναίκες ηλικίας 60 – 80 ετών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά χωρίς καρδιαγγειακή νόσο	4.8 έτη	Μεταξύ των ατόμων υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, η Μεσογειακή Διατροφή με συμπλήρωμα εξαιρετικά παρθένου ελαιόλαδου ή ξηρών καρπών μείωσε την συχνότητα εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων
Bowman et al.,	15.480	EPA +	Ασθενείς ηλικίας > 40	7.4 έτη	Καμία επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάντα (μη –

2018 (ASCEND study)		DHA	ετών με σακχαρώδη διαβήτη αλλά χωρίς καρδιαγγειακές νόσους		θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή αγγειακό θάνατο, εξαιρουμένης της επιβεβαιωμένης ενδοκρανιακής αιμορραγίας) μεταξύ ασθενών που έλαβαν ω – 3 λιπαρά οξέα
Manson et al., 2019 (VITAL study)	25.871	EPA + DHA	Υγιή άτομα (άνδρες > 50 ετών, γυναίκες > 55 ετών)	5.3 έτη	Καμία επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάντα (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακός θάνατος) μεταξύ των ατόμων που έλαβαν ω – 3 λιπαρά οξέα
Bhatt et al., 2019 (REDUCE – IT study)	8.179	IPE	Ασθενείς με καθιερωμένη καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη που λαμβάνουν θεραπεία με στατίνες για αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων	4.9 έτη	Ο κίνδυνος ισχαιμικών επεισοδίων (καρδιαγγειακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, επαναγγείωση, ασταθής στηθάγχη) ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εικοσιπενταενοϊκό αιθύλιο
Nicholls et al., 2020 (STRENGTH study)	13.078	EPA + DHA	Ασθενείς με καθιερωμένη καρδιαγγειακή νόσο ή υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο	3.5 έτη	Καμία σημαντική επίδραση των ω – 3 λιπαρών οξέων στον καρδιαγγειακό θάνατο, το μη – θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, το εγκεφαλικό επεισόδιο, την στεφανιαία επαναγγείωση και την ασταθή στηθάγχη
Kita et al., 2020	130	EPA + DHA	Ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	8 μήνες	Η θεραπεία με EPA ή EPA+DHA επιπλέον της θεραπείας με ισχυρές στατίνες δεν αύξησε σημαντικά το FCT σε μη ένοχο πλάκες σε σύγκριση με τη θεραπεία με ισχυρές στατίνες μόνο, αλλά αύξησε σημαντικά το FCT σε ασθενείς με λεπτότερο FCT.
Budoff et al., 2020 (EVAPORATE study)	80	IPE	Ασθενείς με επιβεβαιωμένη στένωση στεφανιαίων αρτηριών, με θεραπεία με στατίνες και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων	1.5 έτος	Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με IPE παρουσίασαν σημαντική μείωση του όγκου της πλάκας χαμηλής εξασθένησης και πάχυνσης της ινώδους καλύπτρας, που σταθεροποιεί την πλάκα και αποτρέπει τη ρήξη της

Πίνακας 5: Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση

Αποτελέσματα

Από την αναζήτηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν συνολικά 10 μελέτες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν την επίδραση των $\omega - 3$ λιπαρών οξέων στην πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου γενικότερα, και της στεφανιαίας νόσου ειδικότερα (Bhatt et al., 2019; Bowman et al., 2018; Budoff et al., 2020; Estruch et al., 2013; Kita et al., 2020; Kromhout et al., 2010; Manson et al., 2019; Nicholls et al., 2020; Risk and Prevention Study Collaborative Group et al., 2013; The ORIGIN Trial Investigators et al., 2012), ενώ δεν εντοπίστηκαν μελέτες σχετικά με τα $\omega - 6$ λιπαρά οξέα, δημοσιευμένες από το 2010, που να πληρούν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, που θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν στην παρούσα ανασκόπηση.

Πιο αναλυτικά, όσον αφορά τα $\omega - 3$ λιπαρά οξέα, συνολικά οι μελέτες περιλάμβαναν 101,151 ασθενείς ($n = 25.871$ [Manson et al., 2019], $n = 15.480$ [Bowman et al., 2018], $n = 13.078$ [Nicholls et al., 2020], $n = 12.536$ [The ORIGIN Trial Investigators et al., 2012], $n = 12.513$ [Risk and Prevention Study Collaborative Group et al., 2013], $n = 8.179$ [Bhatt et al., 2019], $n = 7.447$ [Estruch et al., 2013], $n = 4.837$ [Kromhout et al., 2010], $n = 130$ [Kita et al., 2020] και $n = 80$ [Budoff et al., 2020]), τα $\omega - 3$ λιπαρά οξέα που μελετήθηκαν ήταν ο συνδυασμός EPA + DHA (Bowman et al., 2018; Kita et al., 2020; Manson et al., 2019; Nicholls et al., 2020), IPE (Bhatt et al., 2019; Budoff et al., 2020) και ελαιόλαδο / ξηροί καρποί (Estruch et al., 2013), και τα ευρήματα υποστήριζαν τόσο την θετική επίδραση των $\omega - 3$ λιπαρών οξέων (Bhatt et al., 2019; Budoff et al., 2020; Estruch et al., 2013; Kita et al., 2020), όσο και την απουσία επίδρασης στα καρδιαγγειακά αποτελέσματα (Bowman et al., 2018; Kromhout et al., 2010; Manson et al., 2019; Nicholls et al., 2020; Risk and Prevention Study Collaborative Group et al., 2013; The ORIGIN Trial Investigators et al., 2012).

Η δοκιμή Alpha Omega ήταν μία πολυκεντρική, διπλά – τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, κατά την οποία 4.837 ασθενείς ηλικίας 60 – 80 ετών (78% άνδρες), οι οποίοι είχαν έμφραγμα του μυοκαρδίου και λάμβαναν αντιυπερτασικά φάρμακα, αντιθρομβωτική θεραπεία και θεραπεία τροποποίησης των λιπιδίων, για 40 μήνες τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις τέσσερις ομάδες: ομάδα 1 που λάμβανε μαργαρίνη με συμπλήρωμα ενός συνδυασμού EPA + DHA (400 mg), ομάδα 2 που λάμβανε μαργαρίνη με συμπλήρωμα ALA (2 g), ομάδα 3 που

λάμβανε μαργαρίνη με συμπλήρωμα ενός συνδυασμού EPA + DHA + ALA, και ομάδα 4 που λάμβανε μαργαρίνη – εικονικό φάρμακο. Το πρωτογενές τελικό σημείο ήταν το ποσοστό των μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων, το οποίο περιλάμβανε θανατηφόρα και μη – θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια και καρδιακές παρεμβάσεις. Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, εμφανίστηκαν καρδιαγγειακά επεισόδια σε 671 ασθενείς (13.9%). Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι ούτε το συμπλήρωμα EPA – DHA ούτε το συμπλήρωμα ALA μείωσε το πρωτογενές τελικό σημείο (HR με EPA – DHA 1.01, 95% CI 0.87 – 1.17, $p = 0.93$; HR με ALA 0.91, 95% CI 0.78 – 1.05, $p = 0.20$). Ως εκ τούτου δείχθηκε ότι συμπληρώματα χαμηλής – δόσης με EPA – DHA ή ALA δεν μειώνουν σημαντικά το ποσοστό των μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων μεταξύ ασθενών που είχαν έμφραγμα του μυοκαρδίου και λάμβαναν αντιυπερτασική, αντιθρομβωτική θεραπεία και θεραπεία τροποποίησης των λιπιδίων (Kromhout et al., 2010).

Η δοκιμή ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) ήταν μία διπλά – τυφλή μελέτη, όπου εγγράφηκαν 12.536 ασθενείς που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια και εμφάνιζαν μη – φυσιολογικές τιμές γλυκόζης νηστείας, μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη, για καθημερινή λήψη είτε μίας κάψουλας 1 g που περιείχε τουλάχιστον 900 mg (90% ή περισσότερο) αιθυλεστέρες $\omega - 3$ λιπαρών οξέων ή εικονικού φαρμάκου, παράλληλα με ινσουλίνη glargine ή τυπική φροντίδα. Το πρωτογενές αποτέλεσμα ήταν ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια. Κατά τη διάρκεια μίας διάμεσης παρακολούθησης 6.2 ετών, η επίπτωση της πρωτογενούς έκβασης δε φάνηκε να μειώθηκε σημαντικά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν $\omega - 3$ λιπαρά οξέα, σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (574 ασθενείς [9.1%] έναντι 581 ασθενείς [9.3%], HR 0.98, 95% CI 0.87 – 1.10, $p = 0.72$). Επίσης η χρήση $\omega - 3$ λιπαρών οξέων δεν είχε σημαντική επίδραση στα ποσοστά μείζονων αγγειακών επεισοδίων (1.034 ασθενείς [16.5%] έναντι 1.017 ασθενείς [16.3%], HR 1.01, 95% CI 0.93 – 1.10, $p = 0.81$), θανάτου από οποιαδήποτε αιτία (951 [15.1%] έναντι 964 [15.4%], HR 0.98, 95% CI 0.89 – 1.07, $p = 0.63$) ή θανάτου από αρρυθμία (288 [4.6%] έναντι 259 [4.1%], HR 1.10, 95% CI 0.93 – 1.30, $p = 0.26$). Συμπερασματικά, η καθημερινή λήψη συμπληρωμάτων $\omega - 3$ λιπαρών οξέων (1g) δεν μείωσε το ποσοστό των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια (The ORIGIN Trial Investigators et al., 2012).

Η μελέτη Risk and Prevention ήταν μία διπλά – τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, όπου εγγράφηκε μία ομάδα ασθενών που παρακολουθούνταν από ένα δίκτυο 860 γενικών ιατρών στην Ιταλία. Οι επιλέξιμοι ασθενείς ήταν άνδρες και γυναίκες με πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο αλλά όχι έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μεταξύ μίας ομάδας που λάμβανε ω – 3 λιπαρά οξέα (1 g ημερησίως) και μίας ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο (ελαιόλαδο). Το πρωτογενές τελικό σημείο ήταν το αθροιστικό ποσοστό θνησιμότητας, μη – θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη – θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε ένα έτος, αφού διαπιστώθηκε ότι το ποσοστό επεισοδίων ήταν χαμηλότερο από το αναμενόμενο, το πρωτογενές τελικό σημείο αναθεωρήθηκε ως χρόνος θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια ή εισαγωγής στο νοσοκομείο για καρδιαγγειακά αίτια. Από τους 12.513 ασθενείς που εγγράφηκαν, οι 6.244 κατανεμήθηκαν τυχαία στην ομάδα με τα ω – 3 λιπαρά οξέα και οι 6.269 στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο. Με μέση διάρκεια παρακολούθησης τα 5 έτη, το πρωτογενές τελικό σημείο εμφανίστηκε σε 1.478 από του 12.505 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση (11.8%), εκ των οποίων οι 733 από τους 6.239 (11.7%) είχαν λάβει ω – 3 λιπαρά οξέα και οι 745 από τους 6.266 (11.9%) είχαν λάβει εικονικό φάρμακο. Συμπεραίνεται ότι η καθημερινή θεραπεία, ασθενών με πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, με ω – 3 λιπαρά οξέα δεν μείωσε την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα (Risk and Prevention Study Collaborative Group et al., 2013).

Η δοκιμή PREDIMED (Prevencion con DIeta Mediterranea) ήταν μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη δοκιμή ενός διατροφικού προτύπου για την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων, η οποία διεξήχθη στην Ισπανία. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής, εγγράφηκαν τυχαία συμμετέχοντες που ευρίσκονταν σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά χωρίς καρδιαγγειακή νόσο κατά την εγγραφή, σε μία από τις ακόλουθες τρεις δίαιτες: μία Μεσογειακή Διατροφή με συμπλήρωμα εξαιρετικά παρθένου ελαιόλαδου, μία Μεσογειακή Διατροφή με συμπλήρωμα ανάμεικτων ξηρών καρπών και μία δίαιτα – ελέγχου (συμβουλευτική για μείωση του διαιτητικού λίπους). Οι συμμετέχοντες έλαβαν τριμηνιαίες ατομικές και ομαδικές εκπαιδευτικές συνεδρίες. Το κύριο τελικό σημείο ήταν το ποσοστό μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατος από καρδιαγγειακές αιτίες). Συνολικά εγγράφηκαν 7.447 άτομα (ηλικιακό εύρος 55 έως 80 ετών), με το 57% να αντιπροσωπεύεται από γυναίκες. Σύμφωνα με τις αυτοαναφερθείσες αναλύσεις

πρόσληψης και τις αναλύσεις βιοδεικτών, οι δύο ομάδες που ακολουθούσαν Μεσογειακή Διατροφή επιδείκνυαν καλή προσκόλληση στην παρέμβαση. Οι αναλογίες κινδύνου ήταν 0.70 (CI 0.54 – 0.92) και 0.72 (CI 0.54 – 0.96) για την ομάδα που ανατέθηκε σε Μεσογειακή Διατροφή με εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο (96 επεισόδια) και την ομάδα που ανατέθηκε με Μεσογειακή Διατροφή με ξηρούς καρπούς (83 επεισόδια), αντίστοιχα, έναντι της ομάδας – ελέγχου (109 επεισόδια). Βάσει των παραπάνω φαίνεται ότι μεταξύ των ατόμων υψηλού – καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπληρώματα Μεσογειακής Διατροφής με εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο ή ξηρούς καρπούς μείωσαν την συχνότητα εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων (Estruch et al., 2013).

Η δοκιμή ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) (2018) περιλάμβανε έναν πληθυσμό 15.480 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, αλλά χωρίς στοιχεία αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, εκ των οποίων η μία λάμβανε κάψουλες του 1 g που περιείχε ω – 3 λιπαρά οξέα και η άλλη λάμβανε κάψουλες του 1 g που περιείχε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο (ελαιόλαδο). Το πρωτογενές αποτέλεσμα ήταν το πρώτο σοβαρό αγγειακό συμβάν. Το δευτερογενές αποτέλεσμα ήταν το πρώτο σοβαρό αγγειακό συμβάν ή οποιαδήποτε αρτηριακή επαναγγείωση. Κατά τη διάρκεια μίας μέσης παρακολούθησης 7.4 ετών (ποσοστό συμμόρφωσης, 76%), ένα σοβαρό αγγειακό επεισόδιο εμφανίστηκε σε 689 ασθενείς (8.9%) στην ομάδα παρέμβασης και σε 712 ασθενείς (9.2%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (αναλογία ποσοστού [Rate Ratio, RR], 0.97%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [Confidence Interval, CI] 0.87 – 1.08, $p = 0.55$). Το σύνθετο αποτέλεσμα ενός σοβαρού αγγειακού επεισοδίου ή επαναγγείωσης εμφανίστηκε σε 882 ασθενείς (11.4%) και 887 ασθενείς (11.5%), αντίστοιχα (RR 0.95, 95% CI 0.86 – 1.05). Βάσει των παραπάνω, δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στα ποσοστά μη – θανατηφόρων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ως εκ τούτου, μεταξύ των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, χωρίς ενδείξεις καρδιαγγειακής νόσου, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στον κίνδυνο σοβαρών αγγειακών συμβάντων μεταξύ αυτών που έλαβαν συμπλήρωμα ω – 3 λιπαρών οξέων και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (Bowman et al., 2018).

Η δοκιμή VITAL (VITamin D and OmagA – 3 Trial) (2019), είναι μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, με 25.871 συμμετέχοντες, για τη διερεύνηση της επίδρασης της βιταμίνης D3 (σε δόση 2000 IU, ημερησίως) και των ω – 3 λιπαρών οξέων (σε

δόση 1 g ανά ημέρα) στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων μεταξύ ανδρών ηλικίας 50 ετών και άνω και γυναικών 55 ετών και άνω στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία ήταν τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν μεμονωμένα στοιχεία του σύνθετου τελικού σημείου καρδιαγγειακών συμβάντων και στεφανιαία επαναγγείωση. Κατά τη διάρκεια μίας μέσης παρακολούθησης 5.3 ετών, ένα μείζον καρδιαγγειακό συμβάν εμφανίστηκε σε 386 συμμετέχοντες στην ομάδα – παρέμβασης και σε 419 συμμετέχοντες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (RR 0.92, 95% CI 0.80 – 1.06, $p = 0.24$). Στις αναλύσεις των βασικών δευτερευόντων τελικών σημείων, οι αναλογίες κινδύνου ήταν οι εξής: για το σύνθετο τελικό σημείο καρδιαγγειακών συμβάντων 0.93 (95% CI 0.82 – 1.04), για το έμφραγμα του μυοκαρδίου 0.72 (95% CI 0.59 – 0.90), για το εγκεφαλικό επεισόδιο 1.04 (95% CI 0.83 – 1.31), και για το θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια 0.96 (95% CI 0.76 – 1.21). Στην ανάλυση θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία (978 θάνατοι συνολικά), ο λόγος κινδύνου ήταν 1.02 (95% CI 0.90 – 1.15), ενώ δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας ή άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Βάσει των παραπάνω, τα συμπληρώματα με $\omega - 3$ λιπαρά οξέα δεν οδήγησαν σε χαμηλότερη συχνότητα μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Manson et al., 2019).

Επίσης, η δοκιμή STRENGTH (Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGh Cardiovascular Risk PatientS with Hypertriglyceridemia), είχε ως στόχο τον προσδιορισμό των επιδράσεων του εικοσαπεντανοϊκού οξέος (Eicosapentaenoic Acid, EPA) και του εικοσιδυαεξανοϊκού οξέος (Docosahexaenoic Acid, DHA) στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ειδικότερα, η δοκιμή αποτελεί μία διπλά – τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική δοκιμή, η οποία συνέκρινε συμπληρώματα $\omega - 3$ λιπαρών οξέων με αραβοσιτέλαιο σε 13.078 ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, υπερτριγλυκεριδαιμία και χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης υψηλής – πυκνότητας (High – Density Lipoprotein – Cholesterol, HDL – C) που λάμβαναν θεραπεία με στατίνες. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα – παρέμβασης, η οποία λάμβανε 4 g / d $\omega - 3$ λιπαρά οξέα ($n = 6539$) και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, οι οποίοι λάμβαναν αραβοσιτέλαιο ($n = 6539$). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ένας συνδυασμός καρδιαγγειακής θνησιμότητας, μη – θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη – θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου, στεφανιαίας επαναγγείωσης ή ασταθούς στηθάγχης που απαιτούσε νοσηλεία. Όταν 1.384 ασθενείς βίωσαν ένα πρωτεύον

τελικό σημείο καρδιαγγειακού συμβάντος (από τα προγραμματισμένα 1.600 συμβάντα), η δοκιμή διακόπηκε πρόωρα, καθώς μία ενδιάμεση ανάλυση έδειξε χαμηλή πιθανότητα του κλινικού οφέλους των ω – 3 λιπαρών οξέων έναντι του αραβοσιτέλαιου. Μεταξύ των 13.078 ασθενών που έλαβαν θεραπεία (μέση ηλικία [SD] 62.5 [9.0] έτη, 35% γυναίκες, 70% με σακχαρώδη διαβήτη, διάμεσο επίπεδο LDL – C 75.0 mg / dL, διάμεσο επίπεδο τριγλυκεριδίων 240 mg / dL, διάμεσο επίπεδο HDL – C 36 mg / dL, διάμεσο επίπεδο HDL – C 36 mg / d και διάμεσο επίπεδο C – αντιδρώσας πρωτεΐνης [C – Reactive Protein, CRP] 2.1 mg / L), 12.633 (96.6%) ασθενείς ολοκλήρωσαν τη δοκιμή με επιβεβαιωμένη κατάσταση πρωτεύοντος τελικού σημείου. Το πρωτεύον τελικό σημείο εμφανίστηκε σε 785 ασθενείς (12%) που έλαβαν θεραπεία με ω – 3 λιπαρά οξέα έναντι 795 (12.2%) που έλαβαν αραβοσιτέλαιο (HR 0.99 [95% CI 0.90 – 1.09], $p = 0.84$). Επιπλέον, μεγαλύτερο ποσοστό γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκε στην ομάδα – παρέμβασης (24.7%) σε σύγκριση με τους ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (14.7%). Συμπερασματικά, μεταξύ των ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου που λάμβαναν αγωγή με στατίνες, η προσθήκη ω – 3 λιπαρών οξέων, σε σύγκριση με το αραβοσιτέλαιο, δεν οδήγησε σε σημαντική διαφορά σε ένα σύμπλεγμα μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων. Αυτά τα ευρήματα δεν υποστηρίζουν τη χρήση σκευασμάτων ω – 3 λιπαρών οξέων για την μείωση σημαντικών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων σε ασθενείς υψηλού – κινδύνου (Nicholls et al., 2020).

Στον αντίποδα, η δοκιμή REDUCE – IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl – Intervention Trial), αποτελεί μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά – τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή που συμπεριέλαβε ασθενείς με καθιερωμένη καρδιαγγειακή νόσο ή με σακχαρώδη διαβήτη και άλλους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με στατίνες λόγω αυξημένων επιπέδων τριγλυκεριδίων νηστείας (135 – 499 mg / dL, 1.52 – 5.63 mmol / L), ενώ παράλληλα επιδείκνυαν καλώς – ελεγχόμενα επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης χαμηλής – πυκνότητας (Low – Density Lipoprotein – Cholesterol, LDL – C) (41 – 100 mg / dL, 1.06 – 2.59 mmol / L). Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 2 g εικοσιπενταενοϊκού αιθυλίου, δύο φορές την ημέρα (συνολική ημερήσια δόση των 4 g) ή εικονικό φάρμακο. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος, το μη – θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, το μη – θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, η στεφανιαία επαναγγείωση ή η ασταθής στηθάγχη. Το βασικό δευτερεύον τελικό σημείο ήταν ο καρδιαγγειακός θάνατος, το μη – θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το μη – θανατηφόρο

εγκεφαλικό επεισόδιο. Συνολικά εντάχθηκαν 8.179 ασθενείς (70.7% για δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων) και παρακολούθηθηκαν για διάμεσο διάστημα 4.9 ετών. Ένα συμβάν πρωτεύοντος τελικού σημείου εμφανίστηκε στο 17.2% των ασθενών στην ομάδα – παρέμβασης, σε σύγκριση με το 22.0% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου [Hazard Ratio, HR] 0.75, 95% CI 0.68 – 0.83, $p < 0.001$), με τα αντίστοιχα ποσοστά του δευτερεύοντος τελικού σημείου να είναι 11.2% και 14.8% (HR 0.74, 95% CI 0.65 – 0.83, $p < 0.001$), αντίστοιχα. Τα ποσοστά τελικών σημείων ισχαιμίας ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα – παρέμβασης σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένου του ποσοστού καρδιαγγειακού θανάτου (4.3% έναντι 5.2%, HR 0.80, 95% CI 0.66 – 0.98, $p = 0.03$). Εντούτοις, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα – παρέμβασης, σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου, νοσηλεύτηκαν για κολπική μαρμαρυγή (3.1% έναντι 2.1%, $p = 0.004$). Επίσης, σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια εμφανίστηκαν στο 2.7% των ασθενών στην ομάδα – παρέμβασης και στο 2.1% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ($p = 0.06$). Συμπερασματικά, μεταξύ των ασθενών με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, παρά τη χρήση στατινών, ο κίνδυνος ισχαιμικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένου του καρδιαγγειακού θανάτου, ήταν σημαντικά χαμηλότερος μεταξύ αυτών που λάμβαναν 2 g εικοσιπενταενοϊκού αιθυλίου δύο φορές την ημέρα σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (Bhatt et al., 2019).

Επιπρόσθετα, η δοκιμή EVAPORATE (Effect of Vascepa on Improving Coronary Atherosclerosis in People with High Triglycerides Taking Statin Therapy), μία τυχαιοποιημένη, διπλά – τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, έφερε μία εντελώς νέα προοπτική σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις των ω – 3 λιπαρών οξέων. Η εν λόγω δοκιμή βασίστηκε στην μελέτη REDUCE – IT, αλλά περιλάμβανε έναν πολύ μικρότερο αριθμό συμμετεχόντων ($n = 80$, ηλικία = 57 ± 6 έτη, άνδρες = 36 [63%]) που λάμβαναν θεραπεία με στατίνες και είχαν επίπεδα LDL – C 40 – 115 mg / dL και εμμένοντα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (135 – 499 mg / dL). Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αξονική στεφανιογραφία (Coronary Computed Tomographic Angiography, CCTA) (≥ 1 αγγειογραφικές στενώσεις με $\geq 20\%$ στένωση) προκειμένου να αξιολογηθεί ο όγκος και η σύνθεση της στεφανιαίας πλάκας. Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν είχαν τουλάχιστον μία αγγειογραφική στένωση ($\geq 20\%$ στένωση) και λάμβαναν θεραπεία με στατίνες με σταθερά επίπεδα LDL (40 και 115 mg / dL) και υπερτριγλυκεριδαιμία (135 – 499 mg / dL). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδιάμεση σάρωση

στους 9 μήνες και παρακολούθηθηκαν για επιπρόσθετους 9 μήνες, με την αξονική στεφανιογραφία να πραγματοποιείται στους 0, 9 και 18 μήνες. Στην ενδιάμεση ανάλυση των 9 μηνών, δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στην πλάκα χαμηλών πυκνοτήτων (Low – Attenuation Plaque, LAP) μεταξύ της ομάδας παρέμβασης (που λάμβανε PIE) και της ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο (74% έναντι 94%, $p = 0.469$). Ωστόσο, παρατηρήθηκε επιβράδυνση της συνολικής μη – ασβεστοποιημένης πλάκας (άθροισμα LAP, λιπο – ινώδους και ινώδους πλάκας) (35% έναντι 43%, $p = 0.010$), της ολικής πλάκας (μη – ασβεστοποιημένη + ασβεστοποιημένη πλάκα) (15% έναντι 26%, $p = 0.0004$), της ινώδους πλάκας (17% έναντι 40%, $p = 0.011$) και της ασβεστοποιημένης πλάκας (-1% έναντι 9%, $p = 0.001$). Βάσει των παραπάνω, η εν λόγω μελέτη είναι η πρώτη μελέτη που χρησιμοποιεί την αξονική στεφανιογραφία για την αξιολόγηση των επιδράσεων του IPE ως συμπληρωματική θεραπεία με στατίνες στα χαρακτηριστικά της αθηροσκληρωτικής πλάκας σε πληθυσμό υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με εμμένοντα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (Budoff et al., 2020).

Τέλος, παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από μία προοπτική πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που περιλάμβανε 130 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που λάμβαναν υψηλής – δόσης θεραπεία με στατίνες. Οι ασθενείς εγγράφηκαν είτε σε ομάδα ελέγχου που λάμβανε μόνο στατίνες ($n = 42$), είτε σε ομάδα που λάμβανε στατίνες και υψηλή δόση EPA (1800 mg / ημέρα) ($n = 40$), είτε σε ομάδα που λάμβανε στατίνες και δόση EPA + DHA (930 mg / ημέρα και 750 mg / ημέρα, αντίστοιχα) ($n = 48$). Μετά του διαστήματος της παρακολούθησης (8 μήνες), το πάχος του ινώδους καλύμματος (Fibrous Cap Thickness, FCT) αυξήθηκε σημαντικά και στις 3 ομάδες, ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην ποσοστιαία μεταβολή για το ελάχιστο FCT μεταξύ των ομάδων EPA ή EPA + DHA και την ομάδα – ελέγχου. Σε ασθενείς με $FCT < 120 \mu m$ (διάμεση τιμή), το ποσοστό αλλαγής για ελάχιστο FCT ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα EPA ή EPA + DHA σε σύγκριση με την ομάδα – ελέγχου. Συμπερασματικά, η θεραπεία με EPA ή EPA + DHA επιπρόσθετα με τη θεραπεία με στατίνες αύξησε σημαντικά το FCT σε ασθενείς με μικρότερο πάχος ινώδους καλύμματος (Kita et al., 2020).

Συζήτηση

Τα ευρήματα των μελετών της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης επιδεικνύουν ότι παρόλο που η αυξημένη πρόσληψη ω – 3 λιπαρών οξέων έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νόσων σε μελέτες παρατήρησης, αυτά τα ευρήματα δεν έχουν επιβεβαιωθεί ή είναι διφορούμενα σε τυχαιοποιημένες μελέτες. Ως εκ τούτου παραμένει ασαφές εάν τα συμπληρώματα ω – 3 λιπαρών οξέων έχουν καρδιαγγειακά οφέλη και συμβάλλουν στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου του γενικού πληθυσμού με συνήθη κίνδυνο για αυτό το τελικό σημείο.

Τα ευρήματα της μελέτης ASCEND έδειξαν ότι οι διαβητικοί ασθενείς απέτυχαν να δείξουν σημαντική μείωση του κινδύνου σοβαρών αγγειακών μεταξύ ασθενών που έλαβαν ω – 3 λιπαρά και αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (Bowman et al., 2018). Ομοίως, η δοκιμή VITAL, η οποία διερεύνησε την επίδραση της βιταμίνης D και των ω – 3 λιπαρών οξέων στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και καρκίνου μεταξύ ανδρών ηλικίας 50 ετών και άνω και γυναικών ηλικίας 55 ετών και άνω, και πάλι, δεν παρουσίασε σημαντική μείωση στην συχνότητα εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών συμβάντων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ω – 3 λιπαρά οξέα σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο (Manson et al., 2019).

Επίσης, οι ερευνητές της μελέτης STRENGTH, η οποία συνέκρινε τα ω – 3 λιπαρά οξέα (EPA + DHA) με το αραβοσιτέλαιο σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με στατίνες και ενείχαν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, υπερτριγλυκεριδαιμία και χαμηλά επίπεδα HDL, διαπίστωσαν ότι η προσθήκη ω – 3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με στατίνες και ευρίσκονταν σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, δεν μείωσε την έκβαση μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (καρδιαγγειακός θάνατος, μη – θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη – θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία επαναγγείωση ή ασταθής στηθάγχη που απαιτεί νοσηλεία) σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν αραβοσιτέλαιο. Επιπρόσθετα, είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι, ένα μεγαλύτερο ποσοστό γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών παρατηρήθηκε στην ομάδα των ω – 3 λιπαρών οξέων (24.7%) σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών που έλαβε αραβοσιτέλαιο (14.7%) (Nicholls et al., 2020).

Όπως φαίνεται, αυτές οι μεγάλες δοκιμές μειώνουν σημαντικά τις προσδοκίες των ιατρών για τα ω – 3 λιπαρά οξέα και τη θετική τους επίδραση στην έκβαση της καρδιαγγειακής νόσου, ιδιαίτερα στην πρωτογενή πρόληψη, με την δοκιμή REDUCE – IT να αλλάζει σημαντικά την αντίληψη του κόσμου για τα ωμέγα – 3 λιπαρά οξέα. Αυτή η μελέτη αφορούσε ασθενείς με εγκαθιδρυμένη καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη και άλλους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με στατίνες και που είχαν αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και καλά – ελεγχόμενα επίπεδα LDL. Περίπου το 71% όλων των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν είχαν ήδη μία καρδιαγγειακή νόσο. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι ο κίνδυνος ισχαιμικών επεισοδίων ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους ασθενείς που λάμβαναν 2 g EPA δύο φορές την ημέρα από ό, τι σε εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η δόση των ω – 3 λιπαρών οξέων ήταν διπλάσια από ό, τι στις άλλες μελέτες. Επιπλέον, μετά από αυτή τη δοκιμή εκφράστηκαν ορισμένες ανησυχίες ασφαλείας λόγω του αυξημένου αριθμού νοσηλειών οφειλόμενων σε κολπική μαρμαρυγή και μία τάση αυξημένης επικράτησης σοβαρών αιμορραγικών συμβάντων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IPE (Bhatt et al., 2019).

Αν και η θεραπεία με στατίνες είναι γνωστό ότι επιβραδύνει την εξέλιξη της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης και μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάντα, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου εξακολουθεί να παραμένει σημαντικός. Στη μελέτη REDUCE – IT, το IPE που προστέθηκε στη θεραπεία με στατίνες μείωσε τα αρχικά καρδιαγγειακά συμβάντα κατά 25% και τα συνολικά καρδιαγγειακά συμβάντα κατά 30%. Ωστόσο, δεν διευκρίνισε πλήρως τις επιδράσεις του στην εξέλιξη της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης. Ως εκ τούτου, η δοκιμή EVAPORATE, έφερε μία εντελώς νέα προοπτική σχετικά με τις πιθανές επιδράσεις των ω – 3 λιπαρών οξέων. Η εν λόγω δοκιμή βασίστηκε στην μελέτη REDUCE – IT, αλλά περιλάμβανε έναν πολύ μικρότερο αριθμό συμμετεχόντων που υποβλήθηκαν σε αξονική στεφανιογραφία προκειμένου να αξιολογηθεί ο όγκος και η σύνθεση της στεφανιαίας πλάκας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με IPE. Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν είχαν τουλάχιστον μία αγγειογραφική στένωση ($\geq 20\%$ στένωση) και λάμβαναν θεραπεία με στατίνες με σταθερά επίπεδα LDL (40 και 115 mg / dL) και υπερτριγλυκεριδαιμία (135 – 499 mg / dL). Τα αποτελέσματα της αξονικής στεφανιογραφίας μετά την πρώτη παρακολούθηση δεν έδειξαν καμία σημαντική αλλαγή στον όγκο της πλάκας χαμηλών πυκνοτήτων μεταξύ της ομάδας – παρέμβασης και της ομάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, ακόμη και μετά την προσαρμογή της ηλικίας, του φύλου, της κατάστασης

του σακχαρώδη διαβήτη, των αρχικών επιπέδων τριγλυκεριδίων και της χρήσης στατινών, υπήρξε σημαντική επιβράδυνση στην εξέλιξη των μη – ασβεστοποιημένων, ινωδών και ασβεστοποιημένων πλακών (Budoff et al., 2020). Μετά από πλήρη παρακολούθηση 18 μηνών, η διαφορά στην σύνθεση της πλάκας ήταν ακόμη πιο αξιοσημείωτη, με τον όγκο των λιπο – ινωδών και ινωδών πλακών να είναι σημαντικά μειωμένος σε άτομα που λάμβαναν IPE (- 17%, - 34% και - 20%, αντίστοιχα), ενώ ο όγκος αυξήθηκε στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο (+ 109%, +32%, +1%, αντίστοιχα) (Budoff et al., 2021).

Μία άλλη προοπτική πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που περιλάμβανε 130 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που λάμβαναν υψηλής – δόσης θεραπεία με στατίνες ανέφερε ότι θεραπεία με EPA ή EPA + DHA, εκτός από τη θεραπεία με υψηλές δόσεις στατινών, δεν αύξανε το πάχος του ινώδους καλύμματος των πλακών σε σύγκριση μόνο με την υψηλής – δόσης θεραπεία με στατίνες, αλλά αύξησε σημαντικά το πάχος του ινώδους καλύμματος σε ασθενείς με λεπτότερο πάχος ινώδους καλύμματος Αυτό μπορεί να προσφέρει μεγαλύτερη σταθεροποιητική επίδραση στις στεφανιαίες πλάκες με ευπαθή χαρακτηριστικά. Ωστόσο, κατά τη περίοδο της παρακολούθησης των 12 μηνών, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα (θάνατος από όλες τις αιτίες, καρδιακός θάνατος, μη – θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία επαναγγείωση) μεταξύ της ομάδας – ελέγχου και των άλλων δύο ομάδων παρέμβασης (Kita et al., 2020). Ομοίως στην πολυκεντρική, διπλά – τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, συμπληρώματα χαμηλής – δόσης με EPA – DHA ή ALA δεν μείωσαν σημαντικά το ποσοστό των μείζονων καρδιαγγειακών επεισοδίων μεταξύ ασθενών που είχαν έμφραγμα του μυοκαρδίου και λάμβαναν αντιυπερτασική, αντιθρομβωτική θεραπεία και θεραπεία τροποποίησης λιπιδίων (Kromhout et al., 2010).

Μία από τις πρώτες μεγάλες κλινικές δοκιμές σχετικά με τις επιδράσεις των ω – 3 λιπαρών οξέων, η μελέτη – παρέμβασης JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) – έδειξε ότι το εικοσαπεντανοϊκό οξύ μείωσε σημαντικά τα μείζονα στεφανιαία συμβάντα σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου και υπερχοληστερολαιμίας, ενώ δεν υπήρξε καμία επίδραση σε ασθενείς χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Αυτά τα ευρήματα υπογράμμισαν την σημασία των ω – 3 λιπαρών οξέων στη δευτερογενή πρόληψη, αλλά όχι στην πρωτογενή πρόληψη. Αυτή η μελέτη ήταν η πρώτη κλινικά τυχαιοποιημένη δοκιμή που παρείχε μερικά υποσχόμενα

αποτελέσματα στη θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας με $\omega - 3$ λιπαρά οξέα στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νόσων (Yokoyama et al., 2007). Η επόμενη μεγάλη δοκιμή, η ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention), που αφορούσε ασθενείς που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων με μειωμένη γλυκόζη νηστείας, δυσανεξία στη γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη, απέδειξε ότι η καθημερινή λήψη συμπληρωμάτων 1 g $\omega - 3$ λιπαρών οξέων δεν μείωσε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (The ORIGIN Trial Investigators et al., 2012). Όμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και στη δοκιμή Risk and Prevention, μεταξύ ασθενών με πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο (Risk and Prevention Study Collaborative Group, 2013), επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα της JELIS μελέτης σχετικά με την έλλειψη θετικής επίδρασης στην πρωτογενή πρόληψη (Bosch et al., 2012).

Περιορισμοί μελετών

Οι μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές σχετικά με την επίδραση των $\omega - 3$ λιπαρών οξέων φαίνεται να είναι συνεπείς όσον αφορά τα κριτήρια ένταξης και τα χρησιμοποιούμενα συμπληρώματα (τύπος $\omega - 3$ λιπαρών οξέων), αλλά στην πραγματικότητα είναι πολύ διαφορετικές. Ορισμένες μελέτες χρησιμοποίησαν μόνο εικοσιπενταενοϊκό αιθύλιο, εστέρα εικοσιπενταενοϊκού οξέος ή το ίδιο το εικοσαπενταενοϊκό οξύ (Bhatt et al., 2019; Bosch et al., 2012; Yokoyama et al., 2007), ενώ άλλες χρησιμοποίησαν έναν συνδυασμό HPA και DHA (Bowman et al., 2018; Manson et al., 2019; Nicholls et al., 2020). Επιπλέον, η δοσολογία των $\omega - 3$ λιπαρών οξέων ήταν πολύ διαφορετική μεταξύ των δοκιμών. Μόνο οι τελευταίες δοκιμές, η STRENGTH και η REDUCE – IT, χρησιμοποίησαν υψηλές δόσεις $\omega - 3$ λιπαρών οξέων (4g) (Bhatt et al., 2019, Nicholls et al., 2020) ενώ άλλες μελέτες χρησιμοποίησαν σημαντικά χαμηλότερες δόσεις (Bhatt et al., 2019; Bowman et al., 2018; Manson et al., 2019). Επίσης, το εικονικό φάρμακο διέφερε μεταξύ των μελετών, από το ελαιόλαδο και το ορυκτέλαιο μέχρι το αραβοσιτέλαιο και το έλαιο σόγιας, που θα μπορούσαν ενδεχομένως να αποτελούν έναν περιορισμό για κατάλληλη σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών δοκιμών.

Επιπλέον, τα κριτήρια ένταξης διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δοκιμών. Ορισμένες μελέτες επικεντρώθηκαν στην πρωτογενή πρόληψη (Bosch et al., 2012; Bowman et al., 2018; Manson et al., 2019), ενώ άλλες διερεύνησαν πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη και ασθενείς

με καθιερωμένη καρδιαγγειακή νόσο (Bhatt et al., 2019; Nicholls et al., 2020; Yokoyama et al., 2007). Ωστόσο, σε ορισμένες έρευνες, ο σακχαρώδης διαβήτης και η απορρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης είχαν κεντρικό ρόλο για τη στρατολόγηση της μελέτης (Bosch et al., 2012; Bowman et al., 2018). Επιπλέον, η βασική θεραπεία με στατίνες διέφερε σημαντικά μεταξύ των μελετών, και δεν είναι σαφές στα τελικά αποτελέσματα εάν η θεραπεία με στατίνες θα μπορούσε να προσαρμοστεί πλήρως με την παράλληλη θεραπεία με ω – 3 λιπαρά οξέα. Θα πρέπει να παρατηρήσει κανείς ότι διαφορετικοί πληθυσμοί συμμετείχαν σε διαφορετικές δοκιμές, γεγονός που θα μπορούσε να επηρεάσει σημαντικά τα τελικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, η επίδραση των ω – 3 λιπαρών οξέων δεν είναι η ίδια στους πληθυσμούς της Ανατολικής Ασίας και του Δυτικού Κόσμου. Η δοσολογία των ω – 3 λιπαρών οξέων σε διαφορετικούς πληθυσμούς επίσης μπορεί να μην είναι η ίδια.

Τέλος, η περίοδος παρακολούθησης και τα κύρια τελικά σημεία ήταν παρόμοια σε διαφορετικές δοκιμές (Bhatt et al., 2019; Bosch et al., 2012; Bowman et al., 2018; Manson et al., 2019; Nicholls et al., 2020; Yokoyama et al., 2007). Ωστόσο, τα αποτελέσματα διέφεραν από θετικές επιδράσεις για τη δευτερογενή πρόληψη στις δοκιμές JELIS και REDUCE – IT έως ουδέτερες επιδράσεις στις υπόλοιπες δοκιμές. Φαίνεται ότι η μόνη συμφωνία μεταξύ όλων των δοκιμών παρατηρείται στην έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων για την ευεργετική επίδραση των ω – 3 λιπαρών οξέων στην πρωτογενή πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Συμπεράσματα

Τα δεδομένα που προέκυψαν σχετικά με την επίδραση των $\omega - 3$ λιπαρών οξέων στην προστασία του καρδιαγγειακού συστήματος είναι αντικρουόμενα· εντούτοις, οι μελέτες της τελευταίας πενταετίας έχουν παράσχει ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Ας σημειωθεί ότι, τα $\omega - 3$ λιπαρά οξέα, όταν χορηγούνται ή καταναλώνεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις, θεωρούνται πλέον ως φάρμακα και όχι ως συμπληρώματα διατροφής. Ως εκ τούτου, αναδύονται πολλαπλά ερωτήματα, τα οποία θα πρέπει να επιλυθούν μελλοντικά, ιδιαίτερα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των $\omega - 3$ λιπαρών οξέων στην πρωτογενή πρόληψη, την επίδραση της δράσης των στατινών, την καθιέρωση κατάλληλης δοσολογίας σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες, και του προφίλ ασφάλειας, ιδιαίτερα του κινδύνου αιμορραγιών και κοιλιακής μαρμαρυγής. Φαίνεται ότι υπάρχει ακόμη πολύς δρόμος για την πλήρη αποδοχή των $\omega - 3$ λιπαρών οξέων στην καθημερινή κλινική πράξη. Ωστόσο, θα πρέπει να λάβουμε σοβαρά υπόψη αυτού του είδους τη θεραπεία σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία που λαμβάνουν στατίνες και ευρίσκονται σε υψηλό και πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Βιβλιογραφία

- Abrams J (2005). Chronic Stable Angina. *New England and Journal of Medicine* 2005;(24):2524.
- Abuyassin B and Laher I (2016). Diabetes epidemic sweeping the Arab world. *World Journal of Diabetes*. 2016;7(8):165–174
- Ambrose JA and Barua RS (2004). The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(10):1731–1737
- Anderson JL and Morrow DA (2017). Acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 2017;(21):2053.
- Apovian CM (2016). Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care* 2016;22:S176-S185
- Ashley EA and Niebauer J (2004). Coronary artery disease. [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2216/>
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. (2017). Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146-e603
- Benjamin Emelia J, Virani Salim S, Callaway Clifton W, et al. (2018). Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67–e492
- Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Williams J, et al. (2015). The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014. *Heart*. 2015;101(15):1182-1189
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. (2019). Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med*. 2019;380:11–22
- Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, et al. (2012). N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N. Engl. J. Med*. 2012;367:309–318

- Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. (2018). Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2018;379:1540–1550.
- Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al. (1994). Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation.* 1994;90(1):613– 622.
- Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, et al., (2011). Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ.* 2011;342:d636
- Brown RA, Shantsila E, Varma C and Lip GYH (2017). Current Understanding of Atherogenesis. *The American Journal of Medicine.* 2017;130(3):268–282 \
- Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al. (2020). Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: Final results of the EVAPORATE trial. *Eur. Heart. J.* 2020;41:3925–3932
- Budoff MJ, Muhlestein JB, Bhatt DL, et al. (2021). Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: A prospective, placebo-controlled randomized trial (EVAPORATE): Interim results. *Cardiovasc. Res.* 2021;117:1070–1077
- Burns DM (2003). Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2003;46(1):11–29
- Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. (2014). Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2014;160:398–406
- Collet J-P, et al, 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 10.1093/eurheartj/ehaa575
- Diamond GA (1983). A clinically relevant classification of chest discomfort. *Journal of the American College of Cardiology.* 1983;1(2 Pt 1):574–575

- Doyle B and Caplice N (2007). Plaque neovascularization and antiangiogenic therapy for atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007;49(21):2073-2080
- Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjöld A and Lindahl B (2004). Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2004;148(4):574–581
- Estruch R, Ros E, Salas – Salvado J, et al. (2013). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N. Engl J Med* 2013;368:14
- Fan W (2017). Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovascular Endocrinology*. 2017;6(1):8–16
- Farvid MS, Ding M, Pan A, et al. (2014). Dietary linoleic acid and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation* 2014;130:1568–1578
- Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. (2003). Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003;52:1479–1486.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, et al. (2012). 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):e354–e471
- Filion KB and Luepker RV (2013). Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease: Lessons from Framingham. *Global Heart*. 2013;8(1):35–41

- Filippidis FT, Schoretsaniti S, Dimitrakaki C, et al. (2014). Trends in cardiovascular risk factors in Greece before and during the financial crisis: the impact of social disparities. *Eur J Pub Health*. 2014;24(6):974–9.
- Finn AV, Nakano M, Narula J, et al. (2010). Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascularbiology*, 2010;30(7):1282-1292
- Gehani AA, Al-Hinai AT, Zubaid M, et al. (2014). Association of risk factors with acute myocardial infarction in Middle Eastern countries: the INTERHEART Middle East study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;21(4):400–410
- Gerloni R, Mucci L, Ciarambino T, et al. (2017). Management of stable coronary artery disease: from evidence to clinical practice. *Italian Journal of Medicine*. 2017;11(2):114–133.
- Gikas A, Sotiropoulos A, Panagiotakos D, et al. (2008). Rising prevalence of diabetes among Greek adults: findings from two consecutive surveys in the same target population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;79:325–9.
- Glass CK and Witztum JL (2001). Atherosclerosis: the road ahead. *Cell*, 2001;104(4):503- 516
- Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL (2017). Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016. *NCHS data brief*. 2017;(288):1–8
- Hamm CW, Heeschen C, Falk E, Fox KA (2006). 12 Acute Coronary Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis and Risk Stratification.
- Harcombe Z, Baker JS, Cooper SM, et al. (2015). Evidence from randomised controlled trials did not support the introduction of dietary fat guidelines in 1977 and 1983: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2015;2:e000196
- Harika RK, Eilander A, Alsema M, et al. (2013). Intake of fatty acids in general populations worldwide does not meet dietary recommendations to prevent coronary heart disease: a systematic review of data from 40 countries. *Ann. Nutr. Metab*. 2013;63:229–238.
- He T, Liu X, Xu N, et al., (2017). Diagnostic models of the pre-test probability of stable coronary artery disease: A systematic review. *Clinics*. 2017;72(2):188–196

- Heidemann C, Du Y, Paprott R, et al.(2016). Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German health interview and examination surveys in 1977-1999 and 2008-2011. *Diabet Med.* 2016;33:1406–14.
- Hooper L, Abdelhamid A, Moore HJ, et al. (2012). Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 2012;345:e7666
- Joseph J, Velasco A, Hage FG, Reyes E (2018). Guidelines in review: Comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for the diagnosis and management of patients with stable coronary artery disease. *Journal of Nuclear Cardiology.* 2018;25(2):509– 515
- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. (2006). Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *The New England Journal of Medicine.* 2006;354(16):1685–1697
- Kapantais E, Tzotzas T, Ioannidis I, et al. (2006). First national epidemiological survey on the prevalence of obesity and abdominal fat distribution in Greek adults. *Ann Nutr Metab.* 2006;50(4):330–8.
- Karageorgou D. et al. (2019). Dietary patterns and lifestyle characteristics in adults: results from the Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *Nutr, Metab, Cardiovasc dis* 10.1016/j.numecd.2019.09.024
- Katsilambros N, Aliferis K, Darvini C, et al. (1993). Evidence for an increase in the prevalence of known diabetes in a sample of an urban population in Greece. *Diabet Med.* 1993;10:87–90.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. (2005). Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet (London, England).* 2005;365(9455):217–223
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. (1986). The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am. J. Epidemiol.* 1986;124:903–915.

- Kita Y, Watanabe M, Kamon D, et al. (2020). Effects of Fatty Acid Therapy in Addition to Strong Statin on Coronary Plaques in Acute Coronary Syndrome: An Optical Coherence Tomography Study. *J. Am. Heart. Assoc.* 2020;9:1-11
- Klatsky AL (2015). Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? *Journal of Internal Medicine.* 2015;278:1-13
- Knuuti J, Wijns W, Antii Saraste et al. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal.* 10.1093/eurheartj/ehz425
- Korff S, Katus HA and Giannitsis E (2006). Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart (British Cardiac Society).* 2006;92(7):987–993
- Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, Alpha Omega Trial Group (2010). N – 3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363(21):2015-26
- Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, et al. (1995). Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the seven countries study. *Prev. Med.* 1995;24:308–31
- Kumar A and Cannon CP (2009). Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part II. *Mayo Clinic Proceedings.* 2009;84(11):1021–1036
- Leon BM and Maddox TM (2015). Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World Journal of Diabetes.* 2015;6(13):1246–1258
- Liatis S, Dafoulas GE, Kani C, et al. (2016). The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;118:162–7.
- Libby P (2012). Inflammation in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology,* 2012;32(9):2045-2051
- Libby P and Theroux P (2005). Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation,* 2005;111(25):3481-3488.

- Libby P, Ridker PM and Hansson GK (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 2011;473(7347):317-325
- Linseisen J, Welch AA, Ocke M, et al. (2009). Dietary fat intake in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: results from the 24-H dietary recalls. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009;63(4):S61–S80
- Lu Y, Wang P, Zhou T, et al. (2018). Comparison of prevalence, awareness, treatment, and control of cardiovascular risk factors in China and the United States. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(3):e007462.
- Lusis AJ (2000). Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-241
- Magriplis E, et al. Aims, design and preliminary findings of the Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS) *BMC Med Res Methodol* 10.1186/s12874-018-0655-y
- Magriplis E, et al. (2020) Hypertension prevalence in a representative sample of Greek adults: The Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *Hellenic Journal of Cardiology* 10.1016/j.hjc.2019.10.013
- Magriplis E, et al. (2021) Prevalence of type 2 diabetes mellitus in a representative sample of Greek adults and its association with modifiable risk factors: results from the Hellenic National Nutrition and Health Survey. *Public Health* 10.1016/j.puhe.2020.10.002
- Makrides M, Neumann MA, Jeffrey B, et al. (2000). A randomized trial of different ratios of linoleic to alpha-linolenic acid in the diet of term infants: effects on visual function and growth. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;71:120–129
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. (2019). Marine n-3 Fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:23–32
- Matheus AS, Tannus LRM, Cobas RA, et al., (2013). Impact of Diabetes on Cardiovascular Disease: An Update. *International Journal of Hypertension* 2013;1:1-15
- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al., (2010). Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing

- percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376(9748):1233–1243
- Melidonis AM, Tournis SM, Kompoti MK, et al. (2006). Increased prevalence of diabetes mellitus in a rural Greek population. *Rural Remote Health*. 2006;6:534.
- Members C, Braunwald E, Antman EM, et al., (2002). ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction—2002: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*. 2002;106(14):1893–1900
- Michas G, et al. (2022). Prevalence and factors associated with smoking in a nationally representative sample of Greek adults: The Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *Hellenic Journal of Cardiology* 10.1016/j.hjc.2022.05.005
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. (2016). Global disparities of hypertension prevalence and control. *Circulation*. 2016;134:441–50.
- Mitchell S and Shaw D (2015). The worldwide epidemic of female obesity. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2015;29(3):289–299
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al., (2000). Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1278–1283
- Montalescot G, Achenbach S, Andreotti F, et al., (2013). 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003
- Mora S, Cook N, Buring JE, et al. (2007). Physical activity and reduced risk of cardiovascular events potential mediating mechanisms. *Circulation*, 2007;116(19):2110-2118
- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, et al., (2001). Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(2):S14

- Movva R and Figueredo VM (2014). Alcohol and the heart: To abstain or not to abstain? *International Journal of Cardiology*. 2014;172(3):628
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. (2016). Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447–454
- Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA (2010). Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1328–1335
- Muller H, Kirkhus B and Pedersen JI (2001). Serum cholesterol predictive equations with special emphasis on trans and saturated fatty acids. An analysis from designed controlled studies. *Lipids* 2001;36:783–791.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-Risk) (2019). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet*. 2019;394:639–51.
- Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. (2020). Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: The STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2268–2280
- O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al., (2016). Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388(10046):761–775
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425
- ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. (2012). N – 3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):309-18

- Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. (2009). A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(26):2538–2547
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. (2005). The epidemiology of type 2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTICA study. *Diabet Med*. 2005;22:1581–9.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al. (2009). Prevalence and five-year incidence (2001-2006) of cardiovascular disease risk factors in a Greek sample: the ATTICA study. *Hell J Cardiol*. 2009;20(5):388–95.
- Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al. (2004). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994. *Atherosclerosis. Supplements*. 2004;5(3):81–87
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–2381
- Ponce-Garcia I, Simarro-Rueda M, Carbayo-Herencia JA, et al. (2015). Prognostic value of obesity on both overall mortality and cardiovascular disease in the general population. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127369.
- Poulimenos LE, Kallistratos M, Mancia G, Manolis AJ (2018). Hypertension and Coronary Heart Disease. *European Society of Hypertension* 2018;19(68):1-2
- Prentice AM (2006). The emerging epidemic of obesity in developing countries. *International Journal of Epidemiology*. 2006;35(1):93–99
- Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. (1993). Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Annals of Internal Medicine*. 1993;118(2):81–90

- Psaltopoulou T, Orfanos P, Naska A, et al. (2004). Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26913 adults in the Greek EPIC study. *Int J Epidemiol.* 2004;33(6):1345–52.
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. (2014). Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *The Lancet.* 2014;383(9932):1899–1911
- Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, et al. (2013). N – 3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013;368(19):1800-8
- Rivellese AA, Riccardi G, Vaccaro O (2010). Cardiovascular risk in women with diabetes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD.* 2010;20(6):474–480
- Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. (2015). Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Circulation* 2015;131(19):e435-70.
- Rustan AC and Drevon CA (2005). Fatty acids: structures and properties. *Encyclopedia of Life Sciences*, 2005
- Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. (2005). Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *The New England Journal of Medicine.* 2005;352(12):1179–1189
- Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, et al. (2013). Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart, Lung and Circulation*, 2013;22(6):399-411
- Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R and Lucia A (2016). Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine.* 2016;4:(13).
- Sanders TA (2014). Plant compared with Marine N-3 fatty acid effects on cardiovascular risk factors and outcomes: what is the verdict? *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;100(1):453S–458S

- Sanders TA, Hall WL, Maniou Z, et al. (2011). Effect of low doses of long-chain N-3 PUFAs on endothelial function and arterial stiffness: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94:973–980
- Sanders TA, Lewis F, Slaughter S, et al. (2006). Effect of varying the ratio of N-6 to N-3 fatty acids by increasing the dietary intake of alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid, or both on fibrinogen and clotting factors vii and xii in persons aged 45-70Y: the OPTILIP study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84:513–522
- Sanders TAB (2016). Introduction: the role of fats in human diet. *Functional Dietary Lipids*, Elsevier, 2016
- Sanz J, Moreno PR and Fuster V (2012). The year in atherothrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012;60(10):932-942.
- Saydah S, Bullard KM, Cheng Y, et al. (2014). Trends in cardiovascular disease risk factors by obesity level in adults in the United States, NHANES 1999-2010. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 2014;22(8):1888–1895
- Sayols-Baixeras S, Lluís-Ganella C, Lucas G, Elosua R (2014). Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *The application of clinical genetics*, 2014;7:15
- Seidell JC and Halberstadt J (2015). The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(suppl 2):7–12.
- Shahwan AJ (2020). Epidemiology of cardiovascular disease and associated risk factors in Gaza Strip – Palestine. University of Limogens, 2020
- Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, et al. (2015). Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrome: An Evidence-Based Update. *The Journal of the American Board of Family Medicine.* 2015;28(2):283–293
- Smyth A, Teo KK, Rangarajan S, et al., (2015). Alcohol consumption and cardiovascular disease, cancer, injury, admission to hospital, and mortality: a prospective cohort study. *Lancet* 2015;386(10007):1945–1954

- Song Y, Liu X, Zhu X, et al. (2016). Increasing trend of diabetes combined with hypertension or hypercholesterolemia: NHANES data analysis 1999-2012. *Sci Rep.* 2016;6:36093
- Spite M, Claria J, Serhan CN (2014). Resolvins, specialized proresolving lipid mediators, and their potential roles in metabolic diseases. *Cell Metab.* 2014;19:21–36
- Stahre M, Roeber J, Kanny D, et al., (2014). Contribution of excessive alcohol consumption to deaths and years of potential life lost in the United States. *Preventing Chronic Disease.* 2014;11:E109
- Stergiou GS, Thomopoulou GC, Skeva II, et al. (1999). Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Greece: the Didima study. *Am J Hypertens.* 1999;12:959–65
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al., (2013). 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;1(12):1-85 \
- Tabas I (2010). Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nature Reviews Immunology,* 2010;10(1):36-46
- Tabas I, García-Cardena G and Owens GK (2015). Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol.* 2015; 209(1):13–22
- Tailakh A, Evangelista LS, Menten JC, et al. (2014). Hypertension prevalence, awareness, and control in Arab countries: A systematic review. *Nursing & health sciences.* 2014;16(1):126–130
- Task members of ESC, Montalescot G, Sechtem U, et al. (2013). 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal.* 2013;34(38):2949–3003
- Tentolouris N, Andrainakos A, Karanikolas G, et al. (2009). Prevalence of diabetes mellitus and obesity in the general adult population of Greece: a door-to-door epidemiological study. *Diabet Med.* 2009;16:451–2.

- Themistocleous IC, Stefanakis M, Dousta H (2017). Coronary heart disease Part I: Pathophysiology and risk factors. *Journal of Physical Activity, Nutrition and Rehabilitation*, 2017
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. (2019). Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. 2019;40(3):237–269
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al., (2012). Third universal definition of myocardial infarction. *Global Heart*. 2012;7(4):275–295
- Touloumi G, Karakosta A, Kalpourtzi N, et al. (2020). High prevalence of cardiovascular risk factors in adults living in Greece: the EMENO National Health Examination Survey. *BMC Public Health* 2020;20:1665
- Tsaklakidou D, Nika S, Christodoulou C, et al. (2015). Alcohol Use in Greece and the Role of a Specialized Alcohol Unit in a General Hospital. *European Psychiatry*, 2015;30:1094
- Usta C and Bedel A (2017). Update on pharmacological treatment of acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation myocardial infarction in the elderly. *Journal of Geriatric Cardiology : JGC*. 2017;14(7):457–464
- Wang T and Butany J (2017). Pathogenesis of atherosclerosis. *Diagnostic Histopathology*. 2017;23(11):473–478
- Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. (2009). Body-mass Index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083–1096
- WHO (2017a). Obesity and overweight. [Internet] Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- WHO/FAO (2010). Fats and Fatty Acids in Human Nutrition. Report of an Expert Consultation. Food and Agricultural Organisation, Rome, Italy. [Internet] Available from: <http://www.fao.org>
- Williams B, et al.(2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the

- European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 10.1093/eurheartj/ehy339
- Witztum JL and Lichtman AH (2013). The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis. *Annual review of pathology*, 2013;9:73-102.
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. (2007). Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): A randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090–1098
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al., (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937–952
- Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. (2019). Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155722 individuals for 21 high income, middle-income and low-income countries (PURE): a prospective study. *Lancet*. 2019.
- Zheng W, McLerran DF, Rolland B, et al. (2011). Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:719–729