



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο ρόλος της διατροφής στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο-
Συστηματική ανασκόπηση**

Ασπασία Βαλαβάνη

Νοσηλεύτρια

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μάλλη Φωτεινή, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας - Φροντίδας Καρδιοαναπνευστικού Ασθενή,
Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Πανταζόπουλος Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής – Πνευμονολογίας,
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Φραδέλος Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2024



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»



The role of nutrition in venous thromboembolic disease-Systematic review

Ευχαριστίες

Αισθάνομαι ιδιαίτερη την ανάγκη να ευχαριστήσω όλους όσους με στήριξαν κατά τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Αρχικά την καθηγήτρια μου κ. Φωτεινή Μάλλη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθώς και όσους μου συμπαραστάθηκαν και συμβούλεψαν ώστε να επιτύχω το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα.

Ασπασία Βαλαβάνη

Περίληψη

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος είναι μια σημαντική παγκόσμια ανησυχία για την υγεία με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ενώ οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου όπως η ακινησία, η χειρουργική επέμβαση και οι γενετικές προδιαθέσεις είναι καλά τεκμηριωμένοι, ο ρόλος της διατροφής έχει εξεταστεί λιγότερο. Σκοπός λοιπόν της παρούσας έρευνας είναι η διερεύνηση του ρόλου της διατροφής στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση αναζητώντας μελέτες στο PubMed, το Scopus και το ProQuest. Αναζητήθηκαν πρωτογενείς μελέτες στην αγγλική γλώσσα, δημοσιευμένες μεταξύ 2004-2024, με δείγμα ενήλικες ανθρώπους και με προσβάσιμο όλο το περιεχόμενό τους. Συμπεριλήφθηκαν τελικά 39 μελέτες στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Τα ευρήματα έδειξαν ότι τα διατροφικά πρότυπα επηρεάζουν σημαντικά τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Τα υπερεπεξεργασμένα τρόφιμα και η τήρηση της δυτικής δίαιτας συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, ενώ συνετές δίαιτες πλούσιες σε φρούτα, λαχανικά και δημητριακά ολικής αλέσεως έδειξαν προστατευτικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά, όπως το μαγνήσιο, τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και η βιταμίνη D, επέδειξαν προστατευτικούς ρόλους, ενώ τα χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12 συνδέθηκαν με υψηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Αυτή η μελέτη υπογραμμίζει τον ρόλο της διατροφής στην ανάπτυξη και την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Οι στρατηγικές δημόσιας υγείας θα πρέπει να δίνουν έμφαση στη μείωση της κατανάλωσης υπερεπεξεργασμένων τροφίμων και στην προώθηση ισορροπημένων, πλούσιων σε θρεπτικά συστατικά διατροφής. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη διερεύνηση των μηχανισμών που διέπουν αυτές τις συσχετίσεις, την τυποποίηση των διαγνωστικών κριτηρίων και τη διερεύνηση των αναδυόμενων διατροφικών τάσεων.

Λέξεις κλειδιά: φλεβική θρομβοεμβολική νόσος, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, διατροφή, διατροφικά πρότυπα

Abstract

Venous thromboembolic disease is a major global health concern with significant morbidity and mortality. While traditional risk factors such as immobility, surgery and genetic predisposition are well documented, the role of diet has been less examined. The aim of this study was to investigate the role of diet in venous thromboembolic disease. A systematic review was performed by searching for studies in PubMed, Scopus and ProQuest. Primary studies in English, published between 2004-2024, with a sample of adults and with their full content accessible, were searched. Thirty-nine studies were ultimately included in this systematic review. The findings showed that dietary patterns significantly influence the risk of venous thromboembolic disease. Ultra-processed foods and adherence to a Western diet were associated with an increased risk of venous thromboembolic disease, while prudent diets rich in fruits, vegetables, and whole grains showed protective effects. Specific nutrients, such as manganese, omega-3 polyunsaturated fatty acids, and vitamin D, demonstrated protective roles, while low levels of folate and vitamin B12 were associated with a higher risk of venous thromboembolic disease. This study highlights the role of diet in the development and prevention of venous thromboembolic disease. Public health strategies should emphasize reducing the consumption of ultra-processed foods and promoting balanced, nutrient-rich diets. Further research is needed to investigate the mechanisms underlying these associations, standardize diagnostic criteria, and explore emerging dietary trends.

Keywords: venous thromboembolic disease, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, nutrition, dietary patterns

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	3
Περίληψη	4
Abstract.....	5
Περιεχόμενα.....	6
Κατάλογος Εικόνων	8
Κατάλογος Διαγραμμάτων	9
Κατάλογος Πινάκων	10
Εισαγωγή	11
Κεφάλαιο 1: Βιβλιογραφική Ανασκόπηση.....	13
1.1 Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος.....	13
1.1.1 Ορισμός και τύποι.....	13
1.1.2 Επιδημιολογία	13
1.1.3 Παράγοντες κινδύνου	14
1.1.4 Παθογένεση.....	20
1.1.5 Διάγνωση.....	24
1.1.6 Θεραπεία	26
1.2 Ο ρόλος της διατροφής στην καρδιαγγειακή υγεία	28
1.2.1 Διατροφικοί παράγοντες που συνδέονται με τον κίνδυνο θρόμβωσης	28
1.2.2 Διατροφικά πρότυπα και πρόσληψη θρεπτικών συστατικών που επηρεάζουν την πήξη	31
1.3 Μηχανισμοί που συνδέουν τη διατροφή με τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο.....	33
1.3.1 Βιοχημικές οδοί και μικροθρεπτικά συστατικά	36
1.3.2 Αντιοξειδωτικά, αντιφλεγμονώδη συστατικά και πήξη του αίματος	37

1.4 Ερευνητικά κενά και σημασία μελέτης.....	39
Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία	41
2.1 Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα.....	41
2.2 Υλικό/Μέθοδος.....	41
Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα	44
3.1 Περιγραφή μελετών	44
3.2 Ανάλυση μελετών	54
Κεφάλαιο 4: Συζήτηση	70
4.1 Σχολιασμός ευρημάτων.....	70
4.2 Περιορισμοί μελέτης	74
Συμπεράσματα-Προτάσεις.....	76
Βιβλιογραφία.....	79

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Παράγοντες κινδύνου και μεσολαβητές της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [25]	20
Εικόνα 2. Παθογένεση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [25]	23
Εικόνα 3. Αξονική φλεβογραφία [8]	25
Εικόνα 4. Επιδράσεις των θεραπευτικών συστατικών στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [93]	35
Εικόνα 5. Επίδραση θεραπευτικών συστατικών στον καταρράκτη πήξης [93]	35
Εικόνα 6. Αντιφλεγμονώδης μηχανισμός από θεραπευτικά συστατικά [93]	36

Κατάλογος Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής PRISMA για την επιλογή μελετών	43
--	----

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά μελετών	46
Πίνακας 2. Αποτελέσματα μελετών	57

Εισαγωγή

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και την πνευμονική εμβολή, που αντιπροσωπεύει μια σημαντική πηγή νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως [1]. Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση εμφανίζεται όταν σχηματίζεται θρόμβος αίματος στις βαθιές φλέβες, συνήθως στα κάτω άκρα, ενώ η πνευμονική εμβολή εμφανίζεται όταν ένας θρόμβος αποσπάται και ταξιδεύει στις πνευμονικές αρτηρίες, θέτοντας απειλητικούς για τη ζωή κινδύνους [2]. Η συχνότητα της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου υπολογίζεται σε 1-2 ανά 1.000 άτομα ετησίως, με αυξανόμενο επιπολασμό στους ηλικιωμένους [3]. Οι διαπιστωμένοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν ακινησία, μείζονα χειρουργική επέμβαση, κακοήθεια, ορμονική θεραπεία, γενετική προδιάθεση και παράγοντες τρόπου ζωής, που υπογραμμίζουν την πολυπαραγοντική φύση του [4].

Η αναδυόμενη έρευνα υπογραμμίζει την πιθανή επίδραση της διατροφής και των διατροφικών προτύπων στην καρδιαγγειακή υγεία, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [5]. Οι διατροφικοί παράγοντες μπορεί να ρυθμίζουν τον κίνδυνο θρόμβωσης μέσω επιδράσεων στη φλεγμονή, στη λειτουργία του ενδοθηλίου, στη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων και στη μεταβολική υγεία [5]. Ωστόσο, σε αντίθεση με άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις όπως η στεφανιαία νόσος ή το εγκεφαλικό επεισόδιο, η υπάρχουσα βιβλιογραφία που συνδέει συγκεκριμένα διατροφικά συστατικά με τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο παραμένει ανεπαρκώς ανεπτυγμένη.

Η ανάγκη να αποσαφηνιστεί ο ρόλος της διατροφής στην πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου είναι επιτακτική, δεδομένων των επιπτώσεών της στη δημόσια υγεία και των δυνατοτήτων της για στοχευμένες διατροφικές παρεμβάσεις. Ενώ υπάρχουν σημαντικά δεδομένα για τη διατροφή και τις καρδιαγγειακές παθήσεις γενικά, λιγότερες μελέτες έχουν επικεντρωθεί ειδικά στα αποτελέσματα της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [6].

Η παρούσα διπλωματική εργασία στοχεύει στη σύνθεση και κριτική αξιολόγηση των υπάρχοντων στοιχείων, γεφυρώνοντας τα κενά στη γνώση και παρέχοντας μια ολοκληρωμένη κατανόηση του πώς η διατροφική πρόσληψη επηρεάζει τον κίνδυνο και την εξέλιξη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.

Η εργασία οργανώνεται σε τέσσερα κεφάλαια. Το πρώτο κεφάλαιο αφορά τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, και αναλύει την επιδημιολογία, τους παράγοντες κινδύνου και τις πιθανές διατροφικές επιδράσεις στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Το δεύτερο κεφάλαιο περιγράφει τη μεθοδολογία συστηματικής ανασκόπησης, συμπεριλαμβανομένων των πηγών δεδομένων, των κριτηρίων για τη συμπερίληψη της μελέτης και των μεθόδων εξαγωγής και ανάλυσης δεδομένων. Στο τρίτο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα ευρήματα σχετικά με τη σχέση μεταξύ διατροφικών παραγόντων και κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Το τέταρτο κεφάλαιο ερμηνεύει τα ευρήματα, συζητά τις κλινικές επιπτώσεις και εντοπίζει ερευνητικά κενά. Ακολουθούν τα συμπεράσματα όπου συνοψίζονται τα βασικά ευρήματα και παρέχονται συστάσεις για έρευνα και παρεμβάσεις στη δημόσια υγεία.

Κεφάλαιο 1: Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

1.1 Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος

1.1.1 Ορισμός και τύποι

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος περιλαμβάνει ένα φάσμα διαταραχών που σχετίζονται με τον μη φυσιολογικό σχηματισμό θρόμβων στο φλεβικό σύστημα. Οι δύο κύριοι τύποι είναι η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και η πνευμονική εμβολή. Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση περιλαμβάνει το σχηματισμό θρόμβων αίματος στις βαθιές φλέβες, κυρίως στα κάτω άκρα, όπως ο μηρός ή η γάμπα. Όταν ένας θρόμβος αποκολλάται από το τοίχωμα της φλέβας, μπορεί να ταξιδέψει μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και να εγκατασταθεί στις πνευμονικές αρτηρίες, οδηγώντας σε πνευμονική εμβολή. Αυτό το συμβάν, το οποίο περιορίζει τη ροή του αίματος στους πνεύμονες, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές, όπως αναπνευστική δυσχέρεια και θάνατο. Μαζί, αυτές οι καταστάσεις αποτελούν ένα σημαντικό και μερικές φορές θανατηφόρο φάσμα ασθενειών που απαιτεί έγκαιρη αναγνώριση και διαχείριση [7].

1.1.2 Επιδημιολογία

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος είναι ένα σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας με σημαντική επιβάρυνση των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως. Η επίπτωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου τείνει να αυξάνεται με την ηλικία και υπολογίζεται σε 1 έως 2 ανά 1.000 άτομα ετησίως, με την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση να αντιπροσωπεύει περίπου τα δύο τρίτα αυτών των συμβάντων [8]. Η πνευμονική εμβολή, μια επιπλοκή της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, εμφανίζεται έως και στο ένα τρίτο των περιπτώσεων και είναι ο πρωταρχικός παράγοντας θνησιμότητας. Μεγάλο μέρος της νοσηρότητας της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου προκύπτει από την ανάπτυξη μεταθρομβωτικού συνδρόμου, το οποίο εμφανίζεται σε έως και 50% των ασθενών εντός 2 ετών από την εν των βάθει φλεβική θρόμβωση και περιλαμβάνει έναν αριθμό συμπτωμάτων όπως πόνο στα πόδια, πρήξιμο και σε σοβαρές περιπτώσεις, φλεβικά έλκη [8]. Ο κίνδυνος εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε όλη τη ζωή είναι περίπου 5% [3].

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος αντιπροσωπεύει μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζονται με το νοσοκομείο. Η νοσηλεία για ιατρικές ή χειρουργικές επεμβάσεις, η παρατεταμένη ακινησία και ορισμένες ιατρικές καταστάσεις όπως ο καρκίνος αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβων αίματος. Η πνευμονική εμβολή, ειδικότερα, φέρει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας, με σχεδόν ένα στα τέσσερα προσβεβλημένα άτομα να υποκύπτουν ξαφνικά χωρίς προηγούμενη διάγνωση [1]. Δεδομένης αυτής της σημαντικής κλινικής επιβάρυνσης, η πρόληψη, η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική διαχείριση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου παραμένουν πειστικές προτεραιότητες υγειονομικής περίθαλψης.

1.1.3 Παράγοντες κινδύνου

Η ανάπτυξη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου προκύπτει από μια αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι παράγοντες κινδύνου μπορούν γενικά να ταξινομηθούν σε επίκτητους και κληρονομικούς. Οι επίκτητοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την παρατεταμένη ακινησία (όπως ανάπαυση στο κρεβάτι, πτήσεις μεγάλων αποστάσεων ή νοσηλεία), χειρουργική επέμβαση, τραύμα, καρκίνο και χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης ή από του στόματος αντισυλληπτικών. Από την άλλη, κληρονομικοί παράγοντες που προδιαθέτουν τα άτομα σε φλεβική θρομβοεμβολική νόσο περιλαμβάνουν γενετικές καταστάσεις, όπως ανεπάρκειες φυσικών αντιπηκτικών όπως η πρωτεΐνη C, η πρωτεΐνη S και η αντιθρομβίνη, ή μεταλλάξεις όπως ο παράγοντας V Leiden και η μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης. Παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η σωματική αδράνεια, μπορούν να εντείνουν τον κίνδυνο προάγοντας χρόνια φλεγμονή και βλάπτοντας την αγγειακή υγεία [9].

Πιο αναλυτικά, τα αυξανόμενα στοιχεία δείχνουν ότι το αρσενικό φύλο αντιπροσωπεύει παράγοντα κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Αρκετές μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι οι άνδρες έχουν υψηλότερο επιπολασμό αλλά και υψηλότερα ποσοστά υποτροπής [10] [11] [12]. Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι οι άνδρες έχουν 2,8 έως 3,6 περισσότερες πιθανότητες από τις γυναίκες να αποκτήσουν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο [11] [13]. Ωστόσο, οι παράγοντες πίσω από αυτά τα αποτελέσματα είναι ακόμη ασαφείς. Ο Olié και οι συνεργάτες του [14] διαπίστωσαν ότι η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden ήταν παράγοντας κινδύνου για υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε άνδρες ασθενείς, ενώ στις γυναίκες, το

ποσοστό υποτροπής της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με την ηλικία στο πρώτο συμβάν και την παχυσαρκία.

Παράλληλα, οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στους διαβητικούς ασθενείς [15] [16] [17]. Επιπλέον, οι ασθενείς με διαβήτη που ανέπτυξαν φλεβική θρομβοεμβολική νόσο είναι πιο πιθανό να υποφέρουν από μια περίπλοκη κλινική πορεία και να υποφέρουν από υποτροπιάζουσα εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και μακροχρόνιες μείζονες αιμορραγικές επιπλοκές [18]. Παρόλα αυτά, δεν είναι ακόμα σαφές εάν ο ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να παίζει ρόλο στην αύξηση του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [19].

Το κάπνισμα είναι ένας καλά αποδεδειγμένος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκληρωτική νόσο, αλλά η συσχέτισή του με τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο είναι λιγότερο τεκμηριωμένη. Μια μετανάλυση έδειξε ότι το τρέχον κάπνισμα συσχετίστηκε σημαντικά με τον επιπολασμό της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε μελέτες περιπτώσεων ελέγχου, αλλά όχι σε μελέτες κοόρτης [20]. Η συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη. Μια άλλη μετανάλυση έδειξε ότι σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, οι συνολικοί συνδυασμένοι σχετικοί κίνδυνοι για την ανάπτυξη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου ήταν 1,17 για τους καπνιστές και 1,10 για τους πρώην καπνιστές [21]. Ο κίνδυνος αυξήθηκε κατά 10,2% για κάθε επιπλέον 10 τσιγάρα που καπνίζονταν την ημέρα ή κατά 6,1% για κάθε επιπλέον 10 πακέτα ετησίως [21].

Από την άλλη, η παχυσαρκία είναι ένας πολύ γνωστός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, αλλά θεωρείται ασθενής παράγοντας κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο [22]. Στη μελέτη Tromso που περιελάμβανε 6170 άτομα ηλικίας 25-84 ετών, η κοιλιακή παχυσαρκία ήταν το μόνο συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου που σχετίστηκε με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο [23]. Σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε επίσης ότι η παχυσαρκία αυξάνει κατά 2,74 φορές τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [24]. Η παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσει θρόμβωση λόγω της δραστηριότητας των λιποκυτταροκινών, όπως η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη, αυξάνοντας τη δραστηριότητα της πήξης και τη φλεγμονή και μειώνοντας τον ινωδολυτικό καταρράκτη [25].

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο παράγοντας V είναι μια προπηκτική πρωτεΐνη που επιταχύνει τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη και αδρανοποιείται από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Ο παράγοντας V Leiden (FVL) είναι μια μετάλλαξη κέρδους-λειτουργίας που

προκαλεί αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, η οποία καθορίζει την υπερπηκτική κατάσταση και αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [25]. Ο FVL είναι η πιο διαδεδομένη κληρονομική θρομβοφιλία στο γενικό πληθυσμό, αλλά σπάνια συναντάται σε μη Καυκάσιους πληθυσμούς. Η μετάλλαξη μπορεί να κληρονομηθεί στην ετεροζυγωτία, με εκτιμώμενο επιπολασμό 4,7% μεταξύ των Ευρωπαίων ή εκείνων με ευρωπαϊκή καταγωγή [25]. Η μετάλλαξη FVL σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Η ισχύς αυτού του παράγοντα κινδύνου είναι διαφορετική ανάλογα με το ότι κληρονομείται σε ομόζυγη ή ετερόζυγη μορφή. Ο κίνδυνος ενός πρώτου επεισοδίου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε μια ετερόζυγο FVL είναι περίπου 3 φορές υψηλότερος από ό,τι σε ασθενείς χωρίς [26], ενώ ο κίνδυνος ανάπτυξης μιας πρώτης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε έναν ομόζυγο φορέα FVL είναι περίπου 11 φορές υψηλότερος [27].

Η γονιδιακή μετάλλαξη της προθρομβίνης G20210A (PGM) εκτιμάται ότι είναι η δεύτερη πιο συχνά κληρονομούμενη θρομβοφιλία μετά τον FVL. Η μετάλλαξη G20210A στο γονίδιο της προθρομβίνης είναι μια υποκατάσταση της γουανίνης σε αδερίνη στη θέση 20.210 στην 3-αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου του παράγοντα πήξης II [28]. Αυτή η μετάλλαξη κέρδους-λειτουργίας έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερο επίπεδο προθρομβίνης, και έτσι επίσης, το επίπεδο θρομβίνης μπορεί να αυξηθεί, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [29]. Ο επιπολασμός της PGM είναι 2,0% στο γενικό πληθυσμό [30] και κυμαίνεται μεταξύ 3-22% σε ασθενείς με θρόμβωση της πυλαίας φλέβας [31]. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ενός πρώτου επεισοδίου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε φορείς PGM αυξάνεται σχεδόν κατά 3 φορές, ενώ ο κίνδυνος ανάπτυξης θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας εκτιμάται ότι είναι 4 φορές υψηλότερος από ό,τι σε μη φορείς [27].

Ο αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1) είναι μια πρωτεάση σερίνης που παίζει βασικό ρόλο στο ινωδολυτικό σύστημα αναστέλλοντας τους ινωδολυτικούς ενεργοποιητές tPA και uPa. Μέσω αυτού του μηχανισμού, ο PAI-1 θέτει σε κίνδυνο τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, η οποία διαλύει τους θρόμβους αίματος από ινώδες [25]. Ο ομόζυγος γονότυπος 4G/4G του PAI-1 σχετίζεται με υψηλότερο επίπεδο PAI-1 που μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την κάθαρση του ινώδους με μια παθολογική εναπόθεση ινώδους και αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [32]. Σε μια μελέτη των Folsom et al., ο επιπολασμός αυτής της μετάλλαξης, στην ομόζυγη μορφή της, εκτιμάται ότι είναι 7,2% σε ασθενείς που παρουσιάζουν επεισόδιο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και 3,4% σε υγιείς μάρτυρες [33].

Επιπρόσθετα, τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αποτελούν καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση, τόσο αρτηριακή όσο και φλεβική, με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της τελευταίας. Εκατομμύρια γυναίκες σε όλο τον κόσμο εκτιμάται ότι βρίσκονται υπό αυτήν τη θεραπεία και αυτή η θεραπεία γενικά προηγείται από αξιολόγηση του θρομβωτικού κινδύνου του ασθενούς [34]. Η ορμονική θεραπεία συνήθως αποτελείται από μια συσχέτιση οιστρογόνων και προγεστερόνης. Η χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών ενέχει 3,5 αυξημένο κίνδυνο για ένα πρώτο επεισόδιο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, αν και ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί με υψηλότερες δόσεις οιστρογόνων (>30 mcg αιθινυλοιστραδιόλης) και μη -προγεστερόνη λεβονοργεστρέλη [35]. Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης σχετίζεται με ηπιότερο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου (αναλογία πιθανοτήτων [OR]= 2,35) και αυτός ο κίνδυνος είναι ακόμη χαμηλότερος όταν οι ασθενείς βρίσκονται σε μη από του στόματος θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε από του στόματος πρόσληψη έναντι μη από του στόματος είναι 1,8 φορές υψηλότερος (OR=1,8) [36]. Όπως αναφέρθηκε, η ορμονική θεραπεία συνδέεται με τον θρομβωτικό κίνδυνο κυρίως με τη δόση των οιστρογόνων και την από του στόματος χορήγηση, αν και οι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί [25]. Αυτό το είδος θεραπείας αυξάνει την παραγωγή θρομβίνης, με αύξηση του επιπέδου του δ-διμερούς και της παραγωγής θρομβίνης [37]. Επιπλέον, η ορμονοθεραπεία παίζει επίσης ρόλο στη ρύθμιση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Μερικές αναφορές υποδηλώνουν έναν δοσοεξαρτώμενο ρόλο των οιστρογόνων στην έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας, οι οποίες βλάπτουν το κολλαγόνο και την ελαστίνη του έσω χιτώνα, καθορίζοντας τη φλεβική στάση, αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και έτσι διευκολύνοντας τη φλεβική θρόμβωση [25].

Παράλληλα, ο καρκίνος αντιπροσωπεύει έναν ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη θρόμβωσης που σχετίζεται με τον καρκίνο (CAT), με εκτιμώμενο αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου 4 έως 6,5 φορές υψηλότερο από ό,τι σε άτομα χωρίς καρκίνο [38]. Ο επιπολασμός της CAT αυξάνεται λόγω της μεγαλύτερης επιβίωσης των ασθενών. σε μια ευρύτερη επιτήρηση του καρκίνου, η οποία αυξάνει την έγκαιρη και σημαντική ανίχνευση της σιωπηλής θρόμβωσης· και στην κύρια χρήση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων. Πράγματι, η CAT αντιπροσωπεύει σχεδόν το 20% της συνολικής επίπτωσης της ολικής φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [39]. Ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου είναι υψηλότερος τους πρώτους 3 μήνες μετά τη διάγνωση του καρκίνου (OR=53,5), πιθανότατα σχετίζεται με

θεραπείες καρκίνου (χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία) [40]. Η συσχέτιση μεταξύ καρκίνου και φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου βασίζεται σε πολύπλοκους μηχανισμούς που οδηγούν σε μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, που καθορίζεται από τη μαζική απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτοκινών, από την έκφραση αιμοστατικών πρωτεϊνών στα καρκινικά κύτταρα και από την ενεργοποίηση του συστήματος πήξης [41].

Επιπλέον, τα πρώτα περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου που σχετίζονται με αεροπορικά ταξίδια αναφέρθηκαν το 1954. Έκτοτε, έχουν περιγραφεί και άλλες περιπτώσεις, επίσης σχετικά με την άτυπη θρόμβωση [42]. Ο συνολικός κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μπορεί να είναι τόσο υψηλός έως και 1,2%, αλλά είναι περίπου 0,05% μετρώντας μόνο τις συμπτωματικές εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις [43]. Ωστόσο, η συσχέτιση φαίνεται να είναι ισχυρότερη με την αύξηση της διάρκειας του ταξιδιού. Το πρόγραμμα Έρευνας του ΠΟΥ για τους παγκόσμιους κινδύνους του ταξιδιού (WRIGHT) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο απόλυτος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου ανά πτήση άνω των 4 ωρών, σε μια ομάδα υγιών ατόμων, ήταν 1 στους 6000 [44]. Σε μια μελέτη περίπτωσης ελέγχου με 210 ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο και 210 υγιείς μάρτυρες, ο σχετικός κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου ήταν υψηλότερος (3 φορές) όταν ελήφθησαν υπόψη μόνο πτήσεις μεγάλων αποστάσεων [45]. Ο αυξημένος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου φαίνεται να συνδέεται με δύο διαφορετικούς παράγοντες, όπως η ακινητοποίηση και η υποβαρική υποξία. Η ακινητοποίηση και το περιορισμένο κάθισμα κατά τη διάρκεια πτήσεων μεγάλων αποστάσεων ενέχουν σημαντικό κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου λόγω της συμπίεσης των ιγνυακών φλεβών [9], με στάση αίματος και ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης. Από την άλλη πλευρά, η υποβαρική υποξία είναι υπεύθυνη για την αναστολή του ινωδολυτικού συστήματος και τη δημιουργία θρομβίνης, όπως φαίνεται από τα αυξημένα επίπεδα του δ-διμερούς και τα μειωμένα επίπεδα του PAI-1 στους ταξιδιώτες [25].

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) είναι μια ασθένεια που προκαλείται από το ανοσοποιητικό σύστημα που χαρακτηρίζεται από θρομβωτικά ή/και μαιευτικά συμβάντα. Το θρομβωτικό APS χαρακτηρίζεται από φλεβική, αρτηριακή ή μικροκυκλοφορική θρόμβωση. Αυτή η ασθένεια προκαλείται από αντισώματα που στρέφονται κατά των ανιονικών φωσφολιπιδίων της μεμβράνης (κυρίως αντικαρδιολιπίνης και αντιφωσφατιδυλοσερίνης αντισώματα) ή των σχετικών πρωτεϊνών του πλάσματος, κυρίως της βήτα-2 γλυκοπρωτεΐνης I (β2GPI) [25]. Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος σε ασθενείς με APS εμφανίζεται συνήθως ως

εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων, αλλά η φλεβική θρόμβωση σε ασυνήθιστες θέσεις, όπως οι ηπατικές φλέβες ή η εγκεφαλική φλεβική κυκλοφορία, είναι επίσης συχνή, ενώ η αρτηριακή θρόμβωση γενικά επηρεάζει την εγκεφαλική αρτηριακή κυκλοφορία [46]. Σε ορισμένους ασθενείς με κλινικά χαρακτηριστικά APS, η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος μπορεί να εμφανιστεί απουσία της θετικότητας των κλασικών αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων [46].

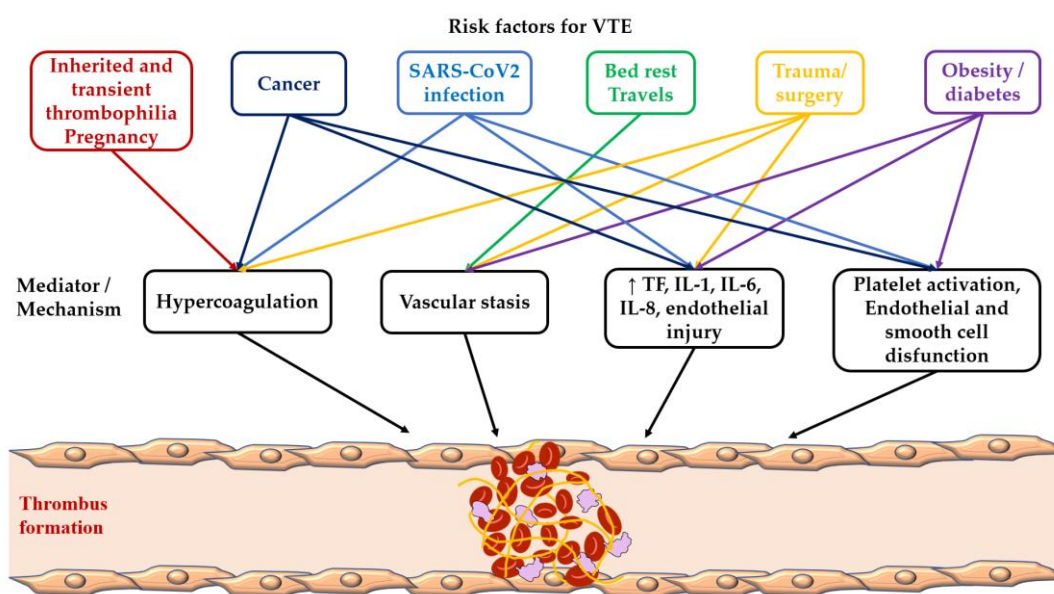
Ένας αναδυόμενος παράγοντας κινδύνου για την υποτροπή της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου αντιπροσωπεύεται από την υπολειπόμενη φλεβική θρόμβωση (RVT). Σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση, η RVT που βρέθηκε εντός τριών μηνών μετά το οξύ επεισόδιο θρομβοεμβολής φάνηκε να σχετίζεται θετικά με σημαντικό κίνδυνο υποτροπής (OR=2,02) [47]. Μια άλλη μελέτη κοόρτης [48], η οποία περιελάμβανε 55 ασθενείς με ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου τους τελευταίους 33 μήνες, χρησιμοποίησε υπερηχογραφική εξέταση για να μελετήσει την ηχογένεια της υπολειπόμενης θρόμβωσης ως δείκτη υποτροπής. Επιβεβαιώθηκε ότι το υπερηχογράφημα επέτρεψε την πρόβλεψη υποτροπής στο 75% των περιπτώσεων [48].

Επιπρόσθετα, η νόσος SARS-CoV-2 (COVID-19) έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [49]. Μια πληθυσμιακή μελέτη που περιελάμβανε 18.818 εξωτερικούς ασθενείς έδειξε ότι ο κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μειώθηκε από 21,42 σε 5,95 στους πλήρως εμβολιασμένους συμμετέχοντες που στη συνέχεια μολύνθηκαν από SARS-CoV-2 [50]. Μια μελέτη που διεξήχθη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών έδειξε σχεδόν 3πλάσια αύξηση του κινδύνου πνευμονικής εμβολής σε μη εμβολιασμένους ασθενείς [51].

Ακόμη, τα κατάγματα είναι ένας ισχυρός παράγοντας πρόκλησης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Σε μια μελέτη 480 ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων τις 90 ημέρες πριν από τη νοσηλεία για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο ήταν 11,8%, σε σύγκριση με τη συχνότητα εμφάνισης κατά την περίοδο ελέγχου που ήταν 3,6%, με προσαρμοσμένο ποσοστό επίπτωσης 2,81 [52]. Είναι ενδιαφέρον ότι μια αναδρομική μελέτη ανέφερε ότι σε ασθενείς με κατάγματα ισχύει το 38,89% όλων των προεγχειρητικών εν τω βάθει φλεβικών θρομβώσεων ήταν στο μη τραυματισμένο σημείο, υποδηλώνοντας ότι όχι το ίδιο το τοπικό κάταγμα, αλλά μια κατάσταση υπερπηκτικότητας μετά τον τραυματισμό μπορεί να είναι ο κύριος παράγοντας που συμβάλλει σε αυτό το φαινόμενο [53].

Η εγκυμοσύνη θεωρείται επίσης παράγοντας κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Ένα ολλανδικό μητρώο που περιελάμβανε 1.919.918 γυναίκες έδειξε ποσοστό επίπτωσης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου 2,3 ανά 10.000 άτομα-έτη [54]. Μια μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 93 εκατομμύρια εγκύες και γυναίκες μετά τον τοκετό έδειξε επίπτωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου 1,2 ανά 1000 τοκετούς [55].

Μια πρόσφατη κορεατική μελέτη έδειξε επίπτωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σχετιζόμενης με την εγκυμοσύνη 2,62/10.000 τοκετούς, με τον κίνδυνο να αυξάνεται από 1,80 για γυναίκες ηλικίας 20 ετών σε 5,46 για γυναίκες στα 40 τους [56]. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής φαίνεται να έχουν διπλάσιο έως τριπλάσιο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε σύγκριση με την αυθόρμητη εγκυμοσύνη [57].



Εικόνα 1. Παράγοντες κινδύνου και μεσολαβητές της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [25]

1.1.4 Παθογένεση

Η Τριάδα του Virchow, που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1856, εμπλέκει τρεις παράγοντες που συμβάλλουν στο σχηματισμό θρόμβωσης: φλεβική στάση, αγγειακό τραυματισμό και υπερπηκτικότητα. Η φλεβική στάση είναι ο πιο επακόλουθος από τους τρεις παράγοντες, αλλά η στάση από μόνη της φαίνεται να είναι ανεπαρκής για να προκαλέσει σχηματισμό θρόμβου.

Ωστόσο, η ταυτόχρονη παρουσία φλεβικής στάσης και αγγειακής βλάβης ή υπερπηκτικότητας αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβου [58].

Η φλεβική θρόμβωση τείνει να εμφανίζεται σε περιοχές με μειωμένη ή μηχανικά αλλοιωμένη ροή αίματος όπως οι θύλακες δίπλα στις βαλβίδες στις βαθιές φλέβες του ποδιού. Ενώ οι βαλβίδες βοηθούν στην προώθηση της ροής του αίματος μέσω της φλεβικής κυκλοφορίας, είναι επίσης πιθανές θέσεις για φλεβική στάση και υποξία. Πολλαπλές μεταθανάτιες μελέτες έχουν δείξει την τάση να σχηματίζονται φλεβικοί θρόμβοι στους κόλπους δίπλα στις φλεβικές βαλβίδες. Καθώς η ροή του αίματος επιβραδύνεται, η τάση του οξυγόνου μειώνεται με μια συμπτωματική αύξηση του αιματοκρίτη. Το υπερπηκτικό μικροπεριβάλλον που προκύπτει μπορεί να μειώσει τη ρύθμιση ορισμένων αντιθρομβωτικών πρωτεϊνών που εκφράζονται κατά προτίμηση σε φλεβικές βαλβίδες, συμπεριλαμβανομένης της θρομβομοντουλίνης και του υποδοχέα ενδοθηλιακής πρωτεΐνης C [8]. Εκτός από τη μείωση των σημαντικών αντιπηκτικών πρωτεϊνών, η υποξία οδηγεί την έκφραση ορισμένων προπηκτικών. Μεταξύ αυτών είναι η P-σελεκτίνη, ένα μόριο προσκόλλησης που προσελκύει ανοσολογικά κύτταρα που περιέχουν παράγοντα ιστού στο ενδοθήλιο. Παραμένει συζήτηση σχετικά με την ακριβή θέση του ιστικού παράγοντα σε αυτή τη διαδικασία, είτε εκφράζεται στο ενδοθήλιο είτε από κύτταρα εντός του εξωαγγειακού ιστού, αλλά υπάρχει γενική συμφωνία ότι ο ιστικός παράγοντας χρησιμεύει ως η κύρια ρίζα για το σχηματισμό θρόμβου. Ο σχηματισμός θρόμβου φαίνεται να απαιτεί τόσο παράγοντα ιστού όσο και P-σελεκτίνη [59] [60].

Ένας φλεβικός θρόμβος έχει ουσιαστικά δύο συστατικά, έναν εσωτερικό λευκό θρόμβο πλούσιο σε αιμοπετάλια που σχηματίζει τις λεγόμενες γραμμές του Zahn που περιβάλλεται από έναν εξωτερικό θρόμβο ινώδους πυκνού ερυθρών αιμοσφαιρίων. Το ινώδες και το εξωκυτταρικό DNA που συμπλέκονται με πρωτεΐνες ιστόνης σχηματίζουν το εξωτερικό ικρίωμα, το οποίο μπορεί να είναι σημαντικό για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας του θρόμβου στον ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου και στη θρομβόλυση. Καθώς αυξάνεται η αναλογία των προπηκτικών προς τα αντιπηκτικά, αυξάνεται και ο κίνδυνος σχηματισμού θρόμβου. Η αναλογία των πρωτεϊνών καθορίζεται εν μέρει από την αναλογία της επιφάνειας των ενδοθηλιακών κυττάρων προς τον όγκο του αίματος. Μια μειωμένη αναλογία κυτταρικής επιφάνειας προς όγκο αίματος (δηλαδή μεγάλα αγγεία) ευνοεί τα προπηκτικά. Ο παράγοντας VIII, ο παράγοντας von Willebrand, ο παράγοντας VII και η προθρομβίνη φαίνεται να έχουν ιδιαίτερη επιρροή στην ανατροπή της κλίμακας προς την πήξη. Εκτός από την προαγωγή της παραγωγής θρομβίνης, η προθρομβίνη αναστέλλει τις αντιπηκτικές ιδιότητες της

ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C, μειώνοντας έτσι μια φυσική αντιπηκτική οδό. Υπάρχουν τρεις τέτοιες οδοί: η αντιπηκτική οδός της πρωτεΐνης C (πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S, θρομβομοντουλίνη και ίσως υποδοχέας ενδοθηλιακής πρωτεΐνης C), η οδός ηπαρίνης-αντιθρομβίνης και η οδός αναστολέα ιστικού παράγοντα. Τα ελαττώματα σε αυτές τις οδούς συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβου. Στους ανθρώπους, είναι λιγότερα γνωστά σχετικά με το ρόλο της οδού αναστολέα ιστικού παράγοντα. Υπάρχει επίσης ένας αριθμός οικογενών παραλλαγών που προδιαθέτουν στο σχηματισμό θρόμβου αυξάνοντας τα επίπεδα του παράγοντα VII, VIII, IX, του παράγοντα von Willebrand και της προθρομβίνης [60] [8].

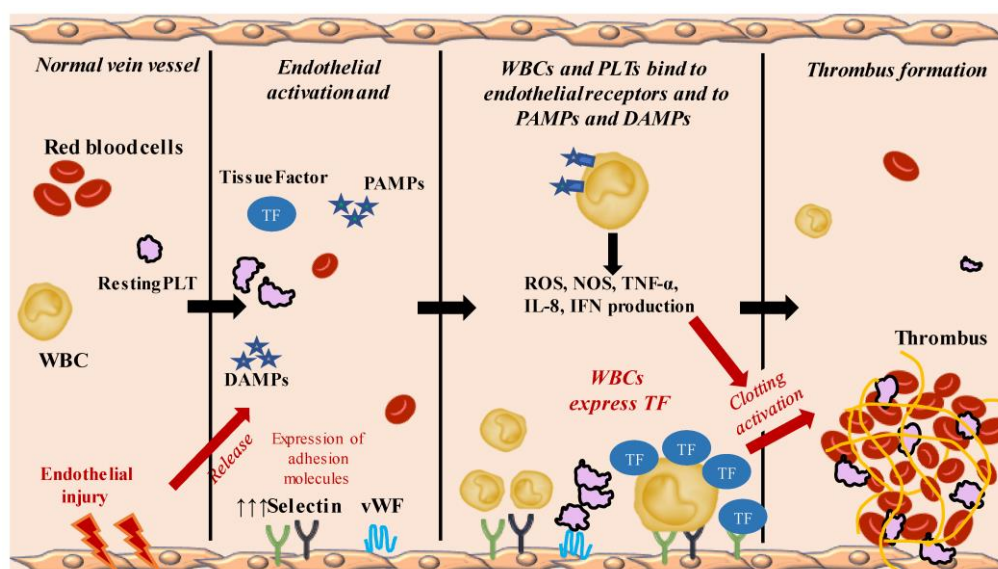
Συνολικά, η παθογένεση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου είναι πολύπλοκη και περιλαμβάνει διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών βλαβών, των μακροφάγων, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων [25]. Το πρώτο συμβάν στην ανάπτυξη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σχετίζεται με τραυματισμό του φλεβικού ενδοθηλίου λόγω τοπικής/συστηματικής φλεγμονής και υποξαιμίας του αίματος. Πράγματι, ένα αβλαβές και άθικτο αγγείο φλέβας εκφράζει θρομβομονδουλίνη, υποδοχέα ενδοθηλιακής πρωτεΐνης C, αναστολέα οδού ιστικού παράγοντα και πρωτεογλυκάνες που μοιάζουν με ηπαρίνη που εξηγούν μια αντιπηκτική δράση και εκτονουκλεοτιδάση CD39/NTPDase1, νιτρική οξειδωση προστακυκλίνη που συμβάλλει στην ενδοθηλιακή λειτουργία και την αγγειοδιαστολή και την αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων [61]. Ωστόσο, ένας τραυματισμός του ενδοθηλίου οδηγεί σε μείωση των προαναφερθειςών αντιπηκτικών οδών και σε ανοδική ρύθμιση των προθρομβωτικών πρωτεϊνών, όπως ο ιστικός παράγοντας, και των μορίων προσκόλλησης, όπως η P-σελεκτίνη, E-σελεκτίνη και ο παράγοντας von Willebrand που παγιδεύει λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια. Η έκφραση προθρομβωτικών μορίων, όπως η P- και E-σελεκτίνη και ο παράγοντας von Willebrand, φαίνεται να αυξάνεται λόγω της χαμηλής ροής αίματος [61].

Στη συνέχεια, τα αιμοπετάλια και τα λευκά αιμοσφαίρια δεσμεύουν τον παράγοντα von Willebrand και την P- και E-σελεκτίνη, και τα λευκά αιμοσφαίρια αρχίζουν να εκφράζουν ιστικό παράγοντα, προκαλώντας ενεργοποίηση καταρράκτη πήξης. Επιπλέον, μεταξύ των λευκών αιμοσφαιρίων, τα πολυμορφοπυρηνικά ουδετερόφιλα απελευθερώνουν εξωκυτταρικές παγίδες ουδετερόφιλων. Αυτά αποτελούνται από εξωκυτταρικό δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA), ιστόνες και αντιμικροβιακές πρωτεΐνες ουδετερόφιλων και μπορεί να συμβάλλουν ως ικρίωμα στο σχηματισμό θρόμβων, προκαλώντας προσκόλληση και ενεργοποίηση

αιμοπεταλίων και διατηρώντας τη σταθερότητα του θρόμβου όπως ο παράγοντας ινώδους και von Willebrand [62].

Διάφοροι παράγοντες ρυθμίζουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, όπως ο τραυματισμός και η φλεγμονή. Πράγματι, τα αιμοπετάλια εκφράζουν ενδοκυτταρικούς και μεμβρανικούς toll υποδοχείς που δεσμεύουν μοριακά σχέδια που σχετίζονται με βλάβη και μοριακά σχέδια που σχετίζονται με παθογόνο, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Τα μοριακά σχέδια που σχετίζονται με βλάβη και τα μοριακά σχέδια που σχετίζονται με παθογόνο αναγνωρίζονται επίσης από τα toll υποδοχείς που εκφράζονται από διάφορα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Μετά τη δέσμευση των μοριακών σχεδίων που σχετίζονται με βλάβη και των μοριακών σχεδίων που σχετίζονται με παθογόνο, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού παράγουν αντιδραστικό οξυγόνο και είδη αζώτου και παράγουν κυτοκίνες, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α , η ιντερλευκίνη 8 και η ιντερφερόνη [63] [64].

Επομένως, η δέσμευση των αιμοπεταλίων με τον παράγοντα von Willebrand και των λευκών αιμοσφαιρίων με την P-σελεκτίνη και την E-σελεκτίνη οδηγεί, αφενός, σε ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων και, αφετέρου, στην απελευθέρωση ιστικού παράγοντα. Συγκεκριμένα, η αυξημένη παραγωγή ιστικού παράγοντα οδηγεί στην ενεργοποίηση της εξωτερικής οδού της πήξης, με τελικό σχηματισμό ινώδους και παγίδευση ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό θρόμβου πλούσιου σε ερυθρά αιμοσφαίρια [61].



Εικόνα 2. Παθογένεση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [25]

1.1.5 Διάγνωση

Η διάγνωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου βασίζεται σε συνδυασμό κλινικής αξιολόγησης, απεικονιστικών και εργαστηριακών εξετάσεων. Η κλινική εικόνα ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο και τη θέση του θρόμβου. Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση συχνά εκδηλώνεται με οίδημα, πόνο και ερυθρότητα του προσβεβλημένου άκρου, ενώ η πνευμονική εμβολή μπορεί να προκαλέσει πόνο στο στήθος, δύσπνοια και, σε σοβαρές περιπτώσεις, αιφνίδιο θάνατο [9].

Η κλινική παρουσίαση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου είναι συχνά μη ειδική, καθιστώντας αναγκαία τη χρήση επικυρωμένων εργαλείων για την εκτίμηση πιθανοτήτων πριν από τη δοκιμή. Για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η Βαθμολογία Wells για Εν Τω Βάθει Φλεβική Θρόμβωση κατηγοριοποιεί τους ασθενείς σε ομάδες χαμηλής, μέσης ή υψηλής πιθανότητας με βάση συμπτώματα όπως οίδημα στα πόδια, εντοπισμένη ευαισθησία και παράγοντες κινδύνου όπως πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή κακοήθεια. Ομοίως, για ύποπτη πνευμονική εμβολή, η Βαθμολογία Wells για Πνευμονική Εμβολή και η Αναθεωρημένη Βαθμολογία της Γενεύης καθοδηγούν την κλινική υποψία ενσωματώνοντας συμπτώματα (π.χ. δύσπνοια, πλευριτικός πόνος στο στήθος) και κλινικά ευρήματα (π.χ. ταχυκαρδία, σημεία εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης). Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου μπορεί να προχωρήσουν απευθείας σε εργαστηριακές εξετάσεις, ενώ οι ασθενείς υψηλού κινδύνου συχνά απαιτούν άμεση απεικόνιση [65] [66].

Η εργαστηριακή αξιολόγηση περιλαμβάνει συνήθως δοκιμή δ-διμερούς, η οποία μετρά τα προϊόντα αποικοδόμησης ινώδους στην κυκλοφορία του αίματος. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα δ-διμερούς αποκλείει αποτελεσματικά την φλεβική θρομβοεμβολική νόσου σε ασθενείς με χαμηλή πιθανότητα πριν από τη δοκιμή λόγω της υψηλής ευαισθησίας (95-98%) αλλά περιορισμένης ειδικότητάς του. Αυξημένα επίπεδα δ-διμερούς μπορεί να προκύψουν από άλλες καταστάσεις, όπως φλεγμονή, μόλυνση ή κακοήθεια, που απαιτούν περαιτέρω απεικόνιση σε ασθενείς μέτριου έως υψηλού κινδύνου [8].

Οι απεικονιστικές εξετάσεις είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της διάγνωσης της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, με διαφορετικές μεθόδους προσαρμοσμένες στην ύποπτη θέση της θρόμβωσης. Το duplex υπερηχογράφημα είναι η πρώτη γραμμής απεικονιστική μέθοδος για ύποπτη εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Συνδυάζει απεικόνιση B-mode για άμεση απεικόνιση

θρόμβου με εκτίμηση Doppler της φλεβικής ροής. Το υπερηχογράφημα triplex, το οποίο αναγνωρίζει τις μη συμπίεσιμες φλέβες, είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο για τις εγγύς εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις, αλλά η ευαισθησία του μειώνεται για τις περιφερικές εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις. Για υποψία πνευμονικής εμβολής, η αξονική πνευμονική αγγειογραφία είναι το χρυσό πρότυπο διαγνωστικό εργαλείο. Αυτό το τεστ περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού για την οπτικοποίηση των ελαττωμάτων πλήρωσης της πνευμονικής αρτηρίας, ενδεικτικά της εμβολής. Η αξονική πνευμονική αγγειογραφία έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα και μπορεί ταυτόχρονα να αξιολογήσει εναλλακτικές διαγνώσεις, όπως πνευμονία ή υπεζωκοτική συλλογή. Επίσης, το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης πνευμόνων προορίζεται για ασθενείς με αντενδείξεις για αξονική πνευμονική αγγειογραφία με σκιαγραφικό, όπως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή αλλεργία σκιαγραφικού. Μια αναντιστοιχία μεταξύ των προτύπων αερισμού και αιμάτωσης υποδηλώνει πνευμονική εμβολή. Επιπλέον, η αξονική φλεβογραφία είναι το χρυσό πρότυπο για την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση κάτω άκρων, αλλά περιορίζεται από διάφορους παράγοντες όπως η διαθεσιμότητα, η δυσφορία του ασθενούς, η εξάρτηση από τον χρήστη, η ανεπαρκής οπτικοποίηση και οι συγκεκριμένες μεταβλητές του ασθενούς, όπως η αλλεργία σκιαγραφικού και η νεφρική ανεπάρκεια. Τέλος, η μαγνητική τομογραφία σπάνια χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου λόγω κόστους και περιορισμένης διαθεσιμότητας [9] [65] [8].



Εικόνα 3. Αξονική φλεβογραφία [8]

1.1.6 Θεραπεία

Η διαχείριση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στοχεύει στην πρόληψη της επέκτασης του θρόμβου, της υποτροπής, των μεταθρομβωτικών επιπλοκών και του θανάτου. Αυτό περιλαμβάνει οξεία αντιπηκτική θεραπεία, εξέταση θρομβόλυσης ή θρομβεκτομής σε επιλεγμένες περιπτώσεις και μακροπρόθεσμες στρατηγικές, συμπεριλαμβανομένης της δευτερογενούς πρόληψης και τροποποιήσεων του τρόπου ζωής [8].

Η αρχική θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου επικεντρώνεται στην ταχεία αντιπηκτική αγωγή για τη μείωση του κινδύνου εξέλιξης του θρόμβου και εμβολισμού. Κατά τη στιγμή της διάγνωσης, οι ασθενείς θα πρέπει να διαστρωματώνονται με βάση τη σοβαρότητα της νόσου, την αιμοδυναμική σταθερότητα και τους παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία. Για αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή μη μαζική πνευμονική εμβολή, η αντιπηκτική θεραπεία είναι η κύρια θεραπεία. Αντίθετα, οι αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, όπως εκείνοι με μαζική πνευμονική εμβολή που προκαλεί σημαντική υπόταση ή σοκ, μπορεί να χρειαστούν προηγμένες παρεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της συστηματικής θρομβόλυσης ή της μηχανικής θρομβεκτομής [67].

Η αντιπηκτική αγωγή είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Η θεραπεία συνήθως ξεκινά με μια θεραπεία οξείας φάσης που ακολουθείται από μια φάση συντήρησης για δευτερογενή πρόληψη. Η επιλογή ενός αντιπηκτικού εξαρτάται από την κλινική εικόνα, τις συννοσηρότητες, τις προτιμήσεις των ασθενών και τη διαθεσιμότητα παραγόντων [68].

Κατά την οξεία φάση, η αντιπηκτική αγωγή ξεκινά αμέσως μετά από υποψία ή επιβεβαίωση φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Οι κοινές επιλογές περιλαμβάνουν [9]:

- **Παρεντερικά αντιπηκτικά:** Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη ή η φονταπαρινόξη χρησιμοποιούνται ευρέως ως αρχικές θεραπείες. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους συχνά προτιμάται για την προβλέψιμη φαρμακοκινητική της, την υποδόρια χορήγηση και τον χαμηλότερο κίνδυνο θρομβοπενίας που προκαλείται από την ηπαρίνη. Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη συνήθως προορίζεται για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή για αυτούς που απαιτούν ταχεία αναστροφή σε περίπτωση αιμορραγίας ή επεμβατικών διαδικασιών.

- Άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά: Τα τελευταία χρόνια, τα άμεσα δρώντα από του στόματος αντιπηκτικά όπως η ριβαροξαβάνη και η απιξαμπάνη έχουν αποκτήσει ευρεία χρήση για την ευκολία, τη σταθερή δοσολογία και την έλλειψη απαίτησης για τακτική παρακολούθηση. Είναι ιδιαίτερα κατάλληλα για σταθερούς ασθενείς που δεν χρειάζονται αρχική παρεντερική θεραπεία.

Μετά την οξεία φάση, η αντιπηκτική αγωγή συνεχίζεται για να αποφευχθεί η υποτροπή. Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από το εάν η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος προκλήθηκε, δεν προκλήθηκε ή συσχετίστηκε με υποκείμενη κακοήθεια. Για την προκαλούμενη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, η αντιπηκτική αγωγή συνήθως συνεχίζεται για τρεις μήνες. Πέραν αυτής της περιόδου, η θεραπεία γενικά διακόπτεται εκτός εάν επιμένουν οι συνεχιζόμενοι παράγοντες κινδύνου. Για τη μη προκαλούμενη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο παρατεταμένης αντιπηκτικής αγωγής για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής και χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Από την άλλη, σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο, η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους ήταν ιστορικά η προτιμώμενη θεραπεία λόγω μειωμένου κινδύνου γαστρεντερικής αιμορραγίας. Ωστόσο, τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο με συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα [69].

Η συστηματική θρομβόλυση περιλαμβάνει τη χορήγηση ινωδολυτικών παραγόντων για την ταχεία διάλυση των θρόμβων. Προορίζεται για περιπτώσεις απειλητικές για τη ζωή, όπως η μαζική πνευμονική εμβολή με αιμοδυναμική αστάθεια. Ενώ η θρομβόλυση μειώνει τη θνησιμότητα, σχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, ιδιαίτερα ενδοκρανιακής αιμορραγίας. Η θρομβόλυση κατευθυνόμενη από καθετήρα, η οποία χορηγεί θρομβολυτικούς παράγοντες απευθείας στον θρόμβο μέσω καθετήρα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς με υψηλό φορτίο θρόμβου αλλά χαμηλότερο κίνδυνο συστηματικής αιμορραγίας [70].

Η μηχανική θρομβεκτομή είναι μια ελάχιστα επεμβατική διαδικασία που αφαιρεί φυσικά τους θρόμβους από το προσβεβλημένο αγγείο χρησιμοποιώντας καθεήρες ή εξειδικευμένες συσκευές. Λαμβάνεται υπόψη σε περιπτώσεις όπου η θρομβόλυση αντενδείκνυται ή έχει αποτύχει, ιδιαίτερα σε μαζική πνευμονική εμβολή ή εκτεταμένη εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση με απειλητική για τα άκρα ισχαιμία [68].

Φίλτρα κατώτερης κοίλης φλέβας μπορεί να τοποθετηθούν σε ασθενείς με αντενδείξεις για αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που αναπτύσσουν υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολική

νόσο παρά την επαρκή θεραπεία. Αυτές οι συσκευές εμποδίζουν τον εμβολισμό των θρόμβων στην πνευμονική κυκλοφορία. Ωστόσο, σχετίζονται με μακροπρόθεσμους κινδύνους, συμπεριλαμβανομένης της μετανάστευσης του φίλτρου, του κατάγματος και του αυξημένου κινδύνου υποτροπιάζουσας εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Τα φίλτρα πρέπει να αφαιρούνται μόλις υποχωρήσει η αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή [70].

Η μακροχρόνια διαχείριση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου εστιάζει στην πρόληψη της υποτροπής και στην αντιμετώπιση των επιπλοκών. Η απόφαση σχετικά με τη διάρκεια της αντιπηκτικής θεραπείας εξατομικεύεται με βάση τον κίνδυνο υποτροπής και αιμορραγίας. Εργαλεία όπως η βαθμολογία DASH ή η βαθμολογία HERDOO2 μπορεί να βοηθήσουν στην αξιολόγηση του κινδύνου υποτροπής, ιδιαίτερα για απρόκλητες περιπτώσεις. Η μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή εξετάζεται για ασθενείς με υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ή σημαντική θρομβοφιλία. Το μεταθρομβωτικό σύνδρομο, μια χρόνια επιπλοκή της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, εκδηλώνεται ως πόνος στα πόδια, πρήξιμο και φλεβικά έλκη. Οι στρατηγικές για τον μετριασμό του μεταθρομβωτικού συνδρόμου περιλαμβάνουν την πρόληψη της κινητοποίησης, τη θεραπεία συμπίεσης και την επαρκή αντιπηκτική αγωγή κατά την οξεία φάση. Οι κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης μπορεί να μειώσουν τα συμπτώματα σε ορισμένους ασθενείς, αν και η τακτική χρήση τους για προφύλαξη εξακολουθεί να συζητείται. Επίσης, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με τις τροποποιήσεις του τρόπου ζωής για τη μείωση του κινδύνου υποτροπής και τη βελτίωση της συνολικής αγγειακής υγείας. Οι συστάσεις περιλαμβάνουν τακτική σωματική δραστηριότητα, διαχείριση βάρους, διακοπή του καπνίσματος και αποφυγή παρατεταμένης ακινησίας, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια ταξιδιού ή νοσηλείας [71] [69].

1.2 Ο ρόλος της διατροφής στην καρδιαγγειακή υγεία

1.2.1 Διατροφικοί παράγοντες που συνδέονται με τον κίνδυνο θρόμβωσης

Η θρόμβωση είναι μια πολυπαραγοντική διαδικασία που επηρεάζεται από αιμοστατικούς παράγοντες, δραστηριότητα αιμοπεταλίων, ενδοθηλιακή λειτουργία και φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Η διατροφή παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του κινδύνου θρόμβωσης μέσω αυτών των οδών [5].

Ο τύπος και η ποσότητα των διαιτητικών λιπών που καταναλώνονται είναι σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες του θρομβωτικού κινδύνου. Τα κορεσμένα λίπη, που επικρατούν σε τρόφιμα όπως το κόκκινο κρέας, το βούτυρο και ορισμένα επεξεργασμένα τρόφιμα, έχουν εμπλακεί σε προθρομβωτικές καταστάσεις. Η υψηλή πρόσληψη αυτών των λιπών οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL), η οποία προάγει τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και την ανοδική ρύθμιση των προφλεγμονωδών και προπηκτικών μορίων. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, πρόδρομος της αθηροσκλήρωσης, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης και μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου, ενισχύοντας έτσι τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβων [72].

Αντίθετα, τα τρανς λιπαρά - που βρίσκονται κυρίως σε μερικώς υδρογονωμένα έλαια που χρησιμοποιούνται σε πολλά επεξεργασμένα και fast food - επιδεινώνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης αυξάνοντας την LDL χοληστερόλη ενώ μειώνουν τη χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL). Αυτή η ανισορροπία σχετίζεται με αυξημένους δείκτες φλεγμονής όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, που υποδηλώνει αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης [73]. Τα τρανς λιπαρά εμπλέκονται επίσης στην προαγωγή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και στην αλλαγή της σύνθεσης των προσταγλανδινών, η οποία συμβάλλει περαιτέρω στο θρομβογονικό τους δυναμικό [5] [74].

Σε αντίθεση με τα κορεσμένα και τρανς λιπαρά, τα ακόρεστα λίπη, συμπεριλαμβανομένων των μονοακόρεστων λιπαρών (π.χ. ελαιόλαδο) και των πολυακόρεστων λιπαρών (PUFAs), παρουσιάζουν αντιθρομβωτικές ιδιότητες. Τα PUFA, ειδικά τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα που βρίσκονται στα λιπαρά ψάρια (εικοσαπεντανοϊκό οξύ και εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ), παίζουν βασικό ρόλο στη ρύθμιση της φλεγμονής και στη μείωση του θρομβωτικού κινδύνου. Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μειώνουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων ανταγωνιζόμενοι το αραχιδονικό οξύ για ένζυμα κυκλοοξυγενάσης, με αποτέλεσμα την παραγωγή λιγότερο ισχυρών θρομβοξανών [75]. Μειώνουν επίσης το ιξώδες του αίματος, ενισχύουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου και βελτιώνουν τα λιπιδικά προφίλ, συμβάλλοντας σε μειωμένο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων [76]. Η αυξημένη κατανάλωση τροφών πλούσιων σε ωμέγα-3 ή τα συμπληρώματα έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα ποσοστά φλεβικής θρόμβωσης και καρδιαγγειακών επεισοδίων [77].

Το οξειδωτικό στρες είναι ένας κρίσιμος παράγοντας στην ανάπτυξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ένα βασικό βήμα στην παθογένεση της θρόμβωσης. Τα αντιοξειδωτικά, όπως οι βιταμίνες C και E, τα καροτενοειδή, τα φλαβονοειδή και οι πολυφαινόλες, καταπολεμούν το οξειδωτικό στρες εξουδετερώνοντας τις δραστικές μορφές οξυγόνου και διατηρώντας την υγεία του ενδοθηλίου [78]. Για παράδειγμα, τα φλαβονοειδή που βρίσκονται στο τσάι, τα μούρα και τη μαύρη σοκολάτα αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και ενισχύουν τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου, οδηγώντας σε βελτιωμένη αγγειοδιαστολή και μειωμένο θρομβωτικό κίνδυνο [79].

Η μεσογειακή διατροφή, πλούσια σε αντιοξειδωτικά από φρούτα, λαχανικά, ξηρούς καρπούς και ελαιόλαδο, έχει επιδείξει προστατευτικά αποτελέσματα έναντι θρομβωτικών επεισοδίων. Η τήρηση αυτής της διαίτας σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα φλεγμονωδών και προθρομβωτικών δεικτών λόγω των συνδυασμένων επιδράσεων ακόρεστων λιπών, αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών ενώσεων [80].

Η βιταμίνη K είναι απαραίτητη για τη σύνθεση των παραγόντων πήξης II, VII, IX και X, καθώς και των πρωτεϊνών C και S, που ρυθμίζουν την πήξη. Υπάρχουν δύο κύριες μορφές βιταμίνης K: η βιταμίνη K1 (φυλλοκινόνη) από πράσινα φυλλώδη λαχανικά και η βιταμίνη K2 (μενακινόνη) από τρόφιμα που έχουν υποστεί ζύμωση και ζωικά προϊόντα. Η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης K είναι απαραίτητη για τη διατήρηση ενός ισορροπημένου συστήματος πήξης και την πρόληψη είτε της υπερβολικής πήξης είτε της αιμορραγίας. Ενώ η ανεπάρκεια βιταμίνης K μπορεί να οδηγήσει σε εξασθενημένη πήξη και αιμορραγία, η επαρκής πρόσληψη είναι κρίσιμη για την υποστήριξη των φυσιολογικών διαδικασιών πήξης χωρίς απαραίτητα να αυξάνει τον κίνδυνο θρομβώσεων σε υγιή άτομα [81].

Η υψηλή κατανάλωση επεξεργασμένων υδατανθράκων και σακχάρων σχετίζεται με φλεγμονή, αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, που αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης. Οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε γλυκαιμικό φορτίο προκαλούν γρήγορες αιχμές στη γλυκόζη και την ινσουλίνη στο αίμα, οδηγώντας σε οξειδωτικό στρες, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων [82]. Από την άλλη πλευρά, δίαιτες πλούσιες σε δημητριακά ολικής αλέσεως, φυτικές ίνες και τροφές με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη παρέχουν πιο σταδιακή απελευθέρωση γλυκόζης, ενισχύοντας τη μεταβολική σταθερότητα και μειώνοντας τον κίνδυνο θρομβώσεων [83].

Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, ιδιαίτερα του κόκκινου κρασιού, έχει αποδειχθεί ότι έχει αντιθρομβωτικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, της αύξησης της ινωδολύσης και της ενίσχυσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Αυτά τα οφέλη αποδίδονται σε πολυφαινόλες όπως η ρεσβερατρόλη, οι οποίες εμφανίζουν αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες [84]. Ωστόσο, η υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ αναστρέφει αυτές τις επιδράσεις, προάγοντας το οξειδωτικό στρες, την υπέρταση και τις αρρυθμίες, αυξάνοντας τελικά τον κίνδυνο θρομβώσεων [85].

Μικροθρεπτικά συστατικά όπως το μαγνήσιο, το κάλιο και το νάτριο επηρεάζουν τον κίνδυνο θρόμβωσης μέσω των επιπτώσεών τους στον αγγειακό τόνο, τη λειτουργία του ενδοθηλίου και τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων. Το μαγνήσιο, που βρίσκεται στους ξηρούς καρπούς, τους σπόρους και τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο, συμβάλλοντας στον μειωμένο κίνδυνο θρομβώσεων [86]. Η υψηλή πρόσληψη νατρίου, συνηθισμένη στις δυτικές δίαιτες, αυξάνει την αρτηριακή πίεση και προάγει τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αυξάνοντας τον κίνδυνο θρομβώσεων [87]. Αντίθετα, η πρόσληψη καλίου, κυρίως από φρούτα και λαχανικά, μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση και να βελτιώσει την υγεία των αγγείων, μετριάζοντας τον κίνδυνο θρομβώσεων [88].

1.2.2 Διατροφικά πρότυπα και πρόσληψη θρεπτικών συστατικών που επηρεάζουν την πήξη

Τα διατροφικά πρότυπα, πέρα από τα μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά, ασκούν σημαντική επίδραση στον θρομβωτικό κίνδυνο μέσω των επιπτώσεών τους στη φλεγμονή, τα προφίλ λιπιδίων και τη μεταβολική υγεία [5].

Η μεσογειακή διατροφή, που χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, ξηρών καρπών, δημητριακών ολικής αλέσεως, ελαιόλαδου και ψαριών, έχει συσχετιστεί σταθερά με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένων των θρομβωτικών επεισοδίων [80]. Τα προστατευτικά αποτελέσματα αυτής της δίαιτας προέρχονται από την υψηλή περιεκτικότητά της σε ακόρεστα λίπη, αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδεις ενώσεις. Το ελαιόλαδο, πλούσιο σε μονοακόρεστα λίπη και πολυφαινόλες, μειώνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ενισχύει τη λειτουργία του ενδοθηλίου και μειώνει τους δείκτες συστηματικής φλεγμονής [89]. Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα από τα ψάρια μειώνουν τη δραστηριότητα των

αιμοπεταλίων και τις τάσεις πήξης του αίματος, συμβάλλοντας περαιτέρω στις αντιθρομβωτικές ιδιότητες της δίαιτας [75].

Η δίαιτα DASH δίνει έμφαση στην υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως και γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών ενώ παράλληλα μειώνει την πρόσληψη νατρίου. Αυτό το διατροφικό πρότυπο έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την αρτηριακή πίεση και βελτιώνει την καρδιαγγειακή υγεία, γεγονός που με τη σειρά του μειώνει τον κίνδυνο θρομβώσεων. Αυξάνοντας την πρόσληψη καλίου, ασβεστίου και μαγνησίου, ελαχιστοποιώντας παράλληλα το νάτριο, η δίαιτα DASH υποστηρίζει την υγιή αρτηριακή πίεση και την αγγειακή λειτουργία, μειώνοντας τις θρομβωτικές τάσεις [90].

Η ποιότητα των υδατανθράκων είναι καθοριστικός παράγοντας του θρομβωτικού κινδύνου. Οι δίαιτες πλούσιες σε επεξεργασμένους υδατάνθρακες και σάκχαρα αυξάνουν το γλυκαιμικό φορτίο, οδηγώντας σε εξάρσεις στη γλυκόζη και την ινσουλίνη στο αίμα. Αυτή η μεταβολική διαταραχή προάγει το οξειδωτικό στρες, τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τη φλεγμονή, τα οποία συμβάλλουν στον κίνδυνο θρομβώσεων [82]. Αντίθετα, δίαιτες πλούσιες σε τρόφιμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, συμπεριλαμβανομένων των δημητριακών ολικής αλέσεως, των οσπρίων και των φρούτων και λαχανικών πλούσια σε φυτικές ίνες, σταθεροποιούν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, μειώνουν τη φλεγμονή και βελτιώνουν την υγεία του ενδοθηλίου, μετριάζοντας τον θρομβωτικό κίνδυνο [83].

Η παχυσαρκία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για θρόμβωση λόγω της συσχέτισής της με μια προ-φλεγμονώδη κατάσταση και την αυξημένη παραγωγή προθρομβωτικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του ινωδογόνου και του αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1). Η απώλεια βάρους μέσω διατροφικών παρεμβάσεων και θερμιδικού περιορισμού έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τους φλεγμονώδεις δείκτες, βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου και μειώνει τον θρομβωτικό κίνδυνο. Οι ισορροπημένες δίαιτες που δίνουν έμφαση σε τροφές με θρεπτικά συστατικά και χαμηλότερες θερμίδες, σε συνδυασμό με τακτική σωματική δραστηριότητα, είναι αποτελεσματικές στη μείωση του λίπους και του σχετικού κινδύνου θρομβώσεων [91].

Η υψηλή πρόσληψη νατρίου σχετίζεται με την υπέρταση, έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για θρόμβωση, ενώ η επαρκής πρόσληψη καλίου από φρούτα και λαχανικά έχει προστατευτικά αποτελέσματα για την αγγειακή υγεία. Η μείωση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου ενώ

αυξάνει την πρόσληψη καλίου βελτιώνει τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, μειώνει τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και μειώνει τον θρομβωτικό κίνδυνο [87].

Η σχέση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και κινδύνου θρόμβωσης είναι πολύπλοκη και δοσοεξαρτώμενη. Η μέτρια κατανάλωση, ιδιαίτερα κόκκινου κρασιού πλούσιου σε πολυφαινόλες, έχει συσχετιστεί με αντιθρομβωτικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης συσσώρευσης αιμοπεταλίων και της ενίσχυσης της ινωδόλυσης. Ωστόσο, η υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ αναιρεί αυτά τα οφέλη και αυξάνει τον κίνδυνο θρομβώσεων μέσω μηχανισμών όπως το οξειδωτικό στρες και η υπέρταση [84] [85].

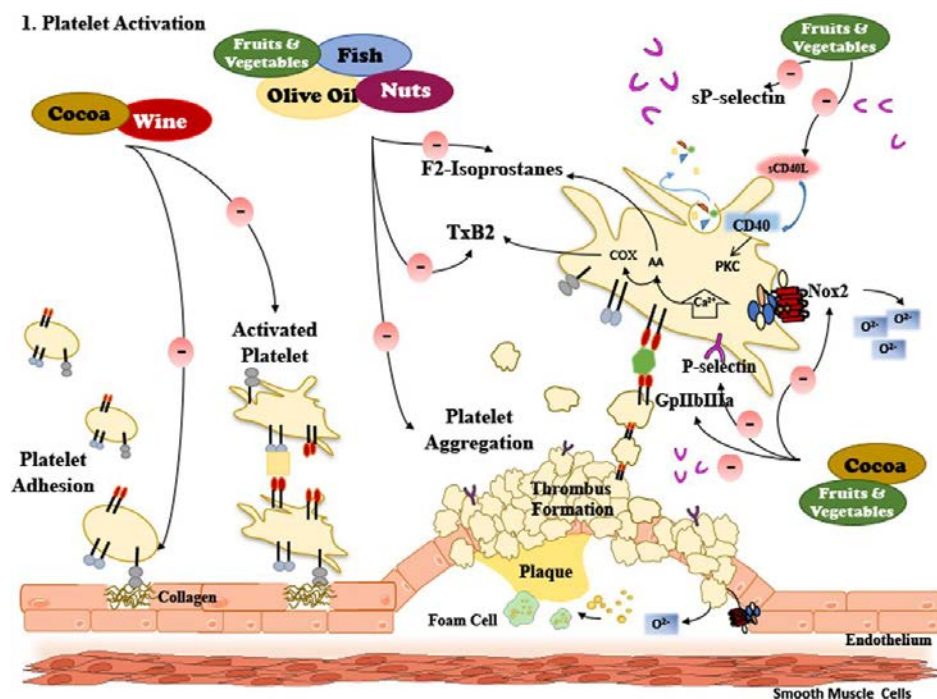
Οι φυτικές και χορτοφαγικές δίαιτες δίνουν έμφαση στην κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ξηρών καρπών, οσπρίων και δημητριακών ολικής αλέσεως ενώ περιορίζουν ή αποκλείουν τα ζωικά προϊόντα. Αυτές οι δίαιτες είναι πλούσιες σε αντιοξειδωτικά, φυτικές ίνες και ακόρεστα λίπη, συμβάλλοντας στη βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου, στη μείωση της φλεγμονής και στον χαμηλότερο κίνδυνο θρομβώσεων. Η μειωμένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και η αυξημένη κατανάλωση πολυφαινόλων και μικροθρεπτικών συστατικών που προέρχονται από φυτά είναι βασικοί μηχανισμοί που διέπουν αυτές τις προστατευτικές επιδράσεις [92].

1.3 Μηχανισμοί που συνδέουν τη διατροφή με τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο

Η προσκόλληση, η ενεργοποίηση και η συσσώρευση αιμοπεταλίων είναι κρίσιμα συμβάντα στη θρόμβωση που περιλαμβάνει μόρια προσκόλλησης αιμοπεταλίων, ιντεγκρίνη αIIbβ3 και γλυκοπρωτεΐνη Ib-IX-V, άλλα μόρια προσκόλλησης, όπως P-σελεκτίνη, γλυκοπρωτεΐνη αιμοπεταλίων VI και καντερίνες. Θρεπτικά συστατικά όπως το ελαιόλαδο, οι ξηροί καρποί, το κακάο, το κρασί, τα φρούτα και τα λαχανικά και τα ψάρια ασκούν αντιαιμοπεταλιακή δράση. Συγκεκριμένα, τα ψάρια, οι ξηροί καρποί και το ελαιόλαδο αναστέλλουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, τη βιοσύνθεση θρομβοξανής των αιμοπεταλίων B2 και το σχηματισμό ισοπροστανών. Τα φρούτα και τα λαχανικά αναστέλλουν τη βιοσύνθεση των αιμοπεταλίων, της θρομβοξανής B2, της διαλυτής P-σελεκτίνης, του διαλυτού CD40L και της έκφρασης των αιμοπεταλίων της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa. Το κακάο ρυθμίζει προς τα κάτω την έκφραση της γλυκοπρωτεΐνης IIb/IIIa και της P-σελεκτίνης και την ενεργοποίηση του Nox2 (NADPH οξειδάση 2). Το κρασί μειώνει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [93].

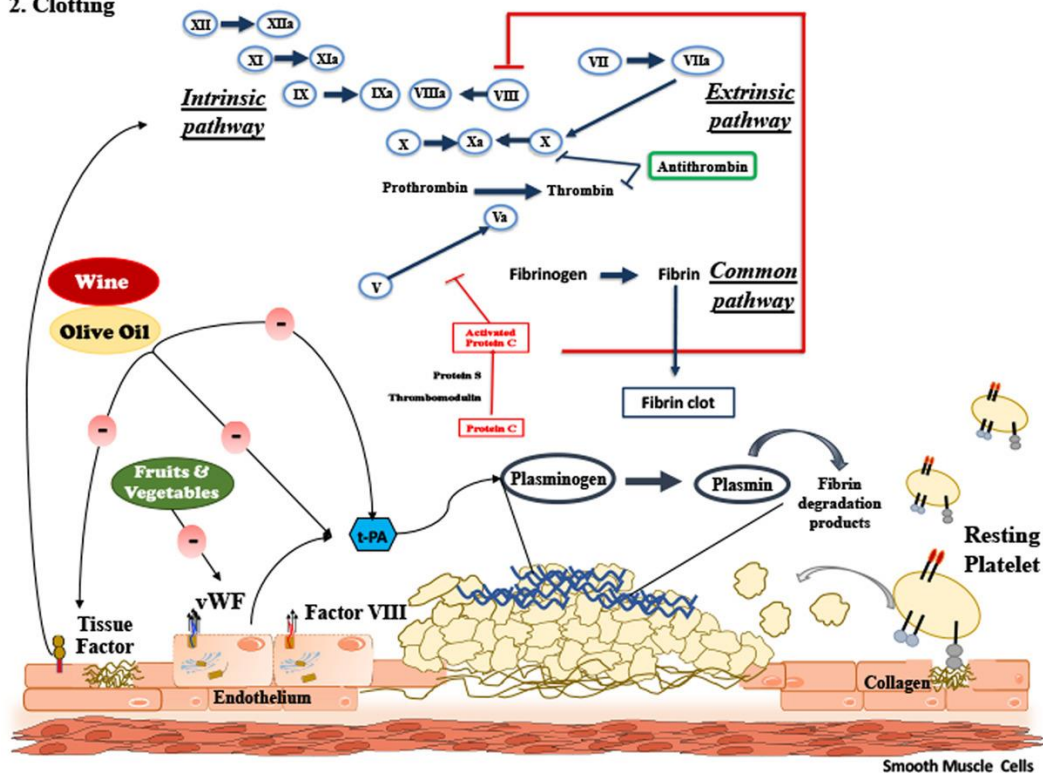
Η ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης είναι ένα κρίσιμο βήμα στη διαδικασία σχηματισμού θρόμβου. Μετά από τραυματισμό ενός αιμοφόρου αγγείου, ο ιστικός παράγοντας εκτίθεται και αλληλεπιδρά με τον παράγοντα πήξης VII και την ενεργοποιημένη του μορφή, τον παράγοντα VIIa. Αυτή η αλληλεπίδραση ξεκινά την ενεργοποίηση άλλων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα X στην ενεργοποιημένη του μορφή (παράγοντας Xa) και του παράγοντα IX στον παράγοντα IXa, και επίσης ενισχύει την περαιτέρω ενεργοποίηση του ίδιου του παράγοντα VIIa. Ο καταρράκτης οδηγεί τελικά στην παραγωγή θρομβίνης στο σημείο του τραυματισμού. Η θρομβίνη μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες, προάγοντας το σχηματισμό θρόμβου αίματος και διεγείροντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων για τη σταθεροποίηση του θρόμβου. Ορισμένα θεραπευτικά συστατικά παρουσιάζουν αντιπηκτική δράση. Για παράδειγμα, τα φρούτα και το κρασί έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τον παράγοντα von Willebrand, το ινωδογόνο και τους παράγοντες πήξης VII και VIII, ενώ το ελαιόλαδο μειώνει την έκφραση του παράγοντα ιστού και τα επίπεδα ινωδογόνου. Ο ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου, ένα ένζυμο που συμμετέχει στη διάσπαση των θρόμβων, επηρεάζεται επίσης από τη διατροφή [93].

Η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες αναγνωρίζονται ως κρίσιμοι παράγοντες που συμβάλλουν στα διάφορα στάδια της αθηροσκλήρωσης και των σχετικών θρομβωτικών επεισοδίων. Αυτές οι διεργασίες παίζουν βασικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας, της ρήξης της πλάκας και της επακόλουθης θρόμβωσης (αθηροθρόμβωση). Ορισμένα θεραπευτικά συστατικά έχουν ρυθμιστικά αποτελέσματα στη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Συγκεκριμένα, τα φρούτα μειώνουν τα επίπεδα των φλεγμονωδών μεσολαβητών όπως το RANTES (ρυθμίζεται κατά την ενεργοποίηση, τα φυσιολογικά T-κύτταρα εκφράζονται και εκκρίνονται), διάφορες ιντερλευκίνες, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης-1 βήτα, της ιντερλευκίνης-6 και της ιντερλευκίνης-8, καθώς και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου- άλφα. Επιπλέον, τα φρούτα μπορούν να μειώσουν το οξειδωτικό στρες μέσω της αναστολής της ενεργοποίησης της οξειδάσης 2 του NADPH. Το ελαιόλαδο έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την παραγωγή του παράγοντα νέκρωσης όγκου-άλφα, μειώνει την έκφραση της μονοκυτταρικής χημειοελκυστικής πρωτεΐνης-1 και αναστέλλει την ενεργοποίηση της οξειδάσης NADPH 2, συμβάλλοντας στη μείωση της φλεγμονής και της οξειδωτικής βλάβης. Ομοίως, το κρασί ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση μειώνοντας τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών και των μορίων προσκόλλησης, τα οποία παίζουν ρόλο στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και στο σχηματισμό θρόμβων [93].

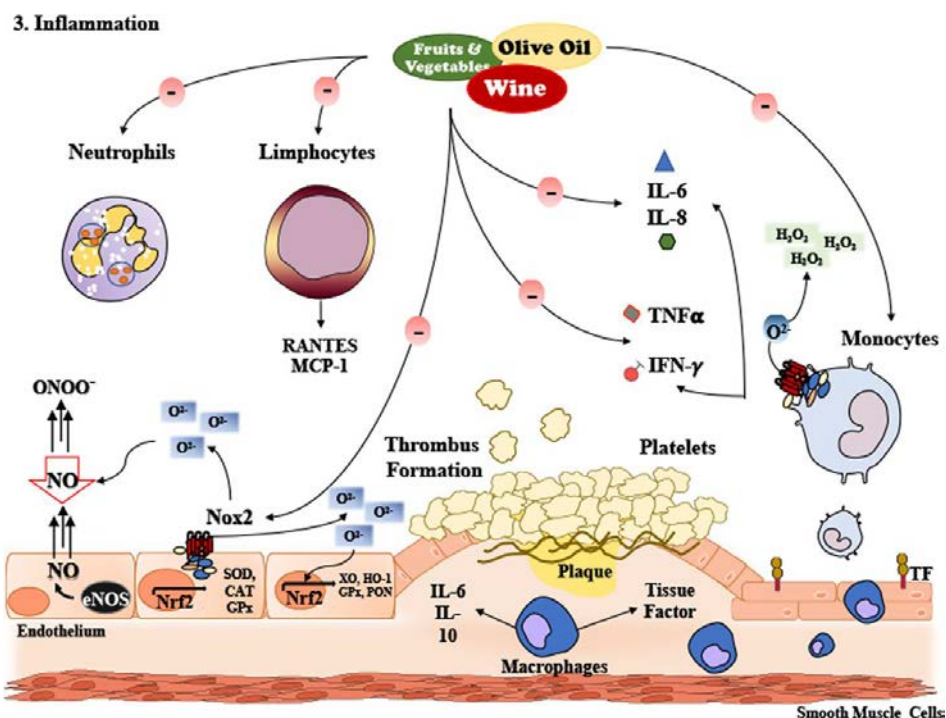


Εικόνα 4. Επιδράσεις των θρεπτικών συστατικών στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [93]

2. Clotting



Εικόνα 5. Επίδραση θρεπτικών συστατικών στον καταρράκτη πήξης [93]



Εικόνα 6. Αντιφλεγμονώδης μηχανισμός από θρεπτικά συστατικά [93]

1.3.1 Βιοχημικές οδοί και μικροθρεπτικά συστατικά

Οι βιοχημικοί μηχανισμοί που διέπουν τη σχέση μεταξύ διατροφής και φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου περιλαμβάνουν ένα δίκτυο οδών που ρυθμίζουν την πήξη, τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων και τη λειτουργία του ενδοθηλίου. Βασικά μικροθρεπτικά συστατικά, όπως βιταμίνες και μέταλλα, παίζουν ουσιαστικό ρόλο σε αυτές τις διαδικασίες [94].

Ένα κρίσιμο θρεπτικό συστατικό είναι η βιταμίνη K, η οποία είναι κεντρική για τη σύνθεση των παραγόντων πήξης II (προθρομβίνη), VII, IX και X. Αυτοί οι παράγοντες πήξης είναι απαραίτητοι για τον καταρράκτη πήξης, ο οποίος διευκολύνει το σχηματισμό θρόμβων. Η ισορροπία της πρόσληψης βιταμίνης K είναι ζωτικής σημασίας. Τα ανεπαρκή επίπεδα μπορεί να οδηγήσουν σε αιμορραγικές διαταραχές, ενώ η περίσσεια μπορεί να προάγει την υπερπηκτικότητα και να αυξήσει τον κίνδυνο θρομβώσεων [95]. Οι διατροφικές πηγές βιταμίνης K περιλαμβάνουν πράσινα φυλλώδη λαχανικά και οι παραλλαγές στην πρόσληψη μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών θεραπειών, όπως η βαρφαρίνη, που λειτουργούν ανταγωνίζοντας τη βιταμίνη K [25].

Το ασβέστιο είναι ένα άλλο μέταλλο που εμπλέκεται στη διαδικασία της πήξης. Λειτουργεί ως συμπράγοντας σε διάφορα στάδια του καταρράκτη πήξης και η διαθεσιμότητά του μπορεί να επηρεάσει το σχηματισμό θρόμβων και τη σταθερότητα. Ομοίως, το μαγνήσιο παίζει ρυθμιστικό ρόλο στον αγγειακό τόνο και έχει αντιθρομβωτικές ιδιότητες. Η επαρκής πρόσληψη μαγνησίου, που βρίσκεται σε τρόφιμα όπως οι ξηροί καρποί, οι σπόροι και τα δημητριακά ολικής αλέσεως, έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου λόγω των αγγειοδιασταλτικών επιδράσεών του και της επιρροής του στη λειτουργία των αιμοπεταλίων [5] [96].

Ο μεταβολισμός του σιδήρου εμπλέκεται επίσης στον κίνδυνο θρομβώσεων, καθώς η έλλειψη ή η υπερφόρτωση σιδήρου μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στο ιξώδες του αίματος, στη λειτουργία του ενδοθηλίου και σε φλεγμονή. Τα αυξημένα επίπεδα σιδήρου μπορεί να προάγουν το οξειδωτικό στρες και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυξάνοντας τον κίνδυνο θρομβώσεων. Αντίθετα, η αντιμετώπιση της ανεπάρκειας σιδήρου μέσω διατροφής ή συμπληρωμάτων μπορεί να βελτιώσει τις παραμέτρους του αίματος, μειώνοντας δυνητικά τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [9].

Οι βιταμίνες Β, ιδιαίτερα το φυλλικό οξύ, η βιταμίνη Β6 και η βιταμίνη Β12, είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης. Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης σχετίζονται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, παράγοντα κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Η επαρκής πρόσληψη αυτών των βιταμινών Β μέσω διατροφής ή συμπληρωμάτων βοηθά στη μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο θρομβώσεων. Τρόφιμα όπως τα όσπρια, τα δημητριακά ολικής αλέσεως και τα φυλλώδη λαχανικά είναι πλούσια σε βιταμίνες Β και συμβάλλουν στην καρδιαγγειακή υγεία μέσω αυτής της οδού [97].

1.3.2 Αντιοξειδωτικά, αντιφλεγμονώδη συστατικά και πήξη του αίματος

Η χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες είναι βασικοί παράγοντες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και της θρόμβωσης. Δίαιτες πλούσιες σε αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδεις ενώσεις μπορούν να ρυθμίσουν αυτές τις διαδικασίες, επηρεάζοντας έτσι τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου [98].

Αντιοξειδωτικά όπως οι βιταμίνες C και E, οι πολυφαινόλες και τα φλαβονοειδή μειώνουν το οξειδωτικό στρες εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες που βλάπτουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα και προάγουν τις προθρομβωτικές καταστάσεις. Τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικά, συμπεριλαμβανομένων των φρούτων, των λαχανικών, των ξηρών καρπών και του τσαγιού, υποστηρίζουν την υγεία του ενδοθηλίου μειώνοντας τους δείκτες οξειδωτικού στρες και βελτιώνοντας την αγγειακή λειτουργία. Για παράδειγμα, οι πολυφαινόλες στα μούρα και η μαύρη σοκολάτα αναστέλλουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και μειώνουν τη φλεγμονή, συμβάλλοντας σε χαμηλότερο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων [99] [100] [101].

Τα αντιφλεγμονώδη διατροφικά συστατικά όπως τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα ασκούν επίσης προστατευτικά αποτελέσματα έναντι της θρόμβωσης. Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, που βρίσκονται στα λιπαρά ψάρια, τα καρύδια και το λιναρόσπορο, μειώνουν τη συστηματική φλεγμονή ρυθμίζοντας την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών και εικοσανοειδών. Αυτά τα λιπαρά οξέα αναστέλλουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, μειώνουν την αρτηριακή πίεση και βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου, τα οποία μειώνουν τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Αντίθετα, οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα και τρανς λιπαρά προάγουν τη φλεγμονή και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αυξάνοντας τον κίνδυνο θρόμβωσης [102] [95].

Οι διαιτητικές ίνες παίζουν ρόλο στη μείωση της φλεγμονής και στη διατήρηση υγιών επιπέδων λιπιδίων. Οι διαλυτές φυτικές ίνες, που βρίσκονται σε τρόφιμα όπως η βρώμη, τα φρούτα και τα όσπρια, μειώνουν τα επίπεδα χοληστερόλης και μπορούν να μειώσουν τους δείκτες συστηματικής φλεγμονής. Αυτό συμβάλλει σε ένα πιο υγιές αγγειακό σύστημα, μειώνοντας τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων [103].

Τα φυτοχημικά όπως η κουρκουμίνη (από κουρκουμά) και η ρεσβερατρόλη (από σταφύλια και κόκκινο κρασί) παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Αυτές οι ενώσεις αναστέλλουν τις προφλεγμονώδεις οδούς και την παραγωγή κυτοκίνης, μειώνοντας την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και τον κίνδυνο θρομβώσεων. Η κουρκουμίνη, για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζει προς τα κάτω την έκφραση των μορίων προσκόλλησης σε ενδοθηλιακά κύτταρα, μειώνοντας έτσι την προσκόλληση λευκοκυττάρων και τον επακόλουθο σχηματισμό θρόμβων [104].

Οι προπηκτικές και αντιπηκτικές διατροφικές αλληλεπιδράσεις είναι επίσης σημαντικές. Για παράδειγμα, η υπερβολική πρόσληψη αλατιού μπορεί να οδηγήσει σε υπέρταση, παράγοντα

κινδύνου τόσο για αρτηριακή όσο και για φλεβική θρομβοεμβολή. Αντίθετα, οι τροφές πλούσιες σε κάλιο βοηθούν στην εξουδετέρωση των επιδράσεων του νατρίου και στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, μειώνοντας έμμεσα τον κίνδυνο θρομβώσεων. Ομοίως, δίαιτες πλούσιες σε προφλεγμονώδεις τροφές, όπως τα επεξεργασμένα κρέατα και τα επεξεργασμένα σάκχαρα, μπορούν να επιδεινώσουν τη χρόνια φλεγμονή και να αυξήσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης μέσω πολλαπλών μηχανισμών [9].

1.4 Ερευνητικά κενά και σημασία μελέτης

Παρά τη σημαντική πρόοδο στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας και της διαχείρισης της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, ο ρόλος της διατροφής παραμένει ανεξερεύνητος σε σχέση με άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις. Ενώ υπάρχουν ουσιαστικά στοιχεία σχετικά με τη σχέση μεταξύ της διατροφής και των καρδιαγγειακών παθήσεων όπως η στεφανιαία νόσος, υπάρχει περιορισμένη συστηματική σύνθεση δεδομένων σχετικά με τους διατροφικούς και διατροφικούς παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Αυτό το κενό στη γνώση έχει επιπτώσεις στην κλινική πρακτική και στις πρωτοβουλίες δημόσιας υγείας που στοχεύουν στην πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μέσω διατροφικών τροποποιήσεων.

Μεγάλο μέρος της υπάρχουσας βιβλιογραφίας για την καρδιαγγειακή υγεία δίνει έμφαση στα γενικά διατροφικά πρότυπα παρά στην απομόνωση των επιδράσεων συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Για παράδειγμα, ο ρόλος της βιταμίνης Κ στην πήξη και η πιθανή επίδρασή της στον κίνδυνο θρόμβωσης είναι καλά τεκμηριωμένος, αλλά συχνά παραβλέπεται σε ευρύτερες μελέτες που επικεντρώνονται στα καρδιαγγειακά αποτελέσματα [93]. Ομοίως, ενώ οι αντιφλεγμονώδεις και αντιθρομβωτικές ιδιότητες των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων έχουν επισημανθεί, η συγκεκριμένη επιρροή τους στον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση [25]. Η έρευνα για το πώς τα διαιτητικά λίπη, όπως τα κορεσμένα και τα ακόρεστα λιπαρά, ρυθμίζουν τις οδούς θρόμβωσης και πήξης θα μπορούσαν να αποφέρουν στοχευμένες διατροφικές παρεμβάσεις.

Αν και η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες είναι γνωστοί παράγοντες που συμβάλλουν στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, η δυνατότητα των αντιφλεγμονωδών και πλούσιων σε αντιοξειδωτικά δίαιτες να μειώσουν τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου δεν έχει

μελετηθεί διεξοδικά. Τροφές πλούσιες σε αντιοξειδωτικά, όπως τα φρούτα, τα λαχανικά, οι ξηροί καρποί και το ελαιόλαδο, έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα για τη ρύθμιση των φλεγμονωδών δεικτών και τη μείωση του οξειδωτικού στρες. Ωστόσο, τα δεδομένα που συνδέουν συγκεκριμένα αυτές τις επιδράσεις με τη μείωση του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου παραμένουν ελλιπή [5].

Ο αντίκτυπος των ολοκληρωμένων διατροφικών προτύπων, όπως η μεσογειακή διατροφή, στην πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου δεν έχει διερευνηθεί στον ίδιο βαθμό όπως σε άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις. Επιπλέον, παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως η παχυσαρκία, το κάπνισμα και η καθιστική συμπεριφορά, που αλληλεπιδρούν με τη διατροφή, έχουν βαθιές επιπτώσεις στον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Η αντιμετώπιση αυτών των παραγόντων σε ένα ευρύτερο διατροφικό πλαίσιο θα μπορούσε να δώσει σημαντικές γνώσεις για αποτελεσματικές προληπτικές στρατηγικές.

Αυτή η ανασκόπηση επιδιώκει να γεφυρώσει αυτά τα κενά γνώσης συνθέτοντας υπάρχοντα στοιχεία σχετικά με τη σχέση μεταξύ διατροφής και κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, διερευνώντας συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά, διατροφικά πρότυπα και τους μηχανισμούς δράσης τους στη θρόμβωση. Ο στόχος είναι να παράσχει ένα ολοκληρωμένο πλαίσιο που μπορεί να καθοδηγήσει κλινικές συστάσεις, να ενημερώσει τις στρατηγικές δημόσιας υγείας και να τονίσει τομείς για μελλοντική έρευνα. Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η διατροφή επηρεάζει τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου θα μπορούσε να οδηγήσει σε πρακτικές, οικονομικά αποδοτικές παρεμβάσεις που βελτιώνουν τα αποτελέσματα των ασθενών και μειώνουν το βάρος της δημόσιας υγείας αυτής της ασθένειας.

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία

2.1 Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η διερεύνηση του ρόλου της διατροφής στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο.

Τα ερευνητικά ερωτήματα είναι τα κάτωθι:

- Μπορεί η διατροφή να επηρεάσει την ανάπτυξη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου;
- Ποια διατροφικά συστατικά αυξάνουν περισσότερο τον κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο;
- Ποια διατροφικά συστατικά μειώνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου;
- Ποιος είναι ο ρόλος της διατροφής στη θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου;

2.2 Υλικό/Μέθοδος

Για την εξέταση των ερευνητικών ερωτημάτων που τέθηκαν, πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση.

Η παρούσα ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis). Για την αναζήτηση των μελετών, χρησιμοποιήθηκαν τρεις βάσεις δεδομένων: PubMed, Scopus και ProQuest. Για την αναζήτηση των μελετών χρησιμοποιήθηκε ο εξής αλγόριθμος αναζήτησης: ((‘nutrition’ OR ‘diet’ OR ‘vitamins’ OR ‘supplements’ OR ‘PUFA’ OR ‘omega 3’ OR ‘fatty acids’ OR ‘dietary pattern’ OR ‘dietary intake’ OR ‘food’ OR ‘fruit’ OR ‘vegetables’ OR ‘alcohol’ OR ‘fiber’) AND (‘venous thromboembolic disease’ OR ‘venous thromboembolism’ OR ‘venous thrombosis’ OR ‘pulmonary embolism’ OR deep vein thrombosis’ OR pulmonary embolus’)). Η αναζήτηση των μελετών έγινε στις 13 Αυγούστου 2024.

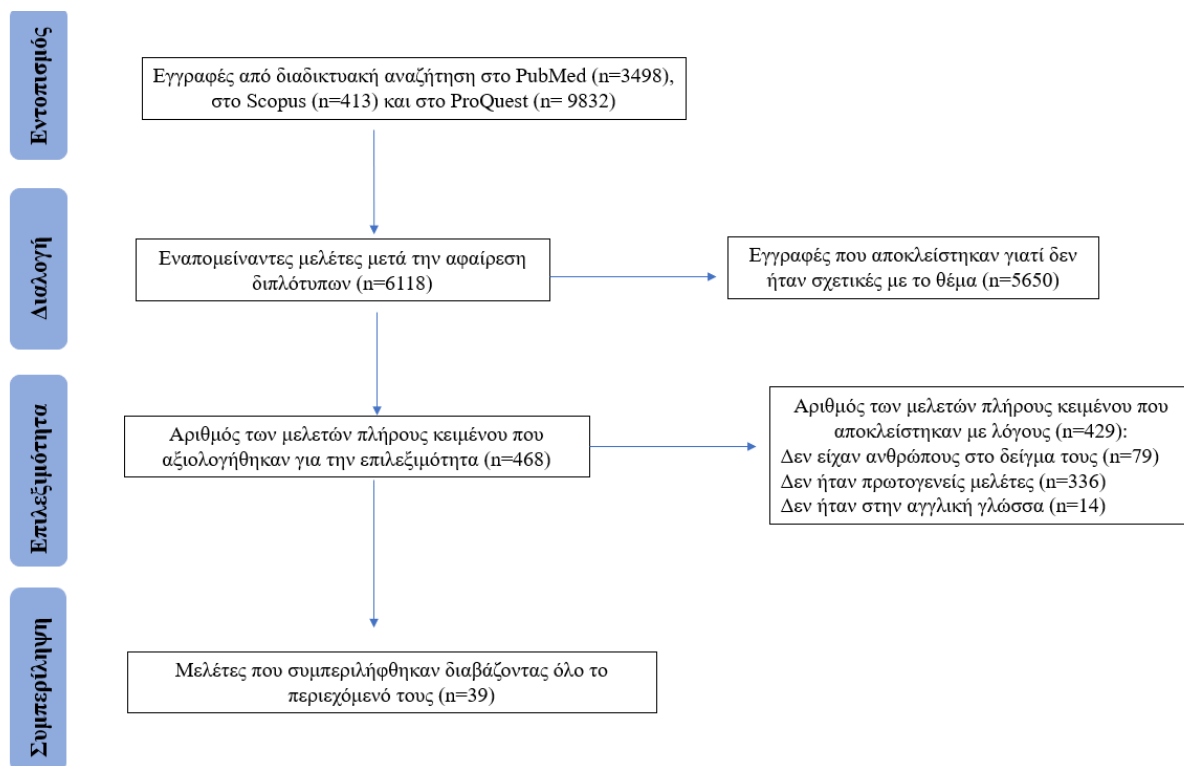
Τα κριτήρια εισαγωγής των μελετών ήταν τα εξής:

- Μελέτες στην αγγλική γλώσσα
- Μελέτες δημοσιευμένες μεταξύ 2004-2024
- Μελέτες με δείγμα ενήλικες ανθρώπους
- Μελέτες οι οποίες είναι πρωτογενείς
- Μελέτες με προσβάσιμο όλο το περιεχόμενό τους

Από την άλλη, τα κριτήρια αποκλεισμού των μελετών ήταν τα εξής:

- Μελέτες σε άλλη γλώσσα εκτός της αγγλικής
- Μελέτες δημοσιευμένες πριν το 2004
- Μελέτες με ανήλικους ανθρώπους ή ζωικά μοντέλα
- Μελέτες οι οποίες είναι δευτερογενείς
- Μελέτες χωρίς προσβάσιμο όλο το περιεχόμενό τους

Από την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων εντοπίστηκαν 13743 εγγραφές εκ των οποίων οι 413 ήταν από το Scopus, οι 3498 ήταν από το PubMed και οι 9832 ήταν από το ProQuest. Μετά την αφαίρεση των διπλότυπων, έμειναν 6118 εγγραφές. Εν συνεχεία, 5650 εγγραφές αποκλείστηκαν από τον τίτλο και την περίληψη γιατί δεν ήταν σχετικές με το θέμα. Αξιολογήθηκαν συνολικά 468 μελέτες πλήρους κειμένου. Από τις μελέτες αυτές, αποκλείστηκαν 336 γιατί δεν ήταν πρωτογενείς μελέτες, 79 γιατί είχαν ως δείγμα ζωικά μοντέλα, και 14 γιατί δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα. Έτσι, συμπεριλήφθηκαν 39 μελέτες στη συστηματική ανασκόπηση (Διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής PRISMA για την επιλογή μελετών

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή μελετών

Τα χαρακτηριστικά των 39 μελετών που περιλαμβάνονται σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση συνοψίζονται παρακάτω. Μεταξύ των μελετών που συμπεριλήφθηκαν, η πλειοψηφία (n= 25) ήταν προοπτικές μελέτες κοόρτης [90] [105-128]. Δώδεκα μελέτες ήταν αναδρομικές κοόρτης [129-140] και δυο μελέτες ήταν τυχαιοποιημένες δοκιμές [141] [142].

Οι μελέτες διεξήχθησαν σε διάφορες χώρες. Οκτώ μελέτες διεξήχθησαν στις ΗΠΑ [108] [109] [116] [117] [120] [90] [123] [130], 4 στη Σουηδία [105] [112] [132] [115], 4 στο Ηνωμένο Βασίλειο [106] [107] [111] [128], 5 στη Νορβηγία [126] [127] [113] [118] [119], 3 στη Δανία [114] [121] [122], 3 στην Κίνα [141] [125] [138], 2 στη Γαλλία [136] [140], 2 στο Ιράν [124] [135], 2 στην Ολλανδία [134] [142], 2 στην Ιαπωνία [131] [110], 1 στην Ταϊλάνδη [133], 1 στον Καναδά [129], 1 στην Τουρκία [137] και 1 στην Ισπανία [139].

Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου διέφεραν μεταξύ των μελετών. Συγκεκριμένα, 14 μελέτες χρησιμοποίησαν τα κριτήρια ICD [105-108] [126] [127] [111] [114-117] [120-122], 10 μελέτες χρησιμοποίησαν απεικονιστικές εξετάσεις [124] [125] [129] [130] [133] [135-138] [140] και 2 μελέτες χρησιμοποίησαν έναν συνδυασμό κλινικών αξιολογήσεων και θεραπειών [118] [119]. Από την άλλη, 13 μελέτες δεν ανέφεραν το πως διαγνώστηκε η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος [131] [109] [110] [112] [132] [113] [128] [90] [141] [134] [123] [139] [142].

Οι χρόνοι παρακολούθησης μεταξύ των μελετών κυμαίνονταν από 3 μήνες [140] έως 30 χρόνια [122], καταδεικνύοντας σημαντική μεταβλητότητα. Τα μεγέθη του δείγματος κυμαίνονταν ευρέως, από μόλις 60 συμμετέχοντες [124] έως και 468.415 συμμετέχοντες [132]. Ο αριθμός των συμμετεχόντων που διαγνώστηκαν με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο κυμαινόταν από 30 άτομα [130] έως 41.522 άτομα [132]. Οι μέσες ηλικίες των συμμετεχόντων κυμαίνονταν από 41 έτη [119] έως 81,6 έτη [136], με μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών.

Η εκπροσώπηση του φύλου διέφερε. Ορισμένες μελέτες περιελάμβαναν μόνο άνδρες συμμετέχοντες [111] [116] [139], ενώ άλλες είχαν υψηλότερο ποσοστό γυναικών [141] [136].

Οι περισσότερες μελέτες, ωστόσο, είχαν πιο ισορροπημένη κατανομή φύλου. Αναλυτική περιγραφή των μελετών βρίσκεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά μελετών

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Χώρα (διάρκεια μελέτης)	Χρόνος παρακολούθησης	Μέγεθος δείγματος (n)	Ηλικία (έτη) (M±SD ή MD (εύρος))	Άνδρες/Γυναίκες (n (%))	Άτομα με VTE (n)	Διάγνωση VTE
Yuan et al. (2021) [105]	Προοπτική κοόρτης	Σουηδία (1998- 2019)	N/A	81.507	60.9±9.5	45.027/36.480 (55.2%/44.8%)	5.241	Κριτήρια ICD
Yuan et al. (2023) [106]	Προοπτική κοόρτης	Ηνωμένο Βασίλειο (2007- 2010)	10.5 χρόνια	186.323	56.15±7.93	84.124/102.199 (45.1%/54.9%)	4.235	Κριτήρια ICD
Huang et al. (2024) [107]	Προοπτική κοόρτης	Ηνωμένο Βασίλειο (N/A)	11.6 χρόνια	202.507	59.29±8.24	N/A	4.750	Κριτήρια ICD
Yi et al. (2021) [108]	Προοπτική κοόρτης	ΗΠΑ (1987- 2002)	22 χρόνια	14.818	54.8±4.16	6.729/8.089 (45.42%/54.58%)	860	Κριτήρια ICD
Isaksen et al. (2018) [126]	Προοπτική κοόρτης	Νορβηγία (1994-1995 και 2007-2008)	N/A	21.970	46±14	10.678/11.292 (48.6%-51.4%)	541	Κριτήρια ICD

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Χώρα (διάρκεια μελέτης)	Χρόνος παρακολούθησης	Μέγεθος δείγματος (n)	Ηλικία (έτη) (M±SD ή MD (εύρος))	Άνδρες/Γυναίκες (n (%))	Άτομα με VTE (n)	Διάγνωση VTE
Isaksen et al. (2019) [127]	Προοπτική κοόρτης	Νορβηγία (1994-1995 και 2007-2008)	N/A	595	67±13	304/291 (51.1%/48.9%)	595	Κριτήρια ICD
Hiki et al. (2017) [131]	Αναδρομική κοόρτης	Ιαπωνία (2011-2014)	N/A	82	56±14	37/45 (45.12%/54.88%)	45	N/A
Harrington et al. (2018) [109]	Προοπτική κοόρτης	ΗΠΑ (1976-1986)	20.3 χρόνια	217.442	50.1±11.2	N/A	1.939	N/A
Ohira et al. (2018) [110]	Προοπτική κοόρτης	Ιαπωνία (1988-1990)	19.2 χρόνια	90.791	58.7 (40-79)	38.223/52.568 (42.1%/57.9%)	61	N/A
Kunutsor, Laukkanen & Virtanen (2022) [111]	Προοπτική κοόρτης	Ηνωμένο Βασίλειο (1984-1989)	28.8 χρόνια	1.852	52±5	1.852/0 (100%/0%)	132	Κριτήρια ICD
Reiner et al. (2017) [112]	Προοπτική κοόρτης	Σουηδία (2009-2012)	3 χρόνια	826	75 (69-81)	450/376 (54%, 46%)	826	N/A

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Χώρα (διάρκεια μελέτης)	Χρόνος παρακολούθησης	Μέγεθος δείγματος (n)	Ηλικία (έτη) (M±SD ή MD (εύρος))	Άνδρες/Γυναίκες (n (%))	Άτομα με VTE (n)	Διάγνωση VTE
Yuan et al. (2022) [132]	Αναδρομική κοόρτης	Σουηδία (N/A)	N/A	468.415	N/A	N/A	41.522	N/A
Hansen-Krone et al. (2014) [113]	Προοπτική κοόρτης	Νορβηγία (1994-1995)	15.8 χρόνια	23.621	47±15	11.240/12.381 (47.6%/52.4%)	536	N/A
Severinsen et al. (2014) [114]	Προοπτική κοόρτης	Δανία (1993- 1997)	13 χρόνια	57.054	56 (53-60)	27.178/29.876 (47.64%/52.36%)	641	Κριτήρια ICD
Johansson et al. (2019) [115]	Προοπτική κοόρτης	Σουηδία (1985- 2014)	13.9 χρόνια	108.025	46.3±9.1	52.932/55.093 (49%/51%)	2.054	Κριτήρια ICD
Lutsey et al. (2009) [116]	Προοπτική κοόρτης	ΗΠΑ (1986- 2004)	19.8 χρόνια	37.393	62 (55-69)	0/37.393 (0%/100%)	1.950	Κριτήρια ICD
Steffen et al. (2007) [117]	Προοπτική κοόρτης	ΗΠΑ (1987- 1989)	12.5 χρόνια	14.962	54±0.11	6.732/8.230 (45%/55%)	196	Κριτήρια ICD

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Χώρα (διάρκεια μελέτης)	Χρόνος παρακολούθησης	Μέγεθος δείγματος (n)	Ηλικία (έτη) (M±SD ή MD (εύρος))	Άνδρες/Γυναίκες (n (%))	Άτομα με VTE (n)	Διάγνωση VTE
Hansen-Krone et al. (2011) [118]	Προοπτική κοόρτης	Νορβηγία (1994-1995)	12.5 χρόνια	26.662	N/A	N/A	460	Απεικονιστικές εξετάσεις, διάγνωση από κλινικό ιατρό, αξιολόγηση συμπτωμάτων, και θεραπεία με αντιπηκτικά, θρομβολυτικά ή αγγειακή χειρουργική επέμβαση
Hansen-Krone et al. (2012) [119]	Προοπτική κοόρτης	Νορβηγία (1994-1995)	10.8 χρόνια	18.062	41±11	8.661/9.401 (48.06%/51.94%)	172	Απεικονιστικές εξετάσεις, διάγνωση από

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Χώρα (διάρκεια μελέτης)	Χρόνος παρακολούθησης	Μέγεθος δείγματος (n)	Ηλικία (έτη) (M±SD ή MD (εύρος))	Άνδρες/Γυναίκες (n (%))	Άτομα με VTE (n)	Διάγνωση VTE
								κλινικό ιατρό, αξιολόγηση συμπτωμάτων, και θεραπεία με αντιπηκτικά, θρομβολυτικά ή αγγειακή χειρουργική επέμβαση
Lin, Mao & Jun (2024) [128]	Προοπτική κοόρτης	Ηνωμένο Βασίλειο (N/A)	N/A	462.933	N/A	N/A	9.241	N/A
Varraso et al. (2012) [120]	Προοπτική κοόρτης	ΗΠΑ (1984- 2008)	N/A	129.430	49.89±12.39	N/A	2.892	Κριτήρια ICD

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Χώρα (διάρκεια μελέτης)	Χρόνος παρακολούθησης	Μέγεθος δείγματος (n)	Ηλικία (έτη) (M±SD ή MD (εύρος))	Άνδρες/Γυναίκες (n (%))	Άτομα με VTE (n)	Διάγνωση VTE
Fitzgerald et al. (2012) [90]	Προοπτική κοόρτης	ΗΠΑ (1992-1994)	14.6 χρόνια	34.827	55 (46-68)	0/34.827 (0%-100%)	675	N/A
Gaborit et al. (2013) [121]	Προοπτική κοόρτης	Δανία (1993-1997)	12.6 χρόνια	57.054	56 (51-64)	27.178/29.876 (47.64%/52.36%)	619	Κριτήρια ICD
Bhoopat et al. (2010) [133]	Αναδρομική κοόρτης	Ταϊλάνδη (2006-2009)	N/A	292	54.6 (17-93)	42/205 (30%/70%)	97	Απεικονιστικές εξετάσεις
Zheng et al. (2020) [141]	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	Κίνα (2015-2018)	30 ημέρες	452	75.8 (60-89)	328/124 (72.57%/27.43%)	32	N/A
Vučković et al. (2015) [134]	Αναδρομική κοόρτης	Ολλανδία (1999-2004)	Δ/Α	7.696	47 (18-71)	3.399/4.297 (44.17%/55.83%)	2.506	N/A
Brøndum-Jacobsen et al. (2013) [122]	Προοπτική κοόρτης	Δανία (1976-2003)	30 χρόνια	18.791	57 (48-65)	8.456/10.335 (45%/55%)	950	Κριτήρια ICD
Folsom et al. (2014) [123]	Προοπτική κοόρτης	ΗΠΑ (1990-1992)	19.7 χρόνια	12.752	57.12±5.5	5.170/7.582 (40.54%/59.46%)	537	N/A

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Χώρα (διάρκεια μελέτης)	Χρόνος παρακολούθησης	Μέγεθος δείγματος (n)	Ηλικία (έτη) (M±SD ή MD (εύρος))	Άνδρες/Γυναίκες (n (%))	Άτομα με VTE (n)	Διάγνωση VTE
Entezari- Maleki et al. (2014) [124]	Προοπτική κοόρτης	Ιράν (2012)	N/A	60	54.7±16.5	32/28 (53.3%/46.7%)	60	Απεικονιστικές εξετάσεις
Khademvatani et al. (2014) [135]	Αναδρομική κοόρτης	Ιράν (2013)	N/A	167	47.1±12.3	81/86 (48.5%/51.5%)	82	Απεικονιστικές εξετάσεις
Andro et al. (2016) [136]	Αναδρομική κοόρτης	Γαλλία (2000- 2009)	N/A	680	81.6±5.2	214/466 (31.5%/68.5%)	340	Απεικονιστικές εξετάσεις
Wu & He (2018) [125]	Προοπτική κοόρτης	Κίνα (2015)	N/A	279	65.41±9.43	128/151 (45.88%/54.12%)	49	Απεικονιστικές εξετάσεις
Ehsanian et al. (2019) [129]	Αναδρομική κοόρτης	Καναδάς (2009- 2013)	N/A	282	45±19	202/80 (72%/28%)	49	Απεικονιστικές εξετάσεις
Korkmaz et al. (2021) [137]	Αναδρομική κοόρτης	Τουρκία (2018)	N/A	280	60 (20-91)	138/142 (49.29%/50.71%)	140	Απεικονιστικές εξετάσεις
Moore et al. (2021) [130]	Αναδρομική κοόρτης	ΗΠΑ (2016- 2018)	N/A	190	65±16.4	126/64 (66%/34%)	30	Απεικονιστικές εξετάσεις

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Χώρα (διάρκεια μελέτης)	Χρόνος παρακολούθησης	Μέγεθος δείγματος (n)	Ηλικία (έτη) (M±SD ή MD (εύρος))	Άνδρες/Γυναίκες (n (%))	Άτομα με VTE (n)	Διάγνωση VTE
Tao, Lou & Liu (2021) [138]	Αναδρομική κοόρτης	Κίνα (2015-2020)	N/A	444	70.80±9.54	261/183 (58.57%/41.22%)	222	Απεικονιστικές εξετάσεις
Díaz et al. (2005) [139]	Αναδρομική κοόρτης	Ισπανία (2001-2003)	N/A	202	65.4± 16.99	202/0 (100%/0%)	101	N/A
den Heijer et al. (2007) [142]	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	Ολλανδία (1996-2001)	2.5 χρόνια	701	60.2 (17.7-79.9)	362/339 (51.64%/48.36%)	93	N/A
Oger et al. (2006) [140]	Αναδρομική κοόρτης	Γαλλία (2000-2004)	3 μήνες	934	67.4±17.9	388/546 (41.5%/58.5%)	467	Απεικονιστικές εξετάσεις
Συντομογραφίες: N/A= Not Available or Applicable (Δεν Αναφέρεται ή Μη εφαρμόσιμο), ICD= International Classification of Diseases (Διεθνής ταξινόμηση νοσημάτων), M= Mean (Μέση τιμή), MD= Median (Διάμεσος), n= absolute number (απόλυτος αριθμός), SD= Standard Deviation (Τυπική απόκλιση), VTE= Venous Thromboembolism (Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος).								

3.2 Ανάλυση μελετών

Τα ευρήματα αυτής της συστηματικής ανασκόπησης παρέχουν μια ολοκληρωμένη άποψη του ρόλου που διαδραματίζει η διατροφή στον κίνδυνο και την εξέλιξη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Στις 39 συμπεριλαμβανόμενες μελέτες, διερευνήθηκαν διάφορα διατροφικά συστατικά, πρότυπα και θρεπτικά συστατικά, αποκαλύπτοντας διαφοροποιημένες σχέσεις με τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.

Ένα επαναλαμβανόμενο εύρημα στις μελέτες ήταν η επιβλαβής συσχέτιση των υπερεπεξεργασμένων τροφίμων με τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Ο Yuan και οι συνεργάτες του [105] απέδειξαν ότι η κατανάλωση τηγανιτών πατατών αύξησε τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, με αναλογία κινδύνου 1,33 ανά μερίδα. Ομοίως, ο Yuan και οι συνεργάτες του [106] ανέφεραν ότι μια διαίτα υψηλή σε εξαιρετικά επεξεργασμένα τρόφιμα συσχετίστηκε με μέτρια αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.

Όσον αφορά τα διατροφικά πρότυπα, οι μελέτες συχνά αντιπαραβάλλουν τα αποτελέσματα μιας δυτικής διατροφής, που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση κόκκινων και επεξεργασμένων κρεάτων, ζαχαρούχων τροφίμων και επεξεργασμένων δημητριακών, με εκείνα μιας συνετής διατροφής πλούσιας σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως και άπαχα. πρωτεΐνες. Ο Yi και οι συνεργάτες του [108] βρήκαν ότι η συμμόρφωση σε ένα δυτικό διατροφικό πρότυπο συσχετίστηκε με σημαντική αύξηση του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, ενώ μια συνετή διαίτα ήταν προστατευτική. Για παράδειγμα, τα άτομα στο υψηλότερο πεμπτημόριο κατανάλωσης δυτικής διαίτας είχαν αναλογία κινδύνου 1,58 για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο σε σύγκριση με αυτά στο χαμηλότερο πεμπτημόριο, ενώ εκείνα που ακολουθούσαν μια συνετή διαίτα είδαν μείωση του κινδύνου. Ο Varraso και οι συνεργάτες του [120] διαπίστωσαν επίσης αυτή την αντίθεση, σημειώνοντας μια ιδιαίτερα έντονη επίδραση στους άνδρες. Ωστόσο, δεν έδειξαν όλα τα διατροφικά πρότυπα σαφή σύνδεση με τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Ο Fitzgerald και οι συνεργάτες του [90] διερεύνησαν τη συμμόρφωση με τη διαίτα DASH και δεν βρήκαν σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, παρά τα αποδεδειγμένα οφέλη της διαίτας για την καρδιαγγειακή υγεία.

Ο ρόλος συγκεκριμένων μικροθρεπτικών συστατικών στον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου ήταν ένας άλλος βασικός τομέας της έρευνας. Ο Huang και οι

συνεργάτες του [107] διαπίστωσαν ότι η υψηλότερη διατροφική πρόσληψη μαγγανίου συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, με προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 0,92 ανά 1 mg/ημέρα αύξηση. Αυτή η προστατευτική δράση διαμεσολαβήθηκε από παράγοντες όπως ο δείκτης μάζας σώματος, η περίμετρος της μέσης και οι φλεγμονώδεις βιοδείκτες. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το μαγγάνιο μπορεί να ασκεί τα προστατευτικά του αποτελέσματα μέσω του ρόλου του στη μείωση της φλεγμονής και στη διατήρηση της αγγειακής υγείας. Αντίθετα, η σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου ήταν πιο αμφιλεγόμενη. Αρκετές μελέτες ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου που σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Για παράδειγμα, ο Khademvatani και οι συνεργάτες του [135] και ο Moore και οι συνεργάτες του [130] και οι δύο παρατήρησαν υψηλότερα ποσοστά εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης μεταξύ ατόμων με ανεπάρκεια βιταμίνης D. Επιπλέον, ο Ehsanian και οι συνεργάτες του [129] διαπίστωσαν ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε άτομα με χαμηλά αρχικά επίπεδα. Ωστόσο, άλλες μελέτες, όπως εκείνη του Andro και των συνεργατών του [136], δεν βρήκε σημαντική συσχέτιση.

Εκτός από τη βιταμίνη D, διερευνήθηκαν οι επιδράσεις των βιταμινών B και του φυλλικού οξέος στην φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Ο Díaz και οι συνεργάτες του [139] και ο Oger και οι συνεργάτες του [140] ανέφεραν ότι τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, πιθανότατα λόγω του ρόλου τους στη ρύθμιση του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης. Ωστόσο, οι μελέτες συμπληρωμάτων έχουν αποδώσει μικτά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, ο den Heijer και οι συνεργάτες του [142] δεν βρήκαν σημαντική μείωση στην υποτροπιάζουσα φλεβική θρομβοεμβολική νόσο με συμπλήρωμα βιταμίνης B.

Ο αντίκτυπος των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) στον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου διερευνήθηκε επίσης από αρκετές μελέτες. Ο Isaksen και οι συνεργάτες του [126] διαπίστωσαν ότι η υψηλότερη πρόσληψη θαλάσσιων n-3 PUFA συσχετίστηκε με 22% έως 26% μείωση του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, ιδιαίτερα για προκληθείσα πνευμονική εμβολή. Ο Reiner και οι συνεργάτες του [112] έδειξαν επίσης σημαντική μείωση της υποτροπιάζουσας φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και της συνολικής θνησιμότητας μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών με υψηλότερα επίπεδα n-3 PUFA. Από την άλλη, ο Hiki και οι συνεργάτες του [131] έδειξαν ότι μια ανισορροπία, που χαρακτηρίζεται

από αυξημένα επίπεδα ωμέγα-6 και μειωμένα επίπεδα ωμέγα-3, συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο οξείας φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.

Η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου διερευνήθηκε σε αρκετές μελέτες, με ευρήματα να υποδεικνύουν μια διαφοροποιημένη σχέση. Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, ιδιαίτερα κρασιού, συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε ορισμένες μελέτες, όπως εκείνη του Gaborit και των συνεργατών του [121]. Ωστόσο, η υπερβολική κατανάλωση, ειδικά οινοπνευματωδών ποτών, αύξησε τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, όπως αναφέρεται από τον Hansen-Krone και τους συνεργάτες του [118].

Συγκεκριμένες τροφές, όπως τα ψάρια και τα αυγά, διερευνήθηκαν επίσης για τις επιπτώσεις τους στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Ο Ohira και οι συνεργάτες του [110] διαπίστωσαν ότι ακόμη και η μέτρια κατανάλωση ψαριών συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας από πνευμονική εμβολή. Η προσθήκη συμπληρωμάτων ιχθυελαίου ενίσχυσε περαιτέρω αυτή την προστατευτική δράση, όπως φάνηκε από τον Hansen-Krone και τους συνεργάτες του [113]. Αντίθετα, ο Kunutsor και οι συνεργάτες του [111] δεν βρήκαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αυγών ή της διατροφικής πρόσληψης χοληστερόλης και του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η παχυσαρκία εμφανίστηκε ως σταθερός μεσολαβητής των διατροφικών επιπτώσεων στον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Αρκετές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων του Huang και των συνεργατών του [107] και του Bhoopat και των συνεργατών του [133], διαπίστωσαν ότι ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος ενίσχυε τον κίνδυνο που σχετίζεται με τα κακά διατροφικά πρότυπα. Τέλος, ο ρόλος της ομοκυστεΐνης στην φλεβική θρομβοεμβολική νόσο διερευνήθηκε στη μελέτη του Oger και των συνεργατών του [140], όπου διαπιστώθηκε ότι η ήπια υπερομοκυστεϊναιμία αύξησε τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου κατά 48%. Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται συνοπτικά τα αποτελέσματα των 39 μελετών.

Πίνακας 2. Αποτελέσματα μελετών

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος (n)	Άτομα με VTE (n)	Τροφές που αυξάνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p < 0.05)	Τροφές που μειώνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p <0.05)	Τροφές που δεν σχετίζονται με VTE (p > 0.05)
Yuan et al. (2021) [105]	Προοπτική κοόρτης	81.507	5.241	Τηγανητές πατάτες (HR= 1.33)	N/A	Φρούτα και λαχανικά, τσάι, καφές, δημητριακά, προϊόντα ολικής άλεσης, σοκολάτα, ξηροί καρποί, κόκκινο κρέας, αναψυκτικά, ελαιόλαδο, κρασί
Yuan et al. (2023) [106]	Προοπτική κοόρτης	186.323	4.235	Υπερεπεξεργασμένα τρόφιμα (HR= 1.05)	N/A	N/A
Huang et al. (2024) [107]	Προοπτική κοόρτης	202.507	4.750	N/A	Μαγγάνιο (HR [ανά 1 mg/μέρα] = 0.92)	N/A

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος (n)	Άτομα με VTE (n)	Τροφές που αυξάνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p < 0.05)	Τροφές που μειώνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p <0.05)	Τροφές που δεν σχετίζονται με VTE (p > 0.05)
Yi et al. (2021) [108]	Προοπτική κοόρτης	14.818	860	Δυτικό διατροφικό πρότυπο (υψηλή κατανάλωση προσσκευασμένων τροφίμων, επεξεργασμένων τροφίμων, ποτών με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη, γλυκών, τηγανητών τροφών) (HR= 1.44)	Συνετό διατροφικό πρότυπο (υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, δημητριακών ολικής αλέσεως και ψαριών και άλλων θαλασσινών) (HR= 0.95)	N/A
Isaksen et al. (2018) [126]	Προοπτική κοόρτης	21.970	541	N/A	Θαλασσινά n-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (HR= 0.76)	N/A

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος (n)	Άτομα με VTE (n)	Τροφές που αυξάνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p < 0.05)	Τροφές που μειώνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p <0.05)	Τροφές που δεν σχετίζονται με VTE (p > 0.05)
Isaksen et al. (2019) [127]	Προοπτική κοόρτης	595	595	N/A	Θαλασσινά n-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (HR= 0.45)	N/A
Hiki et al. (2017) [131]	Αναδρομική κοόρτης	82	45	Υψηλή πρόσληψη αραχιδονικού οξέος (OR= 1.07)	N/A	N/A
Harrington et al. (2018) [109]	Προοπτική κοόρτης	217.442	1.939	N/A	N/A	Αλκοόλ
Ohira et al. (2018) [110]	Προοπτική κοόρτης	90.791	61	N/A	Φρέσκο ψάρι (HR [1-2 φορές/μήνα]= 0.35, HR [1-2 φορές/βδομάδα]= 0.19, HR [3-4	N/A

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος (n)	Άτομα με VTE (n)	Τροφές που αυξάνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p < 0.05)	Τροφές που μειώνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p <0.05)	Τροφές που δεν σχετίζονται με VTE (p > 0.05)
					φορές/βδομάδα]= 0.20, HR [καθημερινή κατανάλωση]= 0.18)	
Kunutsor, Laukkanen & Virtanen (2022) [111]	Προοπτική κοόρτης	1.852	132	N/A	N/A	Αυγό, χοληστερόλη
Reiner et al. (2017) [112]	Προοπτική κοόρτης	826	826	N/A	Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα (HR [μέτρια κατανάλωση]= 0.39, HR [υψηλή κατανάλωση]=0.17)	N/A
Yuan et al. (2022) [132]	Αναδρομική κοόρτης	468.415	41.522	Εικοσιπεντανοϊκό οξύ (OR= 1.16)	α-λινολενικό οξύ (OR= 0.88) Λινολεϊκό οξύ (OR= 0.92)	Εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ, παλμιτικό οξύ

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος (n)	Άτομα με VTE (n)	Τροφές που αυξάνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p < 0.05)	Τροφές που μειώνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p <0.05)	Τροφές που δεν σχετίζονται με VTE (p > 0.05)
				Εικοσιπενταενοϊκό οξύ (OR= 1.10) Αραχιδονικό οξύ (OR= 1.06) Στεατικό οξύ (OR= 1.19)	Παλμιτολεϊκό οξύ (OR= 0.85) Ελαϊκό οξύ (OR= 0.77)	
Hansen-Krone et al. (2014) [113]	Προοπτική κοόρτης	23.621	536	N/A	Υψηλή κατανάλωση ψαριών (≥3 φορές/εβδομάδα) (HR= 0.78) Υψηλή κατανάλωση ψαριών (≥3 φορές/εβδομάδα) και	N/A

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος (n)	Άτομα με VTE (n)	Τροφές που αυξάνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p < 0.05)	Τροφές που μειώνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p <0.05)	Τροφές που δεν σχετίζονται με VTE (p > 0.05)
					λήψη συμπληρωμάτων ιχθυελαίου (HR= 0.52)	
Severinsen et al. (2014) [114]	Προοπτική κοόρτης	57.054	641	N/A	N/A	Ψάρι
Johansson et al. (2019) [115]	Προοπτική κοόρτης	108.025	2.054	Αλκοόλ (HR [ανά εβδομαδιαίο ποτό]= 1.02, μόνο για τους άνδρες)	N/A	N/A
Lutsey et al. (2009) [116]	Προοπτική κοόρτης	37.393	1.950	Σόδα διαίτης (HR= 1.09) Ψάρι (HR= 1.27)	Αλκοόλ (HR= 0.78) Καφές (HR= 0.85)	Φρούτα, λαχανικά, γαλακτοκομικά, κρέας, δημητριακά ολικής άλεσης, βιταμίνη E, βιταμίνη

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος (n)	Άτομα με VTE (n)	Τροφές που αυξάνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p < 0.05)	Τροφές που μειώνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p <0.05)	Τροφές που δεν σχετίζονται με VTE (p > 0.05)
						B6, βιταμίνη B12, φυλλικό οξύ, κορεσμένα λιπαρά, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα
Steffen et al. (2007) [117]	Προοπτική κοόρτης	14.962	196	Κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας (HR= 1.29)	Φρούτα και λαχανικά (HR= 1.87)	N/A
Hansen-Krone et al. (2011) [118]	Προοπτική κοόρτης	26.662	460	Οινοπνευματώδη ποτά (HR= 1.53) Κατανάλωση αλκοόλ ≥ 1/εβδομάδα (HR= 1.17)	Κρασί (HR= 0.78)	N/A
Hansen-Krone et al. (2012) [119]	Προοπτική κοόρτης	18.062	172	N/A	N/A	Ψάρι, φρούτα, λαχανικά,

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος (n)	Άτομα με VTE (n)	Τροφές που αυξάνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p < 0.05)	Τροφές που μειώνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p <0.05)	Τροφές που δεν σχετίζονται με VTE (p > 0.05)
						πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
Lin, Mao & Jun (2024) [128]	Προοπτική κοόρτης	462.933	9.241	Καφές (OR= 1.008)	N/A	Τσάι
Varraso et al. (2012) [120]	Προοπτική κοόρτης	129.430	2.892	Δυτικό διατροφικό πρότυπο (υψηλή κατανάλωση προσσκευασμένων τροφίμων, επεξεργασμένων τροφίμων, ποτών με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη, γλυκών, τηγανητών τροφών)	Βιταμίνη E (RR= 0.84 για τις γυναίκες και RR= 0.78 για τους άνδρες) Βιταμίνη B6 (RR= 0.82, μόνο για τους άνδρες)	Βιταμίνη K, βιταμίνη B12, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, αλκοόλ, ψάρι, λαχανικά, φρούτα

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος (n)	Άτομα με VTE (n)	Τροφές που αυξάνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p < 0.05)	Τροφές που μειώνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p <0.05)	Τροφές που δεν σχετίζονται με VTE (p > 0.05)
				(RR= 1.43, μόνο για τους άνδρες) Κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας (RR= 1.70, μόνο για τους άνδρες) Τρανς λιπαρά οξέα (RR= 1.03, μόνο για τους άνδρες)	Φυτικές ίνες (RR= 0.79, μόνο για τους άνδρες)	
Fitzgerald et al. (2012) [90]	Προοπτική κοόρτης	34.827	675	N/A	N/A	Δίαιτα DASH
Gaborit et al. (2013) [121]	Προοπτική κοόρτης	57.054	619	N/A	N/A	Αλκοόλ

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος (n)	Άτομα με VTE (n)	Τροφές που αυξάνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p < 0.05)	Τροφές που μειώνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p <0.05)	Τροφές που δεν σχετίζονται με VTE (p > 0.05)
Bhoopat et al. (2010) [133]	Αναδρομική κοόρτης	292	97	Χαμηλή πρόσληψη λαχανικών (OR= 3.74)	N/A	N/A
Zheng et al. (2020) [141]	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	452	32	N/A	Καθημερινή κατανάλωση ωμέγα-3 λιπαρών οξέων (p= 0.003 για εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και p= 0.004 για πνευμονική εμβολή)	N/A
Vučković et al. (2015) [134]	Αναδρομική κοόρτης	7.696	2.506	N/A	N/A	Συμπληρώματα βιταμινών
Brøndum- Jacobsen et al. (2013) [122]	Προοπτική κοόρτης	18.791	950	Ανεπάρκεια βιταμίνης D (HR= 2.76)	N/A	N/A

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος (n)	Άτομα με VTE (n)	Τροφές που αυξάνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p < 0.05)	Τροφές που μειώνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p <0.05)	Τροφές που δεν σχετίζονται με VTE (p > 0.05)
Folsom et al. (2014) [123]	Προοπτική κοόρτης	12.752	537	N/A	N/A	Βιταμίνη D
Entezari- Maleki et al. (2014) [124]	Προοπτική κοόρτης	60	60	Ανεπάρκεια βιταμίνης D (p < 0.05)	N/A	N/A
Khademvatani et al. (2014) [135]	Αναδρομική κοόρτης	167	82	Ανεπάρκεια βιταμίνης D (OR= 1.05)	N/A	N/A
Andro et al. (2016) [136]	Αναδρομική κοόρτης	680	340	N/A	N/A	Βιταμίνη D
Wu & He (2018) [125]	Προοπτική κοόρτης	279	49	Ανεπάρκεια βιταμίνης D (OR= 4.683)	N/A	N/A
Ehsanian et al. (2019) [129]	Αναδρομική κοόρτης	282	49	Ανεπάρκεια βιταμίνης D (p < 0.001)	N/A	N/A

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος (n)	Άτομα με VTE (n)	Τροφές που αυξάνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p < 0.05)	Τροφές που μειώνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p <0.05)	Τροφές που δεν σχετίζονται με VTE (p > 0.05)
Korkmaz et al. (2021) [137]	Αναδρομική κοόρτης	280	140	Ανεπάρκεια βιταμίνης D (p < 0.001)	N/A	N/A
Moore et al. (2021) [130]	Αναδρομική κοόρτης	190	30	Ανεπάρκεια βιταμίνης D (p = 0.025)	N/A	N/A
Tao, Lou & Liu (2021) [138]	Αναδρομική κοόρτης	444	222	Ανεπάρκεια βιταμίνης D (OR= 0.686)	N/A	N/A
Díaz et al. (2005) [139]	Αναδρομική κοόρτης	202	101	Ανεπάρκεια βιταμίνης B12 (OR= 3.8)	N/A	N/A
den Heijer et al. (2007) [142]	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	701	93	N/A	N/A	Συμπληρώματα βιταμίνης B
Oger et al. (2006) [140]	Αναδρομική κοόρτης	934	467	Ανεπάρκεια βιταμίνης B12 (OR= 1.42)	N/A	N/A

Συγγραφείς (έτος δημοσίευσης)	Είδος μελέτης	Μέγεθος δείγματος (n)	Άτομα με VTE (n)	Τροφές που αυξάνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p < 0.05)	Τροφές που μειώνουν τον κίνδυνο VTE (OR/HR/RR, p <0.05)	Τροφές που δεν σχετίζονται με VTE (p > 0.05)
Συντομογραφίες: N/A= Not Available or Applicable (Δεν Αναφέρεται ή Μη εφαρμόσιμο), DASH= Dietary Approaches to Stop Hypertension (διατροφικές προσεγγίσεις για τη διακοπή της υπέρτασης), n= absolute number (απόλυτος αριθμός), VTE= Venous Thromboembolism (Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος), OR= Odds Ratio (αναλογία πιθανοτήτων), HR= Hazard Ratio (αναλογία κινδύνου), RR= Relative Risk (σχετικός κίνδυνος).						

Κεφάλαιο 4: Συζήτηση

4.1 Σχολιασμός ευρημάτων

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση εξέτασε το ρόλο της διατροφής στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο.

Διαπιστώθηκε ότι τα υπερεπεξεργασμένα τρόφιμα συσχετίστηκαν σταθερά με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου στις μελέτες που περιλαμβάνονται σε αυτήν την ανασκόπηση. Ο Yuan και οι συνεργάτες του [105] απέδειξαν ότι η υψηλότερη κατανάλωση τηγανιτών πατατών αύξησε τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου κατά 33% ανά μερίδα, ενώ ο Yuan και οι συνεργάτες του [106] έδειξαν ότι μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε υπερεπεξεργασμένα τρόφιμα αύξησε μέτρια τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Αυτά τα ευρήματα ευθυγραμμίζονται με την ευρύτερη βιβλιογραφία που τονίζει τις επιβλαβείς επιπτώσεις των υπερεπεξεργασμένων τροφίμων στην καρδιαγγειακή υγεία. Ο Monteiro και οι συνεργάτες του [143] υποστηρίζουν ότι η υψηλή περιεκτικότητα σε τρανς λιπαρά, νάτριο και πρόσθετα σε υπερεπεξεργασμένα τρόφιμα συμβάλλει στη φλεγμονή και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, δημιουργώντας ένα προθρομβωτικό περιβάλλον. Επιπλέον, τα υπερεπεξεργασμένα τρόφιμα συνδέονται με την παχυσαρκία, έναν σημαντικό μεσολαβητή της θρόμβωσης, καθώς το υπερβολικό σωματικό λίπος επιδεινώνει τη χρόνια φλεγμονή και αυξάνει τη δραστηριότητα της πήξης [144].

Είναι ενδιαφέρον ότι ο ρόλος των επεξεργασμένων τροφίμων στην αρτηριακή έναντι της φλεβικής θρόμβωσης φαίνεται να διαφέρει. Ενώ τα επεξεργασμένα τρόφιμα είναι καθιερωμένοι παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση και έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο ρόλος τους στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, που χαρακτηρίζεται από φλεβική στάση και υπερπηκτικότητα, παραμένει ανεξερεύνητος. Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία της διάκρισης μεταξύ αρτηριακών και φλεβικών θρομβωτικών μηχανισμών κατά την εξέταση των διατροφικών επιπτώσεων.

Η σύγκριση μεταξύ δυτικών και συνετών διατροφικών προτύπων αποκάλυψε μια έντονη αντίθεση στον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Οι δυτικές δίαιτες, που χαρακτηρίζονται από υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένων τροφίμων και

επεξεργασμένων υδατανθράκων, συσχετίστηκαν με σημαντική αύξηση του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Ο Yi και οι συνεργάτες του [108] βρήκαν αναλογία κινδύνου 1,58 για άτομα στο υψηλότερο πεμπτημόριο τήρησης της δυτικής διαίτας, ενώ ο Varraso και οι συνεργάτες του [120] παρατήρησαν παρόμοια ευρήματα, ιδιαίτερα στους άνδρες. Αυτά τα αποτελέσματα ευθυγραμμίζονται με προηγούμενη έρευνα που καταδεικνύει ότι οι δυτικές διαίτες προάγουν μια προφλεγμονώδη κατάσταση, αντίσταση στην ινσουλίνη και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [145]. Το υψηλό γλυκαιμικό φορτίο τέτοιων δίαιτων επιδεινώνει περαιτέρω το θρομβογόνο δυναμικό επάγοντας οξειδωτικό στρες και βλάπτοντας την αγγειακή ακεραιότητα [146].

Αντίθετα, οι συνετές διαίτες, πλούσιες σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως και άπαχες πρωτεΐνες, ήταν προστατευτικές έναντι της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Αυτές οι διαίτες είναι γνωστό ότι μειώνουν τη συστηματική φλεγμονή και βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου μέσω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε αντιοξειδωτικά, φυτικές ίνες και πολυφαινόλες [147]. Ωστόσο, η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της διαίτας DASH και του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, όπως αναφέρεται από τον Fitzgerald και τους συνεργάτες του [90], εγείρει ερωτήματα σχετικά με τους συγκεκριμένους μηχανισμούς που συνδέουν τα διατροφικά πρότυπα με τη φλεβική θρόμβωση. Σε αντίθεση με την αρτηριακή θρόμβωση, η οποία επηρεάζεται έντονα από την υπέρταση και τα λιπιδικά προφίλ, η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος συνδέεται πιο στενά με την υπερπηκτικότητα και τη στάση, υποδηλώνοντας ότι τα οφέλη της διαίτας DASH μπορεί να μην επεκτείνονται σε φλεβικά θρομβωτικά επεισόδια.

Παράλληλα, τα μικροθρεπτικά συστατικά παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Ο Huang και οι συνεργάτες του [107] διαπίστωσαν ότι η υψηλότερη διατροφική πρόσληψη μαγανίου μείωσε τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, πιθανότατα μέσω των αντιφλεγμονωδών και αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων του. Το μαγγάνιο υποστηρίζει τη δραστηριότητα της υπεροξειδικής δισμουτάσης, ενός ενζύμου κλειδί στην καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες, το οποίο συμβάλλει στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και στη θρόμβωση [148].

Η σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, ωστόσο, ήταν λιγότερο συνεπής. Αρκετές μελέτες, όπως παράδειγμα εκείνη του Khademvatani και των συνεργατών του [135], έδειξε ότι η ανεπάρκεια βιταμίνης D συσχετίστηκε με αυξημένο

κίνδυνο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, ενώ ο Ehsanian και οι συνεργάτες του [129] έδειξαν ότι η λήψη συμπληρωμάτων μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε άτομα με ανεπάρκεια. Ωστόσο, μελέτες όπως εκείνη του Andro και των συνεργατών του [136] δεν βρήκε σημαντική συσχέτιση, υποδηλώνοντας ότι τα αποτελέσματα της βιταμίνης D μπορεί να εξαρτώνται από τα βασικά επίπεδα, τους γενετικούς παράγοντες και τους πληθυσμούς της μελέτης. Αυτά τα μικτά αποτελέσματα επαναλαμβάνονται σε ευρύτερη βιβλιογραφία, όπου η βιταμίνη D αναγνωρίζεται για τις αντιφλεγμονώδεις και αντιπηκτικές της ιδιότητες, αλλά δείχνει μεταβλητή αποτελεσματικότητα στα κλινικά αποτελέσματα [149].

Οι προστατευτικές επιδράσεις των βιταμινών B και του φυλλικού οξέος στη μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης υποστηρίχθηκαν από μελέτες όπως εκείνες του Díaz και των συνεργατών του [139] και του Oger και των συνεργατών του [140]. Η αυξημένη ομοκυστεΐνη, ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και θρόμβωση, συνδέθηκε με 48% αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου σε άτομα με ήπια υπερομοκυστεϊναιμία (Oger et al., 2006). Ωστόσο, δοκιμές συμπληρωμάτων όπως διερευνήθηκε από τον den Heijer και τους συνεργάτες του [142] δεν έδειξαν σημαντική μείωση στην υποτροπή της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, υπογραμμίζοντας πιθανούς περιορισμούς στην αντιμετώπιση των καθιερωμένων θρομβωτικών επεισοδίων με διατροφικές παρεμβάσεις.

Επιπρόσθετα, οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των ωμέγα-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) ήταν εμφανείς στα προστατευτικά τους αποτελέσματα έναντι της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Ο Isaksen και οι συνεργάτες του [126] και ο Reiner και οι συνεργάτες του [112] απέδειξαν ότι η υψηλότερη πρόσληψη θαλάσσιων n-3 PUFA μείωσε τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου κατά 22% έως 26%. Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν με στοιχεία που δείχνουν ότι τα n-3 PUFAs αναστέλλουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, μειώνουν το ιξώδες του αίματος και βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου [75]. Ωστόσο, ο Hiki και οι συνεργάτες του [131] τόνισαν τη σημασία της εξισορρόπησης της πρόσληψης ωμέγα-3 και ωμέγα-6, καθώς η υψηλή αναλογία ωμέγα-6 προς ωμέγα-3 συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Αυτή η ανισορροπία προάγει τη φλεγμονή μέσω της παραγωγής προφλεγμονωδών εικοσανοειδών, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για διατροφικές οδηγίες που τονίζουν τις βέλτιστες αναλογίες PUFA.

Ο ρόλος του αλκοόλ στον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου ήταν διαφοροποιημένος, με τη μέτρια κατανάλωση να προσφέρει πιθανά οφέλη ενώ η υπερβολική πρόσληψη ενέχει κινδύνους. Ο Gaborit και οι συνεργάτες του [121] διαπίστωσαν ότι η μέτρια κατανάλωση κρασιού μείωσε τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, πιθανόν λόγω πολυφαινολών όπως η ρεσβερατρόλη, που ενισχύουν την ινωδόλυση και μειώνουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων [147]. Ωστόσο, ο Hansen-Krone και οι συνεργάτες του [118] ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου με μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ, αντανakλώντας τις δυσμενείς επιπτώσεις του στην αγγειακή υγεία και την πήξη. Τα ευρήματα για τον καφέ και το τσάι ήταν λιγότερο πειστικά. Ενώ οι Lin, Mao και Jin [128] παρατήρησαν μια μέτρια αύξηση του κινδύνου εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης με την πρόσληψη καφέ, το τσάι δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση. Αυτή η μεταβλητότητα μπορεί να οφείλεται σε διαφορές στο μεταβολισμό της καφεΐνης και στα προφίλ βιοδραστικών ενώσεων μεταξύ των ποτών.

Επιπλέον, η κατανάλωση ψαριών αναδείχθηκε ως σταθερός προστατευτικός παράγοντας έναντι της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Ο Ohira και οι συνεργάτες του [110] και ο Hansen-Krone και οι συνεργάτες του [113] ανέφεραν ότι ακόμη και η μέτρια πρόσληψη ψαριών μείωσε τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, με πρόσθετα οφέλη που παρατηρήθηκαν με τη λήψη συμπληρωμάτων ιχθυελαίου. Αυτά τα ευρήματα ευθυγραμμίζονται με τις αντιφλεγμονώδεις και αντιθρομβωτικές ιδιότητες των ωμέγα-3 PUFA που βρίσκονται στα ψάρια. Αντίθετα, ο Kunutsor και οι συνεργάτες του [111] δεν βρήκαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αυγών και του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, αμφισβητώντας τις παραδοσιακές ανησυχίες σχετικά με τη διατροφική χοληστερόλη στη θρόμβωση.

Η παχυσαρκία, ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, μεσολάβησε στις επιπτώσεις πολλών διατροφικών παραγόντων. Μελέτες του Huang και των συνεργατών του [107] και του Bhoopat και των συνεργατών του [133] τόνισαν ότι ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος ενίσχυσε τον κίνδυνο που σχετίζεται με τα κακά διατροφικά πρότυπα, αντανakλώντας την προφλεγμονώδη και υπερπηκτική κατάσταση που προκαλείται από την υπερβολική παχυσαρκία [144] [150].

Συνολικά, τα ευρήματα αυτής της ανασκόπησης υπογραμμίζουν τη δυνατότητα διατροφικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Ενώ ορισμένα τρόφιμα, όπως τα υπερεπεξεργασμένα προϊόντα, αυξάνουν σαφώς τον κίνδυνο, άλλα,

συμπεριλαμβανομένων των ψαριών, των φρούτων και των λαχανικών, φαίνονται προστατευτικά.

4.2 Περιορισμοί μελέτης

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση, αν και περιεκτική, έχει αρκετούς περιορισμούς που πρέπει να αναγνωριστούν για να ενσωματωθούν τα ευρήματα και να καθοδηγηθεί η μελλοντική έρευνα.

Ένας σημαντικός περιορισμός αυτής της ανασκόπησης είναι η ετερογένεια των μελετών που περιλαμβάνονται όσον αφορά το σχεδιασμό, τα χαρακτηριστικά πληθυσμού και τις μεθόδους αξιολόγησης της διατροφής. Οι προοπτικές μελέτες κοόρτης παρείχαν ισχυρά δεδομένα σχετικά με τις χρονικές συσχετίσεις μεταξύ της διατροφής και της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, αλλά τα ευρήματά τους περιορίστηκαν από πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες και αυτοαναφερόμενα διατροφικά δεδομένα. Οι αναδρομικές μελέτες κοόρτης και περιπτωσιολογικού ελέγχου ήταν πιο επιρρεπείς σε μεροληψία ανάκλησης και επιλογής, κάτι που μπορεί να επηρέασε τις παρατηρούμενες συσχετίσεις. Η ποικιλομορφία στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, της κατανομής του φύλου και των γεωγραφικών τοποθεσιών, συνέβαλε επίσης στην ετερογένεια.

Ένας βασικός περιορισμός έγκειται στις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης. Πολλές μελέτες βασίστηκαν σε αυτοαναφερόμενα ερωτηματολόγια συχνότητας τροφίμων ή σε συνεντεύξεις ανάκλησης διατροφής, οι οποίες είναι επιρρεπείς σε σφάλματα μέτρησης και μεροληψία ανάκλησης. Αυτές οι μέθοδοι μπορεί να υποτιμούν ή να υπερεκτιμούν την πρόσληψη συγκεκριμένων τροφίμων ή θρεπτικών συστατικών, οδηγώντας σε εσφαλμένη ταξινόμηση της έκθεσης. Επιπλέον, τα αυτοαναφερόμενα ερωτηματολόγια για τη διατροφή συχνά δεν διαθέτουν την απαιτούμενη ευαισθησία για τη λήψη λεπτομερών πληροφοριών σχετικά με τις μεθόδους παρασκευής ή τη σύνθεση θρεπτικών συστατικών των τροφίμων, κάτι που μπορεί να επηρεάσει τον αντίκτυπό τους στον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Για παράδειγμα, η συσχέτιση μεταξύ των επεξεργασμένων τροφίμων και του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τα επίπεδα τρανς λιπαρών ή νατρίου που υπάρχουν, τα οποία δεν αναφέρονται πάντα λεπτομερώς στις διατροφικές αξιολογήσεις.

Τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση της ΦΘΕ και την κατηγοριοποίηση των αποτελεσμάτων διέφεραν μεταξύ των μελετών. Ορισμένες μελέτες βασίστηκαν σε κώδικες Διεθνούς Ταξινόμησης Νοσημάτων (ICD), ενώ άλλες χρησιμοποίησαν απεικονιστικές εξετάσεις ή κλινικές αξιολογήσεις. Αυτές οι διαφορές στα διαγνωστικά κριτήρια μπορεί να οδήγησαν σε ασυνέπειες στους ορισμούς των περιπτώσεων και να επηρέασαν τη συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων.

Παρά τις προσαρμογές για γνωστούς συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος και η σωματική δραστηριότητα, η ύπαρξη άλλων συγχυτικών παραγόντων παραμένει μια ανησυχία. Πολλές μελέτες δεν έλαβαν υπόψη γενετικές προδιαθέσεις, κοινωνικοοικονομική κατάσταση ή συννοσηρές καταστάσεις, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν ανεξάρτητα τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.

Τέλος, ενώ ορισμένα τρόφιμα και θρεπτικά συστατικά, όπως τα υπερεπεξεργασμένα τρόφιμα, τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και η βιταμίνη D, μελετήθηκαν εκτενώς, άλλα έλαβαν περιορισμένη προσοχή. Για παράδειγμα, ο ρόλος συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων όπως τα γαλακτοκομικά προϊόντα ή τα όσπρια στον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου παραμένει ανεξερεύνητος. Ομοίως, δεν βρέθηκαν μελέτησαν αναφορικά με άλλα διατροφικά πρότυπα όπως η μεσογειακή ή η κετογονική δίαιτα.

Συμπεράσματα-Προτάσεις

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση υπογραμμίζει τον σημαντικό ρόλο της διατροφής στην ανάπτυξη και την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Τα ευρήματα δείχνουν ότι τα διατροφικά πρότυπα, οι συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων και τα θρεπτικά συστατικά έχουν ποικίλες επιπτώσεις στον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Τα υπερεπεξεργασμένα τρόφιμα και τα δυτικά διατροφικά πρότυπα συνδέονται σταθερά με αυξημένο κίνδυνο, που πιθανώς μεσολαβείται από φλεγμονή, παχυσαρκία και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Αντίθετα, συνετές δίαιτες πλούσιες σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως και ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα παρουσιάζουν προστατευτικά αποτελέσματα. Μικροθρεπτικά συστατικά όπως το μαγγάνιο, η βιταμίνη D και το φυλλικό οξύ αναδείχθηκαν επίσης ως κρίσιμοι παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, ενώ η ισορροπία μεταξύ των ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λιπαρών οξέων παίζει βασικό ρόλο στην άμβλυνση της φλεγμονής και της θρόμβωσης.

Παρόλα αυτά, τα ευρήματα υπογραμμίζουν την πολυπλοκότητα των διατροφικών επιρροών στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Η ετερογένεια στους σχεδιασμούς, τους πληθυσμούς και τα αποτελέσματα των μελετών αντανάκλα την πολυπαραγοντική φύση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου και τις προκλήσεις στην απομόνωση του αντίκτυπου της διαίτας. Ωστόσο, η ανασκόπηση ενισχύει τη σημασία της διατροφής ως τροποποιήσιμου παράγοντα κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο, προσφέροντας πολύτιμες οδούς για στρατηγικές πρόληψης και διαχείρισης.

Τούτου λεχθέντος, τα ευρήματα αυτής της ανασκόπησης έχουν πολλές πρακτικές επιπτώσεις για τη δημόσια υγεία και την κλινική πρακτική. Οι πρωτοβουλίες για τη δημόσια υγεία θα πρέπει να δώσουν προτεραιότητα στη μείωση της κατανάλωσης υπερεπεξεργασμένων τροφίμων και στην προώθηση διατροφικών προτύπων πλούσιων σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως και ψάρια. Αυτές οι οδηγίες μπορούν να ενσωματωθούν σε ευρύτερα προγράμματα καρδιαγγειακής υγείας, καθώς πολλές διατροφικές συστάσεις συμπίπτουν με εκείνες για την πρόληψη των αρτηριακών παθήσεων. Δεδομένης της ετερογένειας των παραγόντων κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, εξατομικευμένες διατροφικές στρατηγικές προσαρμοσμένες στα ατομικά γενετικά, μεταβολικά προφίλ και προφίλ τρόπου ζωής μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές. Για παράδειγμα, άτομα με

ανεπάρκεια βιταμίνης D ή αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης μπορεί να ωφεληθούν από στοχευμένα συμπληρώματα μαζί με διατροφικές παρεμβάσεις. Επιπλέον, η παχυσαρκία εμφανιζόταν σταθερά ως μεσολαβητής των διατροφικών επιπτώσεων στην φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Οι παρεμβάσεις που συνδυάζουν τη διαχείριση του βάρους με τις διατροφικές τροποποιήσεις μπορούν να αντιμετωπίσουν τόσο τις άμεσες όσο και τις έμμεσες οδούς που συμβάλλουν στον κίνδυνο θρόμβωσης. Εκπαιδευτικές εκστρατείες που στοχεύουν πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, όπως άτομα με ιστορικό φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, καθιστικό τρόπο ζωής ή παχυσαρκία, θα πρέπει να τονίσουν το ρόλο της διατροφής στη μείωση του κινδύνου υποτροπής. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να ενσωματώσουν τη διατροφική συμβουλευτική στη συνήθη φροντίδα για αυτές τις ομάδες.

Ακόμη, αυτή η ανασκόπηση εντοπίζει αρκετά κενά στην τρέχουσα βιβλιογραφία και προσφέρει προτάσεις για μελλοντική έρευνα. Απαιτούνται μακροχρόνιες μελέτες που καταγράφουν τις διατροφικές αλλαγές με την πάροδο του χρόνου για να κατανοήσουμε τις σωρευτικές επιδράσεις της δίαιτας στην φλεβική θρομβοεμβολική νόσο. Επιπρόσθετα, οι μελέτες σε πληθυσμούς με υποεκπροσώπηση, ιδιαίτερα σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, θα βελτίωναν τη γενίκευση των ευρημάτων. Ακόμη, η έρευνα για τη διερεύνηση των βιολογικών οδών που συνδέουν τη διατροφή με τη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο είναι απαραίτητη. Οι μελέτες θα πρέπει να διερευνήσουν πώς συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά επηρεάζουν τη φλεγμονή, την πήξη και τη λειτουργία του ενδοθηλίου, εστιάζοντας στην αλληλεπίδραση μεταξύ διατροφικών συστατικών και γενετικών προδιαθέσεων. Από την άλλη, ενώ αυτή η ανασκόπηση επικεντρώθηκε στα παραδοσιακά διατροφικά πρότυπα, οι νεότερες τάσεις όπως η μεσογειακή, η κετογονική ή η χορτοφαγική δικαιολογούν περαιτέρω διερεύνηση στο πλαίσιο της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Οι μοναδικές θρεπτικές συνθέσεις τους μπορεί να προσφέρουν νέες ιδέες για την πρόληψη της θρόμβωσης. Τέλος, η ενσωμάτωση τεχνικών όπως η μεταβολομική μπορεί να βοηθήσει στην αποκάλυψη των πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ της διατροφής και των μεμονωμένων μεταβολικών αποκρίσεων. Αυτές οι προσεγγίσεις μπορεί να προσδιορίσουν βιοδείκτες που προβλέπουν διατροφικές επιπτώσεις στη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο.

Συμπερασματικά, αυτή η συστηματική ανασκόπηση υπογραμμίζει τη σημασία της διατροφής ως δυνητικά τροποποιήσιμου παράγοντα για την πρόληψη και τη διαχείριση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Ενώ έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση της σχέσης μεταξύ διατροφής και φλεβικής θρόμβωσης, παραμένουν σημαντικά κενά. Η αντιμετώπιση

αυτών των κενών απαιτεί διεπιστημονική συνεργασία, αξιοποίηση γνώσεων από την κλινική διατροφή, την επιδημιολογία και τη μοριακή βιολογία. Συνολικά, η ενδυνάμωση των ατόμων με ενεργή διατροφική καθοδήγηση και η ενσωμάτωση της διατροφής στις πολιτικές δημόσιας υγείας μπορεί να μειώσει σημαντικά τον αντίκτυπο της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου. Καθώς η αλληλεπίδραση μεταξύ διαίτας και θρόμβωσης συνεχίζει να εξελίσσεται, η μελλοντική έρευνα θα ανοίξει το δρόμο για πιο αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης και εξατομικευμένες προσεγγίσεις, φέρνοντάς μας πιο κοντά σε μια ολιστική κατανόηση της διαχείρισης της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου.

Βιβλιογραφία

- [1] Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(8):464-474.
- [2] Mahan CE, Spyropoulos AC. Venous thromboembolism prevention: a systematic review of methods to improve prophylaxis and decrease events in the hospitalized patient. *Hosp Pract.* 2010;38(1):97-108.
- [3] Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007;44(2):62-69.
- [4] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2):e195S-e226S.
- [5] Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity: A Comprehensive Review. *Circulation.* 2016;133(2):187-225.
- [6] Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23):I9-I16.
- [7] Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care.* 2017;23(20):S376-S382.

- [8] Stone J, Hangge P, Albadawi H, et al. Deep vein thrombosis: pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(3):S276-S284.
- [9] Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(4):248-262.
- [10] Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. High risk of recurrent venous thromboembolism in men. *J Thromb Haemost.* 2004;2(12):2152-2155.
- [11] Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med.* 2004;350(25):2558-2563.
- [12] Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, et al. Sex, age and normal post-anticoagulation D-dimer as risk factors for recurrence after idiopathic venous thromboembolism in the Prolong study extension. *J Thromb Haemost.* 2010;8(9):1933-1942.
- [13] Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d813.
- [14] Olié V, Zhu T, Martinez I, Scarabin PY, Emmerich J. Sex-specific risk factors for recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2012;130(1):16-20.
- [15] Bai J, Ding X, Du X, Zhao X, Wang Z, Ma Z. Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2015;135(1):90-95.

- [16] Bell EJ, Selvin E, Lutsey PL, Nambi V, Cushman M, Folsom AR. Glycemia (hemoglobin A1c) and incident venous thromboembolism in the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study. *Vasc Med.* 2013;18:245–250.
- [17] Mathis A, Villiger L, Reiner MF, et al. Elevated HbA1c is not associated with recurrent venous thromboembolism in the elderly, but with all-cause mortality- the SWEETCO 65+ study. *Sci Rep.* 2020;10(1):2495.
- [18] Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with diabetes mellitus. *Am J Med.* 2012;125(7):709-716.
- [19] Hermanides J, Cohn DM, Devries JH, et al. Venous thrombosis is associated with hyperglycemia at diagnosis: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(6):945-949.
- [20] Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen JB. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(10):2068-2074.
- [21] Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, et al. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2013;10(9):e1001515.
- [22] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.

- [23] Borch KH, Braekkan SK, Mathiesen EB, et al. Abdominal obesity is essential for the risk of venous thromboembolism in the metabolic syndrome: the Tromsø study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(5):739-745.
- [24] Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res.* 2016;145:27-33.
- [25] Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, Franchino G, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(4):3169.
- [26] Heit JA, Sobell JL, Li H, Sommer SS. The incidence of venous thromboembolism among Factor V Leiden carriers: a community-based cohort study. *J Thromb Haemost.* 2005;3(2):305-311.
- [27] Simone B, De Stefano V, Leoncini E, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(8):621-647.
- [28] Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996;88(10):3698-3703.
- [29] Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med.* 2010;38(2):S3-S9.

- [30] Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost.* 1998;79(4):706-708.
- [31] De Stefano V, Martinelli I. Splanchnic vein thrombosis: clinical presentation, risk factors and treatment. *Intern Emerg Med.* 2010;5(6):487-494.
- [32] Zhang Q, Jin Y, Li X, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism - a meta-analysis and systematic review. *Vasa.* 2020;49(2):141-146.
- [33] Folsom AR, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Aleksic N. Prospective study of fibrinolytic markers and venous thromboembolism. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(6):598-603.
- [34] Abou-Ismaïl MY, Citla Sridhar D, Nayak L. Estrogen and thrombosis: A bench to bedside review. *Thromb Res.* 2020;192:40-51.
- [35] de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(3):CD010813.
- [36] Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2018;168:83-95.
- [37] Godsland IF, Winkler U, Lidegaard O, Crook D. Occlusive vascular diseases in oral contraceptive users. *Epidemiology, pathology and mechanisms. Drugs.* 2000;60(4):721-869.

- [38] Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, et al. Apixaban versus Dalteparin for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients with Cancer: The Caravaggio Study. *Thromb Haemost.* 2018;118(9):1668-1678.
- [39] Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001275.
- [40] Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindiër MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006;4(3):529-535.
- [41] Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood.* 2017;130(13):1499-1506.
- [42] Şabanoğlu C. The secret enemy during a flight: Economy class syndrome. *Anatol J Cardiol.* 2021;25(1):13-17.
- [43] Philbrick JT, Shumate R, Siadat MS, Becker DM. Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2007;22(1):107-114.
- [44] Brar R, Saha PK. In-flight announcements and messages on safety leaflets may be useful to reduce the risk of deep vein thrombosis (DVT) during long distance air travel. *Travel Med Infect Dis.* 2020;33:101515.
- [45] Martinelli I, Taioli E, Battaglioli T, et al. Risk of venous thromboembolism after air travel: interaction with thrombophilia and oral contraceptives. *Arch Intern Med.* 2003;163(22):2771-2774.

- [46] Bucci T, Ames PRJ, Triggiani M, et al. Cardiac and vascular features of arterial and venous primary antiphospholipid syndrome. The multicenter ATHERO-APS study. *Thromb Res.* 2022;209:69-74.
- [47] Tan M, Mos IC, Klok FA, Huisman MV. Residual venous thrombosis as predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review. *Br J Haematol.* 2011;153(2):168-178.
- [48] Mazetto BM, Orsi FLA, Silveira SAF, et al. Residual Vein Thrombosis Echogenicity Is Associated to the Risk of DVT Recurrence: A Cohort Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(3):477-482.
- [49] Burn E, Duarte-Salles T, Fernandez-Bertolin S, et al. Venous or arterial thrombosis and deaths among COVID-19 cases: a European network cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(8):1142-1152.
- [50] Xie J, Prats-Urbe A, Feng Q, et al. Clinical and Genetic Risk Factors for Acute Incident Venous Thromboembolism in Ambulatory Patients With COVID-19 [published correction appears in *JAMA Intern Med.* 2022;182(11):1234.
- [51] Law N, Chan J, Kelly C, Auffermann WF, Dunn DP. Incidence of pulmonary embolism in COVID-19 infection in the ED: ancestral, Delta, Omicron variants and vaccines. *Emerg Radiol.* 2022;29(4):625-629.
- [52] Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;125(17):2092-2099.

- [53] Mahmoud SS, Esser M, Jain A. Thromboembolic events in pelvic and acetabulum fractures: a systematic review of the current literature on incidence, screening, and thromboprophylaxis. *Int Orthop*. 2022;46(8):1707-1720.
- [54] Scheres LJJ, Lijfering WM, Groenewegen NFM, et al. Hypertensive Complications of Pregnancy and Risk of Venous Thromboembolism. *Hypertension*. 2020;75(3):781-787.
- [55] Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadas N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(1):4-10.
- [56] Hwang HG, Lee JH, Bang SM. Incidence of Pregnancy-Associated Venous Thromboembolism: Second Nationwide Study. *Thromb Haemost*. 2023;123(9):904-910.
- [57] Goualou M, Noumegni S, de Moreuil C, et al. Venous Thromboembolism Associated with Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2023;123(3):283-294.
- [58] Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, et al. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res* 2010;8:168-72.
- [59] Myers DD, Hawley AE, Farris DM, et al. P-selectin and leukocyte microparticles are associated with venous thrombogenesis. *J Vasc Surg* 2003;38:1075-89.
- [60] Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev* 2009;23:225-9.

- [61] Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis [published correction appears in J Clin Invest. 2012;122(9):3368]. J Clin Invest. 2012;122(7):2331-2336.
- [62] Saha P, Humphries J, Modarai B, et al. Leukocytes and the natural history of deep vein thrombosis: current concepts and future directions. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(3):506-512.
- [63] Blasius AL, Beutler B. Intracellular toll-like receptors. Immunity. 2010;32(3):305-315.
- [64] Heestermans M, Poenou G, Duchez AC, Hamzeh-Cognasse H, Bertoletti L, Cognasse F. Immunothrombosis and the Role of Platelets in Venous Thromboembolic Diseases. Int J Mol Sci. 2022;23(21):13176.
- [65] Kruger PC, Eikelboom JW, Douketis JD, Hankey GJ. Deep vein thrombosis: update on diagnosis and management. Med J Aust. 2019;210(11):516-524.
- [66] Yap KS, Kalff V, Turlakow A, Kelly MJ. A prospective reassessment of the utility of the Wells score in identifying pulmonary embolism. Med J Aust. 2007;187(6):333-336.
- [67] Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS. Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment [published correction appears in JAMA. 2018 Dec 18;320(23):2486. doi: 10.1001/jama.2018.19142]. JAMA. 2018;320(15):1583-1594.
- [68] Chan NC, Weitz JI. Recent advances in understanding, diagnosing and treating venous thrombosis. F1000Res. 2020;9:F1000.

- [69] Yamashita Y, Morimoto T, Kimura T. Venous thromboembolism: Recent advancement and future perspective. *J Cardiol.* 2022;79(1):79-89.
- [70] Hong J, Ahn SY, Lee YJ, et al. Updated recommendations for the treatment of venous thromboembolism. *Blood Res.* 2021;56(1):6-16.
- [71] Malik A, Ha NB, Barnes GD. Choice and Duration of Anticoagulation for Venous Thromboembolism. *J Clin Med.* 2024; 13(1):301.
- [72] Yaqoob P, Calder PC. Fatty acids and immune function: new insights into mechanisms. *Br J Nutr.* 2007;98:S41-S45.
- [73] Micha R, Mozaffarian D. Trans fatty acids: effects on cardiometabolic health and implications for policy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2008;79(3-5):147-152.
- [74] Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2006;354(15):1601-1613.
- [75] Calder PC. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr.* 2012;142(3):592S-599S.
- [76] Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(20):2047-2067.
- [77] Mori TA. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: epidemiology and effects on cardiometabolic risk factors. *Food Funct.* 2014;5(9):2004-2019.

- [78] Frei B, Higdon JV. Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies. *J Nutr*. 2003;133(10):3275S-84S.
- [79] Ciumărnean L, Milaciu MV, Runcan O, et al. The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases. *Molecules*. 2020;25(18):4320.
- [80] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.
- [81] Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost*. 2007;98(1):120-125.
- [82] Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA*. 2002;287(18):2414-2423.
- [83] Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, et al. A prospective study of dietary glycemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(6):1455-1461.
- [84] Mukamal KJ, Rimm EB. Alcohol's effects on the risk for coronary heart disease. *Alcohol Res Health*. 2001;25(4):255-261.
- [85] Djoussé L, Lee IM, Buring JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of cardiovascular disease and death in women: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2009;120(3):237-244.

- [86] Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1438-1444.
- [87] WHO. Sodium intake for adults and children. Geneva: WHO; 2012.
- [88] Aburto N J, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio F P et al. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses *BMJ* 2013; 346 :f1378.
- [89] Ditano-Vázquez P, Torres-Peña JD, Galeano F, et al. The Fluid Aspect of the Mediterranean Diet in the Prevention and Management of CVD and Diabetes: The Role of Polyphenols in Moderate Consumption of Wine and Olive Oil. *Nutrients*. 2019;11(11):2833.
- [90] Fitzgerald KC, Chiuve SE, Buring JE, et al. Comparison of associations of adherence to a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet with risks of cardiovascular disease and venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2012;10(2):189-198.
- [91] Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol*. 2013;20(5):437-444.
- [92] Satija A, Hu FB. Plant-based diets and cardiovascular health. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(7):437-441.
- [93] Violi F, Pastori D, Pignatelli P, Carnevale R. Nutrition, Thrombosis, and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2020;126(10):1415-1442.

- [94] Giurranna E, Nencini F, Bettiol A, et al. Dietary Antioxidants and Natural Compounds in Preventing Thrombosis and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(21):11457.
- [95] Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, et al. 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(23):e472-e487.
- [96] Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):515-523.
- [97] Strain JJ, Dowey L, Ward M, Pentieva K, McNulty H. B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD. *Proc Nutr Soc.* 2004;63(4):597-603.
- [98] Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3850.
- [99] Di Pietro N, Baldassarre MPA, Cichelli A, Pandolfi A, Formoso G, Pipino C. Role of Polyphenols and Carotenoids in Endothelial Dysfunction: An Overview from Classic to Innovative Biomarkers. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:6381380.
- [100] Cheng YC, Sheen JM, Hu WL, Hung YC. Polyphenols and Oxidative Stress in Atherosclerosis-Related Ischemic Heart Disease and Stroke. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:8526438.

- [101] Iqbal I, Wilairatana P, Saqib F, Nasir B, Wahid M, Latif MF, Iqbal A, Naz R, Mubarak MS. Plant Polyphenols and Their Potential Benefits on Cardiovascular Health: A Review. *Molecules*. 2023; 28(17):6403.
- [102] Zivkovic AM, Telis N, German JB, Hammock BD. Dietary omega-3 fatty acids aid in the modulation of inflammation and metabolic health. *Calif Agric*. 2011;65(3):106-111.
- [103] Soliman GA. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2019;11(5):1155.
- [104] Nisar A, Jagtap S, Vyavahare S, et al. Phytochemicals in the treatment of inflammation-associated diseases: the journey from preclinical trials to clinical practice. *Front Pharmacol*. 2023;14:1177050.
- [105] Yuan S, Bruzelius M, Damrauer SM, Håkansson N, Wolk A, Åkesson A, Larsson SC. Anti-inflammatory diet and venous thromboembolism: Two prospective cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(10):2831-2838.
- [106] Yuan S, Chen J, Fu T, Li X, Bruzelius M, Åkesson A, Larsson SC. Ultra-processed food intake and incident venous thromboembolism risk: Prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2023;42(8):1268-1275.
- [107] Huang Y, Zhang Y, Yang S, Xiang H, Zhou C, Ye Z, Liu M, He P, Zhang Y, Gan X, Qin X. Association and Pathways between Dietary Manganese Intake and Incident Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2024;124(6):546-554.

- [108] Yi SY, Steffen LM, Lutsey PL, Cushman M, Folsom AR. Contrasting Associations of Prudent and Western Dietary Patterns with Risk of Developing Venous Thromboembolism. *Am J Med.* 2021;134(6):763-768.
- [109] Harrington LB, Hagan KA, Mukamal KJ, Kang JH, Kim J, et al. Alcohol consumption and the risk of incident pulmonary embolism in US women and men. *J Thromb Haemost.* 2018;16(9):1753-1762.
- [110] Ohira T, Iso H, Yamagishi K, Tamakoshi A, JACC Study Group. Fish Intake and Death From Pulmonary Embolisms Among Japanese Men and Women - The Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *Circ J.* 2018;82(8):2063-2070.
- [111] Kunutsor SK, Laukkanen JA, Virtanen JK. Egg and cholesterol intake, apolipoprotein E4 phenotype and risk of venous thromboembolism: findings from a prospective cohort study. *Br J Nutr.* 2022;129(2):1-23.
- [112] Reiner MF, Stivala S, Limacher A, Bonetti NR, et al. Omega-3 fatty acids predict recurrent venous thromboembolism or total mortality in elderly patients with acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2017;15(1):47-56.
- [113] Hansen-Krone IJ, Enga KF, Südduth-Klinger JM, et al. High fish plus fish oil intake is associated with slightly reduced risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Nutr.* 2014;144(6):861-7.
- [114] Severinsen MT, Overvad K, Andersen VL, Tjønneland A, Schmidt EB, Kristensen SR. Fish intake and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Thromb Res.* 2014;133(3):352-6.

- [115] Johansson M, Johansson L, Wennberg M, Lind M. Alcohol Consumption and Risk of First-Time Venous Thromboembolism in Men and Women. *Thromb Haemost.* 2019;119(6):962-970.
- [116] Lutsey PL, Steffen LM, Virnig BA, Folsom AR. Diet and incident venous thromboembolism: the Iowa Women's Health Study. *Am Heart J.* 2009;157(6):1081-7.
- [117] Steffen LM, Folsom AR, Cushman M, Jacobs DR, Rosamond WD. Greater fish, fruit, and vegetable intakes are related to lower incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Circulation.* 2007 16;115(2):188-95.
- [118] Hansen-Krone IJ, Brækkan SK, Enga KF, Wilsgaard T, Hansen JB. Alcohol consumption, types of alcoholic beverages and risk of venous thromboembolism - the Tromsø Study. *Thromb Haemost.* 2011;106(2):272-8.
- [119] Hansen-Krone IJ, Enga KF, Njølstad I, Hansen JB, Braekkan SK. Heart healthy diet and risk of myocardial infarction and venous thromboembolism. The Tromsø Study. *Thromb Haemost.* 2012;108(3):554-60.
- [120] Varraso R, Kabrhel C, Goldhaber SZ, Rimm EB, Camargo CA Jr. Prospective study of diet and venous thromboembolism in US women and men. *Am J Epidemiol.* 2012;175(2):114-26.
- [121] Gaborit FS, Overvad K, Nørgaard M, Kristensen SR, Tjønneland A, Severinsen MT. Alcohol intake and risk of venous thromboembolism. A Danish follow-up study. *Thromb Haemost.* 2013;110(1):39-45.

- [122] Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. 25-Hydroxyvitamin D concentrations and risk of venous thromboembolism in the general population with 18,791 participants. *J Thromb Haemost.* 2013;11(3):423-31.
- [123] Folsom AR, Roetker NS, Rosamond WD, Heckbert SR, Basu S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of venous thromboembolism: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Thromb Haemost.* 2014;12(9):1455-60.
- [124] Entezari-Maleki T, Hajhossein A, Salarifar M, et al. Plasma Vitamin D Status and Its Correlation with Risk Factors of Thrombosis, P-selectin and hs-CRP Level in Patients with Venous Thromboembolism. *Iran J Pharm Res.* 2014;13(1):319-27.
- [125] Wu WX, He DR. Low Vitamin D Levels Are Associated With the Development of Deep Venous Thromboembolic Events in Patients With Ischemic Stroke. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(9):69S-75S.
- [126] Isaksen T, Evensen LH, Johnsen SH, Jacobsen BK, Hindberg K, Brækkan SK, Hansen JB. Dietary intake of marine n-3 polyunsaturated fatty acids and future risk of venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;3(1):59-69.
- [127] Isaksen T, Evensen LH, Brækkan SK, Hansen JB. Dietary Intake of Marine Polyunsaturated n-3 Fatty Acids and Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2019;119(12):2053-2063.
- [128] Lin T, Mao H, Jin Y. Caffeinated beverages intake and risk of deep vein thrombosis: A Mendelian randomization study. *PLoS One.* 2024;19(2):e0298123.

- [129] Ehsanian R, Timmerman MA, Wright JM, McKenna S, et al. Venous Thromboembolism is Associated With Lack of Vitamin D Supplementation in Patients With Spinal Cord Injury and Low Vitamin D Levels. *PM R*. 2019;11(2):125-134.
- [130] Moore M, Goldin Y, Patel H, Greenwald BD. Low Vitamin D Level Is Associated with Acute Deep Venous Thrombosis in Patients with Traumatic Brain Injury. *Brain Sci*. 2021;11(7):849.
- [131] Hiki M, Miyazaki T, Shimada K, Sugita Y, et al. Significance of Serum Polyunsaturated Fatty Acid Level Imbalance in Patients with Acute Venous Thromboembolism. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(10):1016-1022.
- [132] Yuan S, Li X, Morange PE, Bruzelius M, Larsson SC, et al. Plasma Phospholipid Fatty Acids and Risk of Venous Thromboembolism: Mendelian Randomization Investigation. *Nutrients*. 2022;14(16):3354.
- [133] Bhoopat L, Rojnuckarin P, Hiransuthikul N, Intragumtornchai T. Low vegetable intake is strongly associated with venous thromboembolism in Thai population. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(8):758-63.
- [134] Vučković BA, van Rein N, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Lijfering WM. Vitamin supplementation on the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(3):606-12.
- [135] Khademvatani K, Seyyed-Mohammadzad MH, Akbari M, Rezaei Y, Eskandari R, Rostamzadeh A. The relationship between vitamin D status and idiopathic lower-extremity deep vein thrombosis. *Int J Gen Med*. 2014;7:303-9.

- [136] Andro M, Delluc A, Moineau MP, Tromeur C, Gouillou M, et al. Serum levels of 25(OH)D are not associated with venous thromboembolism in the elderly population. A case-control study. *Thromb Haemost.* 2016;115(1):169-75.
- [137] Korkmaz UTK, Ersoy S, Yuksel A, Celik H, Ucaroglu ER, et al. Association between vitamin D levels and lower-extremity deep vein thrombosis: a case-control study. *Sao Paulo Med J.* 2021;139(3):279-284.
- [138] Tao J, Lou F, Liu Y. The Role of Vitamin D in the Relationship Between Gender and Deep Vein Thrombosis Among Stroke Patients. *Front Nutr.* 2021;8:755883.
- [139] Díaz DE Tuesta AM, Ribó MD, Belinchón O, Marchena PJ, Bruscas MJ, Val E, Cortés A, Nieto JA. Low levels of vitamin B12 and venous thromboembolic disease in elderly men. *J Intern Med.* 2005;258(3):244-9.
- [140] Oger E, Lacut K, Le Gal G, Couturaud F, et al. Hyperhomocysteinemia and low B vitamin levels are independently associated with venous thromboembolism: results from the EDITH study: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2006;4(4):793-9.
- [141] Zheng X, Jia R, Li Y, Liu T, Wang Z. Omega-3 fatty acids reduce post-operative risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after surgery for elderly patients with proximal femoral fractures. *Int Orthop.* 2020;44(10):2089-2093.
- [142] den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WB, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary

- embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood*. 2007;109(1):139-44.
- [143] Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr*. 2018;21(1):5-17.
- [144] Dixon JB. The effect of obesity on health outcomes. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):104-8.
- [145] Hu FB, Stampfer MJ, Rimm E, Ascherio A, et al. Dietary fat and coronary heart disease: a comparison of approaches for adjusting for total energy intake and modeling repeated dietary measurements. *Am J Epidemiol*. 1999;149(6):531-40.
- [146] Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D. Association Between Dietary Factors and Mortality From Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes in the United States. *JAMA*. 2017;317(9):912-924.
- [147] Chiva-Blanch G, Badimon L. Effects of Polyphenol Intake on Metabolic Syndrome: Current Evidences from Human Trials. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:5812401.
- [148] Erikson KM, Aschner M. Manganese: Its Role in Disease and Health. *Met Ions Life Sci*. 2019;19:1-29.
- [149] Aday AW, Duran EK, Van Denburgh M, Kim E, Christen WG, Manson JE, Ridker PM, Pradhan AD. Homocysteine Is Associated With Future Venous Thromboembolism in 2 Prospective Cohorts of Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(7):2215-2224.

- [150] Ntinopoulou P, Ntinopoulou E, Papathanasiou IV, Fradelos EC, Kotsiou O, Roussas N, Raptis DG, Gourgoulialis KI, Malli F. Obesity as a Risk Factor for Venous Thromboembolism Recurrence: A Systematic Review. *Medicina*. 2022; 58(9):1290.