



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Η επίδραση της μεσογειακής διατροφής στη στεφανιαία νόσο»

Κουτσοθεοδώρου Ελένη

Νοσηλεύτρια

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μακαρίτσης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μανωλάκης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα 2022



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE



DIPLOMA THESIS

“The effect of the Mediterranean diet on coronary heart disease”

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	ΣΕΛ. 3
Περίληψη.....	5
Λέξεις κλειδιά.....	5
Abstract.....	6
Keywords.....	6
Εισαγωγή.....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Η ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ.....	8
1.1 Παθοφυσιολογία και επιπλοκές.....	8
1.2 Συμπτώματα.....	8
1.3 Παράγοντες κινδύνου.....	9
1.4 Πρόληψη.....	11
1.5 Διάγνωση.....	11
1.6 Θεραπεία και αντιμετώπιση.....	12
1.7 Επιδημιολογία.....	13
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ: ΤΑ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	14
2.1 Ελαιόλαδο.....	14
2.2 Φρούτα και λαχανικά.....	16
2.3 Ψάρια.....	17
2.4 Όσπρια.....	19
2.5 Ξηροί καρποί.....	20
2.6 Προϊόντα ολικής άλεσης.....	21
2.7 Κόκκινο κρασί.....	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΜΕ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ.....	24
3.1 Στην πρόληψη.....	24
3.2 Στην αντιμετώπιση.....	33
3.2 Σε συνδυασμό με άσκηση.....	40

Συζήτηση και συμπεράσματα.....	43
Βιβλιογραφία.....	45

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η στεφανιαία νόσος ευθύνεται για περισσότερους από 18 εκατομμύρια θανάτους ετησίως παγκοσμίως, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί εν μέρει στον τρόπο ζωής. Η μεσογειακή διατροφή μπορεί να επηρεάσει θετικά την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, μειώνοντας τον αντίκτυπο της στην παγκόσμια υγεία. Χαρακτηρίζεται από σχετικά υψηλή κατανάλωση υγιεινών τροφίμων όπως δημητριακά, λαχανικά, όσπρια, ξηρούς καρπούς, ψάρια, φρέσκα φρούτα και ελαιόλαδο ως κύρια πηγή λίπους, χαμηλή κατανάλωση κρέατος και χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών και κόκκινου κρασιού. Τα οφέλη της στην καρδιαγγειακή υγεία σχετίζονται με διάφορους μηχανισμούς, πολλοί εκ των οποίων διερευνώνται ακόμα. Η παρούσα ανασκόπηση στοχεύει να αναλύσει τις επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη και αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου.

Λέξεις κλειδιά: μεσογειακή διατροφή, στεφανιαία νόσος, καρδιαγγειακή νόσος, συμμόρφωση

ABSTRACT

Coronary heart disease is responsible for more than 18 million deaths a year worldwide, which could be partly attributed to lifestyle. The Mediterranean diet can have a positive effect on the prevention of coronary heart disease, reducing its impact on global health. It is characterized by relatively high consumption of healthy foods such as cereals, vegetables, legumes, nuts, fish, fresh fruit and olive oil as the main source of fat, low meat consumption and low to moderate consumption of dairy and red wine. Its benefits to cardiovascular health are related to various mechanisms, many of which are still being investigated. The present review aims to analyze the effects of the Mediterranean diet on the prevention and treatment of coronary heart disease.

Keywords: Mediterranean diet, coronary heart disease, cardiovascular disease, compliance

Εισαγωγή

Η μεσογειακή διατροφή είναι ένα πρωτίστως φυτικό διατροφικό πρότυπο που περιλαμβάνει καθημερινή πρόσληψη δημητριακών ολικής αλέσεως, ελαιολάδου, φρούτων, λαχανικών, φασολιών και άλλων οσπρίων, ξηρών καρπών, βοτάνων και μπαχαρικών. Άλλα τρόφιμα όπως οι ζωικές πρωτεΐνες καταναλώνονται σε μικρότερες ποσότητες, με την προτιμώμενη ζωική πρωτεΐνη να είναι τα ψάρια και τα θαλασσινά. Αν και το σχήμα της πυραμίδας υποδηλώνει την αναλογία των τροφίμων που πρέπει να καταναλωθούν (π.χ. περισσότερα φρούτα και λαχανικά και λιγότερα γαλακτοκομικά τρόφιμα), δεν προσδιορίζει μεγέθη μερίδας ή συγκεκριμένες ποσότητες.

Έρευνες έχουν δείξει σταθερά ότι η μεσογειακή διατροφή είναι αποτελεσματική στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων και της συνολικής θνησιμότητας (Maiello, et al., 2017). Ένα ενδιαφέρον εύρημα αυτού του διατροφικού πλάνου είναι ότι καταρρίπτει τον μύθο ότι τα άτομα με καρδιακή νόσο ή που διατρέχουν κίνδυνο για καρδιακή νόσο πρέπει να ακολουθούν δίαιτα χαμηλών λιπαρών. Αν και έχει σημασία ποιοί τύποι λιπών επιλέγονται, το ποσοστό των θερμίδων από το λίπος είναι λιγότερο πρόβλημα. Αυτά τα στοιχεία έχουν οδηγήσει στην ευρύτερη αποδοχή της μεσογειακής διατροφής ως ένα ικανό διατροφικό πρότυπο για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου.

Ωστόσο, ο όγκος των ευρημάτων υπέρ της μεσογειακής διατροφής αυξάνεται με ραγδαίους ρυθμούς, καθώς ανακαλύπτονται όλο και περισσότεροι παθογενετικοί μηχανισμοί για την στεφανιαία νόσο (Brown et al., 2021, Nowbar, 2019). Η παρούσα ανασκόπηση έχει σκοπό να αναλύσει τα ευρήματα για τα επιμέρους συστατικά της μεσογειακής διατροφής καθώς και για το διατροφικό πρότυπο συνολικά, όσον αφορά στην πρόληψη και την αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 Η ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

1.1 Παθοφυσιολογία και επιπλοκές

Τυπικά, η στεφανιαία νόσος εμφανίζεται όταν μέρος του λείου, έσω χιτώνα μέσα σε μια στεφανιαία αρτηρία αναπτύσσει αθηροσκλήρωση. Με την αθηροσκλήρωση, η επένδυση της αρτηρίας σκληραίνει και συσσωρεύει εναποθέσεις ασβεστίου, λιπαρών λιπιδίων και ανώμαλων φλεγμονωδών κυττάρων – για να σχηματίσει μια πλάκα. Οι εναποθέσεις φωσφορικού ασβεστίου στο μυϊκό στρώμα των αιμοφόρων αγγείων φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη σκλήρυνση των αρτηριών και στην πρόκληση της πρώιμης φάσης της στεφανιαίας αρτηριοσκλήρυνσης. Οι πλάκες μπορούν να θεωρηθούν ως μεγάλα «σπυράκια» που προεξέχουν στο κανάλι μιας αρτηρίας, προκαλώντας μερική απόφραξη στη ροή του αίματος. Τα άτομα με στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν μόνο μία ή δύο πλάκες ή μπορεί να έχουν δεκάδες κατανεμημένες πλάκες στις στεφανιαίες αρτηρίες τους. Μια πιο σοβαρή μορφή είναι η χρόνια ολική απόφραξη, κατά την οποία μια στεφανιαία αρτηρία αποφράσσεται πλήρως για περισσότερο από 3 μήνες (Ambrose & Singh, 2015).

Ο περιορισμός της ροής του αίματος στην καρδιά προκαλεί ισχαιμία των μυϊκών κυττάρων της καρδιάς. Η οξεία απόφραξη λόγω θρόμβωσης μιας ραγείσας αθηρωματικής πλάκας οδηγεί σε νέκρωση των καρδιακών μυϊκών κυττάρων και την ανάπτυξη εμφράκτου του μυοκαρδίου. Η κλινική έκφανση της οξείας απόφραξης μιας στεφανιαίας αρτηρίας ονομάζεται οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η οξεία απόφραξη αλλά και η χρόνια και μεγάλη στένωση των στεφανιαίων αρτηριών μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη κοιλιακών αρρυθμιών (κοιλιακής ταχυκαρδίας ή κοιλιακής μαρμαρυγής) που μπορεί να αποβούν θανατηφόρες αν δεν αναταχθούν με ηλεκτρική απινίδωση (Olvera Lopez et al., 2021).

1.2 Συμπτώματα

Η στένωση των αρτηριών εμποδίζει την παροχή αρκετού αίματος στην καρδιά, επομένως μειώνεται και η παροχή οξυγόνου. Αυτό γίνεται πιο εμφανές κατά τη διάρκεια της άσκησης, η οποία απαιτεί μεγαλύτερη ποσότητα οξυγόνου για τους αυξημένους καρδιακούς παλμούς. Αρχικά, η μειωμένη ροή αίματος μπορεί να μην προκαλέσει συμπτώματα. Ωστόσο, καθώς η πλάκα συνεχίζει να συσσωρεύεται στις στεφανιαίες αρτηρίες, μπορεί να εμφανιστούν τα συμπτώματα της στεφανιαίας νόσου (Ambrose & Singh, 2015).

Η στηθάγχη είναι το πιο κοινό σύμπτωμα και μπορεί να γίνει αισθητή ως πίεση ή σφίξιμο στο στήθος.

Αυτός ο πόνος, που ονομάζεται στηθάγχη, εμφανίζεται συνήθως στη μέση ή την αριστερή πλευρά του θώρακα. Η στηθάγχη γενικά προκαλείται από σωματικό ή συναισθηματικό στρες. Ο πόνος συνήθως υποχωρεί μέσα σε λίγα λεπτά μετά τη διακοπή της έντονης δραστηριότητας. Σε ορισμένα άτομα, ιδιαίτερα στις γυναίκες, ο πόνος μπορεί να είναι σύντομος ή οξύς και αισθητός στον λαιμό, το χέρι ή την πλάτη (Ford et al., 2019).

Η δύσπνοια και η κόπωση είναι επίσης κοινές σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, και οφείλεται στο ότι η καρδιά δεν λαμβάνει ή δεν στέλνει αρκετό οξυγόνο για να παρασχεθεί στους πνεύμονες με τρόπο που να καλύπτει τις ανάγκες του οργανισμού (Ford et al., 2019).

Τα παραπάνω συμπτώματα συχνά αγνοούνται, ενώ πολλοί ασθενείς με στεφανιαία νόσο είναι ασυμπτωματικοί. Οι γυναίκες που έχουν συμπτώματα πόνου σε άλλα σημεία του σώματος είναι λιγότερο πιθανό να τα συσχετίσουν με στεφανιαία νόσο. Επομένως, δεν τίθεται η διάγνωση και δεν λαμβάνουν θεραπεία. Τα συμπτώματα του οξέος εμφράγματος περιλαμβάνουν συντριπτική πίεση στο στήθος και πόνο στον ώμο ή το χέρι, μερικές φορές με δύσπνοια και εφίδρωση που διαρκούν περισσότερο από 30 λεπτά. (Ambrose & Singh, 2015).

1.3 Παράγοντες κινδύνου

Οι περισσότερο γνωστοί παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο περιλαμβάνουν την ηλικία (Gravina et al., 2006), το φύλο (Khamis et al., 2016), το οικογενειακό ιστορικό, το κάπνισμα, η υπέρταση, η υψηλή χοληστερόλη και ο σακχαρώδης διαβήτης. Επίσης, το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, το άγχος και η κακή διατροφή (Brown et al., 2021).

Τα άτομα μέσης ηλικίας και οι ηλικιωμένοι είναι πιο πιθανό να έχουν αρτηριοσκλήρυνση (Gravina et al., 2006), όπως και οι άντρες (Khamis, 2016). Ωστόσο, ο κίνδυνος για τις γυναίκες αυξάνεται μετά την εμμηνόπαυση (Khamis, 2016).

Το οικογενειακό ιστορικό καρδιακής νόσου σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, ειδικά εάν ένας στενός συγγενής εμφάνισε καρδιακή νόσο σε νεαρή ηλικία. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος εάν ο πατέρας ή ο αδερφός ενός ατόμου διαγνώστηκε με καρδιακή νόσο πριν από την ηλικία των 55 ετών ή εάν η μητέρα ή η αδερφή το εμφάνισαν πριν από την ηλικία των 65 ετών (Brown et al., 2021).

Τα άτομα που καπνίζουν έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρδιακών παθήσεων και καρδιακών επεισοδίων. Το παθητικό κάπνισμα αυξάνει επίσης τον κίνδυνο ενός ατόμου για στεφανιαία νόσο (Brown et al., 2021).

Η ανεξέλεγκτη υψηλή αρτηριακή πίεση μπορεί να οδηγήσει σε σκλήρυνση και πάχυνση των αρτηριών, με συνέπεια στένωση του αυλού των αρτηριών (Brown et al., 2021; Nowbar et al., 2019).

Τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο σχηματισμού πλάκας και αθηροσκλήρωσης. Η υψηλή χοληστερόλη μπορεί να προκληθεί από ένα υψηλό επίπεδο χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL), γνωστή ως «κακή» χοληστερόλη. Χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL), γνωστό ως «καλή» χοληστερόλη, μπορεί επίσης να συμβάλει στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης (Nowbar et al., 2019).

Ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Ο διαβήτης τύπου 2 και η στεφανιαία νόσος μοιράζονται παρόμοιους παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και η υψηλή αρτηριακή πίεση (Brown et al., 2021; Nowbar et al., 2019). Το υπερβολικό βάρος συνήθως επιδεινώνει άλλους παράγοντες κινδύνου (Nowbar et al., 2019).

Η έλλειψη άσκησης σχετίζεται επίσης με τη στεφανιαία νόσο και ορισμένους από τους παράγοντες κινδύνου της, όπως με την παχυσαρκία και την ανθυγιεινή διατροφή. Η κατανάλωση υπερβολικής ποσότητας φαγητού που έχει υψηλές ποσότητες κορεσμένων λιπαρών, τρανς λιπαρών, αλατιού και ζάχαρης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, ιδίως όταν συσσωρεύονται με την μορφή λίπους (Nowbar et al., 2019).

Όπως είναι φανερό, οι παράγοντες κινδύνου μπορεί να συνυπάρχουν συχνά μαζί και ο ένας μπορεί να προκαλέσει έναν άλλο. Για παράδειγμα, η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε διαβήτη τύπου 2 και υψηλή αρτηριακή πίεση (Nowbar et al., 2019). Όταν ομαδοποιούνται, ορισμένοι παράγοντες κινδύνου καθιστούν ακόμη πιο πιθανή την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Για παράδειγμα, το μεταβολικό σύνδρομο — ένα σύμπλεγμα καταστάσεων που περιλαμβάνει υψηλή αρτηριακή πίεση, υψηλά τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL, υψηλά επίπεδα ινσουλίνης και υπερβολικό σωματικό λίπος γύρω από τη μέση — αυξάνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου.

Μερικές φορές η στεφανιαία νόσος αναπτύσσεται απουσία των κλασικών παραγόντων κινδύνου. Οι έρευνες έχουν στραφεί και σε άλλους πιθανούς παράγοντες κινδύνου. Για παράδειγμα, η υπνική άπνοια που συνίσταται σε επανειλημμένα διαλείμματα της αναπνοής στην διάρκεια του ύπνου. Οι ξαφνικές πτώσεις των επιπέδων οξυγόνου στο αίμα που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της υπνικής άπνοιας αυξάνουν την αρτηριακή πίεση και καταπονούν το καρδιαγγειακό σύστημα, οδηγώντας πιθανώς σε στεφανιαία νόσο (Wang et al., 2019).

Άλλο ένα παράδειγμα είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP). Αυτή η πρωτεΐνη εμφανίζεται σε παθολογικά υψηλές ποσότητες όταν υπάρχει φλεγμονή στον οργανισμό. Τα υψηλά επίπεδα hs-CRP μπορεί να αποτελούν παράγοντα κινδύνου για καρδιακή νόσο. Πιστεύεται ότι καθώς οι στεφανιαίες αρτηρίες στενεύουν, υπάρχει περισσότερη hs-CRP στο αίμα. Τα υψηλά τριγλυκερίδια στο αίμα μπορεί επίσης να αποτελέσουν δείκτη για τον αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, ειδικά για τις γυναίκες (Li et al., 2018).

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα αμινοξύ που χρησιμοποιεί το σώμα για να παράγει πρωτεΐνη . Αλλά τα

υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου με μηχανισμούς που ακόμα διερευνώνται (Li et al., 2018).

Για τις εγκύους, η προεκλαμψία μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου αργότερα στη ζωή επειδή προκαλεί υψηλή αρτηριακή πίεση και πρωτεϊνουρία (Nowbar, 2019).

Η κατάχρηση αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη του καρδιακού μυός. Μπορεί επίσης να επιδεινώσει άλλους παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου, αν και η μέτρια ποσότητα κρασιού έχει δείξει τα αντίθετα αποτελέσματα (Brown, 2021).

Μερικά αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο λύκος και η ρευματοειδής αρθρίτιδα έχουν επίσης συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης. Έχει υποθεθεί ότι η καθιστική ζωή που επιβάλλουν αυτά τα νοσήματα συνεπιδρά με άλλους παράγοντες της στεφανιαίας νόσου, δηλαδή την παχυσαρκία, την υπέρταση, την υψηλή χοληστερόλη και το μεταβολικό σύνδρομο, με αποτέλεσμα την έναρξη της αθηροσκλήρωσης σε νεαρές ηλικίες (Knight & Kaplan, 2013).

1.4 Πρόληψη

Η έγκαιρη αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου και η πρωτογενής πρόληψη έχουν μειώσει σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα που σχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο. Η εκτίμηση κινδύνου και η προληπτική θεραπεία είναι μια συνδυασμένη συζήτηση και απόφαση που πρέπει να λάβει χώρα μεταξύ του ασθενούς και του γιατρού του. Το ACC/AHA 2019 συνιστά τη διαστρωμάτωση κινδύνου με τον υπολογισμό του κινδύνου αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου χρησιμοποιώντας την Εξίσωση Συγκεντρωτικής Κοόρτης. Σε ενήλικες ηλικίας μεταξύ 40 και 75 ετών χωρίς σημαντικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ένας υπολογισμός κινδύνου θα πρέπει να αποτελεί μέρος κάθε επίσκεψης. Για ενήλικες μεταξύ 20 και 39 ετών, είναι λογικό να εκτιμάται ο κίνδυνος τουλάχιστον κάθε τέσσερα έως έξι χρόνια. Με βάση τις βαθμολογίες, ο κίνδυνος μπορεί να ταξινομηθεί ως χαμηλού κινδύνου (κάτω από 5%), οριακού κινδύνου (5 έως 7,5%), ενδιάμεσου κινδύνου (7,5 έως 20%) και ή υψηλού κινδύνου (μεγαλύτερο από 20%). Η τροποποίηση του τρόπου ζωής με τη διατροφή, την άσκηση και τη διακοπή του καπνίσματος είναι ζωτικής σημασίας για τη μείωση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο περαιτέρω έλεγχος της υπέρτασης, του διαβήτη και της υπερλιπιδαιμίας είναι απαραίτητος για τη μείωση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου (Arnett et al., 2019).

1.5 Διάγνωση

Η διάγνωση γίνεται με βάση τα σημεία και συμπτώματα που παρουσιάζουν οι ασθενείς. Άλλες

καταστάσεις που παρουσιάζονται ως πόνος στο στήθος και μιμούνται τη στεφανιαία νόσο θα μπορούσαν να είναι πνευμονική εμβολή, διαχωριστικό ανεύρυσμα αορτής, οξεία περικαρδίτιδα, μυοσκελετικοί πόνοι, υπεζωκοτική φλεγμονή, διαφραγματικά συμπτώματα, δυσφαγία, κρίσεις πανικού και νευραλγία από τον αυχένα και τον ώμο. Ένα ενδεδειγμένο ιστορικό και η φυσική εξέταση είναι το χαρακτηριστικό για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου. Για παράδειγμα, ένα ιστορικό σχετικό με τυπικά στηθαγχικά συμπτώματα, μειωμένη ανοχή στην άσκηση, συγκοπή, προσυγκοπή, ορθόπνοια ή παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια θα πρέπει να ωθήσει τον κλινικό ιατρό να λάβει λεπτομερές ιστορικό και φυσική εξέταση και διαγνωστικές εξετάσεις (π.χ. ηλεκτροκαρδιογράφημα και καρδιακά ένζυμα για ασθενείς που παρουσιάζουν πόνο στο στήθος). Θα πρέπει να γίνει προσεκτική αρχική αξιολόγηση έχοντας υπόψη αυτές τις διαφοροποιήσεις, καθώς άλλα μη καρδιακά αίτια, όπως αναφέρθηκαν παραπάνω, θα μπορούσαν να είναι ο λόγος για την παρουσίαση του ασθενούς (Ford et al., 2018).

1.6 Θεραπεία και αντιμετώπιση

Η θεραπεία της στεφανιαίας νόσου εξαρτάται από τα συμπτώματα και την κλινική εικόνα του ασθενούς. Μπορεί να κυμαίνεται από ιατρική αντιμετώπιση για τον έλεγχο των συμπτωμάτων στηθάγχης έως οξεία παρέμβαση με (stent) στη στεφανιαία αρτηρία. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα NSTEMI χρειάζονται επείγουσα αξιολόγηση - ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να ξεκινήσει άμεσο έλεγχο του πόνου με μορφίνη και νιτρογλυκερίνη, καθώς και αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη). Επιπλέον, εάν οι ασθενείς παρουσιάζουν έμφραγμα STEMI, απαιτείται επείγουσα επαναγγείωση (stent), εκτός από την αρχική σταθεροποίηση. Επίσης, για ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και NSTEMI με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου, η απόφαση θα πρέπει να λαμβάνεται για το εάν ο καρδιακός καθετηριασμός δικαιολογείται με βάση την εκτίμηση κινδύνου (Arnett et al., 2019).

Στο άλλο άκρο του φάσματος, για ασθενείς που παρουσιάζονται ως εξωτερικοί ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, οι κύριοι στόχοι της θεραπείας είναι να βοηθήσει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου και στην πρόληψη περαιτέρω επιπλοκών που σχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο. Για τον πόνο, τα αντιστηθαγχικά φάρμακα όπως η νιτρογλυκερίνη, οι β-αναστολείς και οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου είναι θεραπευτικές επιλογές. Οι βήτα-αναστολείς έχουν αρνητικές χρονότροπες και ινότροπες επιδράσεις και μειώνουν τον φόρτο εργασίας της καρδιάς, μειώνοντας τη ζήτηση οξυγόνου και την αρτηριακή πίεση (Arnett et al., 2019). Περαιτέρω, η αντιθρομβωτική θεραπεία (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη) χρησιμοποιείται για τη μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, η οποία αποτελεί βασική παθολογία της στεφανιαίας νόσου. Οι αναστολείς MEA και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων

της αγγειοτενσίνης II είναι φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση που χαλαρώνουν τα αιμοφόρα αγγεία και προκαλούν πτώση της αρτηριακής πίεσης. Αυτή η πτώση μειώνει την πίεση στις κοιλότητες της καρδιάς. Επίσης, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν στατίνες για τη ρύθμιση των λιπιδίων που αποτελούν το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου. Για έναν ασθενή με στεφανιαία νόσο που είχε καρδιακή ανεπάρκεια, αυτά τα φάρμακα μειώνουν τον κίνδυνο επιπλοκών και έτσι βελτιώνουν το προσδόκιμο ζωής. Η δευτερογενής πρόληψη, που στοχεύει στην αποφυγή των επιπλοκών, παίζει σημαντικό ρόλο στη διαχείριση της στεφανιαίας νόσου (Ambrose & Singh, 2015). Για τον λόγο αυτό, η παρούσα εργασία εντάσσει τα ευρήματα για την δευτερογενή πρόληψη ως μέρος της αντιμετώπισης.

1.7 Επιδημιολογία

Η στεφανιαία νόσος είναι η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανέφερε ότι η ισχαιμική καρδιοπάθεια ευθύνεται για περίπου δεκαοχτώ εκατομμύρια θανάτους (WHO, 2021). Οι ανεπτυγμένες και οι αναπτυσσόμενες χώρες παρουσιάζουν αντίθετες τάσεις στη θνησιμότητα λόγω στεφανιαίας νόσου. Σε ανεπτυγμένες χώρες όπως οι ΗΠΑ και το Ηνωμένο Βασίλειο, τα ποσοστά θνησιμότητας λόγω ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων μειώνονται. Η κατάσταση της στεφανιαίας νόσου στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι χειρότερη με τις αυξανόμενες τάσεις θνησιμότητας. Η αυξημένη εφαρμογή μεθόδων πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης των καρδιαγγειακών παθήσεων ευθύνεται για τη μείωση της θνησιμότητας στις ανεπτυγμένες χώρες (WHO, 2021).

Αν και δεν υπάρχουν πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα, έχει θεωρηθεί ότι η στεφανιαία νόσος δεν έχει αυξηθεί τόσο ραγδαία στις χώρες της Μεσογείου λόγω της παραδοσιακής μεσογειακής διατροφής. Τα ακόλουθα κεφάλαια παρουσιάζουν τα ευρήματα που σχετίζονται με τις καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες ενός τέτοιου διατροφικού προτύπου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ: ΤΑ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

2.1 Ελαιόλαδο

Μία από τις πιο σημαντικές πτυχές της μεσογειακής διατροφής είναι η υψηλή συγκέντρωση ακόρεστων λιπαρών στις πηγές φυτικών ινών και πρωτεϊνών της, σε συνδυασμό με την έλλειψη κορεσμένων λιπαρών. Οι κατευθυντήριες γραμμές των μεγαλύτερων οργανισμών υγείας υποστηρίζουν σθεναρά την υποκατάσταση μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών στη θέση των κορεσμένων και trans-λιπαρών οξέων, τόσο για την πρωτογενή όσο και για τη δευτερογενή πρόληψη.

Η έρευνα για τον αντίκτυπο της κατανάλωσης ελαιολάδου στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων έχει επεκταθεί τις τελευταίες δεκαετίες. Ωστόσο, επί του παρόντος υπάρχει έλλειψη σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που εστιάζουν στην σχέση κατανάλωσης ελαιολάδου και καρδιαγγειακών παθήσεων. Αντίθετα, το ενδιαφέρον έγκειται κυρίως στους μηχανισμούς πίσω από τις δευτερεύουσες χημικές ενώσεις του που έχουν ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένων των απλών και πολύπλοκων φαινόλων, που υπάρχουν σε αξιόλογες ποσότητες στα εξαιρετικά παρθένα ελαιόλαδα. Οι καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις του ελαιολάδου αποδίδονται στην παρουσία των φαινολικών ενώσεων του, οι οποίες λαμβάνονται από το υδατοδιαλυτό κλάσμα και περιλαμβάνουν κυρίως το μόριο υδροξυτυροσόλης χαμηλού μοριακού βάρους και επίσης την ελευρωπαΐνη που είναι και τα δύο ισχυρά αντιοξειδωτικά. Έχει βρεθεί ότι αδρανοποιούν τις ελεύθερες ρίζες και ρυθμίζουν τα ένζυμα που σχετίζονται με την εμφάνιση χρόνιων παθήσεων, ιδίως αυτών που αφορούν στην καρδιαγγειακή νόσο.

Δύο τυχαιοποιημένες, τυφλές δοκιμές διασταύρωσης αξιολόγησαν την αντιοξειδωτική δράση της συμπλήρωσης διατροφικών συμπληρωμάτων έξτρα παρθένου ελαιολάδου στους ανθρώπους: “EUROLIVE” (Covas et al., 2006) και “VOLOS” (Visioli et al., 2005). Η ιταλική δοκιμή VOLOS (Visioli et al., 2005) μελέτησε την ανιφλεγμονώδη προστατευτική δυνατότητα του ελαιολάδου σε 22 ασθενείς με ήπια δυσλιπιδαιμία. Μετά από μια περίοδο θεραπείας επτά εβδομάδων, τα επίπεδα της θρομβοξάνης B2 (δείκτης μέγιστης ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων) μειώθηκαν ενώ η συνολική

αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος αυξήθηκε με τη χορήγηση ελαιολάδου χωρίς αλλαγή στα συνολικά λιπιδαιμικά προφίλ ορού. Στη μελέτη “EUROLIVE” (Covas et al., 2006), μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή που πραγματοποιήθηκε σε έξι ερευνητικά κέντρα σε πέντε ευρωπαϊκές χώρες, οι ασθενείς έλαβαν ελαιόλαδο με χαμηλή, μέση ή υψηλή περιεκτικότητα σε φαινολικά τρεις εβδομάδες με ενδιάμεσες περιόδους έκπλυσης δύο εβδομάδων. Υπήρξε γραμμική μείωση στους δείκτες οξειδωτικού στρες με αυξανόμενη περιεκτικότητα σε φαινολικές ενώσεις κατά 1,21 έως 3,21 U/L.

Ακόμα και σε υγιείς πληθυσμούς, φαίνεται ότι η μακροχρόνια υψηλότερη κατανάλωση ελαιολάδου - και ιδιαίτερα του έξτρα παρθένου ελαιολάδου- συνδέεται με μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε μια μεγάλη πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη γνωστή ως “PREDIMED Study” (Guasch-Ferré et al., 2014), αξιολογήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της συνολικής πρόσληψης ελαιολάδου, των ποικιλιών του (εξαιρετικό παρθένο και κοινό ελαιόλαδο) και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας σε μεσογειακό πληθυσμό με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Το δείγμα αποτελούνταν από 7.216 άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 55 έως 80 ετών. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις τρεις παρεμβάσεις: Μεσογειακές δίαιτες συμπληρωμένες με ξηρούς καρπούς ή έξτρα παρθένο ελαιόλαδο ή μια διαίτα ελέγχου χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Η ανάλυση διεξήχθη ως μια προοπτική μελέτη κούρτης παρατήρησης. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 4,8 έτη. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακός θάνατος) και η θνησιμότητα διαπιστώθηκαν με βάση τα ιατρικά αρχεία και τον Εθνικό Δείκτη Θανάτου. Η κατανάλωση ελαιολάδου αξιολογήθηκε με επικυρωμένα ερωτηματολόγια συχνότητας τροφίμων. Οι αναλογικοί κίνδυνοι πολλαπλών μεταβλητών Cox και οι γενικευμένες εξισώσεις εκτίμησης χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ της βασικής γραμμής και των ετήσιων επαναλαμβανόμενων μετρήσεων της πρόσληψης ελαιολάδου, των καρδιαγγειακών παθήσεων και της θνησιμότητας. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, σημειώθηκαν 277 καρδιαγγειακά επεισόδια και 323 θάνατοι. Οι συμμετέχοντες στο υψηλότερο ενεργειακά προσαρμοσμένο τρίμηνο της βασικής συνολικής κατανάλωσης ελαιολάδου και έξτρα παρθένου ελαιολάδου είχαν 35% και 39% μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες. Η υψηλότερη βασική συνολική κατανάλωση ελαιολάδου συσχετίστηκε με 48% μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Για κάθε επιπλέον 10 g/ημέρα στην κατανάλωση έξτρα παρθένου ελαιολάδου, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών παθήσεων και θνησιμότητας μειώθηκε κατά 10% και 7%, αντίστοιχα.

Επιπλέον, μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη δοκιμή σε μια μικρή ομάδα υγιών ασθενών έδειξε ότι η κατανάλωση ελαιολάδου βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου και μειώνει τη συστηματική φλεγμονή, αλλά και βελτιώνει επίσης τον αριθμό των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων, τα οποία είναι δείκτης για την αυξημένη ενδοθηλιακή αποκατάσταση (Biel et al., 2016). Οι ex-vivo παρατηρήσεις σε υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι, σε αντίθεση με γεύματα που είναι πλούσια σε βούτυρο, η κατανάλωση ενός γεύματος πλούσιου σε ελαιόλαδο δεν επάγει τη μετα-γευματική ενεργοποίηση της

οδού NF-kB στα μονοκύτταρα (Bellido et al., 2004), υποδηλώνοντας έτσι ένα αντι-φλεγμονώδες αποτέλεσμα. Πρόσφατα εργαστηριακά δεδομένα υποδεικνύουν μια ευεργετική επίδραση της συμπλήρωσης ελαιολάδου στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς χαμηλού μέτριου κινδύνου (Sanchez-Rodriguez et al., 2019).

Οι πρώιμες μετα-αναλύσεις που αξιολογούσαν κυρίως τις επιδράσεις των λιπαρών οξέων σε υποκατάστατους δείκτες για καρδιαγγειακή νόσο όπως η χοληστερόλη έδειξαν ότι η πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων αύξησε τα επίπεδα λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένης της HDL (Gaeini et al., 2021). Ελάχιστα στοιχεία τεκμηριώνουν την επίδραση των μονοακόρεστων λιπαρών μόνο στη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα, ωστόσο μια μεγάλη μετα-ανάλυση υποδηλώνει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της αρτηριακής πίεσης και της πρόσληψης μονοακόρεστων λιπαρών (Shah et al., 2007). Τέλος, υπάρχουν δεδομένα ότι η ημερήσια λήψη ελαιολάδου προσφέρει όφελος για την καρδιαγγειακή νόσο και τη νοσηρότητα, αντίστοιχα. Ωστόσο, είναι δύσκολο να αναδειχθεί το ελαιόλαδο ως πρωταρχική πηγή οφέλους για τις περισσότερες δοκιμές, επειδή συνήθως ελέγχεται σε συνδυασμό με άλλες υγιεινές πηγές λιπαρών όπως τα ψάρια (βλ. 2.3) και οι ξηροί καρποί (βλ. 2.5).

2.2 Φρούτα και λαχανικά

Η μεσογειακή διατροφή, όπως και κάθε άλλη δίαιτα που στοχεύει στη βελτίωση της καρδιαγγειακής υγείας, ενθαρρύνει την καθημερινή λήψη πολλαπλών μερίδων φρούτων και λαχανικών. Στην πραγματικότητα, δεν συνιστάται μόνο η διατροφική λήψη φρούτων και λαχανικών για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, αλλά και η πρόσληψη μιας ποικιλίας φυτοχημικών ενώσεων, για την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Αυτές οι συστάσεις βασίζονται σε μια ευρεία βάση μελετών παρατήρησης και σε επακόλουθες μετα-αναλύσεις, με μέτρια υποστήριξη από δεδομένα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, υποδεικνύοντας πιθανά οφέλη από την αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών.

Πολλές μελέτες επικεντρώνονται στην επίδραση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών στην πίεση του αίματος. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις (Wu et al., 2016; Li et al., 2016a) μαρτυρούν ότι η αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών μειώνει τον κίνδυνο της υπέρτασης, ωστόσο υπάρχει έλλειψη σε μελέτες κοορτής και μακροχρόνιες τυχαιοποιημένες μελέτες που θα μπορούσαν να υποστηρίξουν σθεναρά αυτό το εύρημα. Περαιτέρω, άλλες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στα επιμέρους στοιχεία των φρούτων και των λαχανικών, ως προς την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Το φυλλικό οξύ ως παράγοντας στον μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης μπορεί να είναι σημαντικό (Li et al., 2016b; Ward, 2001; Moat et al., 2004). Ωστόσο, εάν η επίτευξη σταθερών χαμηλών επιπέδων ομοκυστεΐνης στο αίμα στηρίζονταν αποκλειστικά στην διατροφική πρόσληψη φυλλικού οξέος, τότε η προτεινόμενη ημερήσια πρόσληψη φρούτων και λαχανικών (200g) δεν θα επαρκούσε (Bogers et al.,

2007). Παρόλα αυτά, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν σημαντικές αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ του φυλλικού οξέος και της καρδιαγγειακής νόσου (Ubbink et al., 1996; Dalmeijer et al., 2008). Αυτές οι συσχετίσεις θα μπορούσαν να επηρεάζονται από αντιοξειδωτικές βιταμίνες και/ή άλλες ουσίες. Σε δοκιμές που εξετάζουν τη συσχέτιση μεταξύ του φυλλικού οξέος και της καρδιαγγειακής νόσου πρέπει να αποκλειστεί αυτή η πιθανή συνεπίδραση, προτού δοθούν συγκεκριμένες συστάσεις. Δεν υπάρχουν ολοκληρωμένες δοκιμές παρέμβασης για την βιταμίνη C (Sevranisky et al., 2021; Moser & Chun, 2016; Sesso et al., 2008). Όσον αφορά τη βιταμίνη E, δύο μελέτες επισημαίνουν καρδιαγγειακά οφέλη, αλλά τα αποτελέσματα είναι ασαφή (Rimm et al., 1993; Steiner et al., 1993). Υπάρχουν επίσης κάποια επιδημιολογικά στοιχεία για μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της βήτα-καροτίνης και της καρδιαγγειακής νόσου (Fortmann et al., 2013; van Poppel, 1996). Αν και δεν υπάρχουν δοκιμές παρέμβασης που να υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση, οι πιθανές προστατευτικές επιδράσεις της βήτα-καροτίνης και της βιταμίνης E μπορεί να κυμαίνονται ανάλογα με τις δόσεις, τη διάρκεια χορήγησης ή τους διαφορετικούς συνδυασμούς.

Εξετάζοντας το ζήτημα με μια διαφορετική προσέγγιση, το πιθανό όφελος των φρούτων και των λαχανικών θα μπορούσε να βρίσκεται στη μειωμένη συνολική θερμιδική επιβάρυνση ή σε άλλα μικροθρεπτικά συστατικά που παρέχουν. Ενώ υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που αποδεικνύουν τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες των φρούτων και των λαχανικών και τα οφέλη για την υγεία από την αυξημένη πρόσληψη φλαβονόλης (Kim & Je, 2017; Hollman et al., 2011; Lin et al., 2007; Huxley & Neil, 2003), έχουν προταθεί εναλλακτικοί μηχανισμοί και θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν τις επιδράσεις του μονοξειδίου του αζώτου (NO) (Sundqvist et al., 2020; Bonilla Ocampo et al., 2018) ή την ταυτόχρονη απώλεια βάρους που σχετίζεται με δίαιτες πλούσιες σε φρούτα και λαχανικά (Jenkins et al., 2017). Κάτι τέτοιο θα δικαιολογούσε τις ισχυρές συστάσεις για τη χρήση φρούτων και λαχανικών στην πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων, παρά τις ανακρίβειες σε σχέση με τον καθορισμό επαρκών ποσοτήτων και την έλλειψη κλινικών δοκιμών. Σε κάθε περίπτωση, τα βέλτιστα οφέλη πρόληψης θα μπορούσαν να αποδοθούν σε συνεργικές επιδράσεις των φρούτων και των λαχανικών μαζί με την υπόλοιπη μεσογειακή διατροφή, εφόσον δεν μπορούν να προσδιοριστούν οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης τους που επηρεάζουν την καρδιά και τις αρτηρίες.

2.3 Ψάρια

Τα ψάρια και τα θαλασσινά είναι σημαντικό μέρος της μεσογειακής διατροφής και είναι γνωστά για τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα που παρέχουν. Πρόκειται για πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που έχουν μελετηθεί ευρέως για την πρόληψη διαφόρων χρόνιων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων αυτών που αφορούν στην υγεία της καρδιάς. Σύμφωνα μάλιστα με τις συστάσεις του AHA/ACC, τα ψάρια θα πρέπει να καταναλώνονται δύο φορές την εβδομάδα σε περιπτώσεις γνωστής καρδιαγγειακής νόσου (Kris-Etherton et al., 2002). Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές υποστηρίζουν την ισοθερμιδική

κατανάλωση ψαριών για πρωτοπαθή και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και πιθανώς προστασία από τις αρρυθμίες (Graham et al., 2007).

Πολλές μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ένα πιθανό όφελος στη νοσηρότητα και στη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα για δευτερογενή κυρίως πρόληψη με αυξημένη πρόσληψη ψαριών (Kotwal et al., 2012; Djoussé et al., 2012; Chen et al., 2011; Mozaffarian et al., 2010; Di Minno et al., 2010). Μια συστηματική ανασκόπηση από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έδειξε ότι τα θαλάσσια ωμέγα-3 προμηνύουν όφελος για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (Mente et al., 2009) (RR=0,57). Αυτά τα ευρήματα έχουν επιβεβαιωθεί και από μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Sala-Vila et al., 2016; Wilk et al., 2012; Guallar et al., 1995). Πρόσφατες μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης υποστηρίζουν την πρόσληψη υψηλότερων ποσοτήτων ψαριών (40-60 γραμμάρια/ημέρα ή 1-2 φορές/εβδομάδα) σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (Whelton et al., 2004; He et al., 2004; Marckmann & Grønbaek, 1999). Αν και λιγότερο πειστικά, τα δεδομένα πρωτογενούς πρόληψης είναι ευνοϊκά, εφόσον οι ασθενείς εξισορροπούν προσεκτικά την πρόσληψη ψαριών σε 2-3 φορές την εβδομάδα για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος τοξικότητας από τον υδράργυρο. Ένα κύριο μειονέκτημα σε αυτές τις μετα-αναλύσεις είναι η ετερογένεια στην πρόσληψη ψαριών έναντι των συμπληρωμάτων ιχθυελαίου στις συγκρίσεις. Σίγουρα οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που εξετάζουν τα συμπληρώματα ιχθυελαίου σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη τη μέγιστη ιατρική θεραπεία έχουν δείξει μειωμένη επίδραση ως προς το όφελος για μείωση των καρδιαγγειακών παθήσεων (Burk et al., 1989).

Μία από τις μεγαλύτερες δοκιμές κοόρτης που εξέτασαν την πρόσληψη ψαριών και τις καρδιαγγειακές παθήσεις, η “Physician’s Health Study” που δημοσιεύθηκε το 1995, η οποία χρησιμοποίησε δεδομένα προοπτικής κοόρτης για να υποστηρίξει τη συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης ψαριών και οφέλους καρδιαγγειακών παθήσεων (Morris et al., 1995). Αυτά τα δεδομένα στη συνέχεια επιβεβαιώθηκαν την ίδια χρονιά από μια μεγαλύτερη ομάδα επαγγελματιών υγείας που δεν έδειξε συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης κατανάλωσης ψαριών (από 1-2 σε 5-6 μερίδες/εβδομάδα) και της μειωμένης θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα (Ascherio et al., 1995). Δεδομένου ότι πρόκειται για μελέτες παρατήρησης, η μεροληψία επιλογής και η μεροληψία ανάκλησης πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση αυτών των δεδομένων σε σχέση με το σύνολο της εργασίας, ώστε να αναγνωριστούν τα καρδιαγγειακά οφέλη για τους ασθενείς ανάλογα με το επίπεδο κινδύνου τους για καρδιαγγειακές παθήσεις.

Οι μηχανισμοί που διέπουν τις ευεργετικές επιδράσεις των ψαριών στις καρδιαγγειακές παθήσεις περιλαμβάνουν βελτιωμένα προφίλ λιπιδίων (Lankinen et al., 2009) και μειωμένη αρτηριακή πίεση (Cicero et al., 2010; Vernaglione et al., 2008), πιθανώς μέσω μειωμένης φλεγμονής, οξειδωσης και πήξης (Calder, & Yaqoob, 2010; Harris et al., 2008). Έτσι, οι δίαιτες με μέτρια πρόσληψη ψαριών φαίνεται να έχουν οφέλη σε ότι αφορά τις καρδιαγγειακές παθήσεις και θα πρέπει να αποτελούν βασικό γαστρονομικό συστατικό για ασθενείς που αναζητούν μια υγιεινή διατροφή για την καρδιά, είτε ανεξάρτητα είτε σε συνδυασμό με την υπόλοιπη μεσογειακή διατροφή.

2.4 Όσπρια

Αν και τα όσπρια αποτελούν γενικά υγιεινές τροφές, τα στοιχεία για την σχέση τους με το καρδιαγγειακό σύστημα δεν είναι ιδιαίτερα θετικά. Ως όσπρια θεωρούνται τυπικά οι σπόροι των φυτών που περιέχουν ρίζες, οι οποίες χρησιμοποιούν βακτήρια που δεσμεύουν το άζωτο στις ρίζες τους. Αποτελούν μια μεγάλη ποικιλία θρεπτικών πηγών και τύπων που είναι δύσκολο να μελετηθούν προσεκτικά. Αυτοί οι σπόροι θεωρούνται χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη και είναι μια χρήσιμη διατροφική πηγή πρωτεΐνης και φυτικών ινών. Οι παλαιότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόσληψη οσπρίων και σόγιας είναι ευεργετική για την πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων (Zhang et al., 2003; Sasazuki & Fukuoaka Heart Study Group, 2001; Bazzano et al., 2001) και μειώνουν την εμφάνιση τους σε γυναίκες που κατανάλωναν όσπρια 4 ή περισσότερες φορές την εβδομάδα σε σχέση με εκείνες που κατανάλωναν λιγότερα όσπρια την εβδομάδα (Bazzano et al., 2001).

Τα δεδομένα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών σπάνια αντιμετωπίζουν καταληκτικά σημεία για την καρδιαγγειακή νόσο και τα ομαδοποιημένα δεδομένα δείχνουν μόνο οριακά οφέλη όσον αφορά τα επίπεδα λιπιδίων, την αρτηριακή πίεση ή τη λειτουργία του ενδοθηλίου. Οι μικρές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές σε ασθενείς χαμηλού έως μέτριου κινδύνου δείχνουν μικρή έως καθόλου αλλαγή στα επίπεδα λιπιδίων (Wangen et al., 2001; Sanders et al., 2002). Αν και μια μετα-ανάλυση δείχνει ότι ισοφλαβόνες από την σόγια μειώνουν σημαντικά την ολική και την LDL χοληστερόλη του ορού, βρέθηκε ότι δεν αλλάζουν την HDL χοληστερόλη και την τριακυλογλυκερόλη. Επιπλέον, οι μειώσεις της LDL χοληστερόλης ήταν μεγαλύτερες σε υπερχοληστερολαιμικά άτομα από ό,τι σε άτομα με κανονικά επίπεδα χοληστερόλης (Taku et al., 2007). Κάποιες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν δείξει από μικρό ως σημαντικό όφελος στην αρτηριακή πίεση σε ασθενείς και ποντικούς με μέτρια υπέρταση (He et al., 2005; Rivas, 2002), ενώ η πλέον πρόσφατη δείχνει ότι η κατανάλωση προϊόντων σόγιας τρεις φορές την εβδομάδα αυξάνει την παχυσαρκία και μειώνει την υπέρταση σε παιδιά (Wang et al., 2022).

Ωστόσο, οι περισσότερες μετα-αναλύσεις για τα όσπρια και την σόγια δεν καταλήγουν σε καμία ισχυρή συσχέτιση με την στεφανιαία νόσο, ιδιαίτερα όσον αφορά την πρωτογενή πρόληψη. Λόγω του πιθανού αντιφλεγμονώδους και αγγειοπροστατευτικού οφέλους, πολλές μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση της σόγιας στη λειτουργία του ενδοθηλίου. Μια αρκετά πρόσφατη μετα-ανάλυση από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που χρησιμοποίησαν και placebo δεν δείχνει κανένα όφελος της σόγιας στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Ωστόσο, όταν τα αποτελέσματα που σχετίζονται με την ηλικία προσαρμόζονται για την αρχική ενδοθηλιακή λειτουργία, υπάρχει ένα μέτριο όφελος από τα συμπληρώματα σόγιας (Li et al., 2010). Ένα μεγαλύτερο δείγμα μελετών δεν έδειξε κανένα όφελος από τα συμπληρώματα σόγιας σε ασθενείς με φυσιολογική πίεση (Liu et al., 2012). Τέλος, δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η κατανάλωση οσπρίων από μόνη της έχει άμεσο όφελος για τα

καρδιαγγειακά νοσήματα. Εν κατακλείδι, θα μπορούσε να υποτεθεί ότι η πρόσληψη οσπρίων πρέπει να αποτελεί μέρος της μεσογειακής διατροφής στο σύνολό της και δεν μπορεί να υπάρξει μεμονωμένα για την επαρκή προστασία από καρδιαγγειακές παθήσεις.

2.5 Ξηροί καρποί

Κατά κύριο λόγο, τα δεδομένα σχετικά με την ευεργετική επίδραση της μέτριας κατανάλωσης ξηρών καρπών είναι θετικά. Λίγες μετα-αναλύσεις ή τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές περιγράφουν τον αντίκτυπο των ξηρών καρπών στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά τα περισσότερα πρώιμα δεδομένα παρατήρησης δείχνουν μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου με την κατανάλωση ισοθερμικών ξηρών καρπών ως κύρια πηγή λίπους (Willett, 2012). Μια πρόσφατη συλλογή μετα-αναλύσεων και ανασκοπήσεων προέβλεψε ότι η κατανάλωση ξηρών καρπών θα μπορούσε να προσφέρει μια μικρή μείωση του κινδύνου για καρδιακές παθήσεις σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης (Chiavaroli et al., 2019). Μια πρώιμη αξιολόγηση μελετών παρατήρησης έδειξε ότι η αντικατάσταση μιας μερίδας υδατανθρακών ή κορεσμένων λιπαρών με καρύδια, φιστίκια, αμύγδαλα ή άλλους ξηρούς καρπούς μειώνει τα λιπίδια του αίματος καθώς και τον κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις κατά 30% και 45%, αντίστοιχα (Hu et al., 1999; 2001).

Επιπλέον, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2018 έδειξε σημαντική μείωση της LDL χοληστερόλης, των φλεγμονωδών και οξειδωτικών μεσολαβητών με αυξημένη κατανάλωση καρυδιού (Guasch-Ferré et al., 2018), αλλά κανένα στοιχείο δεν έδειξε σημαντικές μειώσεις σε άλλους παράγοντες κινδύνου ή στη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Είναι ενδιαφέρον ότι μια μετα-ανάλυση επεσήμανε τα οφέλη των ξηρών καρπών (Jackson et al., 2014) στην απώλεια βάρους. Μία από τις μεγαλύτερες μελέτες που δημοσιεύθηκαν το 2006, μια μετα-ανάλυση τεσσάρων μελετών παρατήρησης, έδειξε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης ξηρών καρπών και της καρδιαγγειακής νόσου, με σχεδόν 40% μείωση της συχνότητας πρωτοπαθούς καρδιαγγειακής νόσου με κατανάλωση τουλάχιστον τεσσάρων μερίδων ξηρών καρπών την εβδομάδα και έως και 10% μείωση με μία μόνο μερίδα την εβδομάδα (Kelly, 2010).

Ακόμα, αν και τα δεδομένα των ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων δοκιμών είναι λιγότερα, έχουν δείξει όφελος όσον αφορά τα προφίλ λιπιδίων, τη βελτίωση της αγγειακής λειτουργίας, τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και τη βελτίωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Liu et al., 2017; Reverri et al., 2015). Επιπλέον, τέτοια πειστικά στοιχεία σχετικά με την αυξημένη κατανάλωση ξηρών καρπών για την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων θα τους καθιστούσαν τρόφιμα που μπορούν να καταναλωθούν μεμονωμένα, χωρίς το πρόσθετο όφελος που προσφέρει η μεσογειακή διατροφή, αν και όταν προστεθούν στη μεσογειακή διατροφή μπορεί να προσφέρουν μεγαλύτερο όφελος σε σχέση με τις καρδιαγγειακές παθήσεις (Salas-Salvadó et al., 2008).

2.6 Προϊόντα ολικής άλεσης

Πολλά δεδομένα υποδηλώνουν μια ευεργετική επίδραση της αυξημένης κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι δίαιτες πλούσιες σε φυτικές ίνες, όπως τα δημητριακά ολικής άλεσης, η βρώμη και το κριθάρι, μειώνουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις μέσω της μείωσης των λιπιδίων και συνιστούν συνολική πρόσληψη φυτικών ινών 25-30 g την ημέρα από ολόκληρα τρόφιμα (Van Horn, 1997). Αν και δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες για την ποσότητα της κατανάλωσης δημητριακών ολικής αλέσεως στο πλαίσιο της μεσογειακής διατροφής, γενικά υποστηρίζεται η πρόσληψη τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε διαιτητικές ίνες, όπως και στις περισσότερες δίαιτες που προάγουν την υγεία της καρδιάς (Aune et al., 2016).

Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές δείχνουν διαφορούμενα αποτελέσματα για υποκατάστατους δείκτες καρδιαγγειακής νόσου όπως η αρτηριακή πίεση, η χοληστερόλη και οι δείκτες φλεγμονής. Ωστόσο, δεν υπάρχουν εμφανείς πληροφορίες σχετικά με τα καταληκτικά σημεία καρδιαγγειακής νόσου. Μια μικρότερη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή έδειξε ευεργετικά αποτελέσματα στον ΔΜΣ (δείκτη μάζας σώματος) και στην περίμετρο της μέσης στην ομάδα με τα υποθερμιδικά δημητριακά ολικής αλέσεως σε αντίθεση με την ομάδα με τα υποθερμιδικά επεξεργασμένα δημητριακά (Katcher et al., 2008). Επιπλέον, η ομάδα που έλαβε όλους τους υδατάνθρακες από δημητριακά ολικής αλέσεως για 12 εβδομάδες είχε σημαντικές βελτιώσεις στα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και στο προφίλ χοληστερόλης. Μια μεγαλύτερη, μεταγενέστερη, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή επιβεβαίωσε αυτά τα αποτελέσματα σε περισσότερους από 230 συμμετέχοντες. Δημιουργήθηκαν δύο ομάδες: η μία κατανάλωνε καθημερινά τρεις μερίδες επεξεργασμένων υδατανθράκων και η άλλη δημητριακά ολικής αλέσεως +/- βρώμη ολικής αλέσεως, με τη δεύτερη να παρουσιάζει σημαντικές βελτιώσεις στην αρτηριακή πίεση και στα προφίλ λιπιδίων (Tighe et al., 2010). Σε μια πρόσφατη μελέτη, περισσότερα από 300 υπέρβαρα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε δίαιτες ελέγχου, ενδιάμεσες δίαιτες ολικής αλέσεως ή με υψηλή περιεκτικότητα σε δημητριακά ολικής αλέσεως για τέσσερις μήνες σε αντικατάσταση της κανονικής πρόσληψης υδατανθράκων. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στους υποκατάστατους δείκτες καρδιαγγειακής νόσου μετά από τέσσερις μήνες, παρόλο που η μελέτη μπορεί να ήταν ανεπαρκής για την ανίχνευσή τους σε τόσο σύντομο χρονικό διάστημα, παρά τον παρόμοιο σχεδιασμό με τις θετικές δοκιμές που αφορούσαν δημητριακά ολικής άλεσης και καρδιαγγειακές παθήσεις (Brownlee et al., 2010).

Μια μεμονωμένη μετα-ανάλυση που αξιολογούσε την αξία των δημητριακών ολικής άλεσης έδειξε συνολικό όφελος σε μια σειρά προοπτικών μελετών κοόρτης, με μείωση 21% στα επεισόδια καρδιαγγειακής νόσου και τη θνησιμότητα (Mellen et al., 2008). Μεγαλύτερες μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει μείωση της νοσηρότητας των καρδιαγγειακών παθήσεων με αυξημένη πρόσληψη πηγών

δημητριακών ολικής άλεσης (Liu et al., 1999; Jacobs et al., 1998). Τέλος, μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση κατέληξε στο ότι η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε ίνες δημητριακών ή μιγμάτων δημητριακών ολικής αλέσεως και πίτουρου σχετίζεται μέτρια με μειωμένο κίνδυνο παχυσαρκίας, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακής νόσου (Cho et al., 2013).

Οι μηχανισμοί προς όφελος των δημητριακών ολικής αλέσεως στην καρδιαγγειακή νόσο είναι πολυάριθμοι (Aune, 2019), αλλά τα συνολικά οφέλη των αυξημένων φυτικών ινών από δημητριακά ολικής αλέσεως φαίνεται να σχετίζονται με μειωμένη φλεγμονή, αντιδραστική οξείδωση, προφίλ λιπιδίων και αρτηριακή πίεση (Kelly et al., 2017). Οι μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι τα οφέλη επεκτείνονται στον βελτιωμένο μεταβολισμό της γλυκόζης (Mete et al., 2021, Reynolds et al., 2020), στη μείωση του βάρους (Albertson et al., 2016) και στις αντιοξειδωτικές ικανότητες (Zhang et al., 2010). Εναλλακτικά, οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες θα μπορούσαν να εμποδίσουν την απορρόφηση λιπών, απλών υδατανθράκων ή τοξινών (Aune et al., 2016). Αν και το όφελος από την αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών έχει επιβεβαιωθεί από μεγάλες μελέτες κούρτης και μετα-αναλύσεις (Tighe et al., 2010; Cho et al., 2013), δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τα δημητριακά ολικής άλεσης σχετικά με τη μείωση της νοσηρότητας ή της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα. Ως εκ τούτου, η αυξημένη πρόσληψη δημητριακών ολικής αλέσεως θα πρέπει να συνεχίσει να επιδιώκεται για την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων, ωστόσο η απομόνωσή της από την υπόλοιπη μεσογειακή διατροφή ενδέχεται να μην μεγιστοποιήσει τις πραγματικές καρδιοπροστατευτικές της δυνατότητες.

2.7 Κόκκινο κρασί

Το κρασί είναι ένα δημοφιλές αλκοολούχο ποτό που καταναλώνεται εδώ και εκατοντάδες χρόνια στο πλαίσιο της μεσογειακής διατροφής. Τα οφέλη από τη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ έχουν υποστηριχθεί ευρέως από την επιστημονική βιβλιογραφία και η πρόσληψη κόκκινου κρασιού έχει συσχετιστεί με μικρότερο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο (Magyar et al., 2012; Romain et al., 2012; Fujitaka et al., 2011). Πειραματικές μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν αποδώσει κυρίως αυτό το αποτέλεσμα στην παρουσία στο κόκκινο κρασί μεγάλης ποικιλίας πολυφαινολικών ενώσεων όπως η ρεσβερατρόλη, η κατεχίνη, η επικατεχίνη, η κερκετίνη και η ανθοκυανίνη (Di Renzo et al., 2015; Annunziata et al., 2019; Nova et al., 2019; Golan et al., 2018). Η ρεσβερατρόλη θεωρείται η πιο αποτελεσματική ένωση κρασιού όσον αφορά την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου λόγω των αντιοξειδωτικών της ιδιοτήτων. Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τις υποτιθέμενες

καρδιοπροστατευτικές του επιδράσεις περιλαμβάνουν αλλαγές στα προφίλ λιπιδίων, μείωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και μείωση του οξειδωτικού στρες της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλης (LDL-C) (Magyar et al., 2012; Romain et al., 2012; Fujitaka et al., 2011). Υπό το φως αυτών των εκτιμήσεων, μια μέτρια πρόσληψη κόκκινου κρασιού μπορεί να έχει καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα. Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα για την κατανόηση της μοριακής βάσης των πιθανών μηχανισμών που εμπλέκονται.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΜΕ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

3.1 Στην πρόληψη

Οι περισσότερες μελέτες για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου εστιάζουν σε διατροφικές παρεμβάσεις με συγκεκριμένες τροφές (βλ Κεφάλαιο 2). Ωστόσο, η βιβλιογραφία περιλαμβάνει και παρεμβάσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η συνολική μεσογειακή διατροφή, είτε στην παραδοσιακή της μορφή είτε με τροποποιήσεις. Από αυτές, οι μεγαλύτερες μελέτες τείνουν να εξετάζουν την επίδραση της μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη χρησιμοποιώντας πολλαπλούς δείκτες, ενώ οι μικρότερες τείνουν να εστιάζουν σε ένα ή δύο δείκτες της στεφανιαίας νόσου, όπως η πίεση του αίματος, η χοληστερόλη, η αθηροσκληρωτική πλάκα κ.ά.

Η μελέτη “CORDIOPREV” (Coronary Diet Intervention With Olive Oil and Cardiovascular Prevention) είναι μια συνεχιζόμενη τυχαιοποιημένη, μονή τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή σε 1002 ασθενείς με στεφανιαία νόσο, της οποίας πρωταρχικός στόχος είναι η σύγκριση της επίδρασης 2 υγιεινών διατροφικών προτύπων -μιας δίαιτας με χαμηλά λιπαρά και πλούσια σε σύνθετους υδατάνθρακες έναντι μεσογειακής διατροφής πλούσιας σε εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο- για τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων. Στην αναφορά των (Jimenez-Torres et al. 2021)⁹ περιλαμβάνονται τα αποτελέσματα ενός δευτερεύοντος αποτελέσματος της μελέτης “CORDIOPREV”, ώστε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα αυτών των διαιτών στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Το πάχος του έσω μέσου χιτώνα και των δύο κοινών καρωτιδικών αρτηριών (IMT-CC) αξιολογήθηκε διμερώς με υπερήχους. Το IMT-CC είναι ένα επικυρωμένο υποκατάστατο αξιολόγησης για την κατάσταση και τον μελλοντικό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

Παρόμοια αποτελέσματα είχε και μια εξίσου μεγάλη μελέτη, η “PREDIMED” (Prevención con Dieta Mediterránea), η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής χωρίς κανένα ενεργειακό περιορισμό στα περιστατικά καρδιαγγειακής νόσου ως μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, πρωταρχική δοκιμή πρόληψης σε άτομα υψηλού κινδύνου (Ross et al., 2014). Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν τυχαία σε 3 ομάδες δίαιτας: 1) μεσογειακή διατροφή συμπληρωμένη με εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο, 2) μεσογειακή διατροφή συμπληρωμένη με ξηρούς καρπούς και 3) δίαιτα ελέγχου (συμβουλές για δίαιτα χαμηλών λιπαρών).

Μετά από 4,8 έτη, συνέβησαν 288 καρδιακά επεισόδια σε 7447 συμμετέχοντες. Οι αναλογίες ακατέργαστου κινδύνου ήταν 0,70 (95% CI: 0,53, 0,91) για την ομάδα της μεσογειακής διατροφής συμπληρωμένης με ελαιόλαδο και 0,70 (95% CI: 0,53, 0,94) για την ομάδα της μεσογειακής διατροφής συμπληρωμένης με ξηρούς καρπούς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Οι αντίστοιχοι

λόγοι κινδύνου για περιστατικό διαβήτη (273 περιπτώσεις) μεταξύ 3541 συμμετεχόντων χωρίς διαβήτη ήταν 0,60 (95% CI: 0,43, 0,85) και 0,82 (95% CI: 0,61, 1,10) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Μετά από παρακολούθηση 1 έτους, οι συμμετέχοντες στην ομάδα της μεσογειακής διατροφής συμπληρωμένης με ξηρούς καρπούς εμφάνισαν σημαντική μείωση (13,7%) στον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου σε σύγκριση με μειώσεις 6,7% και 2,0% στις ομάδες της μεσογειακής διατροφής συμπληρωμένης με ελαιόλαδο και την ομάδα με δίαιτα χαμηλών λιπαρών, αντίστοιχα. Οι αναλύσεις ενδιάμεσων δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου έδειξαν ευεργετικές επιδράσεις και των δυο μεσογειακών διατροφών στην αρτηριακή πίεση, τα λιπιδικά προφίλ, τα σωματίδια λιποπρωτεϊνών, τη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την καρωτιδική αθηροσκλήρωση, καθώς και στην έκφραση προαθηρογόνων γονιδίων που εμπλέκονται σε αγγειακά επεισόδια και θρόμβωση. Επίσης βρέθηκαν αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μεσογειακής διατροφής και της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), της απολιποπρωτεΐνης A2 (APOA2), του πλάσματος της πρωτεΐνης μεταφοράς χοληστερυλεστέρα (CETP) και του μεταγραφικού παράγοντα 7-όπως δύο (TCF7L2) πολυμορφισμοί γονιδίων (Ross et al., 2014). Τα αποτελέσματα της μελέτης “PREDIMED” καταδεικνύουν ότι ένα διατροφικό πρότυπο υψηλής περιεκτικότητας σε ακόρεστα λιπαρά και πλούσια σε αντιοξειδωτικά, όπως η μεσογειακή διατροφή, είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

Από το σύνολο των συμμετεχόντων, 939 ολοκλήρωσαν την αξιολόγηση IMT-CC κατά την έναρξη και τυχαιοποιήθηκαν για να ακολουθήσουν μια μεσογειακή διατροφή (35% λιπαρά, 22% μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, <50% υδατάνθρακες) ή μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (28% λιπαρά, 12% μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, >55% υδατάνθρακες) με μετρήσεις IMT-CC στα 5 και 7 έτη. Επίσης, αναλύθηκε ο αριθμός και το ύψος των αθηροσκληρωτικών πλακών στις αρτηρίες της καρωτίδας. Η μεσογειακή διατροφή μείωσε το IMT-CC στα 5 χρόνια ($-0,027 \pm 0,008$ mm, $P < 0,001$), και η ίδια μείωση διατηρήθηκε στα 7 χρόνια ($-0,031 \pm 0,008$ mm, $P < 0,001$), σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Η δίαιτα χαμηλών λιπαρών δεν τροποποίησε το IMT-CC. Το IMT-CC και το ύψος της καρωτιδικής πλάκας ήταν σημαντικά πιο μειωμένα μετά τη μεσογειακή δίαιτα, σε σύγκριση με τη δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης. Όπως συμπέραναν οι ερευνητές (Jimenez-Torres et al., 2021), η μακροχρόνια κατανάλωση μιας μεσογειακής διατροφής πλούσιας σε έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, σε σύγκριση με μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, συσχετίστηκε με μειωμένη εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, όπως φαίνεται από το μειωμένο IMT-CC και το ύψος της καρωτιδικής πλάκας. Αυτά τα ευρήματα ενισχύουν τα κλινικά οφέλη της μεσογειακής διατροφής στο πλαίσιο της δευτερογενούς καρδιαγγειακής πρόληψης.

Επιπλέον, οι (Castro-Barquero et al. 2020) αξιολόγησαν εάν οι συμμετέχοντες στη μελέτη “PREDIMED” αποκαλύπτουν διαφορές στον κίνδυνο έναρξης αντιθρομβωτικών θεραπειών: (1) αναστολείς εποξειδίου της βιταμίνης K (ασενοκουμαρόλη/βαρφαρίνη, $n = 6772$); (2) ακετυλοσαλικυλικό οξύ ως αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας ($n = 5662$); και (3) άλλα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα

(σιλοσταζόλη/κλοπιδογρέλη/διπυριδαμόλη/διταζόλη/τικλοπιδίνη/τριφλουσάλη· n = 6768). Επίσης, αξιολογήθηκε αν η μεσογειακή διατροφή τροποποιεί τη συσχέτιση μεταξύ της αρχικής χρήσης αντιθρομβωτικών φαρμάκων και των περιστατικών καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η παρέμβαση μεσογειακής διατροφής εμπλουτισμένης με εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο μείωσε τον κίνδυνο έναρξης χρήσης αναστολέων εποξειδικής βιταμίνης Κ σε σχέση με τη δίαιτα ελέγχου (HR: 0,68 [0,46-0,998]). Η χρήση της θεραπείας αναστολέων συσχετίστηκε επίσης πιο έντονα με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε συμμετέχοντες που δεν είχαν κατανεμηθεί σε παρεμβάσεις μεσογειακής διατροφής (δίαιτα HRcontrol: 4,22 [1,92-9,30], HRMedDiets: 1,71 [0,83-3,52], p-αλληλεπίδραση = 0,052). Συμπερασματικά, σε έναν ηλικιωμένο πληθυσμό υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, μετά από μια μεσογειακή διατροφή μειώνεται η έναρξη αντιθρομβωτικών θεραπειών και ο κίνδυνος εμφάνισης σημαντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων μεταξύ των χρηστών αναστολέων της εποξειδικής αναγωγής της βιταμίνης Κ.

Η υπερχοληστερολαιμία έχει αναγνωριστεί ως κύριος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Ο στόχος της μελέτης “CARDIO2000” (Pitsavos et al., 2002) ήταν να αξιολογήσει την επίδραση της μεσογειακής διατροφής στην ανάπτυξη μη θανατηφόρων οξέων στεφανιαίων συνδρόμων σε υπερχοληστερολαιμικά άτομα, με ή χωρίς θεραπεία με στατίνες. Κατά την περίοδο 2000–2001, μελετήθηκαν 848 τυχαία επιλεγμένοι ασθενείς με ένα πρώτο επεισόδιο στεφανιαίας νόσου και 1078 άτομα χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα, που μπήκαν σε αντιστοιχία με τους ασθενείς ανά φύλο, ηλικία και περιοχή. Καταγράφηκε η αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας με στατίνες και η υιοθέτηση μεσογειακής διατροφής. Η υπερχοληστερολαιμία ήταν παρούσα σε 534 (63%) από τους 848 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και σε 399 (37%) από τους 1078 συμμετέχοντες ελέγχου. Εκατόν εβδομήντα ένας (32%) από τους υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς και 168 (42%) από τους συμμετέχοντες ελέγχου υπερχοληστερολαιμίας έλαβαν θεραπεία με στατίνες και ακολούθησαν επίσης μεσογειακή διατροφή. Η ανάλυση έδειξε ότι ο συνδυασμός μεσογειακής διατροφής και ιατρικής θεραπείας με στατίνες σχετίζεται με επιπλέον μείωση του στεφανιαίου κινδύνου (αναλογία πιθανοτήτων = 0,57, P < 0,01), ανεξάρτητα από τα επίπεδα χοληστερόλης και τους άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες. Αυτή η μελέτη ήταν από τις πρώτες, αν όχι και η πρώτη μεγάλη έρευνα που έδειξε ότι η υιοθέτηση μιας μεσογειακής διατροφής από υπερχοληστερολαιμικά άτομα φαίνεται να ενισχύει τα οφέλη από τη θεραπεία με στατίνες στα επίπεδα λιπιδίων και ότι μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Ωστόσο, είναι δύσκολο να ισχυριστεί κανείς ότι τα ευρήματά της υποδηλώνουν αιτιώδη σχέση και απαιτούνται περαιτέρω έρευνες προκειμένου να εξηγηθεί ο πιθανός κοινός μηχανισμός μεταξύ της μεσογειακής διατροφής και της θεραπείας με στατίνες.

Η μεσογειακή διατροφή έχει συνδεθεί και με μείωση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε γυναίκες. Στην υπο-μελέτη των (Fung et al. 2009), παρακολούθηθηκαν 74.886 γυναίκες ηλικίας από 38 έως 63 ετών. Το δείγμα λήφθηκε από την ευρύτερη μελέτη “Nurses' Health Study”, μια μελέτη κοόρτης γυναικών νοσηλευτριών, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου

και διαβήτη (1984-2004). Η συμμόρφωση υπολογίστηκε με μια Εναλλακτική Βαθμολογία Μεσογειακής Διατροφής από αυτοαναφερόμενα διατροφικά δεδομένα. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν μέσω επικυρωμένων ερωτηματολογίων συχνότητας τροφίμων που χορηγήθηκαν 6 φορές μεταξύ 1984 και 2002. Οι σχετικοί κίνδυνοι για περιστατικό στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικό και συνδυασμένη θανατηφόρα καρδιαγγειακή νόσο υπολογίστηκαν με μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox προσαρμοσμένα για παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Κατά τη διάρκεια 20 ετών παρακολούθησης, διαπιστώθηκαν 2.391 περιστατικά στεφανιαίας νόσου, 1.763 περιστατικά εγκεφαλικού και 1.077 θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα (θανατηφόρα επεισόδια στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικών μαζί). Οι γυναίκες στο κορυφαίο πεμπτημόριο της Εναλλακτικής Βαθμολογίας Μεσογειακής Διατροφής διέτρεχαν χαμηλότερο κίνδυνο τόσο για στεφανιαία νόσο όσο και για εγκεφαλικό σε σύγκριση με εκείνες του κατώτερου πεμπτημορίου (σχετικός κίνδυνος [RR], 0,71; 95% CI, 0,62 έως 0,82, P για τάση < 0,0001 για CHD. RR, 0,87, 95% CI, 0,73 έως 1,02, P για τάση = 0,03 για εγκεφαλικό). Η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα ήταν σημαντικά χαμηλότερη μεταξύ των γυναικών στο κορυφαίο πεμπτημόριο της Εναλλακτικής Βαθμολογίας Μεσογειακής Διατροφής (RR, 0,61, 95% CI, 0,49 έως 0,76, P για τάση < 0,0001). Επομένως, η μεγαλύτερη τήρηση της μεσογειακής διατροφής, όπως αντικατοπτρίζεται από την υψηλότερη βαθμολογία συμμόρφωσης, συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου στις γυναίκες.

Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη (Ruiz-Cabello et al., 2017), η συμμόρφωση των γυναικών στη μεσογειακή διατροφή σχετίζεται και με τη μείωση του κινδύνου για καρδιομεταβολικό σύνδρομο, το οποίο θεωρείται σημαντικός δείκτης για στεφανιαία νόσο. Αυτή η συγχρονική μελέτη περιελάμβανε 198 γυναίκες στις φάσεις της περιεμμηνόπαυσης και στην εμμηνόπαυση που συμμετείχαν στη μελέτη “Flamenco”. Χρησιμοποιήθηκαν επικυρωμένα ερωτηματολόγια για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την εμμηνόπαυση και του βαθμού συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή (χαμηλή, μέση και υψηλή). Αξιολογήθηκαν οι ακόλουθοι καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου: ποσοστό λίπους, περίμετρος μέσης, αρτηριακή πίεση και καρδιακός ρυθμός ηρεμίας, δείκτες πλάσματος (ολική χοληστερόλη, λιποπρωτεΐνη υψηλής και χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλη [HDL-C και LDL-C, αντίστοιχα], ολική χοληστερόλη/ Αναλογία HDL, τριγλυκερίδια, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και γλυκόζη νηστείας), επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και κατάσταση καπνίσματος. Ο βαθμός συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή στο δείγμα της μελέτης ήταν 27%, 40% και 30% για χαμηλή, μέση και υψηλή συμμόρφωση, αντίστοιχα. Μετά τον έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, οι γυναίκες με υψηλή συμμόρφωση παρουσίασαν χαμηλότερη ολική χοληστερόλη στο πλάσμα ($p = 0,025$), καρδιακό ρυθμό ηρεμίας ($p = 0,005$), LDL-C ($p = 0,019$), τριγλυκερίδια ($p = 0,046$) και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ($p = 0,009$) σε σύγκριση με εκείνες με χαμηλή προσκόλληση. Ομοίως, οι γυναίκες με υψηλή συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή εμφάνισαν χαμηλότερη αναλογία ολικής χοληστερόλης/HDL-C ($p = 0,020$) σε σύγκριση με εκείνες με μέτρια συμμόρφωση. Η ομάδα υψηλής συμμόρφωσης παρουσίασε επίσης χαμηλότερο ομαδοποιημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο ($p = 0,004$). Επιπλέον, κατά την ανάλυση συγκεκριμένων συστατικών της μεσογειακής

διατροφής, η κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως, οσπρίων ($p < 0,05$) και κόκκινου κρασιού ($p < 0,01$) συσχετίστηκαν αντιστρόφως με τον ομαδοποιημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο. Τα παρόντα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η υψηλή συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με την καρδιοπροστατευτική δράση σε γυναίκες στις φάσεις της περιεμμηνόπαυσης και της εμμηνόπαυσης, αλλά δεν ισχύει το ίδιο για τη μέτρια συμμόρφωση. Πάντως, αξίζει να σημειωθεί ότι μόνο ένα χαμηλό ποσοστό του δείγματος έδειξε υψηλή συμμόρφωση, επομένως δικαιολογείται μελλοντική έρευνα για την αύξηση της συμμόρφωσης των γυναικών στην εμμηνόπαυση για την προστασία από τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο.

Οι μελέτες που εξετάζουν τη σχέση της μεσογειακής διατροφής με τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο σε εγκύους είναι πιο σπάνιες, παρόλο που πρόκειται για μια ευάλωτη ομάδα. Ωστόσο, οι (Flor-Aleman et al. 2021) επιχείρησαν μια τέτοια διερεύνηση. Η μελέτη τους περιελάμβανε 119 έγκυες γυναίκες από το πρότζεκτ “GESTation and FITness” (GESTAFIT). Οι διατροφικές συνήθειες αξιολογήθηκαν με ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφής τη 16η και 34η εβδομάδα κύησης (g.w.). Η βαθμολογία της Μεσογειακής Διατροφής χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή. Αξιολογήθηκαν οι ακόλουθοι καρδιομεταβολικοί δείκτες: δείκτης μάζας σώματος πριν από την εγκυμοσύνη (ΔΜΣ), συστολική αρτηριακή πίεση (SBP), διαστολική αρτηριακή πίεση (DBP), γλυκόζη νηστείας, τριγλυκερίδια και λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη (HDL-C). Μια μεγαλύτερη συμμόρφωσης συσχετίστηκε με καλύτερη καρδιομεταβολική κατάσταση σε εγκάρσιες αναλύσεις (16o gw και 34o gw) και σε προοπτικές αναλύσεις (συμμόρφωση στη 16o gw και καρδιομεταβολικοί δείκτες στη 34o gw· SBP, DBP και HDL-C· όλα, $p < 0,05$). Οι συμμετέχουσες με την υψηλότερη συμμόρφωση (>3) είχαν χαμηλότερο ομαδοποιημένο καρδιομεταβολικό κίνδυνο από εκείνες με τη χαμηλότερη προσκόλληση MD (<1) στη 16o και τη 34o g.w. (και τα δύο, $p < 0,05$). Η υψηλότερη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και ψαριών και η χαμηλότερη πρόσληψη επεξεργασμένων δημητριακών και κόκκινου κρέατος και υποπροϊόντων συσχετίστηκαν με χαμηλότερο καρδιομεταβολικό κίνδυνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (όλα, $p < 0,05$). Συνοπτικά, η υψηλότερη συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή, η μεγαλύτερη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και ψαριών και η χαμηλότερη πρόσληψη επεξεργασμένων δημητριακών και κόκκινου κρέατος και υποπροϊόντων έδειξαν καρδιοπροστατευτική δράση καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, όμως δεν ορίστηκε επίπεδο μεσαίας συμμόρφωσης για να γίνουν συγκρίσεις με τα ευρήματα των (Ruiz-Cabello 2017).

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων (PLT) και των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) είναι επίσης δείκτες φλεγμονής και έχουν συνδεθεί με τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και στεφανιαία νόσο. Οι (Bonaccio et al. 2014) διεξήγαγαν μια έρευνα με στόχο την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ της μεσογειακής διατροφής και των μετρήσεων PLT και WBC. Επρόκειτο για μια συγχρονική ανάλυση σε μια μελέτη κοόρτης με βάση τον πληθυσμό, η οποία συμπεριέλαβε 14.586 υγιείς Ιταλούς πολίτες που εγγράφηκαν στη μελέτη “Moli-sani”. Η συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή αξιολογήθηκε είτε από τη Βαθμολογία Μεσογειακής Διατροφής (MDS) είτε από τον Ιταλικό

Μεσογειακό Δείκτη (IMI). Οι μετρήσεις PLT και WBC συσχετίστηκαν αντιστρόφως με την συμμόρφωση (MDS: $P < 0,0001$ και $P = 0,008$, αντίστοιχα). Σε σύγκριση με εκείνους με φτωχότερη συμμόρφωση στην μεσογειακή διατροφή, τα άτομα με μεγαλύτερη συμμόρφωση είχαν μειωμένες πιθανότητες να βρίσκονται στην ομάδα με τον υψηλότερο αριθμό PLT (MDS: αναλογία πιθανοτήτων = 0,50; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,31-0,80) και αυξημένες πιθανότητες να βρεθούν στην ομάδα χαμηλότερου αριθμού WBC (IMI: αναλογία πιθανοτήτων = 1,41; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 1,07-1,86). Η συσχέτιση μεταξύ του αριθμού WBC και της βαθμολογίας συμμόρφωσης εξαφανίστηκε όταν προσαρμόστηκε περαιτέρω για τον αριθμό PLT, ενώ η συσχέτιση μεταξύ του αριθμού PLT και της συμμόρφωσης δεν επηρεάστηκε από την προσαρμογή για τα WBC. Η περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικά και διαιτητικές ίνες τροποποίησε την αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας και των λευκών αιμοσφαιρίων και εν μέρει αντιπροσώπευε τη συσχέτιση με τα PLTs.

Στο πλαίσιο του “Moli-sani”, οι (Bonaccio et al. 2017) δημοσίευσαν και μια ακόμα ανάλυση ώστε να διαπιστωθεί αν τα καρδιοπροστατευτικά οφέλη της μεσογειακής διατροφής ισχύουν ανεξάρτητα από την κοινωνική και οικονομική κατάσταση. Η ανάλυση προοπτικών έγινε με δείγμα 18991 ανδρών και γυναικών ηλικίας ≥ 35 ετών από τον γενικό πληθυσμό της κοόρτης “Moli-sani”. Η συμμόρφωση στην μεσογειακή διατροφή αξιολογήθηκε με τη Βαθμολογία της Μεσογειακής Διατροφής (MDS). Το εισόδημα του νοικοκυριού (ευρώ/έτος) και το μορφωτικό επίπεδο χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτες της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης. Οι αναλογίες κινδύνων (HR) υπολογίστηκαν με πολυμεταβλητό αναλογικό Cox. Μέσα σε 4,3 χρόνια παρακολούθησης, εμφανίστηκαν 252 περιστατικά καρδιαγγειακής νόσου. Συνολικά, μια αύξηση δύο μονάδων στη βαθμολογία συμμόρφωσης συσχετίστηκε με 15% μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1% έως 27%). Αυτή η συσχέτιση ήταν εμφανής σε άτομα με υψηλή εκπαίδευση (HR = 0,43; 0,25-0,72) ενώ δεν ήταν εμφανής σε άτομα με χαμηλότερη εκπαίδευση (HR = 0,94; 0,78-1,14) (P για αλληλεπίδραση = 0,042). Ομοίως, τα καρδιοπροστατευτικά οφέλη που σχετίζονται με την συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή περιορίστηκαν στην ομάδα υψηλού οικογενειακού εισοδήματος (HR = 0,39; 0,23-0,66 και HR = 1,01; 0,79-1,29 για ομάδες υψηλού και χαμηλού εισοδήματος, αντίστοιχα, P για αλληλεπίδραση = 0,0098). Σε μια υποομάδα ατόμων διαφορετικής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης αλλά με παρόμοια βαθμολογία συμμόρφωσης, βρέθηκαν διαφορές που σχετίζονται με τη διατροφή ως διαφορετικές προσλήψεις αντιοξειδωτικών και πολυφαινόλων, λιπαρών οξέων, μικροθρεπτικών συστατικών, διατροφικής αντιοξειδωτικής ικανότητας, διατροφικής ποικιλομορφίας, βιολογικών λαχανικών και κατανάλωσης ψωμιού ολικής αλέσεως. Συμπερασματικά, η μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, αλλά αυτή η σχέση περιορίζεται σε υψηλότερες κοινωνικοοικονομικές ομάδες. Σε ομάδες που μοιράζονταν παρόμοια αποτελέσματα συμμόρφωσης στην μεσογειακή διατροφή, οι διαφορές που σχετίζονται με τη διατροφή μεταξύ των κοινωνικοοικονομικών ομάδων παρέμειναν. Αυτά τα διατροφικά κενά μπορεί εύλογα να εξηγούν τουλάχιστον εν μέρει το κοινωνικοοικονομικό πρότυπο προστασίας της καρδιαγγειακής

νόσου από την μεσογειακή διατροφή, η οποία απαιτεί ποικιλία.

Αν και υπάρχει έλλειψη δεδομένων, μια πρόσφατη κοορτής πληθυσμού (Wolk & Larsson, 2015) διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της μεσογειακής διατροφής στην πρωτογενή πρόληψη εμφράγματος, καρδιακής ανεπάρκειας και εγκεφαλικού επεισοδίου. Χρησιμοποιώντας δείγμα από 32.921 γυναίκες από τη Σουηδία, η δίαιτα αξιολογήθηκε μέσω ενός αυτο-χορηγούμενου ερωτηματολογίου. Η βαθμολογία της τροποποιημένης μεσογειακής διατροφής (mMED) δημιουργήθηκε με βάση την υψηλή κατανάλωση λαχανικών, φρούτων, οσπρίων, ξηρών καρπών, δημητριακών ολικής αλέσεως, γαλακτοκομικών προϊόντων που έχουν υποστεί ζύμωση, ψαριών και μονοακόρεστων λιπαρών, μέτριας πρόσληψης αλκοόλ και χαμηλής κατανάλωσης κόκκινου κρέατος, σε 0- 8 κλίμακα. Οι σχετικοί κίνδυνοι (RR) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI), προσαρμοσμένα για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, εκτιμήθηκαν από τα μοντέλα αναλογικής παλινδρόμησης κινδύνων Cox. Κατά τη διάρκεια 10 ετών παρακολούθησης (1998-2008), διαπιστώθηκαν 1109 εμφράγματα, 1648 καρδιακές παθήσεις, 1270 ισχαιμικά εγκεφαλικά και 262 συνολικά αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια. Η υψηλή τήρηση της βαθμολογίας mMED (6-8), σε σύγκριση με τη χαμηλή, συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εμφράγματος (RR: 0,74, 95% CI: 0,61-0,90, $p = 0,003$), καρδιακής ανεπάρκειας (RR: 0,79, 95 % CI: 0,68-0,93, $p = 0,004$) και ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (RR: 0,78, 95% CI: 0,65-0,93, $p = 0,007$), αλλά όχι αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου (RR: 0,88, 95% CI: 1-1,26. = 0,53). Συμπερασματικά, η μεσογειακή διατροφή είναι πολύ πιθανό να είναι ευεργετική για την πρωτογενή πρόληψη όλων των κύριων τύπων καρδιαγγειακών παθήσεων που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση.

Σε μια μελέτη περίπτωσης των (Martínez-González 2002), σκοπός ήταν η ποσοτικοποίηση της μείωσης κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου μέσω της μεσογειακής διατροφής. Συμπεριελήφθησαν 342 άτομα (171 ασθενείς που υπέστησαν το πρώτο τους οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και 171 ταιριαστούς μάρτυρες) σε μια μελέτη περίπτωσης-μάρτυρα. Χρησιμοποιήθηκε ένα επικυρωμένο ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων (136 στοιχεία). Ορίστηκε ένα a priori μεσογειακό διατροφικό πρότυπο. Αξιολογήθηκαν έξι τρόφιμα που θεωρήθηκαν καρδιοπροστατευτικά: 1) ελαιόλαδο, 2) φυτικές ίνες, 3) φρούτα, 4) λαχανικά, 5) ψάρια και 6) αλκοόλ. Για καθέναν από αυτούς τους έξι διατροφικούς παράγοντες, υπολογίστηκε η κατανομή σύμφωνα με τα πεμπτημόρια εντός της μελέτης και δόθηκε βαθμολογία συμμόρφωσης από 1 έως 5, που αντιστοιχεί στο πεμπτημόριο πρόσληψης, με το 1 να αντιπροσωπεύει το χαμηλότερο και το 5 να αντιπροσωπεύει το υψηλότερο πεμπτημόριο. Επιπλέον, υπολογίστηκαν τα πεμπτημόρια δύο άλλων στοιχείων που υποτίθεται ότι σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο: 7) κρέας/προϊόντα κρέατος και 8) ορισμένα είδη με υψηλό γλυκαιμικό φορτίο (λευκό ψωμί, ζυμαρικά και ρύζι). Για αυτά τα δύο στοιχεία η βαθμολογία ορίστηκε αντιστρόφως, με το 1 να αντιπροσωπεύει το υψηλότερο και το 5 να αντιπροσωπεύει το χαμηλότερο πεμπτημόριο. Τέλος, συνοψίστηκαν οκτώ τιμές πεμπτημορίου για κάθε συμμετέχοντα. Δημιουργήθηκε μια δεύτερη βαθμολογία (post hoc μοτίβο) χρησιμοποιώντας

μόνο ένα σημείο αποκοπής για αυτά τα οκτώ στοιχεία. Τα σημεία αποκοπής για κάθε στοιχείο σε αυτό το post hoc μοτίβο αποφασίστηκαν σύμφωνα με τις σχέσεις δόσης-απόκρισης μεταξύ της κατανάλωσης κάθε τροφίμου και του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου που παρατηρήθηκε στις αναλύσεις που χρησιμοποίησαν πεμπτημόρια κάθε τροφίμου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όσο υψηλότερη ήταν η βαθμολογία, τόσο χαμηλότερη ήταν η αναλογία πιθανοτήτων εμφράγματος του μυοκαρδίου και για τα δύο μοτίβα. Μια σημαντική γραμμική τάση ήταν εμφανής μετά την προσαρμογή για τους κύριους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Για κάθε επιπλέον σημείο στο a priori μεσογειακό μοτίβο (παρατηρούμενο εύρος: 9-38) ο λόγος πιθανοτήτων (95 % διαστήματα εμπιστοσύνης) ήταν 0,92 (0,86-0,98). Αυτή η εκτίμηση ήταν 0,55 (0,42-0,73) όταν χρησιμοποιήσαμε το post hoc μοτίβο (εύρος: 0-8). Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι μια μεσογειακή διατροφή (που δίνει έμφαση στο ελαιόλαδο, τις φυτικές ίνες, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα ψάρια και το αλκοόλ και μειώνει το κρέας/προϊόντα κρέατος) μπορεί να είναι ένα αποτελεσματικό μέτρο για τη μείωση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ωστόσο, τα αποτελέσματά υποστηρίζουν τον αποκλεισμό των επεξεργασμένων δημητριακών με υψηλό γλυκαιμικό φορτίο ως υγιή στοιχεία αυτού του σχεδίου.

Παρόμοια αποτελέσματα έχουν βρεθεί και σε λατίνους και μαύρους πληθυσμούς. Στην μελέτη κοορτής των Gardener et al. (2011), Η διαίτα αξιολογήθηκε στην αρχή με τη χρήση ερωτηματολογίου συχνότητας τροφής σε 2568 συμμετέχοντες. Μια υψηλότερη βαθμολογία σε μια κλίμακα 0-9 αντιπροσώπευε αυξημένη συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή. Η σχέση μεταξύ της βαθμολογίας συμμόρφωσης και του κινδύνου για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου και θανάτου από καρδιαγγειακό επεισόδιο αξιολογήθηκε με μοντέλα Cox, με έλεγχο για κοινωνικοδημογραφικούς και αγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Η κατανομή της βαθμολογίας συμμόρφωσης ήταν η εξής: 0-2 (14%), 3 (17%), 4 (22%), 5 (22%) και 6-9 (25%). Σε μια μέση παρακολούθηση 9 ετών, συγκεντρώθηκαν 518 αγγειακά επεισόδια (171 ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, 133 εμφράγματα του μυοκαρδίου και 314 αγγειακοί θάνατοι). Η βαθμολογία συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο της σύνθετης έκβασης ισχαιμικού εγκεφαλικού, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θανάτου από καρδιαγγειακό επεισόδιο (P-trend = 0,04) και με τον θάνατο από καρδιαγγειακό επεισόδιο ειδικά (P-trend = 0,02). Οι μέτριες και υψηλές βαθμολογίες συμμόρφωσης συσχετίστηκαν οριακά με μειωμένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου. Δεν υπήρχε συσχέτιση με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Συνολικά, η υψηλότερη συμμόρφωση σε μια μεσογειακή διατροφή συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν το ρόλο μιας διατροφής πλούσιας σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως, ψάρια και ελαιόλαδο στην προαγωγή της ιδανικής καρδιαγγειακής υγείας.

Μια άλλη μελέτη (Singh et al. 2002) είχε επικεντρωθεί σε πληθυσμούς της νότιας Ασίας που παρουσιάζουν ραγδαία αύξηση στεφανιαίας νόσου, παρόλο που δεν μπορεί να εξηγηθεί από τους συμβατικούς παράγοντες κινδύνου. Λαμβάνοντας υπόψη τις καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις μιας

μεσογειακής διατροφής πλούσια σε α-λινολενικό οξύ, οι ερευνητές αξιολόγησαν τα οφέλη αυτής της διαίτας για ασθενείς με υψηλό κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Έκαναν μια τυχαιοποιημένη, μονή τυφλή δοκιμή σε 1000 ασθενείς με στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή υποκατάστατους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Τετρακόσιοι ενενήντα εννιά ασθενείς κατανεμήθηκαν σε μια διαίτα πλούσια σε δημητριακά ολικής αλέσεως, φρούτα, λαχανικά, καρύδια και αμύγδαλα. Πεντακόσιοι ένας μάρτυρες κατανάλωναν μια τοπική διαίτα παρόμοια με τη διαίτα του Εθνικού Προγράμματος Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη της Ινδίας. Η ομάδα παρέμβασης κατανάλωνε περισσότερα φρούτα, λαχανικά, όσπρια, καρύδια και αμύγδαλα σε σχέση με τους ελέγχους (573 g [SD 127] έναντι 231 g [19] την ημέρα $p < 0.001$). Η ομάδα παρέμβασης είχε αυξημένη πρόσληψη δημητριακών ολικής αλέσεως και μουστάρδας ή σογιέλαιου. Η μέση πρόσληψη α-λινολενικού οξέος ήταν δύο φορές μεγαλύτερη στην ομάδα παρέμβασης (1,8 g [SD 0,4] έναντι 0,8 g [0,2] την ημέρα, $p < 0,001$). Τα συνολικά καρδιακά τελικά σημεία ήταν σημαντικά λιγότερα στην ομάδα παρέμβασης από τους ελέγχους (39 έναντι 76 συμβάντων, $p < 0.001$). Μειώθηκαν επίσης οι αιφνίδιοι καρδιακοί θάνατοι (6 έναντι 16, $p = 0.015$), όπως και τα μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου (21 έναντι 43, $p < 0.001$). Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης στον ορό και άλλων παραγόντων κινδύνου και στις δύο ομάδες, αλλά ιδιαίτερα στην ομάδα της παρέμβασης. Στην ομάδα θεραπείας, οι ασθενείς με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο είχαν σημαντικά μεγαλύτερα οφέλη σε σύγκριση με αυτούς τους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου. Επομένως, η ινδομεσογειακή διατροφή που είναι πλούσια σε α-λινολενικό οξύ μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική στην πρόληψη και την διαχείριση της στεφανιαίας νόσου από τη συμβατική διαίτα του Εθνικού Προγράμματος Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη της Ινδίας.

Παρόλο που οι έρευνες για τις καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής αυξάνονται, το επιστημονικό ενδιαφέρον για την διατροφική ποικιλία ως δυνητικά υγιεινή διατροφική συνήθεια έχει μειωθεί όσον αφορά στην διερεύνηση καρδιοπροστατευτικών διατροφικών μοτίβων. Η μελέτη των (Amato et al. 2020) στόχευε να διερευνήσει εάν η διατροφική ποικιλία προσθέτει οφέλη στην μεσογειακή διατροφή στην προστασία από τη στεφανιαία νόσο. Σε αυτήν την ιταλική μελέτη περιπτώσεων ελέγχου, συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες από 178 ασθενείς με στεφανιαία νόσο και 155 υγιείς μάρτυρες, κυρίως άνδρες, με συχνότητα αντιστοίχισης για την ηλικία και το φύλο, χρησιμοποιώντας το Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Τροφίμων (FFQ). Η συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή υπολογίστηκε από το FFQ από τη Βαθμολογία Μεσογειακής Διατροφής (MDS) που κυμαίνεται από 0 έως 9, με τις υψηλότερες βαθμολογίες να υποδεικνύουν αυστηρότερη συμμόρφωση. Η συνολική διατροφική ποικιλία υπολογίστηκε από το FFQ ως μέτρηση μεμονωμένων ειδών διατροφής που καταναλώθηκαν τουλάχιστον μία φορά το μήνα. Οι συσχετίσεις μεταξύ του MDS ή της συνολικής διατροφικής ποικιλίας και της στεφανιαίας νόσου αξιολογήθηκαν με μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης προσαρμοσμένα για το ΔΜΣ, τη φυσική δραστηριότητα, το κάπνισμα, την εκπαίδευση και τη θερμιδική πρόσληψη. Η αναλογία πιθανοτήτων (OR) για τη στεφανιαία νόσο για κάθε αύξηση 1,5 μονάδων στο MDS ήταν 0,76 [IC 95% 0,59; 0,98], ενώ το OR για στεφανιαία νόσο για κάθε αύξηση 15 ειδών στη διαιτητική ποικιλία ήταν 0,62 [IC 95% 0,46;

0,84]. Αξιοσημείωτα, η συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή και η συνολική διατροφική ποικιλία συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με σημαντικά μειωμένη πιθανότητα στεφανιαίας νόσου.

3.2 Στην αντιμετώπιση

Η μελέτη “Coronary Diet Intervention with Olive oil and Cardiovascular Prevention” (CORDIOPREV) ήταν μια τυχαιοποιημένη, μονή τυφλή, ελεγχόμενη δοκιμή σε 1.002 ασθενείς με στεφανιαία νόσο, της οποίας ο πρωταρχικός στόχος ήταν να συγκρίνει την επίδραση δύο υγιεινών διατροφικών προτύπων -την δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά έναντι της μεσογειακής διατροφής- για τη συχνότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων. Σε μια υπομελέτη της από τους (Yubero-Serrano et al. 2020), η αποτελεσματικότητα των δύο διατροφικών μοτίβων υπολογίστηκε με κριτήριο την ενδοθηλιακή λειτουργία, η οποία αξιολογήθηκε με εκτίμηση της διαστολικής ροής της βραχιόνιας αρτηρίας.

Από το σύνολο των συμμετεχόντων, 805 ολοκλήρωσαν μελέτη ενδοθηλιακής λειτουργίας στην αρχή και τυχαιοποιήθηκαν για να ακολουθήσουν μεσογειακή διατροφή (35% λιπαρά, 22% μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και <50% υδατάνθρακες) ή χαμηλή δίαιτα λίπους (28% λιπαρά, 12% μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και >55% υδατάνθρακες), με επαναλαμβανόμενη μέτρηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μετά από ένα χρόνο. Ως δευτερεύοντες στόχους και για τη διερεύνηση διαφορετικών υποκείμενων μηχανισμών στη ρύθμιση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, ποσοτικοποιήθηκαν τα ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (EMPs) και τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPCs) και αξιολογήθηκαν σε 24 προεπιλεγμένους ασθενείς, για να αξιολογηθούν *in vitro* οι κυτταρικές διεργασίες που σχετίζονται με ενδοθηλιακή βλάβη (αντιδραστικά είδη οξυγόνου, απόπτωση και γήρανση κυττάρων) και ενδοθηλιακή επιδιόρθωση (πολλαπλασιασμός κυττάρων και αγγειογένεση), καθώς και άλλοι ρυθμιστές (micro-RNAs [miRNAs] και πρωτεΐνες). Οι ασθενείς που ακολούθησαν τη μεσογειακή διατροφή είχαν υψηλότερη ροή διαστολής στην βραχιόνια αρτηρία (3,83%· 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 2,91-4,23) σε σύγκριση με εκείνους που ακολουθούσαν δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (1,16%· 95% CI: 0,80 έως 1,98) με διαφορά μεταξύ δίαιτες 2,63% (95% CI: 1,89-3,40, $p = 0,011$), ακόμη και σε εκείνους τους ασθενείς με σοβαρή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (διαφορά ομάδας: 1,64%, 95% CI: 0,79-2,13, $p = 0,028$) και χαμηλότερα επίπεδα ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων (διαφορά ομάδας: -755 EMPs/μl, 95% CI: -1.010 έως -567, $p = 0,015$) μετά τη μεσογειακή διατροφή σε σύγκριση με τη δίαιτα χαμηλών λιπαρών σε όλους τους ασθενείς. Επιπλέον, παρατηρήθηκε χαμηλότερη παραγωγή ενδοκυτταρικών ενεργών ειδών οξυγόνου (ROS) (διαφορά ομάδας: 11,1, 95% CI: 2,5 έως 19,6, $p = 0,010$), κυτταρική απόπτωση (διαφορά ομάδας: -20,2, 95% CI: -26,7 έως -5,11, $p = 0,013$) και γήρανση (18,0; 95% CI: 3,57 έως 25,1, $p = 0,031$) και υψηλότερος κυτταρικός πολλαπλασιασμός (διαφορά ομάδας: 11,3, 95% CI: 4,51 έως 13,5, $p = 0,011$ ως κύρια

γένεση, διαφορά ομάδας: 549, 95% CI: 110 έως 670, $p = 0,022$) μετά τη μεσογειακή δίαιτα από τη δίαιτα χαμηλών λιπαρών. Κάθε διατροφική παρέμβαση συσχετίστηκε με διακριτές αλλαγές στους επιγενετικούς και πρωτεομικούς παράγοντες που ρυθμίζουν τη βιολογική διαδικασία που σχετίζεται με τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Αυτά τα αποτελέσματά υποδεικνύουν ότι η μεσογειακή διατροφή ρυθμίζει καλύτερα την ενδοθηλιακή λειτουργία σε σύγκριση με μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και σχετίζεται με καλύτερη ισορροπία της αγγειακής ομοιόστασης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, ακόμη και σε αυτούς με σοβαρή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Yubero-Serrano et al., 2020). Παρόλα αυτά, πρέπει να σημειωθεί ότι η αξιολόγηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας αποτέλεσε υπομελέτη της ευρύτερης μελέτης “CORDIOPREV”. Όπως σε κάθε υπομελέτη, αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή, καθώς υπάρχει η πιθανότητα για ψευδώς θετικά αποτελέσματα λόγω του διερευνητικού χαρακτήρα των αναλύσεων.

Η στεφανιαία νόσος σχετίζεται και με το προφίλ λιπαρών οξέων στο αίμα (FA), ενώ η μεσογειακή διατροφή θεωρείται γενικά χαμηλή σε λιπαρά. Το πρόβλημα είναι ότι η πολυθεραπεία για την αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου μπορεί να καλύψει την επίδραση της μεσογειακής διατροφής στο προφίλ των FA. Αυτό το ζήτημα ενέπνευσε μια πρόσφατη μελέτη (Giroli et al., 2021) με στόχο να αξιολογήσει εάν η μεσογειακή διατροφή (MD) τροποποιεί ευνοϊκά το προφίλ FA στο αίμα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε πολυθεραπεία, σε σύγκριση με μια δίαιτα χαμηλών λιπαρών (LFD). Εκατόν είκοσι ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό στεφανιαίας ενδοπρόθεσης, τυχαίοποιημένοι σε MD ή σε LFD, συμπλήρωσαν 3 μήνες αυτής της ανοιχτής διατροφικής μελέτης παρέμβασης. Η Μεσογειακή Διατροφή αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τη βαθμολογία Mediterranean Diet Adherence Screener (MeDAS). Και οι δύο δίαιτες μείωσαν σημαντικά τα κορεσμένα FA ($p < 0,01$). Οι πιθανολογούμενες ευνοϊκές αλλαγές στο ολικό n-3 FA ($p = 0,03$) και το εικοσαπεντανοϊκό οξύ συν το εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ (EPA + DHA, $p = 0,04$) ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα MD από ό,τι στην ομάδα LFD. Στους 3 μήνες, σε ολόκληρη την κοόρτη, η βαθμολογία MeDAS συσχετίστηκε αντιστρόφως με το παλμιτικό οξύ ($R = -0,21$, $p = 0,02$) και με το παλμιτολεϊκό οξύ ($R = -0,32$, $p = 0,007$) και θετικά με το συνολικό n-3 FA ($R = 0,19$, $p = 0,03$), EPA ($R = 0,28$, $p = 0,002$) και EPA + DHA ($R = 0,21$, $p = 0,02$). Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο που υποβάλλονται σε πολυθεραπεία, τόσο η μεσογειακή διατροφή όσο και η δίαιτα χαμηλών λιπαρών μετατοπίζουν τη σύνθεση των FA προς ένα πιο υγιές προφίλ, με πιο ευνοϊκή επίδραση της μεσογειακής διατροφής στα επίπεδα ωμέγα-3.

Με παρόμοιο τρόπο, οι σύγχρονες θεραπείες για τη στεφανιαία νόσο μπορεί να επισκιάζουν τις επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής στους δείκτες φλεγμονής και τους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Οι (Michalsen et al. 2006) διερεύνησαν τα πιθανά οφέλη αυτής της διατροφής σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία για στεφανιαία νόσο. Συνολικά συμπεριελήφθησαν 101 ασθενείς (59,4±8,6 έτη, 23% γυναίκες, 80% στατίνες). Οι συμμετέχοντες ανατέθηκαν τυχαία σε μια ομάδα μεσογειακής διατροφής (MG; n=48) με πρόγραμμα 1 έτους 100 ωρών εκπαίδευσης ή σε μια ομάδα μόνο γραπτών συμβουλών (AG; n=53). Πριν και μετά την παρέμβαση, μετρήθηκε η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP), το ινωδογόνο, η ινσουλίνη νηστείας, η ομοκυστεΐνη, τα λιπίδια ορού και τα

λιπαρά οξέα του πλάσματος.

Η συμμόρφωση με τη συμμετοχή του προγράμματος στην MG ήταν καλή, με μόνο τρεις ασθενείς να μην παρακολουθούν τακτικά τις ομαδικές συνεδρίες. Κατά την έναρξη, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ομάδα στις προσλήψεις θρεπτικών ουσιών και τροφίμων. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, οι ασθενείς στο MG αύξησαν την πρόσληψη ψαριών, ψωμιού ολικής αλέσεως και ζυμαρικών, φρούτων και λαχανικών. Η πρόσληψη κρέατος μειώθηκε χωρίς να επιτευχθεί ο προκαθορισμένος στόχος. Οι ασθενείς στην AG δεν έδειξαν τέτοιες σχετικές αλλαγές στη διατροφή τους. Η χρήση του ελαιολάδου, του ελαίου canola και του λιναρόσπορου για όλα τα παρασκευάσματα γευμάτων αυξήθηκε από 52 ± 38 σε $94\pm 19\%$ στο MG και από 49 ± 38 σε $63\pm 33\%$ στο AG ($P<0,01$). Οι διατροφικές αλλαγές οδήγησαν σε χαμηλότερες προσλήψεις ολικού λίπους, SFA, αλλά και MUFA στο MG σε σύγκριση με το AG. Ενώ η πρόσληψη ALA ήταν μέτρια και συγκριτικά αυξημένη και στις δύο ομάδες, η πρόσληψη n-3 PUFA μακράς αλυσίδας αυξήθηκε μόνο στο MG. Αντίστοιχα, η υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής στο MG αύξησε σημαντικά τις συγκεντρώσεις του εικοσαπεντανοϊκού και εικοσιδυοεξανοϊκού οξέος στο πλάσμα σε σύγκριση με το AG. Ωστόσο, δεν ήταν ανιχνεύσιμες άλλες διαφορές ομάδας μεταβολής στις συγκεντρώσεις των λιπαρών οξέων στο πλάσμα. Οι συγκεντρώσεις της hs-CRP ήταν χαμηλές κατά την έναρξη και δεν έδειξαν περαιτέρω μείωση σε καμία από τις δύο ομάδες κατά την παρακολούθηση. Επιπλέον, δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές αλλαγές εντός ή μεταξύ των ομάδων για τις συγκεντρώσεις ινωδογόνου, ομοκυστεΐνης και ινσουλίνης νηστείας. Τέλος, οι συγκεντρώσεις ορού της ολικής χοληστερόλης, LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, τριγλυκεριδίων και υπολογισμένης μη HDL χοληστερόλης παρέμειναν αμετάβλητες (Michalsen et al., 2006).

Όταν οι διατροφικές προσλήψεις και τα επίπεδα του n-3 PUFA στο πλάσμα σχετίζονταν με τις μεταβλητές hs-CRP, ινσουλίνη και ινωδογόνο, δεν βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις πριν και μετά την παρέμβαση. Στην AG, παρατηρήθηκε σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης εικοσιδυαεξανοϊκού οξέος και της συγκέντρωσης ινωδογόνου στο αίμα κατά την έναρξη ($r=-0,43$, $P<0,01$). Αυτή η συσχέτιση δεν ήταν πλέον ανιχνεύσιμη μετά την περίοδο μελέτης. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες σημαντικές συσχετίσεις σε καμία από τις δύο ομάδες. Δεν βρέθηκε αλληλεπίδραση μεταξύ της φαρμακευτικής αγωγής και των επιπέδων της hs-CRP, του ινωδογόνου και της ινσουλίνης. Δεν υπήρχαν διαφορές στην ανταπόκριση στη διατροφική παρέμβαση που να σχετίζεται με τη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου ή τον τύπο της αρχικής πρόσληψης της μελέτης (Michalsen et al., 2006). Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να αντικατοπτρίζει την πραγματική έλλειψη επίδρασης της μεσογειακής διατροφής στους επιλεγμένους δείκτες κινδύνου ή μπορεί να οφείλεται στις βελτιωμένες επιλογές θεραπείας στη στεφανιαία νόσο, οι οποίες μπορεί να έχουν επισκιάσει οποιαδήποτε πρόσθετη επίδραση της δίαιτας. Παλαιότερη έρευνα έχει δείξει ότι οι στατίνες έχουν την ικανότητα να μειώνουν την αγγειακή φλεγμονή και να μειώνουν αποτελεσματικά τις συγκεντρώσεις hs-CRP σε ασθενείς με καρδιαγγειακό κίνδυνο (Ascer et al., 2004, Koh et al., 2004). Σε αντίθεση με τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο και πολυθεραπείες (βλ. Girolì et al., 2021), το 80% των ασθενών αυτής της μελέτης υποβλήθηκαν σε θεραπεία με στατίνες και οι χαμηλές διάμεσες συγκεντρώσεις hs-

CRP κατά την έναρξη δεν έδειξαν την παρουσία συστηματικής φλεγμονής. Έτσι, η εντατική φαρμακολογική θεραπεία μπορεί να είχε μειώσει ήδη τα επίπεδα των δεικτών κινδύνου και, ως εκ τούτου, οποιαδήποτε πιθανή επίδραση της διαίτας έχει καλυφθεί.

Η συμμόρφωση στην μεσογειακή διατροφή φαίνεται ότι παίζει ρόλο στην αποτελεσματικότητα της όσον αφορά την έκβαση των ασθενών με στεφανιαίο νόσο. Οι (Panagiotakos et al. 2006) επιχείρησαν να αξιολογήσουν αυτή τη σχέση εξετάζοντας την σοβαρότητα και την πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου. Από τον Οκτώβριο του 2003 έως τον Σεπτέμβριο του 2004, επιλέχθηκε ένα δείγμα έξι νοσοκομείων που βρίσκονται σε πολλές αστικές και αγροτικές περιοχές της Ελλάδας και σχεδόν όλοι οι επιζώντες μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο εντάχθηκαν στη μελέτη (2172 ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, το 76% ήταν άνδρες και το 24% γυναίκες). Η συμμόρφωση στην μεσογειακή διατροφή αξιολογήθηκε με μια βαθμολογία διαίτας που ενσωμάτωσε τα εγγενή χαρακτηριστικά της (βλ. Κεφάλαιο 2). Οι υψηλότερες τιμές της βαθμολογίας (εύρος 0-55) ήταν πιο κοντά στη μεσογειακή διατροφή. Εξετάστηκαν επίσης βιοχημικοί δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης. Η βαθμολογία της διαίτας συσχετίστηκε αντιστρόφως με τις τιμές εισόδου της καρδιακής τροπονίνης I ($r_{ho} = -0,19$, $P < 0,001$), της φωσφοκινάσης της κρεατίνης ($r_{ho} = -0,09$, $P < 0,001$) και της κρεατινοφωσφοκινάσης-MB ($r_{ho} = -0,001$, $P < 0,001$). Μια αύξηση στη βαθμολογία της διαίτας συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των επιπέδων τροπονίνης I και κρεατινοφωσφοκινάσης-MB ($P < 0,01$) μετά από προσαρμογή για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Επιπλέον, η βαθμολογία διαίτας συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων επεισοδίων (αναλογία πιθανοτήτων = 0,81, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,61-0,98). Ωστόσο, αυτή η συσχέτιση έγινε ασήμαντη όταν λήφθηκε υπόψη η διάγνωση εξιτηρίου των ασθενών. Οι ερευνητές (Panagiotakos et al., 2006) συμπέραναν ότι οι παλαιότερες διατροφικές συνήθειες που εναρμονίζονταν με την μεσογειακή διατροφή σχετίζονται με χαμηλότερη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου, επομένως και καλύτερη πρόγνωση.

Αν και δεν έχουν διεξαχθεί πολλές έρευνες για τη σχέση της μεσογειακής διατροφής και της βραχυπρόθεσμης πρόγνωσης μετά από καρδιακό επεισόδιο, μια πρόσφατη έρευνα εξέτασε την επίδραση της συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή μετά από ένα πρώτο διατοίχωματικό έμφραγμα του μυοκαρδίου (STEMI). Έως και 533 Ευρωπαίοι ασθενείς με STEMI και χωρίς προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Οι προηγούμενες διατροφικές συνήθειες κάθε ασθενή συλλέχθηκαν με ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφής από το οποίο υπολογίστηκε το FAMI Mediterranean Diet Score (FAMI MD Score), ώστε να αξιολογηθεί η συμμόρφωση. Ένα δείγμα αίματος λήφθηκε σε κάθε ασθενή εντός 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Μετρήθηκαν τα επίπεδα υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP) και ιντερλευκίνης-6 (IL-6). Αξιολογήθηκαν η κλινική έκβαση και η επαναιμάτωση του μυοκαρδίου στις 180 ημέρες. Οι ασθενείς με υψηλότερη βαθμολογία FAMI MD είχαν χαμηλότερα επίπεδα hsCRP. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ του επιπέδου IL-6 ανάλογα με το FAMI MD. Δεν υπήρχαν συσχετίσεις μεταξύ της συμμόρφωσης στην μεσογειακή διατροφή και επιπλοκών 180 ημέρες μετά. Η χαμηλότερη

βαθμολογία FAMI MD Score συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο αναποτελεσματικής επαναϊμάτωσης του μυοκαρδίου μετά από θρομβόλυση ή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν για την καθημερινή κατανάλωση ≥ 4 μερίδων φρούτων και λαχανικών. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνουν ότι η μεσογειακή διατροφή συμβάλλει στην ανάρρωση και την καλύτερη έκβαση ασθενών που έχουν ιστορικό εμφράγματος.

Η συσχέτιση μεταξύ μεσογειακής διατροφής και εμφράγματος του μυοκαρδίου έχει επιβεβαιωθεί και αντιστρόφως. Στην πολυεθνική μελέτη περίπτωσης των (Scarano et al. 2019), συμπεριελήφθησαν 1478 άτομα (858 από την Ευρώπη και 620 από την Κίνα): 739 ασθενείς με STEMI χωρίς προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου που εισήχθησαν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών εντός 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων και 739 μάρτυρες αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Οι διατροφικές συνήθειες συλλέχθηκαν με ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφής από το οποίο υπολογίστηκε η βαθμολογία FAMI Mediterranean Diet Score, για τον βαθμό συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή. Οι Ευρωπαίοι ασθενείς με STEMI είχαν σημαντικά χαμηλότερη προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή από τους μάρτυρες. Μεταξύ των κινεζικών πληθυσμών, δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας μεσογειακής διατροφής FAMI και του επιπολασμού STEMI. Όπως σχολίασαν οι ερευνητές, η κατανομή των κύριων τύπων τροφίμων υποδηλώνει ότι το ερωτηματολόγιο δεν ήταν ένα αποτελεσματικό εργαλείο για τη μελέτη των διατροφικών συνηθειών στον κινεζικό πληθυσμό. Στον ευρωπαϊκό πληθυσμό, η υψηλότερη συμμόρφωση στο μεσογειακό διατροφικό πρότυπο συσχετίστηκε με προστατευτική επίδραση στον κίνδυνο STEMI, ανεξάρτητα από το προφίλ του παγκόσμιου παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, η υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου STEMI.

Φαίνεται ότι η καλή συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή έχει μακροπρόθεσμα οφέλη ακόμα και για ασθενείς με ιστορικό οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και σοβαρές επιπλοκές. Στην μελέτη των (Kouvari et al 2017), σκοπός ήταν η αξιολόγηση του ρόλου της μεσογειακής διατροφής στην πρόγνωση των ασθενών με ανάλογο ιστορικό που διαγνώστηκαν για πρώτη φορά, σύμφωνα με τον τύπο καρδιακής ανεπάρκειας. Στην μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην Α΄ Καρδιολογική Κλινική Αθηνών το διάστημα 2006-2009 με διάγνωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Το 2016 πραγματοποιήθηκε παρακολούθηση 10 ετών (ποσοστό συμμετοχής 75%). Συμπεριλήφθηκαν μόνο n=690 (69%) ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο με πρώτη διάγνωση. Η συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή αξιολογήθηκε μέσω του MedDietScore (εύρος 0-55). Οι φαινότυποι καρδιακής ανεπάρκειας μειώθηκαν και διατηρήθηκε το κλάσμα εξώθησης (δηλαδή, HF_rEF, HF_mrEF και HF_pEF, αντίστοιχα). Από το πρώτο έως το τρίτο επίπεδο MedDietScore, παρατηρήθηκαν λιγότερα θανατηφόρα/μη θανατηφόρα επεισόδια οξέος στεφανιαίου συνδρόμου στην διάρκεια των 1, 2 και 10 ετών. Η πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης ανέδειξε μια σημαντικά αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του MedDietScore και της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε ένα έτος (αναλογία πιθανοτήτων (OR)=0,84, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) (0,71,

1,00), $P=0,05$), σε 2 έτη ($OR=0,91$, 95% CI (0,82, 1,00), $P=0,04$) και σε 10 χρόνια ($OR=0,93$, 95% CI (0,85, 1,00), $P=0,05$) κατά την παρακολούθηση. Περαιτέρω ανάλυση αποκάλυψε ότι το MedDietScore επηρέασε διαφορετικά την πρόγνωση των ασθενών σύμφωνα με το φαινότυπο καρδιακής ανεπάρκειας, με βραχυπρόθεσμο αντίκτυπο σε ασθενείς με HF_rEF και HF_mEF, αλλά και μακροπρόθεσμα θετικά αποτελέσματα σε HF_rEF και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Η μεσογειακή διατροφή φάνηκε να προστατεύει από επαναλαμβανόμενα καρδιακά επεισόδια σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο με σοβαρές επιπλοκές οξέος στεφανιαίου συνδρόμου. Τα αποτελέσματα ήταν πιο ενθαρρυντικά όσον αφορά τους ασθενείς με διατηρημένη λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Τέτοια ευρήματα μπορεί να διαθέτουν μια οικονομικά αποδοτική, συμπληρωματική ως προς την ιατρική, θεραπευτική προσέγγιση σε αυτήν την κατηγορία ασθενών, όπου τα στοιχεία σχετικά είναι ασαφή όσον αφορά τη διαχείριση της νόσου τους.

Πέρα από την σχέση της συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή με την έκβαση των καρδιοπαθών ασθενών, έχει μελετηθεί και η σχέση της με τη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου. Η μελέτη “INTERCATH” (Waldeyer et al., 2018) ήταν μια μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία στο Πανεπιστημιακό Καρδιολογικό Κέντρο του Αμβούργου. Η μορφολογία των στεφανιαίων αγγείων αξιολογήθηκε με τη βαθμολογία SYNTAX. Αρχικά, ένα ερωτηματολόγιο τρόπου ζωής σύλλεξε διατροφικά δεδομένα με ερωτήσεις σχετικά με τη συχνότητα τροφής. Με βάση επτά διατροφικά χαρακτηριστικά, υπολογίστηκε μια καθιερωμένη βαθμολογία μεσογειακής διατροφής με εύρος 0-28 βαθμών, όπου οι 28 βαθμοί αντικατοπτρίζουν τη μέγιστη συμμόρφωση. Για τη διερεύνηση της συσχέτισης της μεσογειακής διατροφής με τη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου, πραγματοποιήθηκε ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες. Από τους 1121 ασθενείς, το 27% ήταν γυναίκες. Η διάμεση ηλικία ήταν 70,7 έτη (διατεταρτημόριο εύρος (IQR) 61,1, 77,0). Οι παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου καταναμήθηκαν όπως αναμενόταν για μια κοόρτη στεφανιαίας νόσου (31,3% διαβήτης, 81,1% αρτηριακή υπέρταση, 34,0% κάπνισμα, διάμεσος ΔΜΣ 26,6 kg/m² (IQR 24,1, 30,3), με διάμεση LDL-C 87 mg/dL (IQR 65). 116,6) Από όλες τις μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν, βρέθηκε ισχυρότερη συσχέτιση με τη συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή για τη μεταβλητή log (hs-CRP) ($r = -0,21$, $p < 0,001$). Με τη βαθμολογία SYNTAX, ο μεσαίος/υψηλός κίνδυνος ήταν ≥ 23 με αναλογία πιθανοτήτων (OR) 0,923 ανά μονάδα αύξησης της συμμόρφωσης (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,869-0,979· $p = 0,0079$). Αυτή η συσχέτιση παρέμεινε σημαντική μετά την προσαρμογή για τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (H 0,934, 95% CI 0,877-0,995, $p = 0,035$) Μετά από περαιτέρω προσαρμογή για τη μεταβλητή log (hs-CRP), η συσχέτιση παρέμεινε πλέον σημαντική (OR 0,955 (0,893-1,022, $p = 0,19$). Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν μια ανεξάρτητη συσχέτιση της συμμόρφωσης στην μεσογειακή διατροφή με μια λιγότερο περίπλοκη στεφανιαία νόσο. Αυτά τα αποτελέσματα ενισχύουν τα στοιχεία για την καρδιοπροστατευτική επίδραση ενός προτύπου μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.

Όσον αφορά στη θνησιμότητα, το 2005, οι Trichoroulou et al. εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ του

βαθμού συμμόρφωσης στην παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή και της επιβίωσης των ατόμων με διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο κατά την εγγραφή τους, σε μια προοπτική έρευνα βάσει πληθυσμού 1302 Ελλήνων ανδρών και γυναικών, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο για 3,78 χρόνια. Οι πληροφορίες σχετικά με τις συνήθειες διατροφικές προσλήψεις κατά τη διάρκεια του έτους που προηγήθηκε της εγγραφής καταγράφηκαν μέσω ενός επικυρωμένου ερωτηματολογίου συχνότητας διατροφής. Η τήρηση της μεσογειακής διατροφής αξιολογήθηκε με μια βαθμολογία μεσογειακής διατροφής 10 μονάδων που ενσωματώνει τα κύρια χαρακτηριστικά αυτής της δίαιτας. Η παλινδρόμηση αναλογικών κινδύνων χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της σχέσης του συνολικού βαθμού τήρησης της μεσογειακής διατροφής με τη θνησιμότητα συνολικά ή λόγω αιτίας (καρδιακής έναντι μη καρδιακής). Η υψηλότερη τήρηση της μεσογειακής διατροφής κατά 2 μονάδες συσχετίστηκε με 27% χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ των ατόμων με επικρατούσα στεφανιαία νόσο κατά την εγγραφή (συνολικοί θάνατοι, 131, προσαρμοσμένος λόγος θνησιμότητας, 0,73, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,58-0,93). Η μειωμένη θνησιμότητα ήταν πιο εμφανής και ανήλθε στο 31% (συνολικοί θάνατοι, 85, προσαρμοσμένη αναλογία θνησιμότητας, 0,69, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,52-0,93) όταν μόνο οι καρδιακοί θάνατοι θεωρήθηκαν ως η σχετική έκβαση. Οι συσχετίσεις μεταξύ μεμονωμένων ομάδων τροφίμων που συμβάλλουν στη βαθμολογία της μεσογειακής διατροφής και στη θνησιμότητα δεν ήταν γενικά σημαντικές. Η μεγαλύτερη συμμόρφωση στην παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με σημαντική μείωση της θνησιμότητας μεταξύ των ατόμων που έχουν διαγνωστεί ότι πάσχουν από στεφανιαία νόσο (Trichopoulou et al., 2005).

Πιο πρόσφατα, οι (Turati et al. 2015) δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μιας μακροχρόνιας μελέτης περίπτωσης νοσοκομειακού σχεδιασμού. Σκοπός ήταν η προσθήκη επιδημιολογικών δεδομένων σχετικά με τη συσχέτιση της συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή με το μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (OMI) σε πληθυσμό της Ιταλίας. Η μελέτη διεξήχθη στην ευρύτερη περιοχή του Μιλάνου μεταξύ 1995 και 2003. Το δείγμα αποτελούνταν από 760 ασθενείς με ένα πρώτο επεισόδιο μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και 682 μάρτυρες. Η συμμόρφωση με την παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή αξιολογήθηκε μέσω μιας βαθμολογίας (Βαθμολογία της Μεσογειακής Διατροφής) με βάση διατροφικά συστατικά (υψηλή κατανάλωση λαχανικών, οσπρίων, φρούτων και ξηρών καρπών, δημητριακών και ψαριών και θαλασσινών, υψηλή αναλογία μονοακόρεστων προς κορεσμένα λιπίδια, χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών και κρέατος και μέτρια κατανάλωση αλκοόλ). Η βαθμολογία κυμαινόταν μεταξύ 0 (χαμηλότερη συμμόρφωση) και 9 (υψηλότερη συμμόρφωση). Η συσχέτιση της βαθμολογίας συμμόρφωσης και της κατανάλωσης των διατροφικών συστατικών με τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου αξιολογήθηκε μέσω πολλαπλών μοντέλων λογιστικής παλινδρόμησης, ελέγχοντας πιθανές συγχυτικές μεταβλητές. Η υψηλή κατανάλωση λαχανικών και οσπρίων συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο για μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε σχέση με τη συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή, ο μέσος όρος του μη θανατηφόρου εμφράγματος ήταν 0,85 (95 % CI 0,65, 1,12) για μεσαία βαθμολογία (4-5) και 0,55 (95 % CI 0,40, 0,75) για υψηλή βαθμολογία (≥ 6), με τάση κινδύνου ($P < 0,01$). Τα

αποτελέσματα ήταν συνεπή σε στρώματα επιλεγμένων παραγόντων κινδύνου και προέκυψε μια φαινομενικά ισχυρότερη συσχέτιση για άτομα με χαμηλότερο ΔΜΣ. Συνεπώς, η μεσογειακή διατροφή σχετίζεται αντιστρόφως με τον κίνδυνο μη θανατηφόρου εμφράγματος σε αυτόν τον πληθυσμό της Νότιας Ευρώπης.

Τέλος, η συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή και η επίδραση της στην έκβαση των ασθενών με στεφανιαία νόσο μπορεί να λειτουργήσει συνεργατικά και με άλλους παράγοντες. Γενικά, η πιθανή συνεργατική επίδραση της ανεπαρκούς συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή και άλλων παραγόντων κινδύνου για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (όπως υπέρταση, χοληστερόλη, κάπνισμα, ΔΜΣ > 25, διαβήτης), δεν έχει μελετηθεί σε βάθος. Παρόλα αυτά, μια μελέτη περίπτωσης από την Ιταλία (La Torre et al., 2018) προσπάθησε να καταλήξει σε σχετικά συμπεράσματα, χρησιμοποιώντας ένα δείγμα με πρώτο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και μάρτυρες από διάφορες περιοχές της χώρας. Οι διατροφικές πληροφορίες συλλέχθηκαν μέσω ερωτηματολογίου και υπολογίστηκε η βαθμολογία συμμόρφωσης στην μεσογειακή διατροφή. Καταγράφηκαν επίσης η σωματική δραστηριότητα και οι καπνιστικές συνήθειες. Ο δείκτης συνέργειας υπολογίστηκε σύμφωνα με την κλίμακα Rothman. Εγγράφηκαν 127 περιπτώσεις και 173 μάρτυρες. Η ανάλυση διεξήχθη χρησιμοποιώντας μια διχοτομική μεταβλητή για τη βαθμολογία συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή με τιμές ≥ 7 που αντιπροσωπεύουν καλή συμμόρφωση. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε τις ακόλουθες μεταβλητές που σχετίζονται με το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο: ποτέ καπνιστής (OR = 2,08), διαβήτης (OR = 1,42), υπέρταση (OR = 2,08), υπερχοληστερολαιμία (OR = 2,47), BMI > 25 (OR = 1,99), ενώ το προστατευτικό αποτέλεσμα προέκυψε τόσο σε άτομα με βαθμολογία > 7 στη βαθμολογία συμμόρφωσης (OR = 0,55) όσο και σε άτομα που κατοικούν στη Νότια Ιταλία, όπου η στεφανιαία νόσος είναι περισσότερο κοινή (OR = 0,38). Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι υπάρχει μια συνεργατική επίδραση μεταξύ της ανεπαρκούς συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή και των ακόλουθων παραγόντων κινδύνου: υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, ΔΜΣ > 25 και διαβήτης. Η συνέργεια μεταξύ παραγόντων κινδύνου καρδιακής νόσου και της συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή υπογραμμίζει την ανάγκη να διευρυνθεί ο κατάλογος των γνωστών τροποποιήσιμων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου για να συμπεριλάβει και να προωθήσει την τήρηση των μεσογειακών διατροφικών συνηθειών. Ωστόσο, λόγω της παροντικής έλλειψης στοιχείων, η επόμενη ενότητα εστιάζει στην συνέργεια της μεσογειακής διατροφής και της άσκησης.

3.2 Σε συνδυασμό με άσκηση

Η σύνδεση της μεσογειακής διατροφής και της άσκησης φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο, μειώνοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στην πειραματική μελέτη των (Noites et al. 2015), διερευνήθηκαν οι επιδράσεις των εκπαιδευτικών συνεδριών στη μεσογειακή διατροφή και ένα

πρόγραμμα άσκησης στην τροποποίηση διατροφικών συμπεριφορών, σύστασης σώματος και κοιλιακού λίπους. Το δείγμα περιλάμβανε 20 άτομα με γνωστή στεφανιαία νόσο που χωρίστηκαν τυχαία σε πειραματική ομάδα (n=10) και ομάδα ελέγχου (n=10). Και οι δύο ομάδες έλαβαν εκπαιδευτικές συνεδρίες για τη μεσογειακή διατροφή, αλλά η πειραματική ομάδα ακολούθησε επίσης ένα πρόγραμμα οκτώ εβδομάδων με συγκεκριμένες ασκήσεις. Χορηγήθηκε ένα ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας διατροφής για την ανάλυση της πρόσληψης τροφής, χρησιμοποιήθηκε βιοεμπέδηση για τη μέτρηση του βάρους, της μάζας λίπους και της άλιπης μάζας, ενώ μετρήθηκε και η περίμετρος της μέσης για τον υπολογισμό της αναλογίας μέσης προς ύψος. Μετά από οκτώ εβδομάδες, η πρόσληψη πρωτεΐνης ($p < 0,05$) και χοληστερόλης ($p < 0,05$) στην πειραματική ομάδα είχε μειωθεί σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Μεταξύ της αρχής και του τέλους της μελέτης, υπήρξαν σημαντικές μειώσεις στην ομάδα ελέγχου στην πρόσληψη υδατανθράκων ($p < 0,05$) και κορεσμένων λιπαρών ($p < 0,05$). Και στις δύο ομάδες το ποσοστό του συνολικού λίπους ($p < 0,05$) και της λιπώδους μάζας ($p < 0,05$) μειώθηκε σημαντικά. Στην πειραματική ομάδα η αναλογία μέσης-ύψους μειώθηκε σημαντικά ($p < 0,05$). Η μεσογειακή διατροφή μείωσε την πρόσληψη υδατανθράκων και κορεσμένων λιπαρών, αντανακλώντας τη μειωμένη μάζα λίπους. Η συσχέτιση του προγράμματος άσκησης έδειξε πρόσθετα οφέλη στη μείωση της πρόσληψης πρωτεΐνης και χοληστερόλης και του κοιλιακού λίπους.

Ο συνδυασμός μεσογειακής διατροφής και άσκησης μπορεί να έχει καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες και για τις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Η μελέτη των (Alkhatib και Klonizakis 2014) εξέτασε τα πιθανά οφέλη της Μεσογειακής Διατροφής και της τακτικής άσκησης όσον αφορά στη μικροαγγειακή δραστηριότητα και την καρδιοαναπνευστική ικανότητα. Δεκαπέντε μετεμμηνόπαυσικές συμμετέχουσες που έκαναν καθιστική ζωή (ηλικία = $54,6 \pm 3,6$) μοιράστηκαν τυχαία είτε σε ομάδα άσκησης είτε σε ομάδα διατροφής σε συνδυασμό με μεσογειακή διατροφή για οκτώ εβδομάδες. Αξιολογήθηκαν για την καρδιοαναπνευστική τους ικανότητα και την ενδοθηλιακή αγγειακή αγωγιμότητα άνω και κάτω άκρων με δοκιμή ρευστομετρίας Laser Doppler, σε συνδυασμό με τη μέτρηση εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο χλωριούχου ακετυλοχολίνης (Ach) εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο και τη μέτρηση αγγειοδιασταλτικού νιτροπυρροζικού νατρίου (SNP) ανεξάρτητου από το ενδοθήλιο. Η άσκηση βελτίωσε την καρδιοαναπνευστική ικανότητα όπως υποδεικνύεται από το όριο αερισμού ($11,5 \pm 2,1$ έναντι $14,0 \pm 3,0 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $p < 0,05$) και βελτίωσε τα αποτελέσματα αιμάτωσης της μικροκυκλοφορίας στα άνω και κάτω άκρα και για τις δύο μεταβλητές της αγγειοδιαστολής Ach ($0,01$ d = 0,65) και SNP ($p = 0,003$, d = 0,53) στο κάτω άκρο και ACh ($p = 0,01$, d = 0,41) και SNP ($p = 0,03$, d = 0,48) στο άνω άκρο, όλα ($p < 0,05$). Ωστόσο, ο συνδυασμός άσκησης με μεσογειακή διατροφή έδειξε ισχυρότερη βελτίωση στο Ach ($p = 0,02$, d = 0,36) του κάτω άκρου, σε σχέση με την ομάδα που ακολουθούσε μόνο άσκηση. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η τακτική μέτρια άσκηση βελτιώνει τη μικροκυκλοφορική αγγειακή λειτουργία και αυξάνει την ανοχή στην άσκηση, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε

μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, ο συνδυασμός της μεσογειακής διατροφής με την άσκηση υποδηλώνει πρόσθετη μικροαγγειακή αγγειοδιαστολική βελτίωση, προτείνοντας μια αποτελεσματική στρατηγική για περαιτέρω μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε αυτήν την ομάδα υψηλού κινδύνου.

Τα ευρήματα της παραπάνω έρευνας οδήγησαν σε μια επόμενη μελέτη την ίδια χρονιά. Στην έρευνα των (Klonizakis et al. 2014), σκοπός ήταν να διερευνηθεί εάν αυτός ο συνδυασμός καθυστερούσε την έκπτωση του ενδοθηλίου και της καρδιαγγειακής ακεραιότητας που σχετίζεται με την ηλικία. Είκοσι υγιείς συμμετέχοντες που έκαναν καθιστική ζωή (ηλικίας, 55 ± 4 ετών) υποβλήθηκαν σε τεστ ανοχής καρδιοπνευμονικής άσκησης και αξιολογήθηκαν για την αγγειακή ενδοθηλιακή αγωγιμότητα των άνω και κάτω άκρων χρησιμοποιώντας ρευστομετρία με λέιζερ Doppler, με μεταβλητή αγγειοδιαστολής εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο [ACh (χλωριούχο ακετυλοχολίνη)] και μεταβλητή αγγειοδιαστολής ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο [SNP (νιτροπρωσσικό νάτριο)], 1 έτος μετά την ολοκλήρωση της παρέμβασης (8 εβδομάδες). Τόσο η ομάδα που ακολουθούσε μόνο άσκηση όσο και η ομάδα που ακολουθούσε και άσκηση και μεσογειακή διατροφή φάνηκαν να έχουν βελτιωμένες μικροαγγειακές αποκρίσεις, σε σύγκριση με την αρχική τιμή όσον αφορά την ACh. Ωστόσο, η διερεύνηση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ του χρονικού σημείου και της έναρξης μεσογειακής διατροφής, αποκάλυψε μια ισχυρότερη βελτίωση στην ομάδα της μεσογειακής διατροφής σε σύγκριση με την ομάδα άσκησης, για ACh ($p=0,04$, $d=0,41$). Στο άνω μέρος του σώματος, το χρονικό σημείο και η αλληλεπίδραση της ομάδας για την ACh, έδειξαν καλύτερη βελτίωση για την μεσογειακή διατροφή, χωρίς ωστόσο να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,07$, $d=0,24$). Επιπλέον, η καρδιοαναπνευστική βελτίωση στο όριο αερισμού διατηρήθηκε, 1 χρόνο μετά ($12,2 \pm 3,0$ έναντι $13,2 \pm 3,2$ $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), $p < 0,05$) στην ομάδα με μεσογειακή διατροφή και άσκηση. Αυτό υποδηλώνει ότι μια σύντομη παρέμβαση που συνδυάζει την μεσογειακή διατροφή με την άσκηση σε αυτή την ομάδα υψηλού κινδύνου υπόσχεται μακροπρόθεσμα οφέλη για την υγεία.

Συζήτηση και συμπεράσματα

Η μεσογειακή διατροφή είναι αναμφισβήτητα η καλύτερα μελετημένη και βασισμένη σε στοιχεία δίαιτα για την πρόληψη όχι μόνο της καρδιαγγειακής νόσου αλλά και άλλων χρόνιων ασθενειών, καθώς έχει γίνει το πρότυπο για την υγιεινή διατροφή και ένα διατροφικό πρότυπο ιδιαίτερης αξίας. Το πρωταρχικό πλεονέκτημα της μεσογειακής διατροφής φαίνεται να έγκειται στη συνέργεια της μεταξύ διαφόρων καρδιοπροστατευτικών θρεπτικών συστατικών και τροφών (Jacobs, 2009). Πράγματι, η συνολική διατροφή και τα περισσότερα συστατικά της μειώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου με μηχανισμούς που περιλαμβάνουν τη μείωση των υποκατάστατων καρδιαγγειακών παθήσεων όπως η αρτηριακή πίεση, τα λιπίδια, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η γλυκόζη, ο ΔΜΣ και η περίμετρος της μέσης, επομένως ανταγωνίζεται τους αντίστοιχους παράγοντες κινδύνου. Στην πραγματικότητα, η μοναδική έρευνα που δεν κατέληξε σε καρδιοπροστατευτικά οφέλη από την μεσογειακή διατροφή ήταν αυτή των (Michalsen et al.2006). Ωστόσο, όπως σχολίασαν και οι ίδιοι, αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στην ταχύτερη δράση των στατινών ως μέσο θεραπείας παρά σε αποτυχία της ίδιας της δίαιτας.

Όπως φαίνεται σε αυτήν την ανασκόπηση, η μεσογειακή διατροφή έχει αποδεδειγμένα δευτερογενή πλεονεκτήματα πρόληψης καρδιαγγειακών παθήσεων και βελτιώσεις στους υποκατάστατους δείκτες για καρδιαγγειακή νόσο, όπως αποδεικνύεται από άφθονες παρατηρήσεις, ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες δοκιμές, ακόμη και μετα-αναλύσεις. Ορισμένα συστατικά της μεσογειακής διατροφής, συμπεριλαμβανομένων των ψαριών και των ξηρών καρπών, έχουν συσχετισθεί με μειώσεις της καρδιαγγειακής νοσηρότητας/θνησιμότητας τα οποία μπορούν πιθανώς να σημειωθούν μεμονωμένα από την υπόλοιπη μεσογειακή διατροφή. Τόσο τα δεδομένα παρατήρησης όσο και τα δεδομένα δοκιμών τεκμηρίωσαν βελτίωση στην πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων με καλή συμμόρφωση και με συστατικά της μεσογειακής διατροφής τα οποία θα πρέπει να καταναλώνονται με μέτρο για να διασφαλιστεί μια ισορροπημένη διατροφή και να αποφευχθεί η υπερβολική πρόσληψη θερμίδων. Τα προληπτικά μέτρα εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το χρονικό διάστημα που ακολουθείται - είναι μια δέσμευση δια βίου, όχι κάτι που μπορεί να γίνει περιστασιακά . Η διάρκεια μπορεί να είναι πιο σημαντική από την ένταση, επειδή οι υψηλές εντάσεις είναι δύσκολο να διατηρηθούν. Η απλή αλλαγή ενός ή η τήρηση μερικών διατροφικών συστατικών δεν αποκλείει τις επιβλαβείς συνέπειες της υπόλοιπης δίαιτας ή του τρόπου ζωής. Αυτός είναι, φυσικά, ο λόγος που το διατροφικό πρότυπο είναι πολύ πιο σημαντικό από τις επιδράσεις των μεμονωμένων συστατικών. Στην πραγματικότητα, το περιεχόμενο αυτής της ανασκόπησης αποκαλύπτει ότι οι παρεμβάσεις που λαμβάνουν υπόψη τη συμμόρφωση σε ένα συνολικά υγιεινό διατροφικό πρότυπο δεν είναι αποτελεσματικές μόνο σε σχέση με την νοσηρότητα και την θνησιμότητα, αλλά έχουν θετικές

επιδράσεις σε όλους τους αναγνωρισμένους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Βιβλιογραφία

Albertson, A. M., Reicks, M., Joshi, N., & Gugger, C. K. . Whole grain consumption trends and associations with body weight measures in the United States: results from the cross sectional National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2012, *Nutrition journal*, (2016) 15: 8. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0126-4>

Alkhatib, A., & Klonizakis, M. . Effects of exercise training and Mediterranean diet on vascular risk reduction in post-menopausal women, *Clinical hemorheology and microcirculation*, (2014) 57(1): 33–47. <https://doi.org/10.3233/CH-131770>

Amato, M., Bonomi, A., Laguzzi, F., Veglia, F., Tremoli, E., Werba, J. P., & Giroli, M. G. . Overall dietary variety and adherence to the Mediterranean diet show additive protective effects against coronary heart disease, *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases, NMCD*, (2020) 30(8):1315–1321. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.04.002>

Ambrose, J. A., & Singh, M. . Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes, *F1000prime reports*, (2015) 7: 08. <https://doi.org/10.12703/P7-08>

Annunziata, G., Maisto, M., Schisano, C., Ciampaglia, R., Narciso, V., Hassan, S. T., ... & Novellino, E. . Effect of grape pomace polyphenols with or without pectin on TMAO serum levels assessed by LC/MS-based assay: A preliminary clinical study on overweight/obese subjects. *Frontiers in Pharmacology*, (2019), 10: 575. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Effect+of+grape+pomace+polyphenols+with+or+without+pectin+on+TMAO+serum+levels+assessed+by+LC/MS-based+assay:+A+preliminary+clinical+study+on+overweight/obese+subjects&author=Annunziata,+G.&author=Maisto,+M.&author=Schisano,+C.&author=Ciampaglia,+R.&author=Narciso,+V.&author=Hassan,+S.T.&author=Tenore,+G.C.&author=Novellino,+E.&publication_year=2019&journal=Front.+Pharmacol.&volume=10&pages=575&doi=10.3389/fphar.2019.00575

Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., Himmelfarb, C. D., Khera, A., Lloyd-Jones, D., McEvoy, J. W., Michos, E. D., Miedema, M. D., Muñoz, D., Smith, S. C., Jr, Virani, S. S., Williams, K. A., Sr, Yeboah, J., & Ziaeian, B. . 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, (2019), 140(11): e596–e646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>

Ascer, E., Bertolami, M. C., Venturinelli, M. L., Buccheri, V., Souza, J., Nicolau, J. C., ... & Serrano Jr, C. V. . Atorvastatin reduces proinflammatory markers in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*,(2004), 177(1): 161-166. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021915004003685>

Aune, D., Keum, N., Giovannucci, E., Fadnes, L. T., Boffetta, P., Greenwood, D. C., Tonstad, S., Vatten, L. J., Riboli, E., & Norat, T. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ (Clinical research ed.)*, (2016). 353: i2716. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2716>

Aune D. . Plant Foods, Antioxidant Biomarkers, and the Risk of Cardiovascular Disease, Cancer, and Mortality: A Review of the Evidence. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, (2019), 10(Suppl_4): S404–S421. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz042>

Ascherio, A., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Giovannucci, E. L., & Willett, W. C. . Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *New England Journal of Medicine*,(1995), 332(15):977-983. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199504133321501>

Bazzano, L. A., He, J., Ogden, L. G., Loria, C., Vupputuri, S., Myers, L., & Whelton, P. K. . Legume consumption and risk of coronary heart disease in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Archives of internal medicine*, (2001), 161(21): 2573–2578. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.21.2573>

Bellido, C., López-Miranda, J., Blanco-Colio, L. M., Pérez-Martínez, P., Muriana, F. J., Martín-Ventura, J. L., Marín, C., Gómez, P., Fuentes, F., Egido, J., & Pérez-Jiménez, F. Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor kappaB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men. *The American journal of clinical nutrition*, (2004), 80(6): 1487–1491. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1487>

Biel, S., Mesa, M. D., de la Torre, R., Espejo, J. A., Fernández-Navarro, J. R., Fitó, M., Sánchez-Rodríguez, E., Rosa, C., Marchal, R., Alche, J. D., Expósito, M., Brenes, M., Gandul, B., Calleja, M. A., & Covas, M. I. . The NUTRAOLEOUM Study, a randomized controlled trial, for achieving nutritional added value for olive oils. *BMC complementary and alternative medicine*, (2016),16(1): 404. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1376-6>

Bogers, R. P., Dagnelie, P. C., Bast, A., van Leeuwen, M., van Klaveren, J. D., & van den Brandt, P. A. . Effect of increased vegetable and fruit consumption on plasma folate and homocysteine concentrations. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, (2007),23(2): 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.11.002>

Bonaccio, M., Di Castelnuovo, A., De Curtis, A., Costanzo, S., Persichillo, M., Donati, M. B., Cerletti, C., Iacoviello, L., de Gaetano, G., & Moli-sani Project Investigators . Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower platelet and leukocyte counts: results from the Moli-sani study. *Blood*, (2014),123(19): 3037–3044. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-12-541672>

Bonaccio, M., Di Castelnuovo, A., Pounis, G., Costanzo, S., Persichillo, M., Cerletti, C., Donati, M. B., de Gaetano, G., Iacoviello, L., & Moli-sani Study Investigators . High adherence to the Mediterranean diet is associated with cardiovascular protection in higher but not in lower socioeconomic groups: prospective findings from the Moli-sani study. *International journal of epidemiology*, (2017),46(5): 1478–1487. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx145>

Bonilla Ocampo, D. A., Paipilla, A. F., Marín, E., Vargas-Molina, S., Petro, J. L., & Pérez-Idárraga, A. . Dietary Nitrate from Beetroot Juice for Hypertension: A Systematic Review. *Biomolecules*,(2018), 8(4):134. <https://doi.org/10.3390/biom8040134>

Brown, J. C., Gerhardt, T. E., & Kwon, E. . Risk Factors For Coronary Artery Disease. *In StatPearls*. StatPearls Publishing,(2021) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554410/>

Brownlee, I. A., Moore, C., Chatfield, M., Richardson, D. P., Ashby, P., Kuznesof, S. A., Jebb, S. A., & Seal, C. J. . Markers of cardiovascular risk are not changed by increased whole-grain intake: the WHOLEheart study, a randomised, controlled dietary intervention. *The British journal of nutrition*, (2010),104(1): 125–134. <https://doi.org/10.1017/S0007114510000644>

Burr, M. L., Fehily, A. M., Gilbert, J. F., Rogers, S., Holliday, R. M., Sweetnam, P. M., Elwood, P. C., & Deadman, N. M. . Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet (London, England)*, (1989),2(8666): 757–761. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90828-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90828-3)

Calder, P. C., & Yaqoob, P. . Omega-3 (n-3) fatty acids, cardiovascular disease and stability of atherosclerotic plaques. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, (2010),56(1): 28–37.

Castro-Barquero, S., Ribó-Coll, M., Lassale, C., Tresserra-Rimbau, A., Castañer, O., Pintó, X., Martínez-González, M. Á., Sorlí, J. V., Salas-Salvadó, J., Lapetra, J., Gómez-Gracia, E., Alonso-Gómez, Á. M., Fiol, M., Serra-Majem, L., Sacanella, E., Basterra-Gortari, F. J., Portolés, O., Babio, N., Cofán, M., Ros, E., ... Hernáez, Á. . Mediterranean Diet Decreases the Initiation of Use of Vitamin K Epoxide Reductase Inhibitors and Their Associated Cardiovascular Risk: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, (2020),12(12):3895. <https://doi.org/10.3390/nu12123895>

Chen, Q., Cheng, L. Q., Xiao, T. H., Zhang, Y. X., Zhu, M., Zhang, R., ... & Li, Y. . Effects of omega-3 fatty acid for sudden cardiac death prevention in patients with cardiovascular disease: a contemporary meta-analysis of randomized, controlled trials, *Cardiovascular drugs and therapy*,(2011), 25(3):259-265. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10557-011-6306-8>

Chiavaroli, L., Viguiliouk, E., Nishi, S. K., Blanco Mejia, S., Rahelić, D., Kahleová, H., Salas-Salvadó, J., Kendall, C. W., & Sievenpiper, J. L. . DASH Dietary Pattern and Cardiometabolic Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients*, (2019),11(2): 338. <https://doi.org/10.3390/nu11020338>

Cicero, A. F., Derosa, G., Di Gregori, V., Bove, M., Gaddi, A. V., & Borghi, C. . Omega 3 polyunsaturated fatty acids supplementation and blood pressure levels in hypertriglyceridemic patients with untreated normal-high blood pressure and with or without metabolic syndrome: a retrospective study. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y.: 1993)*, (2010),32(2): 137–144. <https://doi.org/10.3109/10641960903254448>

Covas, M. I., Nyssönen, K., Poulsen, H. E., Kaikkonen, J., Zunft, H. J., Kiesewetter, H., Gaddi, A., de la Torre, R., Mursu, J., Bäumlér, H., Nascetti, S., Salonen, J. T., Fitó, M., Virtanen, J., Marrugat, J.,

& EUROLIVE Study Group . The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial, *Annals of internal medicine*,(2006) ,145(5):333–341. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-5-200609050-00006>

Dalmeijer, G. W., Olthof, M. R., Verhoef, P., Bots, M. L., & van der Schouw, Y. T. . Prospective study on dietary intakes of folate, betaine, and choline and cardiovascular disease risk in women. *European journal of clinical nutrition*, (2008),62(3): 386–394. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602725>

Di Minno, M. N. D., Tremoli, E., Tufano, A., Russolillo, A., Lupoli, R., & Di Minno, G. . Exploring newer cardioprotective strategies: ω -3 fatty acids in perspective. *Thrombosis and haemostasis*, (2010),104(10): 664-680. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1160/TH10-01-0008>

Di Renzo, L., Marsella, L. T., Carraro, A., Valente, R., Gualtieri, P., Gratteri, S., ... & De Lorenzo, A. (2015). Changes in LDL oxidative status and oxidative and inflammatory gene expression after red wine intake in healthy people: a randomized trial. *Mediators of inflammation*, 2015. [https://scholar.google.com/scholar_lookup?](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Changes+in+LDL+Oxidative+Status+and+Oxidative+and+Inflammatory+Gene+Expression+after+Red+Wine+Intake+in+Healthy+People:+A+Randomized+Trial&author=Di+Renzo,+L.&author=Marsella,+L.T.&author=Carraro,+A.&author=Valente,+R.&author=Gualtieri,+P.&author=Gratteri,+S.&author=Tomasi,+D.&author=Gaiotti,+F.&author=De+Lorenzo,+A.&publication_year=2015&journal=Mediat.+Inflamm.&volume=2015&pages=1%E2%80%939313&doi=10.1155/2015/317348)

[title=Changes+in+LDL+Oxidative+Status+and+Oxidative+and+Inflammatory+Gene+Expression+after+Red+Wine+Intake+in+Healthy+People:+A+Randomized+Trial&author=Di+Renzo,+L.&author=Marsella,+L.T.&author=Carraro,+A.&author=Valente,+R.&author=Gualtieri,+P.&author=Gratteri,+S.&author=Tomasi,+D.&author=Gaiotti,+F.&author=De+Lorenzo,+A.&publication_year=2015&journal=Mediat.+Inflamm.&volume=2015&pages=1%E2%80%939313&doi=10.1155/2015/317348](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Changes+in+LDL+Oxidative+Status+and+Oxidative+and+Inflammatory+Gene+Expression+after+Red+Wine+Intake+in+Healthy+People:+A+Randomized+Trial&author=Di+Renzo,+L.&author=Marsella,+L.T.&author=Carraro,+A.&author=Valente,+R.&author=Gualtieri,+P.&author=Gratteri,+S.&author=Tomasi,+D.&author=Gaiotti,+F.&author=De+Lorenzo,+A.&publication_year=2015&journal=Mediat.+Inflamm.&volume=2015&pages=1%E2%80%939313&doi=10.1155/2015/317348)

Djoussé, L., Akinkuolie, A. O., Wu, J. H., Ding, E. L., & Gaziano, J. M. . Fish consumption, omega-3 fatty acids and risk of heart failure: a meta-analysis. *Clinical Nutrition*, (2012),31(6): 846-853. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0261561412001100>

Flor-Aleman, M., Acosta, P., Marín-Jiménez, N., Baena-García, L., Aranda, P., & Aparicio, V. A. . Influence of the degree of adherence to the mediterranean diet and its components on cardiometabolic risk during pregnancy. The GESTAFIT project. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, (2021),31(8):2311–2318. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.04.019>

Ford, T. J., Corcoran, D., & Berry, C.. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic

advances and therapeutic need. *Heart (British Cardiac Society)*, (2018), 104(4): 284–292. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311446>

Fortmann, S. P., Burda, B. U., Senger, C. A., Lin, J. S., & Whitlock, E. P. . Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*, (2013), 159(12): 824–834. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00729>

Fujitaka, K., Otani, H., Jo, F., Jo, H., Nomura, E., Iwasaki, M., ... & Das, D. K. . Modified resveratrol Longevinex improves endothelial function in adults with metabolic syndrome receiving standard treatment. *Nutrition research*, (2011), 31(11): 842-847. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Modified+resveratrol+Longevinex+improves+endothelial+function+in+adults+with+metabolic+syndrome+receiving+standard+treatment&author=Fujitaka,+K.&author=Otani,+H.&author=Jo,+F.&author=Jo,+H.&author=Nomura,+E.&author=Iwasaki,+M.&author=Nishikawa,+M.&author=Iwasaka,+T.&author=Das,+D.K.&publication_year=2011&journal=Nutr.+Res.&volume=31&pages=842%E2%80%93847&doi=10.1016/j.nutres.2011.09.028&pmid=22118755

Fung, T. T., Rexrode, K. M., Mantzoros, C. S., Manson, J. E., Willett, W. C., & Hu, F. B. . Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation*, (2009), 119(8):1093–1100. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816736>

Gaeini, Z., Mirmiran, P., Bahadoran, Z., Aghayan, M., & Azizi, F. . The association between dietary fats and the incidence risk of cardiovascular outcomes: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutrition & metabolism*, (2021), 18(1): 96. <https://doi.org/10.1186/s12986-021-00624-6>

Gardener, H., Wright, C. B., Gu, Y., Demmer, R. T., Boden-Albala, B., Elkind, M. S., Sacco, R. L., & Scarmeas, N. . Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death: the Northern Manhattan Study. *The American journal of clinical nutrition*, (2011), 94(6):1458–1464. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.012799>

Giroli, M. G., Werba, J. P., Risé, P., Porro, B., Sala, A., Amato, M., Tremoli, E., Bonomi, A., & Veglia, F. . Effects of Mediterranean Diet or Low-Fat Diet on Blood Fatty Acids in Patients with Coronary Heart Disease. A Randomized Intervention Study. *Nutrients*, (2021), 13(7): 2389.

Golan, R., Gepner, Y., & Shai, I. . Wine and health—new evidence. *European Journal of Clinical Nutrition*, (2019), 72(1): 55-59. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Wine+and+Health%E2%80%93New+Evidence&author=Golan,+R.&author=Gepner,+Y.&author=Shai,+I.J.E.j.o.c.n.&publication_year=2018&journal=Eur.+J.+Clin.+Clin.+Nutr.&volume=72&pages=55%E2%80%9359&doi=10.1038/s41430-018-0309-5

Graham, I., Atar, D., Borch-Johnsen, K., Boysen, G., Burell, G., Cifkova, R., ... & Zampelas, A. . European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*, (2007),28(19): 2375-2414. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/28/19/2375/494218?login=true>

Gravina, C. F., Batlouni, M., Sarteschi, C., Sousa, A. G., Sousa, J. E., & Piegas, L. . Influence of age and coronary artery disease on homocysteine levels in the young old compared with the old old and the oldest old. *The American journal of geriatric cardiology*, (2006),15(3): 165–173. <https://doi.org/10.1111/j.1076-7460.2006.04341.x>

Guallar, E., Hennekens, C. H., Sacks, F. M., Willett, W. C., & Stampfer, M. J. . A prospective study of plasma fish oil levels and incidence of myocardial infarction in U.S. male physicians. *Journal of the American College of Cardiology*, (1995),25(2): 387–394. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)00370-6](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)00370-6)

Guasch-Ferré, M., Hu, F. B., Martínez-González, M. A., Fitó, M., Bulló, M., Estruch, R., Ros, E., Corella, D., Recondo, J., Gómez-Gracia, E., Fiol, M., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Muñoz, M. A., Pintó, X., Lamuela-Raventós, R. M., Basora, J., Buil-Cosiales, P., Sorlí, J. V., Ruiz-Gutiérrez, V., ... Salas-Salvadó, J. . Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC medicine*, (2014),12: 78. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-78>

Guasch-Ferré, M., Li, J., Hu, F. B., Salas-Salvadó, J., & Tobias, D. K. . Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: an updated meta-analysis and systematic review of controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, (2018),108(1): 174–187.

Harris, W. S., Miller, M., Tighe, A. P., Davidson, M. H., & Schaefer, E. J.. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis*, (2008),197(1): 12–24. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.11.008>

He, J., Gu, D., Wu, X., Chen, J., Duan, X., Chen, J., & Whelton, P. K. . Effect of soybean protein on blood pressure: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*, (2005),143(1): 1–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-1-200507050-00004>

He, K., Song, Y., Daviglius, M. L., Liu, K., Van Horn, L., Dyer, A. R., & Greenland, P. . Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation*,(2004), 109(22): 2705–2711. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000132503.19410.6B>

Hollman, P. C., Cassidy, A., Comte, B., Heinonen, M., Richelle, M., Richling, E., Serafini, M., Scalbert, A., Sies, H., & Vidry, S. . The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established. *The Journal of nutrition*, (2011),141(5): 989S–1009S. <https://doi.org/10.3945/jn.110.131490>

Hu, F. B., Manson, J. E., & Willett, W. C. . Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *Journal of the American College of Nutrition*, (2001),20(1): 5–19. <https://doi.org/10.1080/07315724.2001.10719008>

Hu, F. B., & Stampfer, M. J. . Nut consumption and risk of coronary heart disease: a review of epidemiologic evidence. *Current atherosclerosis reports*, (1999), 1(3): 204–209. <https://doi.org/10.1007/s11883-999-0033-7>

Huxley, R. R., & Neil, H. A. . The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *European journal of clinical nutrition*, (2003),57(8):904–908. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601624>

Jackson, C. L., & Hu, F. B.. Long-term associations of nut consumption with body weight and obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 100 Suppl (2014),1(1): 408S–11S. <https://doi.org/10.3945/>

Jacobs, D. R., Jr, Meyer, K. A., Kushi, L. H., & Folsom, A. R. . Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *The American journal of clinical nutrition*, (1998), 68(2):248–257. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.2.248>

Jenkins, D., Boucher, B. A., Ashbury, F. D., Sloan, M., Brown, P., El-Sohemy, A., Hanley, A. J., Willett, W., Paquette, M., de Souza, R. J., Ireland, C., Kwan, N., Jenkins, A., Pichika, S. C., & Kreiger, N. . Effect of Current Dietary Recommendations on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors. *Journal of the American College of Cardiology*, (2017), 69(9): 1103–1112. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.089>

Jimenez-Torres, J., Alcalá-Díaz, J. F., Torres-Peña, J. D., Gutierrez-Mariscal, F. M., Leon-Acuña, A., Gómez-Luna, P., Fernández-Gandara, C., Quintana-Navarro, G. M., Fernandez-Garcia, J. C., Perez-Martinez, P., Ordovas, J. M., Delgado-Lista, J., Yubero-Serrano, E. M., & Lopez-Miranda, J. . Mediterranean Diet Reduces Atherosclerosis Progression in Coronary Heart Disease: An Analysis of the CORDIOPREV Randomized Controlled Trial. *Stroke*, (2021), 52(11): 3440–3449. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033214>

Knight, J. S., & Kaplan, M. J. . Cardiovascular disease in lupus: insights and updates. *Current opinion in rheumatology*, (2013) ,25(5): 597–605. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328363eba3>

Katcher, H. I., Legro, R. S., Kunselman, A. R., Gillies, P. J., Demers, L. M., Bagshaw, D. M., & Kris-Etherton, P. M. . The effects of a whole grain-enriched hypocaloric diet on cardiovascular disease risk factors in men and women with metabolic syndrome. *The American journal of clinical nutrition*, (2008), 87(1):79–90. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.1.79>

Kelly, R. B. . Diet and exercise in the management of hyperlipidemia. *American family physician*, (2010), 81(9): 1097-1102. <https://www.aafp.org/afp/2010/0501/p1097.html>

Kelly, S. A., Hartley, L., Loveman, E., Colquitt, J. L., Jones, H. M., Al-Khudairy, L., Clar, C., Germanò, R., Lunn, H. R., Frost, G., & Rees, K. . Whole grain cereals for the primary or secondary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2017), 8(8):

Khamis, R. Y., Ammari, T., & Mikhail, G. W. . Gender differences in coronary heart disease. *Heart (British Cardiac Society)*,(2016), 102(14): 1142–1149. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306463>

Kim, Y., & Je, Y. . Flavonoid intake and mortality from cardiovascular disease and all causes: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Clinical nutrition ESPEN*, (2017),20: 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.03.004>

Klonizakis, M., Alkhatib, A., & Middleton, G. . Long-term effects of an exercise and Mediterranean diet intervention in the vascular function of an older, healthy population. *Microvascular research*, (2014), 95: 103–107. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2014.07.015>

Koh, K. K., Son, J. W., Ahn, J. Y., Jin, D. K., Kim, H. S., Choi, Y. M., ... & Shin, E. K. . Vascular effects of diet and statin in hypercholesterolemic patients. *International journal of cardiology*,(2004), 95(2-3): 185-191. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167527303003875>

Kotwal, S., Jun, M., Sullivan, D., Perkovic, V., & Neal, B. . Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: systematic review and meta-analysis, *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, (2012) ,5(6): 808-818. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966168>

Kouvari, M., Chrysohoou, C., Aggelopoulos, P., Tsiamis, E., Tsioufis, K., Pitsavos, C., & Tousoulis, D. . Mediterranean diet and prognosis of first-diagnosed Acute Coronary Syndrome patients according to heart failure phenotype: Hellenic Heart Failure Study, *European journal of clinical nutrition*, (2017),10.1038/ejcn.2017.122. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.122>

Kris-Etherton, P. M., Harris, W. S., & Appel, L. J. . Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease, *Circulation*,(2002), 106(21): 2747-2757. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.0000038493.65177.94>

Lankinen, M., Schwab, U., Erkkilä, A., Seppänen-Laakso, T., Hannila, M. L., Mussalo, H., Lehto, S., Uusitupa, M., Gylling, H., & Oresic, M. . Fatty fish intake decreases lipids related to inflammation and insulin signaling--a lipidomics approach. *PLoS one*, (2009), 4(4): e5258.

La Torre, G., Saulle, R., Di Murro, F., Siliquini, R., Firenze, A., Maurici, M., Mannocci, A., Colamesta, V., Barillà, F., Ferrante, F., Agati, L., & Collaborative group. Mediterranean diet adherence and synergy with acute myocardial infarction and its determinants: A multicenter case-control study in Italy, *PloS one*, (2018),13(3): e0193360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193360>

Li, B., Li, F., Wang, L., & Zhang, D. . Fruit and Vegetables Consumption and Risk of Hypertension: A Meta-Analysis, *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, (2016a),18(5): 468–476. <https://doi.org/10.1111/jch.12777>

Lin, J., Rexrode, K. M., Hu, F., Albert, C. M., Chae, C. U., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., & Manson, J. E. . Dietary intakes of flavonols and flavones and coronary heart disease in US women, *American journal of epidemiology*, (2007),165(11): 1305–1313. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm016>

Li, S. H., Liu, X. X., Bai, Y. Y., Wang, X. J., Sun, K., Chen, J. Z., & Hui, R. T. . Effect of oral isoflavone supplementation on vascular endothelial function in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials, *The American journal of clinical nutrition*, (2010),91(2): 480–486. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28203>

Liu, S., Stampfer, M. J., Hu, F. B., Giovannucci, E., Rimm, E., Manson, J. E., Hennekens, C. H., & Willett, W. C. . Whole-grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health Study, *The American journal of clinical nutrition*, (1999) 70(3): 412–419. <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.3.412>

Liu, X., Hill, A. M., West, S. G., Gabauer, R. M., McCrea, C. E., Fleming, J. A., & Kris-Etherton, P. M. . Acute Peanut Consumption Alters Postprandial Lipids and Vascular Responses in Healthy Overweight or Obese Men, *The Journal of nutrition*,(2017), 147(5): 835–840. <https://doi.org/10.3945/jn.116.246785>

Liu, X. X., Li, S. H., Chen, J. Z., Sun, K., Wang, X. J., Wang, X. G., & Hui, R. T.. Effect of soy isoflavones on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases* , *NMCD*, (2012),22(6): 463–470.

<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2010.09.006>

Li, Y., Huang, T., Zheng, Y., Muka, T., Troup, J., & Hu, F. B.. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Journal of the American Heart Association*, (2016b),5(8): e003768. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003768>

Li, H., Sun, K., Zhao, R., Hu, J., Hao, Z., Wang, F., Lu, Y., Liu, F., & Zhang, Y.. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease, *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, (2018),10:185–196. <https://doi.org/10.2741/s508>

Magnoni, M., Scarano, P., Vergani, V., Berteotti, M., Gallone, G., Cristell, N., Maseri, A., & Cianflone, D.. Impact of adherence to a Mediterranean Diet pattern on patients with first acute myocardial infarction. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases, NMCD*, (2020), 30(4): 574–580. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.11.014>

Magyar, K., Halmosi, R., Palfi, A., Feher, G., Czopf, L., Fulop, A., ... & Szabados, E. . Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease, *Clinical hemorheology and microcirculation*, (2012), 50(3): 179-187. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Cardioprotection+by+resveratrol:+A+human+clinical+trial+in+patients+with+stable+coronary+artery+disease&author=Magyar,+K.&author=Halmosi,+R.&author=Palfi,+A.&author=Feher,+G.&author=Czopf,+L.&author=Fulop,+A.&author=Battyany,+I.&author=Sumegi,+B.&author=Toth,+K.&author=Szabados,+E.&publication_year=2012&journal=Clin.+Hemorheol.+Microcirc.&volume=50&pages=179%E2%80%93187

Mattioli, A. V., Palmiero, P., Manfrini, O., Puddu, P. E., Nodari, S., Dei Cas, A., Mercuro, G., Scrutinio, D., Palermo, P., Sciomer, S., Di Francesco, S., Novo, G., Novo, S., Pedretti, R., Zito, A., Parati, G., Pedrinelli, R., Farinetti, A., Maiello, M., Moscucci, F., ... Ciccone, M. M. . Mediterranean diet impact on cardiovascular diseases: a narrative review, *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*, (2017),18(12): 925–935. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000573>

Marckmann, P., & Grønbaek, M. . Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies, *European journal of clinical nutrition*, (1999),53(8): 585-590.

Martínez-González, M. A., Fernández-Jarne, E., Serrano-Martínez, M., Martí, A., Martínez, J. A., & Martín-Moreno, J. M.. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score, *European journal of nutrition*, (2002), 41(4): 153–160. <https://doi.org/10.1007/s00394-002-0370-6>

Massberg, S., & Polzin, A.. Update ESC-Leitlinie 2017: Duale Antiplättchentherapie [Update ESC-Guideline 2017: Dual Antiplatelet Therapy]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, (2018), 143(15): 1090–1093. <https://doi.org/10.1055/a-0549-8230>

Matori, H., Umar, S., Nadadur, R. D., Sharma, S., Partow-Navid, R., Afkhami, M., ... & Eghbali, M. . Genistein, a soy phytoestrogen, reverses severe pulmonary hypertension and prevents right heart failure in rats, *Hypertension*, (2012), 60(2): 425-430. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191445>

Mellen, P. B., Walsh, T. F., & Herrington, D. M. . Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis, *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, (2008), 18(4): 283–290. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.12.008>

Mente, A., de Koning, L., Shannon, H. S., & Anand, S. S. . A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease, *Archives of internal medicine*, (2009), 169(7): 659-669. <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/1108492>

Mete, E., Haszard, J., Perry, T., Oey, I., Mann, J., & Te Morenga, L. . Effect of Wholegrain Flour Particle Size in Bread on Glycaemic and Insulinaemic Response among People with Risk Factors for Type 2 Diabetes: A Randomised Crossover Trial, *Nutrients*, (2021), 13(8): 2579. <https://doi.org/10.3390/nu13082579>

Michalsen, A., Lehmann, N., Pithan, C., Knoblauch, N. T. M., Moebus, S., Kannenberg, F., ... & Dobos, G. J.. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk factors in patients with coronary artery disease, *European journal of clinical nutrition*, (2006), 60(4):478-485. <https://www.nature.com/articles/1602340>

Moat, S. J., Lang, D., McDowell, I. F., Clarke, Z. L., Madhavan, A. K., Lewis, M. J., & Goodfellow, J. . Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease, *The Journal of nutritional biochemistry*, (2004),15(2):64–79. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2003.08.010>

Morris, M. C., Manson, J. E., Rosner, B., Buring, J. E., Willett, W. C., & Hennekens, C. H. . Fish consumption and cardiovascular disease in the physicians' health study: a prospective study, *American journal of epidemiology*, (1995),142(2): 166-175. <https://academic.oup.com/aje/article-abstract/142/2/166/116350>

Moser, M. A., & Chun, O. K. . Vitamin C and Heart Health: A Review Based on Findings from Epidemiologic Studies, *International journal of molecular sciences*, (2016),17(8): 1328. <https://doi.org/10.3390/ijms17081328>

Mozaffarian, D., Micha, R., & Wallace, S.. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *PLoS medicine*, (2010),7(3): e1000252. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000252>

Noites, A., Pinto, J., Freitas, C. P., Melo, C., Albuquerque, A., Teixeira, M., & Mesquita Bastos, J. . Effects of the Mediterranean diet and exercise in subjects with coronary artery disease, *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*, (2015),34(11): 655–664. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2015.05.004>

Nova, E., San Mauro-Martín, I., Díaz-Prieto, L. E., & Marcos, A. . Wine and beer within a moderate alcohol intake is associated with higher levels of HDL-c and adiponectin, *Nutrition Research*, (2019), 63: 42-50. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Wine+and+beer+within+a+moderate+alcohol+intake+is+associated+with+higher+levels+of+HDL-c+and+adiponectin&author=Nova,+E.&author=San+Mauro-Mart%C3%ADn,+I.&author=D%C3%ADaz-Prieto,+L.E.&author=Marcos,+A.&publication_year=2019&journal=Nutr.+Res.&volume=63&pages=42%E2%80%9350&doi=10.1016/j.nutres.2018.12.007#d=gs_cit&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3A9bm7eIgQWQEJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D0%26hl%3Del

Nowbar, A. N., Gitto, M., Howard, J. P., Francis, D. P., & Al-Lamee, R. . Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circulation, Cardiovascular quality and outcomes*,(2019), 12(6): e005375. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375>

Olvera Lopez, E., Ballard, B. D., & Jan, A. . Cardiovascular Disease. In *StatPearls*, StatPearls Publishing,(2021). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571040/>

Panagiotakos, D. B., Arapi, S., Pitsavos, C., Antonoulas, A., Mantas, Y., Zombolos, S., & Stefanadis, C. . The relationship between adherence to the Mediterranean diet and the severity and short-term prognosis of acute coronary syndromes (ACS): The Greek Study of ACS (The GREECS), *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, (2006),22(7-8): 722–730. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2006.04.005>

Pitsavos, C., Panagiotakos, D. B., Chrysohoou, C., Skoumas, J., Papaioannou, I., Stefanadis, C., & Toutouzas, P. K. . The effect of Mediterranean diet on the risk of the development of acute coronary syndromes in hypercholesterolemic people: a case-control study (CARDIO2000), *Coronary artery disease*, (2002),13(5):295–300. <https://doi.org/10.1097/00019501-200208000-00008>

Reverri, E. J., LaSalle, C. D., Franke, A. A., & Steinberg, F. M. . Soy provides modest benefits on endothelial function without affecting inflammatory biomarkers in adults at cardiometabolic risk, *Molecular nutrition & food research*, (2015),59(2):323–333. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400270>

Reynolds, A. N., Mann, J., Elbalshy, M., Mete, E., Robinson, C., Oey, I., Silcock, P., Downes, N., Perry, T., & Te Morenga, L. . Wholegrain Particle Size Influences Postprandial Glycemia in Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Study Comparing Four Wholegrain Breads, *Diabetes care*, (2020),43(2): 476–479. <https://doi.org/10.2337/dc19-1466>

Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Ascherio, A., Giovannucci, E., Colditz, G. A., & Willett, W. C. . Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men, *The New England journal of medicine*, (1993), 328(20): 1450–1456. <https://doi.org/10.1056/NEJM199305203282004>

Rivas, M., Garay, R. P., Escanero, J. F., Cia Jr, P., Cia, P., & Alda, J. O.. Soy milk lowers blood

pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension, *The Journal of nutrition*, (2002), 132(7): 1900-1902. <https://academic.oup.com/jn/article-abstract/132/7/1900/4687377>

Romain, C., Gaillet, S., Carillon, J., Vidé, J., Ramos, J., Izard, J. C., ... & Rouanet, J. M. . Vineatrol and cardiovascular disease: beneficial effects of a vine-shoot phenolic extract in a hamster atherosclerosis model, *Journal of agricultural and food chemistry*, (2012),60(44): 11029-11036. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Vineatrol+and+Cardiovascular+Disease:+Beneficial+Effects+of+a+Vine-Shoot+Phenolic+Extract+in+a+Hamster+Atherosclerosis+Model&author=Romain,+C.&author=Gaillet,+S.&author=Carillon,+J.&author=Vid%C3%A9,+J.&author=Ramos,+J.&author=Izard,+J.-C.&author=Cristol,+J.-P.&author=Rouanet,+J.-M.&publication_year=2012&journal=J.+Agric.+Food+Chem.&volume=60&pages=11029%E2%80%9311036&doi=10.1021/jf303549t&pmid=23078520#d=gs_cit&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3AbwZAgb8RyPwJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D0%26hl%3Del

Ros, E., Martínez-González, M. A., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., Fitó, M., Martínez, J. A., & Corella, D. . Mediterranean diet and cardiovascular health: Teachings of the PREDIMED study, *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, (2014),5(3):330S–6S. <https://doi.org/10.3945/an.113.005389>

Ruiz-Cabello, P., Coll-Risco, I., Acosta-Manzano, P., Borges-Cosic, M., Gallo-Vallejo, F. J., Aranda, P., López-Jurado, M., & Aparicio, V. A. . Influence of the degree of adherence to the Mediterranean diet on the cardiometabolic risk in peri and menopausal women. *The Flamenco project. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases , NMCD*, (2017),27(3): 217–224. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.10.008>

Salas-Salvadó, J., Fernández-Ballart, J., Ros, E., Martínez-González, M. A., Fitó, M., Estruch, R., Corella, D., Fiol, M., Gómez-Gracia, E., Arós, F., Flores, G., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R., Ruiz-Gutiérrez, V., Bulló, M., Basora, J., Covas, M. I., & PREDIMED Study Investigators . Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial, *Archives of internal medicine*, (2008),168(22): 2449–2458. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.22.2449>

Sala-Vila, A., Guasch-Ferré, M., Hu, F. B., Sánchez-Tainta, A., Bulló, M., Serra-Mir, M., López-Sabater, C., Sorlí, J. V., Arós, F., Fiol, M., Muñoz, M. A., Serra-Majem, L., Martínez, J. A., Corella,

D., Fitó, M., Salas-Salvadó, J., Martínez-González, M. A., Estruch, R., Ros, E., PREDIMED Investigators, ... B. Dietary α -Linolenic Acid, Marine ω -3 Fatty Acids, and Mortality in a Population With High Fish Consumption: Findings From the PREvención con DIeta MEDiterránea (PREDIMED) Study, *Journal of the American Heart Association*, (2016), 5(1): e002543. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002543>

Sanchez-Rodriguez, E., Biel-Glesson, S., Fernandez-Navarro, J. R., Calleja, M. A., Espejo-Calvo, J. A., Gil-Extremuera, B., de la Torre, R., Fito, M., Covas, M. I., Vilchez, P., Alche, J. D., Martinez de Victoria, E., Gil, A., & Mesa, M. D. . Effects of Virgin Olive Oils Differing in Their Bioactive Compound Contents on Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation in Healthy Adults: A Randomized Double-Blind Controlled Trial, *Nutrients*, (2019),11(3): 561. <https://doi.org/10.3390/nu11030561>

Sanders, T. A., Dean, T. S., Grainger, D., Miller, G. J., & Wiseman, H. . Moderate intakes of intact soy protein rich in isoflavones compared with ethanol-extracted soy protein increase HDL but do not influence transforming growth factor β 1 concentrations and hemostatic risk factors for coronary heart disease in healthy subjects, *The American journal of clinical nutrition*, (2002),76(2):373-377.

Sasazuki, S., & Fukuoka Heart Study Group . Case-control study of nonfatal myocardial infarction in relation to selected foods in Japanese men and women, *Japanese circulation journal*, (2001),65(3): 200–206. <https://doi.org/10.1253/jcj.65.200>

Sesso, H. D., Buring, J. E., Christen, W. G., Kurth, T., Belanger, C., MacFadyen, J., Bubes, V., Manson, J. E., Glynn, R. J., & Gaziano, J. M. . Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial, *JAMA*, (2008),300(18): 2123–2133. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.600>

Sevransky, J. E., Rothman, R. E., Hager, D. N., Bernard, G. R., Brown, S. M., Buchman, T. G., Busse, L. W., Coopersmith, C. M., DeWilde, C., Ely, E. W., Eyzaguirre, L. M., Fowler, A. A., Gaieski, D. F., Gong, M. N., Hall, A., Hinson, J. S., Hooper, M. H., Kelen, G. D., Khan, A., Levine, M. A., ... VICTAS Investigators . Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. *JAMA*, (2021),325(8): 742–750. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.24505>

Scarano, P., Magnoni, M., Vergani, V., Berteotti, M., Cristell, N., Maseri, A., & Cianflone, D. . Effect of adherence to Mediterranean diet on first ST-elevation myocardial infarction: Insights from multiethnic case-control study, *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif., (2019),65*: 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.03.014>

Shah, M., Adams-Huet, B., & Garg, A.. Effect of high-carbohydrate or high-cis-monounsaturated fat diets on blood pressure: a meta-analysis of intervention trials, *The American journal of clinical nutrition, (2007),85(5)*: 1251–1256. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.5.1251>

Shavelle D. M. . Almanac 2015: coronary artery disease, *Heart (British Cardiac Society), (2016),102(7)*: 492–499. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307761>

Singh, R. B., Dubnov, G., Niaz, M. A., Ghosh, S., Singh, R., Rastogi, S. S., ... & Berry, E. M. . Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial, *The Lancet,(2002) ,360(9344)*: 1455-1461. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673602114723>

Steiner M. . Vitamin E and the risk of coronary disease, *The New England journal of medicine, (1993),329(19)*:1424–1426. <https://doi.org/10.1056/NEJM199311043291914>

Sundqvist, M. L., Larsen, F. J., Carlström, M., Bottai, M., Pernow, J., Hellénus, M. L., Weitzberg, E., & Lundberg, J. O. . A randomized clinical trial of the effects of leafy green vegetables and inorganic nitrate on blood pressure, *The American journal of clinical nutrition, (2020),111(4)*: 749–756. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa024>

Taku, K., Umegaki, K., Sato, Y., Taki, Y., Endoh, K., & Watanabe, S. . Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials, *The American journal of clinical nutrition, (2007),85(4)*: 1148–1156. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.4.1148>

Tektonidis, T. G., Åkesson, A., Gigante, B., Wolk, A., & Larsson, S. C. . A Mediterranean diet and risk of myocardial infarction, heart failure and stroke: A population-based cohort study, *Atherosclerosis, (2015),243(1)*: 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.039>

Tighe, P., Duthie, G., Vaughan, N., Brittenden, J., Simpson, W. G., Duthie, S., Mutch, W., Wahle, K., Horgan, G., & Thies, F. . Effect of increased consumption of whole-grain foods on blood pressure and other cardiovascular risk markers in healthy middle-aged persons: a randomized controlled trial, *The American journal of clinical nutrition*,(2010), 92(4): 733–740. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29417>

Trichopoulou, A., Bamia, C., & Trichopoulos, D. . Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece,*Archives of internal medicine*, (2005),165(8): 929–935. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.8.929>

Turati, F., Pelucchi, C., Galeone, C., Praud, D., Tavani, A., & La Vecchia, C. . Mediterranean diet and non-fatal acute myocardial infarction: a case-control study from Italy, *Public health nutrition*,(2015), 18(4): 713–720. <https://doi.org/10.1017/S1368980014000858>

Ubbink, J. B., Becker, P. J., & Vermaak, W. J. . Will an increased dietary folate intake reduce the incidence of cardiovascular disease?, *Nutrition reviews*, (1996),54(7): 213–216. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1996.tb03936.x>

Van Horn, L. . Fiber, lipids, and coronary heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*,(1997), 95(12): 2701-2704. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.95.12.2701>

Van Poppel G. . Epidemiological evidence for beta-carotene in prevention of cancer and cardiovascular disease, *European journal of clinical nutrition* ,(1996), 50(3): S57–S61. <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/62/6/1393S/4652005>

Vernaglione, L., Cristofano, C., & Chimienti, S. . Omega-3 polyunsaturated fatty acids and proxies of cardiovascular disease in hemodialysis: a prospective cohort study, *Journal of nephrology*, (2008). 21(1):99–105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18264942/>

Visioli, F., Caruso, D., Grande, S., Bosisio, R., Villa, M., Galli, G., Sirtori, C., & Galli, C. . Virgin Olive Oil Study (VOLOS): vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic

patients, *European journal of nutrition*, (2005),44(2): 121–127. <https://doi.org/10.1007/s00394-004-0504-0>

Waldeyer, C., Brunner, F. J., Braetz, J., Ruebsamen, N., Zyriax, B. C., Blaum, C., Kroeger, F., Kohsiack, R., Schrage, B., Sinning, C., Becher, P. M., Karakas, M., Zeller, T., Westermann, D., Sydow, K., Blankenberg, S., Seiffert, M., & Schnabel, R. B.. Adherence to Mediterranean diet, high-sensitive C-reactive protein, and severity of coronary artery disease: Contemporary data from the INTERCATH cohort, *Atherosclerosis*, (2018),275: 256–261. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.877>

Wangen, K. E., Duncan, A. M., Xu, X., & Kurzer, M. S. . Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women, *The American journal of clinical nutrition*, (2001),73(2):225–231. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.225>

Wang, X., He, T., Xu, S., Li, H., Wu, M., Lin, Z., ... & Zhu, Y. . Soy Food Intake Associated with Obesity and Hypertension in Children and Adolescents in Guangzhou, Southern China, *Nutrients*, (2022),14(3): 425. <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/3/425>

Wang, X., Zhang, Y., Dong, Z., Fan, J., Nie, S., & Wei, Y.. Effect of continuous positive airway pressure on long-term cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis, *Respiratory research*, (2018),19(1): 61. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0761-8>

Ward M. . Homocysteine, folate, and cardiovascular disease. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung, Journal international de vitaminologie et de nutrition*,(2001), 71(3): 173–178. <https://doi.org/10.1024/0300-9831.71.3.173>

Whelton, S. P., He, J., Whelton, P. K., & Muntner, P.. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease, *The American journal of cardiology*, (2004),93(9): 1119-1123. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002914904001286>

World Health Organization. . *Cardiovascular diseases (CVDs)*,(2021) [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

Wilk, J. B., Tsai, M. Y., Hanson, N. Q., Gaziano, J. M., & Djoussé, L. . Plasma and dietary omega-3 fatty acids, fish intake, and heart failure risk in the Physicians' Health Study, *The American journal of clinical nutrition*, (2012),96(4): 882–888. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.042671>

Willett W. C.. Dietary fats and coronary heart disease, *Journal of internal medicine*, (2012),272(1): 13–24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02553.x>

Wu, L., Sun, D., & He, Y. . Fruit and vegetables consumption and incident hypertension: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies, *Journal of human hypertension*, (2016),30(10): 573–580. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.44>

Yubero-Serrano, E. M., Fernandez-Gandara, C., Garcia-Rios, A., Rangel-Zuñiga, O. A., Gutierrez-Mariscal, F. M., Torres-Peña, J. D., Marin, C., Lopez-Moreno, J., Castaño, J. P., Delgado-Lista, J., Ordovas, J. M., Perez-Martinez, P., & Lopez-Miranda, J. . Mediterranean diet and endothelial function in patients with coronary heart disease: An analysis of the CORDIOPREV randomized controlled trial, *PLoS medicine*, (2020),17(9): e1003282. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003282>

Zhang, M. W., Zhang, R. F., Zhang, F. X., & Liu, R. H. . Phenolic profiles and antioxidant activity of black rice bran of different commercially available varieties, *Journal of agricultural and food chemistry*, (2010),58(13): 7580–7587. <https://doi.org/10.1021/jf1007665>

Zhang, X., Shu, X. O., Gao, Y. T., Yang, G., Li, Q., Li, H., Jin, F., & Zheng, W. . Soy food consumption is associated with lower risk of coronary heart disease in Chinese women, *The Journal of nutrition*,(2003), 133(9): 2874–2878. <https://doi.org/10.1093/jn/133.9.2874>