



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Οι διατροφικές συνήθειες του σύγχρονου ανθρώπου και ο ρόλος της
μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη των καρδιαγγειακών
νοσημάτων**

Αικατερίνη Παπαθανασίου
ΤΕ Νοσηλεύτρια

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

Κωστή Ρένα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διαιτολογίας και Σχεδιασμού Διαιτολογίου για
Φυσιολογικές Καταστάσεις, Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας - 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 nutritional habits of modern people and the role of the
Mediterranean diet in the prevention of cardiovascular diseases**

Aikaterini Papathanasiou, RN

THREE-MEMBER ADVISORY COMMITTEE

Konstantinos Makaritsis, MD, PhD, Professor of Internal Medicine, University of Thessaly, Faculty of Medicine, Supervisor

Rena Kosti, Associate Professor in Human Nutrition, University of Thessaly, Department of Dietetics and Nutrition, Member of the committee

Andreas Kapsoritakis, MD, PhD, Professor of Internal Medicine – Gastroenterology, University of Thessaly, Faculty of Medicine, Member of the committee

Larissa, 2022

Περιεχόμενα

	σελίδα
1. Περίληψη (ελληνικά).....	4
2. Περίληψη (αγγλικά).....	5
3. Εισαγωγή.....	6
Αρχαία Μεσογειακή διατροφή: Ιστορικό πλαίσιο.....	6
4. Επιδημιολογικά στοιχεία	8
Οι πρώτες επιδημιολογικές μελέτες	9
Ευρήματα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.....	10
Μελέτη πρωτογενούς πρόληψης.....	12
5. Διατροφή και αθηροσκλήρωση.....	13
Διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και αθηροσκλήρωση.....	14
Φλεγμονή και αθηροσκλήρωση: Η σημερινή ερμηνεία μιας αρχαίας υπόθεσης	14
6. Συστατικά μιας υγιεινής διατροφής και τα οφέλη τους.....	18
Κοινά διατροφικά πρότυπα που προάγουν την υγεία	21
Μεσογειακή διατροφή.....	21
Διατροφικές Προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της Υπέρτασης (DASH).....	23
7. Σκοπός.....	26
8. Περιγραφή των μελετών.....	26
9. Ανάλυση μελετών.....	30
10. Περίληψη των κύριων αποτελεσμάτων.....	55
11. Περιορισμοί της ανασκόπησης.....	58
12. Αποτελέσματα άλλων μελετών ή ανασκοπήσεων.....	59
13. Συμπεράσματα.....	60
14. Βιβλιογραφία.....	61

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Μακαρίτη Κωνσταντίνο, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ αρχής αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, την επιστημονική του καθοδήγηση, τις υποδείξεις του και τη συμπαράσταση του από την αρχή μέχρι το τέλος.

Θερμές ευχαριστίες και ευγνωμοσύνη στην οικογένειά μου και το σύζυγό μου Δημηνίκο Ηλία, για όλη τη στήριξη, τη συμπαράσταση και την κατανόηση καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Τα παιδιά μου, Παρασκευή και Ιωάννα, που μου δίνουν δύναμη και ώθηση να συνεχίσω το ταξίδι της διαρκούς επιμόρφωσης.

Αικατερίνη Αθ. Παπαθανασίου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η παραδοσιακή "μεσογειακή διατροφή" είναι κληρονομιά επαφών μεταξύ πολιτισμών, παραδόσεων και διατροφικών προτύπων χιλιετιών που χαρακτηρίζουν διάφορες χώρες της λεκάνης της Μεσογείου, βασισμένες ουσιαστικά στις αγροτικές και γεωργικές συνήθειες των πληθυσμών αυτών. Σήμερα η Μεσογειακή διατροφή θεωρείται η πιο υγιεινή μεταξύ των διαιτών, με ενδείξεις αυξημένης μακροζωίας και προστασίας από καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνο, νόσο Alzheimer και Parkinson, καθώς και άλλες χρόνιες και φλεγμονώδεις νόσους.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να αξιολογηθεί ο ρόλος της μεσογειακής διατροφής τόσο για την πρωτογενή όσο και για τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επιπλέον, εξετάστηκαν οι επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής στους κύριους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (λιπίδια αίματος, αρτηριακή υπέρταση, εμφάνιση διαβήτη τύπου 2), σε συμμετέχοντες με και χωρίς διαπιστωμένη καρδιαγγειακή νόσο.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) και MEDLINE για την ανεύρεση της σχετικής βιβλιογραφίας. Χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις-κλειδιά (MeSH) «μεσογειακή διατροφή», «καρδιαγγειακή νόσος» και «πρόληψη». Η αναζήτηση εντόπισε 178 έρευνες πιθανής συνάφειας. Έπειτα από την αξιολόγηση των μελετών, 30 άρθρα επιλέχθηκαν και συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση.

Αποτελέσματα: Στην παρούσα ανασκόπηση, τέσσερις προκαθορισμένες ομάδες ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των δεδομένων, με σκοπό να περιοριστεί η επίδραση της ετερογένειας μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου αντίστοιχα, διασφαλίζοντας έτσι τη σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Οι ορισμοί της μεσογειακής διατροφής όπως και οι ομάδες σύγκρισης της διατροφής παρουσίαζαν διαφορές μεταξύ των δοκιμών. Τα αποτελέσματα της πλειοψηφίας των μελετών κατέδειξαν την σημασία της μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Συμπεράσματα: Παρά τη θετική επίδραση που φάνηκε στην πλειοψηφία των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση, εξακολουθεί να υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με το ρόλο της μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Απαιτούνται λοιπόν περισσότερες ορθά σχεδιασμένες μελέτες πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης για να επιβεβαιωθούν τα θετικά ευρήματα στα κλινικά καταληκτικά σημεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

ABSTRACT

Introduction: The traditional "Mediterranean diet" is a heritage of contacts between cultures, traditions and dietary patterns of millennia that characterize various countries of the Mediterranean basin, essentially based on the rural and agricultural habits of these populations. Today, the Mediterranean diet is considered the healthiest of diets, with evidence of increased longevity and protection against cardiovascular disease, cancer, Alzheimer's and Parkinson's disease, as well as other chronic and inflammatory diseases.

Purpose: The purpose of this review was to evaluate the role of the Mediterranean diet for both primary and secondary prevention of cardiovascular disease. In addition, the effects of the Mediterranean diet on major cardiovascular risk factors (blood lipids, blood pressure, type 2 diabetes occurrence) were also examined in participants with and without established cardiovascular disease.

Method: PubMed, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) and MEDLINE databases were searched for relevant literature. The key words (MeSH) used included: "Mediterranean diet", "cardiovascular disease" and "prevention". The search strategy identified 178 studies of potential relevance. After the evaluation of the studies, 30 articles were selected and included in the review.

Results: In the present review, four prespecified control groups were used for data analysis in order to minimize the impact of heterogeneity between the intervention and the control group respectively, ensuring the proper interpretation of the results. Definitions of the Mediterranean diet and dietary comparison groups differed between trials. The results of the majority of the studies demonstrated the importance of the Mediterranean diet in the prevention of cardiovascular diseases.

Conclusion: Despite the positive impact shown in the majority of the included studies, there is still uncertainty about the role of the Mediterranean diet in the prevention of cardiovascular diseases. However, more well-designed primary and secondary prevention trials are needed to confirm the positive findings on clinical cardiovascular endpoints.

Εισαγωγή

Η παραδοσιακή "μεσογειακή διατροφή" είναι κληρονομιά επαφών μεταξύ πολιτισμών, παραδόσεων και διατροφικών προτύπων χιλιετιών που χαρακτηρίζουν διάφορες χώρες της λεκάνης της Μεσογείου, βασισμένες ουσιαστικά στις αγροτικές και γεωργικές συνήθειες των πληθυσμών αυτών (Willet et al., 1995). Σήμερα η Μεσογειακή διατροφή θεωρείται η πιο υγιεινή μεταξύ των διαιτών, με ενδείξεις αυξημένης μακροζωίας και προστασίας από καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνο, νόσο Alzheimer και Parkinson, καθώς και άλλες χρόνιες και φλεγμονώδεις νόσους (Sofi et al., 2010, Schwingshack et al., 2017). Αν και αναγνωρίστηκε ως άυλη πολιτιστική κληρονομιά της ανθρωπότητας από την UNESCO το 2010, (Davis et al. 2015) η κλασική μεσογειακή διατροφή χάνει μερίδιο, καθώς η αυξανόμενη παγκοσμιοποίηση έχει επηρεάσει και τις τυπικές τοπικές διατροφικές συνήθειες, προσαρμόζοντάς τις σε μη ισορροπημένα διατροφικά πρότυπα δυτικού τύπου. Η μεσογειακή διατροφή αποτελεί έκφραση των διαφορετικών αγροδιατροφικών πολιτισμών των λαών που ζουν στην περιοχή της Μεσογείου, αντιπροσωπεύοντας τα ετερογενή ιστορικά και περιβαλλοντικά πλαίσια αυτής της περιοχής. Κατά συνέπεια, δεν υπάρχει ένα ενιαίο καλά καθορισμένο πλαίσιο μεσογειακής διατροφής, αλλά μάλλον μια σειρά από παραλλαγές ενός κοινού θέματος, που αντικατοπτρίζουν ένα μωσαϊκό διατροφικών συνηθειών, πολιτιστικών παραδόσεων, θρησκευτικών και τρόπου ζωής των διαφόρων μεσογειακών περιοχών. Επομένως, ο όρος μεσογειακή διατροφή θα ήταν λανθασμένος. Παρ' όλα αυτά - παρά τις διάφορες παραλλαγές - η "κλασική" μεσογειακή διατροφή είναι σε μεγάλο βαθμό φυτοκεντρική, με υψηλή πρόσληψη οσπρίων, φρούτων, ξηρών καρπών, δημητριακών ολικής αλέσεως και ελιάς (Keys et al., 1970)

Αρχαία Μεσογειακή διατροφή: Ιστορικό πλαίσιο

Η Αρχαία Ελλάδα υπήρξε το λίκνο της μεσογειακής διατροφικής παράδοσης, που χαρακτηρίζεται από την "αιώνια τριάδα" της Μεσογείου: σιτάρι - ελαιόλαδο - κρασί, την ίδια την ουσία του παραδοσιακού γεωργικού και διατροφικού καθεστώτος της χώρας, εμπλουτισμένου από μια κουλτούρα μοιράσματος και κοινοκτημοσύνης (Garnsey et al., 1999). Τα γραπτά αρχεία και τα αρχαιολογικά ευρήματα μαρτυρούν τη σημασία του φαγητού στην οργάνωση της αρχαίας ελληνικής κοινωνίας, με λιτά και απλά γεύματα. Αυτό το διατροφικό πρότυπο υιοθετήθηκε επίσης από τους Ρωμαίους, οι οποίοι το διέδωσαν σε ένα σημαντικό τμήμα της αυτοκρατορίας τους. Οι διατροφικές επιλογές βασίστηκαν στη διαθεσιμότητα των προϊόντων της γεωργίας, της κτηνοτροφίας και της αλιείας, που υπάρχουν στη μεσογειακή βιοπεριφέρεια. Η τυπική διατροφή των απλών ανθρώπων στην Ελλάδα και τη Ρώμη ήταν μάλλον φτωγή και βασιζόταν κυρίως σε λαχανικά και ψωμί, ελαιόλαδο, όσπρια, φρούτα, γάλα, τυρί, με περιστασιακή μόνο κατανάλωση κρέατος και ψαριού (Garnsey et al., 1999). Αυτές ήταν πιθανώς οι συνηθισμένες τροφές του μεγαλύτερου μέρους

του πληθυσμού και όχι μόνο των εύπορων τάξεων. Τα προϊόντα αυτά, που αναφέρονται στα γραπτά του Ομήρου και άλλων κλασικών συγγραφέων και επιβεβαιώνονται από αρχαιολογικά ευρήματα, παρέχουν ισχυρές αποδείξεις ότι τα προαναφερθέντα τρόφιμα υπήρχαν κατά την περίοδο από το 750 π.Χ. περίπου έως την κλασική περίοδο, συμπεριλαμβανομένης και της κλασικής περιόδου. Τα ίδια ομηρικά κείμενα αφηγούνται ότι οι Έλληνες ήρωες -σε αντίθεση με τον απλό λαό έτρωγαν κυρίως κρέας, συνοδευόμενο από άφθονες ποσότητες ψωμιού και κρασιού, καθώς τα φρούτα και τα λαχανικά δεν θεωρούνταν τροφές αντάξιες των θεών και των ηρώων (Seymour et al., 1989). Ο Έλληνας θεατρικός συγγραφέας Αντιφάνης (γύρω στο 404-330 π.Χ.) ονόμασε τους Έλληνες "μασητές φύλλων", για να τονίσει την πολύ πλούσια διατροφή τους σε λαχανικά. Σύμφωνα με τις Ορφικές και Πυθαγόρειες διδασκαλίες, το κρέας καταναλωνόταν σπάνια (και επειδή ήταν ακριβό), ενώ το ψάρι ήταν πιο δημοφιλές από το κρέας (Waterlow et al., 1989). Οι αρχαίοι Έλληνες έδιναν ιδιαίτερη προσοχή στη διατροφή, πιστεύοντας ότι η σωστή διατροφή αποτελούσε προϋπόθεση για τη σωματική και ψυχική υγεία. Πίστευαν ότι αρκετές ασθένειες εξαρτώνται από λανθασμένη διατροφή, γι' αυτό και χρησιμοποιούσαν διαφορετικές διατροφικές προσεγγίσεις για τη θεραπεία διαφόρων διαταραχών (Waterlow et al., 1989).

Η επικούρεια φιλοσοφία ανέπτυξε τη θεωρία της ευχαρίστησης του φαγητού, σε αντίθεση με τις συμπεριφορικές υπερβολές και την απληστία- το γεύμα έπρεπε όχι μόνο να θρέφει, αλλά και να διεγείρει το πνεύμα. Ο Ιπποκράτης (460 π.Χ. - 370 π.Χ.), ο πατέρας της Δυτικής Ιατρικής, στο έργο του "Περί διαίτας" εξέθεσε τη διατροφική του θεωρία, τονίζοντας τη σημασία της διατροφής στη θεραπεία των ασθενειών. Ένα από τα χαρακτηριστικά της ιπποκρατικής ιατρικής ήταν ακριβώς η ανάπτυξη της διαιτολογίας, εκτός από την παραδοσιακή φαρμακολογία. Ο περίφημος αφορισμός του " Ας είναι η τροφή το φάρμακό σου και το φάρμακο η τροφή σου", ανέδειξε τη σημασία που απέδιδε στην τροφή για τη διατήρηση της καλής υγείας. Η ιπποκρατική δίαιτα δεν ήταν μια περιοριστική δίαιτα για θεραπευτικούς σκοπούς, αλλά μάλλον ένας σοφός και ισορροπημένος τρόπος ζωής που επέτρεπε τη διατήρηση μιας κατάστασης ευεξίας (Craik 1995). Η έννοια της διαίτας περιλάμβανε, μαζί με τα τρόφιμα και τα ποτά, και τη σωματική άσκηση, όπως ακριβώς προβλέπουν οι σημερινές κατευθυντήριες γραμμές. Αργότερα, επίσης, ο Ηρόφιλος και ο Ερασίστρατος (3ος αιώνας π.Χ.), ιδρυτές της μεγάλης ιατρικής σχολής της Αλεξάνδρειας, ο Κέλσος (1ος αιώνας μ.Χ.) και ο Γαληνός (130-200 μ.Χ.) έγραψαν δοκίμια για το ρόλο της διατροφής στη θεραπεία των ασθενειών (Craik 1995). Ο Πλάτωνας (428 π.Χ. - 348 π.Χ.) συζήτησε τη διατροφή στους διάσημους διαλόγους του: η φιλοσοφική του αντίληψη που βασίζεται στο μέτρο συναντάται και στην οπτική του διατροφικού τρόπου. Σύμφωνα με τον Πλάτωνα, ένα ισορροπημένο και υγιεινό διατροφικό πρότυπο βασίζεται στα δημητριακά, τα όσπρια, το ψωμί, τα φρούτα, το γάλα και το μέλι, ενώ το κρέας, τα γλυκά και το κρασί πρέπει να καταναλώνονται μόνο σε περιορισμένες ποσότητες. Η κατάχρηση τροφής δεν

επιτρεπόταν, καθώς προκαλούσε διαταραχές . Ο Πλάτωνας συνιστούσε μια ισορροπημένη διαίτα, με κατανάλωση όλων των τύπων θρεπτικών συστατικών σε μέτριες ποσότητες: θα πρέπει να σημειωθεί ότι θεωρούσε την παχυσαρκία ως ασθένεια, συσχετίζοντάς την με χαμηλότερο προσδόκιμο ζωής (Skiadas & Lascaratos, 2001). Για τους αρχαίους ιατρούς, η διατροφή ήταν μόνο ένα μέρος του τρόπου ζωής, που έπρεπε να αξιολογηθεί για τη διατήρηση ή την αποκατάσταση της καλής υγείας. Είναι αξιοσημείωτο ότι ο τρόπος διατροφής που πρότεινε ο Πλάτωνας και οι γιατροί και οι φιλόσοφοι της κλασικής αρχαιότητας είναι εκπληκτικά παρόμοιος με τη σύγχρονη μεσογειακή διατροφή, η οποία σήμερα θεωρείται πιο υγιεινή από τη διατροφή των πλούσιων δυτικών κοινωνιών. Το ελληνικό διατροφικό μοντέλο - που υιοθετήθηκε από τη Ρώμη και διαδόθηκε ευρέως σε όλη την Ευρώπη με τα επιτεύγματά της - παρέμεινε το σημείο αναφοράς για την ιατρική καθ' όλη τη διάρκεια του Μεσαίωνα και της Αναγέννησης, αν και αναθεωρήθηκε σύμφωνα με τη θεωρία των "τεσσάρων χυμών". Κατά τον Μεσαίωνα, οι διδασκαλίες του Ιπποκράτη διατηρήθηκαν και διαδόθηκαν στην Ιατρική Σχολή του Σαλέρνο, η οποία έφτασε στο απόγειό της κατά τον 12ο αιώνα, ιδίως στην μελέτη της διατροφής (Skiadas & Lascaratos, 2001).

Μόλις το 1614, ο Ιταλός Τζιάκομο Καστελβέτρο (1546- 1616) - ιεροδιδάσκαλος, διπλωμάτης, δάσκαλος της ιταλικής γλώσσας, εξόριστος από τη Μόντενα και διασωθείς από την Ιερά Εξέταση στη Βενετία από τον Βρετανό πρέσβη - διέδωσε και προώθησε τα κύρια χαρακτηριστικά της ιταλικής διατροφής, πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά, τρόφιμα που σπάνια καταναλώνονταν στην Αγγλία. Ο Καστελβέτρο σοκαρίστηκε από τη μεγάλη ποσότητα κρέατος και γλυκών που κατανάλωναν οι Βρετανοί. Έτσι, προσπάθησε να πείσει τους Βρετανούς να αλλάξουν τις λανθασμένες διατροφικές τους συνήθειες, υιοθετώντας το ισορροπημένο, διαφοροποιημένο και ενάρετο ιταλικό μοντέλο διατροφής, βασισμένο σε φυτικές τροφές. Η προτροπή του, ωστόσο, παρέμεινε νεκρό γράμμα. Στη συνέχεια, κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1950 ο Ancel Keys με τη Μελέτη των Επτά Χωρών έδειξε την ύπαρξη μιας σαφούς σχέσης μεταξύ της μεσογειακής διατροφής και των χαμηλών ποσοστών θνησιμότητας λόγω στεφανιαίας νόσου. Τέλος, το 1993 η Σχολή Δημόσιας Υγείας του Χάρβαρντ παρουσίασε την πρώτη πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής που παρήγαγε το Oldway's Preservation and Exchange Trust, αναφέροντας τις συστάσεις για μια υγιεινή διατροφή, σύμφωνα με τους κανόνες της Μεσογειακής διατροφής (Skiadas & Lascaratos, 2001). Η πυραμίδα έχει υποστεί αρκετές αλλαγές με την πάροδο των ετών, αλλά η βασική ιδέα είναι ουσιαστικά αμετάβλητη.

Επιδημιολογικά στοιχεία

Η αρχή της ιστορίας σχετικά με την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου στον άνθρωπο μπορεί να αναχθεί στη γνωστή μελέτη Framingham, η οποία έδειξε μια σαφή και σημαντική σχέση μεταξύ του επιπέδου

χοληστερόλης στο πλάσμα σε φαινομενικά υγιή άτομα και της επακόλουθης πιθανότητας εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (Kannel et al., 1971). Μεταγενέστερες εργασίες έδειξαν ότι η διαιτητική χοληστερόλη ήταν στενά συνδεδεμένη τόσο με τα επίπεδα χοληστερόλης στον ορό όσο και με τα ποσοστά θνησιμότητας λόγω αθηροσκλήρωσης στον άνθρωπο, (McGill et al., 1979) οδηγώντας στην κλασική υπόθεση δίαιτα-καρδιά. Η θεωρία αυτή πρότεινε ότι η υψηλή διαιτητική πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και χοληστερόλης έπαιξε καθοριστικό ρόλο στην πρόκληση στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης στους ανθρώπους (Gordon et al., 1988).

Οι πρώτες επιδημιολογικές μελέτες

Οι πρώτες έρευνες σχετικά με τη διαιτητική πρόσληψη και τον τρόπο διατροφής στην περιοχή της Μεσογείου χρονολογούνται από την περίοδο μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο. Το 1948, η ελληνική κυβέρνηση ανέθεσε στο ίδρυμα Rockefeller να μελετήσει τον πληθυσμό του νησιού της Κρήτης. Οι Έλληνες της Κρήτης - παρά το γεγονός ότι ζούσαν σε καθυστερημένες κοινωνικοοικονομικές συνθήκες - είχαν καλή υγεία, ελάχιστη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και εξαιρετική μακροζωία. Από τα ερωτηματολόγια που χορήγησε ο επιδημιολόγος Leland Allbaugh (1896-1991) προέκυψε ότι ο πληθυσμός εφάρμοζε μια "φτωχή" διατροφή βασισμένη σε δημητριακά, όσπρια, λαχανικά και φρούτα, με περιορισμένη κατανάλωση κρέατος- πρόκειται για γεύματα απλά προετοιμασμένα και "ψημένα" σε ελαιόλαδο (Allbaugh et al., 1953). Αυτό το σημαντικό γεγονός δεν είχε αξιολογηθεί επαρκώς και μόνο χάρη στα αποτελέσματα της μετέπειτα μελέτης των επτά χωρών κατέστη δυνατό να καταδειχθεί μια επιστημονική σχέση μεταξύ της άφθονης χρήσης ελαιόλαδου και της συχνότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Συνεπώς, η μελέτη του Ιδρύματος Rockefeller επέτρεψε να κατανοήσουμε πώς οι διατροφικές επιλογές θα μπορούσαν να επηρεάσουν την υγεία των ανθρώπων. Περαιτέρω υποστήριξη στην καρδιοπροστασία της μεσογειακής διατροφής προήλθε ακριβώς από μελέτες σχετικά με τις οικολογικές συσχετίσεις μεταξύ της διατροφής και των ποσοστών στεφανιαίας νόσου σε διάφορες χώρες. Η μελέτη των επτά χωρών σχεδιάστηκε τη δεκαετία του 1950 από τον Ancel Keys (1904-2004) κ.ά. κυρίως για να επαληθεύσουν μια πιθανή σχέση μεταξύ της διατροφής, του τρόπου ζωής και της ισχαιμικής καρδιοπάθειας (Keys et al., 1986). Ο Keys συμπεριέλαβε 16 πληθυσμιακές κοορτές σε οκτώ έθνη επτά μεσογειακών και μη μεσογειακών χωρών για συνολικά 12.763 άνδρες μέσης ηλικίας, λαμβάνοντας δεδομένα παρακολούθησης για πάνω από 50 χρόνια. Η μελέτη αυτή κατέδειξε για πρώτη φορά ότι οι μεσογειακοί πληθυσμοί -όπως οι Έλληνες (ιδίως οι αγρότες της Κρήτης) και οι νότιοι Ιταλοί- παρουσίασαν χαμηλά ποσοστά θνησιμότητας από ισχαιμική καρδιοπάθεια σε σύγκριση με τους λαούς της Βόρειας Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής. Η δίαιτα, χωρίς θερμιδικούς περιορισμούς, δεν επέλεγε συγκεκριμένα τρόφιμα, αλλά χαρακτηριζόταν από άφθονη κατανάλωση λαχανικών, μεγάλη χρήση του ελαιόλαδου ως κύρια πηγή λιπαρών, καθημερινή κατανάλωση φρέσκων φρούτων, χαμηλή

πρόσληψη κόκκινου κρέατος, μέτρια κατανάλωση κρασιού, ψάρι και πουλερικών, περιορισμένη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων. Οι διαφορές μεταξύ των χωρών στα ποσοστά στεφανιαίας νόσου σχετίζονταν στενά με διαφορετικές προσλήψεις κορεσμένων λιπαρών και μέσες τιμές χοληστερόλης ορού. Η μεσογειακή διατροφή συσχετίστηκε με χαμηλότερη επίπτωση και θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο, με τα χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας και τα υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης. Αυτή η πρωτοποριακή μεγάλη οικολογική έρευνα - παρά τους περιορισμούς της - εξακολουθεί να αναγνωρίζεται διεθνώς ως η θεμελιώδης μελέτη στον τομέα αυτό. Μια άλλη μελέτη που διεξήχθη από την EURATOM (Ευρωπαϊκή Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας) από το 1963 έως το 1965 παρείχε συγκριτικά στοιχεία σχετικά με την πρόσληψη τροφής στη Μεσόγειο και σε άλλες ευρωπαϊκές περιοχές (Crest et al., 1969). Η Επιτροπή εξέτασε την εγχώρια κατανάλωση τροφίμων σε 3.725 οικογένειες σε 11 περιοχές 6 ευρωπαϊκών χωρών για να εντοπίσει τα τρόφιμα που καταναλώνονται συνήθως και πιθανώς έχουν μολυνθεί από ραδιενεργές ουσίες. Η μελέτη αποκάλυψε σημαντικές διαφορές στον τρόπο διατροφής, ιδίως μεταξύ των ιταλικών περιφερειών. Οι δίαιτες στις μεσογειακές περιοχές χαρακτηρίζονταν από υψηλότερη κατανάλωση δημητριακών, λαχανικών, φρούτων και ψάρι και χαμηλή πρόσληψη πατάτας, κρέατος, γαλακτοκομικών προϊόντων, αυγών και γλυκών. Τα επίπεδα πρόσληψης λίπους παρουσίασαν επίσης διαφορές: η κατανάλωση βουτύρου και μαργαρίνης ήταν πολύ υψηλότερη στις βόρειες περιοχές, ενώ στις νότιες περιοχές το κύριο λίπος ήταν το ελαιόλαδο και η μαργαρίνη δεν χρησιμοποιούνταν καθόλου. Τα δεδομένα από αυτή τη μελέτη παρέχουν πρόσθετες αποδείξεις ότι η μεσογειακή διατροφή στα μέσα της δεκαετίας του '60 βασιζόταν ουσιαστικά σε φυτικές τροφές και το ελαιόλαδο ήταν το κύριο λίπος.

Ευρήματα από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές

Παρακάτω, αναφέρονται ορισμένες σημαντικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που αξιολόγησαν τις επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής στις λιποπρωτεΐνες του αίματος και στις καρδιακές παθήσεις. Πρώιμες τυχαιοποιημένες δοκιμές (Wadsworth Hospital και Veterans Administration Center στο Λος Άντζελες, (Dayton et al., 1969) The Oslo Diet-Heart Study, (Leren, 1970) Φινλανδική μελέτη ψυχιατρικών νοσοκομείων²¹) διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα των διαιτών χαμηλής χοληστερόλης, εμπλουτισμένων σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Οι μελέτες αυτές έδειξαν μείωση κατά 25 έως 50 % των τελικών σημείων στεφανιαίας νόσου σε διάστημα 5 έως 12 ετών, με μείωση κατά 13 έως 15 % των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα. Μια άλλη σημαντική μελέτη ήταν η DART (Diet and Reinfarction trial), μια μελέτη δευτερογενούς πρόληψης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (Burr et al., 1989). 2033 άνδρες κατανεμήθηκαν τυχαία και ανεξάρτητα σε τρία διαφορετικά διατροφικά πρότυπα: μείωση της πρόσληψης λίπους και αύξηση της αναλογίας πολυακόρεστων προς κορεσμένα λιπαρά, αύξηση της πρόσληψης λιπαρών ψαριών και αύξηση της πρόσληψης δημητριακών. Τα άτομα στα οποία δόθηκε η συμβουλή να

καταναλώνουν λιπαρά ψάρια είχαν 29% μείωση της συνολικής θνησιμότητας σε διάστημα 2 ετών σε σύγκριση με τα άτομα στα οποία δεν δόθηκε η συμβουλή. Τα αποτελέσματα αυτά κατέδειξαν ότι μια μέτρια πρόσληψη των λιπαρών ψαριών θα μπορούσε να μειώσει τη μεσοπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνησιμότητα στους άνδρες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η επίδραση της μεσογειακής διατροφής στον στεφανιαίο θάνατο μετά από έμφραγμα της καρδιάς μελετήθηκε επίσης στη διάσημη μελέτη Lyon Diet Heart Study. Το 1999, οι de Lorgeril et al. (1999) δημοσίευσαν την τελική έκθεση αυτής της τυχαιοποιημένης δοκιμής δευτερογενούς πρόληψης. 605 Γάλλοι άνδρες με έμφραγμα του μυοκαρδίου τυχαιοποιήθηκαν στη δίαιτα ελέγχου μεσογειακής διατροφής έναντι της δίαιτας ελέγχου του American Heart Association. Μετά από μέση παρακολούθηση 27 μηνών, η μελέτη διακόπηκε πρόωρα, διότι η ομάδα μεσογειακής διατροφής είχε σημαντική μείωση κατά 70% της συνολικής θνησιμότητας λόγω 73% μείωσης της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο και ανάλογες σημαντικές μειώσεις στις μη θανατηφόρες επιπλοκές (de Lorgeril et al. 1999). Το όφελος αυτό προέκυψε μόνο λίγους μήνες μετά την έναρξη, πιθανώς λόγω των αντιθρομβωτικών, αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών και αντιαρρυθμικών μονοπατιών, που σχετίζονται με την αυξημένη πρόσληψη ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, μονοακόρεστων λιπών (MUFA), βιταμινών και φυτικών ινών. Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή, οι Singh et al δοκίμασαν μια "ινδο-μεσογειακή δίαιτα", σε 1.000 Ινδούς ασθενείς υψηλού κινδύνου ή με υπάρχουσα στεφανιαία νόσο (Indo-mediterranean Diet Heart Study). Σε σύγκριση με τη δίαιτα ελέγχου, η δίαιτα παρέμβασης - πλούσια σε δημητριακά ολικής αλέσεως, φρούτα, λαχανικά, καρύδια, αμύγδαλα, μουστάρδα ή σογιέλαιο - μείωσε το ποσοστό μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά περίπου 50% και το ποσοστό αιφνίδιου θανάτου από καρδιακά αίτια κατά περίπου 60% (Singh et al., 2002). Το Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico δημοσίευσε το 1999 μια τυπική μελέτη δευτερογενούς πρόληψης, τη μελέτη GISSIPrevenzione. Η μελέτη σχεδιάστηκε για να ελέγξει τα οφέλη της βιταμίνης E και των n3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε 11.324 ασθενείς που επέζησαν από πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στους ασθενείς χορηγήθηκαν τυχαία τα εξής: συμπληρώματα ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) (1 g ημερησίως), βιταμίνη E (300 mg ημερησίως), και τα δύο ή κανένα (έλεγχος) για 3,5 έτη. Η θεραπεία με ω-3 PUFA, αλλά όχι βιταμίνη E, μείωσε σημαντικά τον συνολικό κίνδυνο θανάτου και στεφανιαίου θανάτου από 6,8% σε 4,8% (-2%) (GISSI -Prevenzione investigators, 1999). Παρομοίως, η μελέτη Jelis έδειξε ότι το εικοσιπεντανοϊκό οξύ ήταν μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για την πρόληψη μείζονων στεφανιαίων επεισοδίων, σε ιαπωνικά υπερχοληστερολαιμικά άτομα (Yokoyama et al., 1999). Αν και η μετα-ανάλυση μελετών παρατήρησης έχει υποστηρίξει την πρόσληψη μεγαλύτερων ποσοτήτων ψαριού σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, μια πρόσφατη εκτεταμένη συστηματική ανασκόπηση της Cochrane έδειξε ότι η αύξηση της πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) έχει μικρή ή καμία επίδραση στην ολική θνησιμότητα ή στους καρδιαγγειακούς θανάτους, μειώνοντας πιθανώς ελαφρώς τον κίνδυνο

εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, καρδιαγγειακών και εγκεφαλικού επεισοδίου. Επιπλέον, μειώνει ελαφρώς τη συνολική χοληστερόλη και πιθανώς τα τριγλυκερίδια, με μικρή ή καθόλου επίδραση στη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (Abdelhamid et al., 2018). Η μείωση του κινδύνου θα σχετιζόταν με τη μειωμένη φλεγμονή και αγγειογένεση, τις ευνοϊκές επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων και τη θρομβογένεση, καθώς και με τις φυσιολογικές αντιαρρυθμικές ιδιότητες των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, όπως έχει ήδη αναλυθεί σε αρκετές έρευνες (Massaro et al., 2008). Ορισμένες τυχαίοποιημένες μελέτες που εξέταζαν την αποτελεσματικότητα διαφόρων αντιοξειδωτικών, βιταμινών και συμπληρωμάτων έχουν αντιθέτως αναφέρει ασήμαντα στοιχεία σχετικά με το ρόλο των μεμονωμένων μεσογειακών θρεπτικών συστατικών στην πρόληψη των καρδιακών παθήσεων και της θνησιμότητας. Αυτό υποδεικνύει μια σύνθετη σχέση μεταξύ διατροφής και καρδιακών παθήσεων, υποδηλώνοντας ότι οι ευεργετικές επιδράσεις της Μεσογειακής διατροφής σχετίζονται με τη συνέργεια μεταξύ των διαφόρων καρδιοπροστατευτικών τροφίμων της και όχι με μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά ή τεχνητά συμπληρώματα διατροφής και πρόσθετα (Brown et al., 2001, Meade et al., 1999).

Μελέτη πρωτογενούς πρόληψης

Η μελέτη PREDIMED ήταν η πρώτη τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τις ευεργετικές επιδράσεις της Μεσογειακής διατροφής στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων και διεξήχθη στην Ισπανία από το 2003 έως το 2011. 7447 συμμετέχοντες (55 έως 80 ετών, 57% γυναίκες) με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, κατανεμήθηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες διατροφής ως εξής 1) Η μεσογειακή διατροφή συμπληρωμένη με έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, 2) Η μεσογειακή διατροφή συμπληρωμένη με ξηρούς καρπούς και 3) μια δίαιτα ελέγχου (συμβουλές για μείωση του λίπους). Η ανάθεση σε μια μη περιορισμένη Μεσογειακή διατροφή συμπληρωμένη είτε με έξτρα παρθένο ελαιόλαδο είτε με ξηρούς καρπούς συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο μείζονος καρδιαγγειακού επεισοδίου για μια περίοδο 5 ετών σε σύγκριση με την ανάθεση σε μια δίαιτα ελέγχου (χαμηλή λιπαρά), με μια σχετική διαφορά 30% και μια απόλυτη διαφορά από 1,7 έως 2,1 ποσοστιαίες μονάδες (Estruch et al., 2013, Estruch et al., 2018). Στη συνέχεια, μια σειρά από επιμέρους μελέτες της PREDIMED σχετικά με άλλες χρόνιες παθήσεις δημοσιεύθηκαν. Η συχνότητα εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου, (Babio et al., 2014) διαβήτη, (Salas-Salvado et al., 2018) υπέρτασης, (Domenech et al., 2014) καρκίνου του μαστού (Toledo et al., 2015) μειώθηκε σημαντικά σε άτομα που τυχαίοποιήθηκαν στη Μεσογειακή διατροφή, ενώ δεν οδήγησε σε χαμηλότερη επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας (Paradaki et al., 2017). Η δίαιτα έχει επίσης δείξει ευεργετικά ευεργητικά αποτελέσματα στη θεραπεία της παχυσαρκίας (Ruiz- Canela et al., 2015) και μειωμένους βιοδείκτες φλεγμονής που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση (Medina- Ramon et al., 2016). Αν και οι μηχανισμοί που εμπλέκονται δεν έχουν πλήρως

κατανοηθεί, η αφθονία αυτού του διατροφικού προτύπου σε αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη μόρια είναι πιθανό να είναι αξιοσημείωτη. Η προστασία που παρατηρήθηκε στη μελέτη PREDIMED συνδέεται με τη βελτίωση διαφόρων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, καθώς και σε σημαντική αντιφλεγμονώδη και ανοσοτροποποιητική δράση, βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα.

Διατροφή και αθηροσκλήρωση

Ιστορικά, η διατροφή θεωρούνταν πάντα ένα κρίσιμο στοιχείο για την καρδιαγγειακή υγεία, καθώς οι σωστές διατροφικές συνήθειες επηρεάζουν θετικά άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (Dipu et al., 2017). Η μεσογειακή διατροφή έχει προστατευτική δράση έναντι της αθηροσκλήρωσης, η οποία θεωρείται κατά κανόνα ασθένεια της σύγχρονης εποχής που σχετίζεται με τον προηγμένο σύγχρονο τρόπο ζωής και διατροφής. Ωστόσο, η αθηροσκλήρωση είναι σίγουρα μια αρχαία νόσος, σύμφωνα με τις ενδείξεις της παλαιοπαθολογίας. Μελέτες αυτοψίας και υπολογιστικές τομογραφικές λήψεις αρχαίων μουμιών έχουν δείξει σαφώς ότι η αθηροσκλήρωση υπάρχει στον άνθρωπο για περισσότερα από 5.000 χρόνια. Η μελέτη Hokus σε τέσσερις αρχαίους πληθυσμούς έδειξε ότι η αθηροσκλήρωση - που αποδεικνύεται από τις αρτηριακές ασβεστοποιήσεις που βρέθηκαν στην ολόσωμη αξονική τομογραφία των μούμιων - ήταν κοινή στους προβιομηχανικούς πολιτισμούς, συμπεριλαμβανομένων των προαγροτικών κυνηγών-συλλεκτών (Allam et al., 2011, Thompson et al., 2013, Thompson et al., 2014). Μια μελέτη συνέκρινε τα πρότυπα και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά της αθηροσκλήρωσης μεταξύ Αιγυπτίων από την αρχαιότητα και τη σύγχρονη εποχή, δείχνοντας ότι η έκταση και η σοβαρότητα της αθηροσκληρωτικής φλεγμονής των αγγείων σχετίζονταν στενά με τη γήρανση τόσο στους σύγχρονους όσο και στους αρχαίους Αιγυπτίους, ανεξαρτήτως φύλου (Allam et al., 2014). Παρ' όλα αυτά, οι αρχαίες ελίτ τάξεις επηρεάζονταν περισσότερο από την αθηροσκλήρωση από ό,τι οι λιγότερο εύπορες, πιθανότατα λόγω της υψηλής πρόσληψης πολύ αθηρογόνων τροφών (λιπαρά κρέατα, όπως η χήνα και το χοιρινό, άφθονη κατανάλωση ζάχαρης και μελιού) στη διατροφή τους, καθώς και για μεγαλύτερη τάση για παχυσαρκία και διαβήτη (Davis et al., 2010). Πιθανό αιτιολογικό μηχανισμό αθηροσκλήρωσης θα μπορούσε να αποτελεί η χρόνια έκθεση των αρχαίων λαών σε μικρόβια και παράσιτα, καθώς αυτοί δεν διέθεταν επαρκή υγιεινή και αντιμικροβιακούς παράγοντες. Επίσης, η εισπνοή οικιακού καπνού που χρησιμοποιούσαν οι αρχαίοι πολιτισμοί για το καθημερινό μαγείρεμα και το άναμμα φωτιάς θα μπορούσε να είναι μια άλλη πιθανή προ-αθηρογόνος φλεγμονώδης αιτία, καθώς και άλλοι άγνωστοι παράγοντες κινδύνου (Thomas et al., 2014) Αυτό σημαίνει

ότι η αλληλεπίδραση μεταξύ γήρανσης, γενετικού υπόβαθρου και περιβαλλοντικών παραγόντων είναι καθοριστικής σημασίας για την αθηρογένεση.

Διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και αθηροσκλήρωση

Η σχέση μεταξύ της διατροφής, του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, της αθηρογένεσης και της αθηροσκλήρωσης αποτελεί αντικείμενο εντατικών μελετών εδώ και περίπου έναν αιώνα και η εξήγηση του ρόλου της πλούσιας σε χοληστερόλη διατροφής στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης θεωρείται συχνά μία από τις σημαντικότερες ανακαλύψεις του 20ού αιώνα (Friedman et al., 1998). Στις αρχές της δεκαετίας του 1900, αρκετοί ερευνητές μελέτησαν διεξοδικά τις παθοφυσιολογικές πτυχές της αθηρωματικής πλάκας. Ρώσοι επιστήμονες ανέπτυξαν ένα ενδιαφέρον πειραματικό ζωικό μοντέλο αθηροσκλήρωσης, χρησιμοποιώντας κουνέλια που τρέφονταν με δίαιτα υψηλή σε χοληστερόλη και λίπος. Συγκεκριμένα, ο Nikolai N. Anichkov (1885-1964) απέδειξε πρώτος ότι μόνο η χοληστερόλη προκαλεί αθηροσκληρωτικές αλλαγές στο εσωτερικό της αρτηρίας του κουνελιού. Τροφοδότησε τα ζώα αυτά με τροφές πλούσιες σε χοληστερόλη και λίπος και παρατήρησε ότι μια τέτοια διατροφή προκάλεσε -σε συνδυασμό με πολύ αυξημένη χοληστερόλη στο αίμα, αρτηριακές αλλοιώσεις που έμοιαζαν πολύ με εκείνες της ανθρώπινης αθηροσκλήρωσης (Anichkov et al., 1933, Anichkov et al., 1967) Ο Anichkov ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τα "χοληστερινοεστεροφαγοκύτταρα", που σήμερα ονομάζονται αφρώδη κύτταρα, προερχόμενα από τα μακροφάγα, και προσδιόρισε τους τύπους κυττάρων που εμπλέκονται στην αθηρωματική βλάβη, δηλαδή τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα. Το 1958 ο William Dock - κάνοντας ανασκόπηση των πρώτων πενήντα ετών της έρευνας για την αθηροσκλήρωση - παρομοίασε την ανακάλυψη του Anichkov με την ανακάλυψη του βακίλου του φυματίου από τον Robert Koch, (Dock et al., 1958) η θεωρία του για τη στεφανιαία αθηροσκλήρωση, που δημοσιεύθηκε στο *Circulation*, εγκαινίασε μια νέα εποχή στην έρευνα για τη νόσο αυτή (Anitschkow et al., 1964) Μετά από πολλά χρόνια επιδημιολογικών και κλινικών μελετών, η σημασία της διατροφής στις καρδιαγγειακές παθήσεις έγινε ευρέως αποδεκτή, επιβεβαιώνοντας ότι η αύξηση της χοληστερόλης στο αίμα ήταν ένας σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο (η υπόθεση δίαιτα-καρδιά) (Ross et al., 1976).

Φλεγμονή και αθηροσκλήρωση: Η σημερινή ερμηνεία μιας αρχαίας υπόθεσης

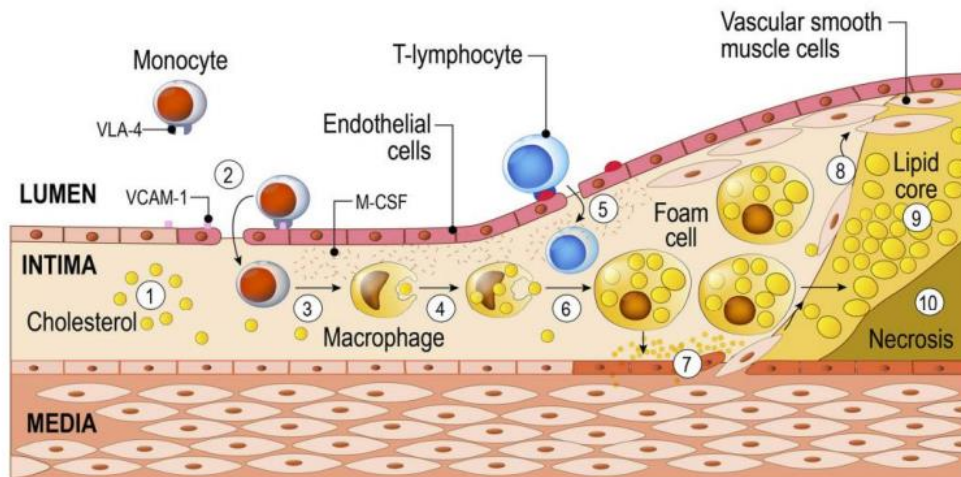
Μέχρι σχετικά πρόσφατα, οι περισσότερες κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες επηρεάζονταν από την κλασική υπόθεση δίαιτα-καρδιά. Ωστόσο, σήμερα γνωρίζουμε ότι η προαναφερθείσα θεωρία είναι πολύ απλοϊκή. Η παραδοσιακή ερμηνεία της αθηροσκλήρωσης ως παθολογικής αποθήκευσης λιπιδίων απέτυχε μπροστά στις μεγάλες και αυξανόμενες ενδείξεις ότι η φλεγμονή και το ανοσοποιητικό σύστημα έπαιζαν

βασικό ρόλο σε όλες τις φάσεις της νόσου, από την έναρξή της μέχρι τα θρομβωτικά συμβάντα στο τελικό στάδιο (Libby et al., 2002, Libby 2002). Η χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία που επηρεάζει το ενδοθήλιο και προκαλεί τις επιπλοκές της νόσου μπορεί να ξεκινήσει από αθηρογενετικούς εκλυτικούς παράγοντες, όπως η τροποποιημένη ή οξειδωμένη LDL, τα προϊόντα τελικής γλυκόζης (στον διαβήτη), οι ελεύθερες ρίζες, οι μολυσματικοί παράγοντες ή άλλοι παράγοντες. Αυτοί οι παράγοντες πυροδοτούν την αθηρογένεση, προωθώντας την έκφραση μορίων προσκόλλησης, ιδίως του μορίου προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων 1 (VCAM-1) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα που επιτρέπουν την προσκόλληση των μονοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο. Στη συνέχεια, άλλα μόρια σήματος, όπως η χημειοπροσληπτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων-1, (MCP-1,) διάφορες κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα διέγερσης αποικιών μακροφάγων (M-CSF), της ιντερφερόνης γ , του συνδέτη CD40 (CD154), του παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF- α) της ιντερλευκίνης 1 (IL-1) και της IL-6, επιτρέπουν τη διαπίδυση στο έσω χιτώνα των T λεμφοκυττάρων και των μονοκυττάρων. Τα τελευταία ωριμάζουν σε μακροφάγα και - ενσωματώνοντας τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες - μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα πλούσια σε λιπίδια, που είναι χαρακτηριστικά των λιπαρών ραβδώσεων, του ευρύτερου σταδίου της αθηροσκλήρωσης (Libby et al., 2002) Τα ίδια μόρια σήματος εμπλέκονται επίσης στην εξέλιξη της πλάκας και στην ενδεχόμενη ρήξη της. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως οι μεταλλοπρωτεϊνάσες και οι ζελατινάσες που αποδομούν τη μήτρα, μπορούν να αποδυναμώσουν το ινώδες κάλυμμα της αθηρωματικής πλάκας, διευκολύνοντας τη ρήξη της και την επακόλουθη θρόμβωση, υπεύθυνη για τις οξείες επιπλοκές της αθηροσκλήρωσης (Libby 2002, Libby 2008). Τα μόνιμα μακροφάγα πολλαπλασιάζονται, απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες, διατηρώντας και αυξάνοντας την τοπική φλεγμονή, προδιαθέτοντας έτσι τη φλεγμονή της πλάκας (Εικόνα 1, στάδιο 4). Σήμερα, οι έρευνες έχουν αποδείξει ότι η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με αντιαθηρογενετικά αποτελέσματα όπως: μειωμένη αρτηριακή πίεση και λιπιδαιμικά επίπεδα 35 μειωμένο οξειδωτικό στρες, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αγγειακή φλεγμονή.³⁹ Η αλήθεια είναι ότι πρέπει να θυμόμαστε ότι ο Rudolf Virchow (1821-1902), το 1856, απέδωσε για πρώτη φορά στη φλεγμονή πρωταρχικό ρόλο στην αθηροσκληρωτική νόσο ("endoarteritis chronica deformans"), θεωρώντας την ως εναρκτήριο παράγοντα της αθηρογένεσης (Virchow et al., 1858). Τον εικοστό αιώνα - μεταξύ των δεκαετιών του '60 και του '70 - οι κυτταρολογικές μελέτες για την αθηρογένεση επικεντρώθηκαν στη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων στις αθηρωματικές πλάκες, (Ross & Glomset 1976) ενώ τα τελευταία χρόνια αρκετές κομψές πειραματικές εργασίες προσπάθησαν να αποσαφηνίσουν τους μοριακούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεια αυτής της νόσου. Γύρω στη δεκαετία του '90, η Polly Matzinger ξεπέρασε την αντίληψη ότι ο πρωταρχικός στόχος του ανοσοποιητικού συστήματος ήταν η διάκριση μεταξύ εαυτού και μη εαυτού, προτείνοντας ότι ο

πρωταρχικός του ρόλος ήταν να ανιχνεύει σήματα κινδύνου, που απελευθερώνονται από κατεστραμμένους ιστούς ή κύτταρα, και όχι μόνο από παθογόνους οργανισμούς (Matzinger et al., 1994). Σήμερα γνωρίζουμε ότι η έμφυτη και η προσαρμοστική ανοσία συμμετέχουν στην αθηροθρόμβωση, ως οδοί που συνδέουν τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου με την αλλοιωμένη αρτηριακή λειτουργία (Libby et al., 2013). Τα σήματα κινδύνου αναγνωρίζονται από υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (PRRs) που μπορούν να αναγνωρίσουν δύο διαφορετικά μοριακά πρότυπα: μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με παθογόνα (PAMPs) και μοριακά πρότυπα που σχετίζονται με βλάβες/κίνδυνο (DAMPs). Μεταξύ αυτών των ομάδων PRRs, ιδίως οι NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain-containing protein 3) αναγνωρίζει διάφορα DAMPs για να σχηματίσει ένα μοριακό σύμπλοκο NLRP3 φλεγμονόσωμα στο κυτταρόπλασμα και προκαλεί φλεγμονώδεις απαντήσεις. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι η ενεργοποίηση του NLRP3 φλεγμονόσωμα συμμετέχει στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης (Liu et al., 2018). Διάφορα σήματα κινδύνου, όπως οι κρύσταλλοι χοληστερόλης, οι κρύσταλλοι ασβεστίου και η οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, ενεργοποιούν το NLRP3 inflammasome για να ξεκινήσουν φλεγμονώδεις αποκρίσεις που οδηγούν στον εξαρτώμενο από την κασπάση-1 προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, ο οποίος αποκαλείται πυρόπτωση (Liu et al., 2018). Οι τρέχουσες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη θεραπευτική δυνατότητα του αναστολέα του NLRP 3 φλεγμονοσώματος (όπως η αργλαβίνη) σε ποντίκια που τρέφονται με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δυτικού τύπου, παρατηρώντας σημαντική μείωση των αθηρωματικών αλλοιώσεων. Τα αποτελέσματα αυτά, εκτός του ότι ανοίγουν νέα ενδιαφέροντα θεραπευτικά σενάρια, υποστηρίζουν μια σημαντική σχέση μεταξύ διατροφής και φλεγμονής (Abderrazak et al., 2015, Libby et al., 2019).

Τα μη μεταδοτικά νοσήματα, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο καρκίνος, οι χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις, ο διαβήτης, η παχυσαρκία και η γνωστική εξασθένηση, συγκαταλέγονται μεταξύ των κύριων αιτιών θανάτου και αναπηρίας σε όλο τον κόσμο, πλήττοντας πληθυσμούς σε ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες (Global Action Plan for Prevention and Control of Noncommunicable Diseases, 2013). Παρόλο που υπάρχουν καθιερωμένοι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που συμβάλλουν στον κίνδυνο εμφάνισης των μη μεταδοτικών νοσημάτων, οι τροποποιήσιμοι παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής παίζουν μεγάλο ρόλο σε ατομικό επίπεδο (Tamimi et al., 2016, Yu et al., 2016, Kolb et al., 2017). Οι διατροφικές επιλογές, για παράδειγμα, συμβάλλουν στον κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, υπέρβαρου/παχυσαρκίας και φλεγμονής, οι οποίες με τη σειρά τους αυξάνουν τον κίνδυνο για ασθένειες που σχετίζονται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων, του διαβήτη και του καρκίνου (Koene et al., 2016). Πράγματι, η σημαντική αύξηση των χρόνιων μη επιδημιολογικών νοσημάτων συνδέεται αιτιωδώς με τα παγκόσμια διατροφικά πρό-

Pathogenesis of atherosclerosis



Εικόνα 1. Παθογένεση της αθηροσκλήρωσης.

τυπα που γίνονται όλο και πιο δυτικοποιημένα (Cordain et al., 2005) τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα λιπαρών και επεξεργασμένων κρεάτων, κορεσμένων λιπών, εξευγενισμένων δημητριακών, αλατιού και σακχάρων, αλλά στερούνται φρέσκων φρούτων και λαχανικών. Αναγνωρίζοντας τη σημασία της διατροφής ως καθοριστικού παράγοντα του κινδύνου εμφάνισης ασθενειών, το Παγκόσμιο Σχέδιο Δράσης για την Πρόληψη και τον Έλεγχο των Μη Μεταδιτικών Νοσημάτων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) περιλαμβάνει στρατηγικές για την αντιμετώπιση των ανθυγιεινών προτύπων διατροφής μεταξύ των πρωτοβουλιών του που αποσκοπούν στη μείωση των συμπεριφορικών παραγόντων κινδύνου. Οι διατροφικές αλλαγές που συνιστά ο ΠΟΥ περιλαμβάνουν την εξισορρόπηση της ενεργειακής

πρόσληψης, τον περιορισμό των κορεσμένων και trans λιπαρών και τη στροφή προς την κατανάλωση ακόρεστων λιπαρών, την αύξηση της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών και τον περιορισμό της πρόσληψης ζάχαρης και αλατιού. Πολλοί από αυτούς τους διατροφικούς στόχους απαντώνται φυσικά σε περιφερειακές δίαιτες, όπως η μεσογειακή διαίτα (Bach-Faig et al., 2011), ή περιλαμβάνονται ως μέρος τεκμηριωμένων διαιτών που έχουν σχεδιαστεί για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ασθενειών, όπως οι δίαιτες Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) (Appel et al., 1997, Marcason 2015) ή Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) (Marcason 2015). Γ

Συστατικά μιας υγιεινής διατροφής και τα οφέλη τους

Υγιεινή διατροφή είναι αυτή στην οποία τα μακροθρεπτικά συστατικά καταναλώνονται σε κατάλληλες αναλογίες για την υποστήριξη των ενεργειακών και φυσιολογικών αναγκών χωρίς υπερβολική πρόσληψη, ενώ παράλληλα παρέχουν επαρκή μικροθρεπτικά συστατικά και ενυδάτωση για την κάλυψη των φυσιολογικών αναγκών του οργανισμού (Stark, 2013). Τα μακροθρεπτικά συστατικά (δηλαδή οι υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες και τα λίπη) παρέχουν την ενέργεια που είναι απαραίτητη για τις κυτταρικές διεργασίες που απαιτούνται για την καθημερινή λειτουργία (Stipanuk et al., 2013). Τα μικροθρεπτικά συστατικά (δηλ. βιταμίνες και ανόργανα άλατα) απαιτούνται σε σχετικά μικρές ποσότητες για τη φυσιολογική αύξηση, ανάπτυξη, μεταβολισμό και φυσιολογική (Stipanuk et al., 2013). Οι υδατάνθρακες είναι η κύρια πηγή ενέργειας στη διατροφή και βρίσκονται σε μεγαλύτερη αφθονία στα δημητριακά, τα φρούτα, τα όσπρια και τα λαχανικά (Slavin, 2013). Όσον αφορά την άντληση οφέλους για την υγεία, τα δημητριακά ολικής αλέσεως προτιμώνται έναντι των επεξεργασμένων δημητριακών, καθώς τα τελευταία έχουν απογυμνωθεί από το φύτρο και το πίτουρο κατά τη διαδικασία της άλεσης, με αποτέλεσμα να περιέχουν μικρότερες ποσότητες φυτικών ινών και μικροθρεπτικών συστατικών (Benisi-Kohansal, et al., 2016). Μετα-αναλύσεις προοπτικών μελετών κοόρτης έχουν συνδέσει την αυξημένη πρόσληψη δημητριακών ολικής άλεσης με μειωμένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιαγγειακής νόσου και καρκίνου, καθώς και με μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία, καρδιαγγειακή νόσο, καρκίνο, αναπνευστική νόσο, διαβήτη και λοιμώδεις νόσους (Benisi-Kohansal, et al., 2016, Aune et al., 2016, Zong et al., 2016). Τα φρέσκα φρούτα και λαχανικά παρέχουν ενέργεια καθώς και φυτικές ίνες, οι οποίες προάγουν το αίσθημα κορεσμού και έχουν θετικές επιδράσεις στη γαστρεντερική λειτουργία, στα επίπεδα χοληστερόλης και στον γλυκαιμικό έλεγχο (McRorie et al., 2017). Επιπλέον, τα φρέσκα φρούτα και λαχανικά αποτελούν βασικές πηγές φυτοχημικών ουσιών (π.χ. πολυφαινόλες, φυτοστερόλες, καροτενοειδή), οι οποίες είναι βιοδραστικές ενώσεις που πιστεύεται ότι προσδίδουν πολλά

από τα οφέλη για την υγεία που συνδέονται με την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (Probst et al., 2017). Οι μηχανιστικές επιδράσεις αυτών των διαφόρων φυτοχημικών είναι ασαφείς, αλλά περιλαμβάνουν τις αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες, καθώς και το ρόλο τους στη ρύθμιση των πυρηνικών μεταγραφικών παραγόντων, του μεταβολισμού των λιπών και των φλεγμονωδών μεσολαβητών. Για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι τα φλαβονοειδή αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης και μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτά τα φυτοχημικά παρέχουν κάποια οφέλη στην παχυσαρκία και τον διαβήτη (Fraga et al., 2019). Επιπλέον, οι πολυφαινόλες αλληλεπιδρούν με το γαστρεντερικό μικροβίωμα με αμφίδρομο τρόπο ενισχύοντας τα βακτήρια του εντέρου ενώ μεταβολίζονται από αυτά τα βακτήρια για να σχηματίσουν περισσότερες βιοδραστικές ενώσεις (Fraga et al., 2019). Η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τον κίνδυνο εμφάνισης μη μεταδοτικών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης (Li et al., 2016), της καρδιαγγειακής νόσου (Gan et al., 2015, Zhan et al., 2017) της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (Kaluzka et al., 2017) του καρκίνου του πνεύμονα (Wang et al., 2015) και το μεταβολικό σύνδρομο (Tian et al., 2018). Οι διατροφικές πρωτεΐνες παρέχουν μια πηγή ενέργειας καθώς και αμινοξέα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που το ανθρώπινο σώμα χρειάζεται αλλά δεν μπορεί να παράγει μόνο του (δηλ. τα απαραίτητα αμινοξέα). Οι διαιτητικές πρωτεΐνες προέρχονται τόσο από ζωικές (κρέας, γαλακτοκομικά, ψάρια και αυγά) όσο και από φυτικές πηγές (όσπρια, προϊόντα σόγιας, δημητριακά, ξηροί καρποί και σπόροι), με τις πρώτες να θεωρούνται πλουσιότερη πηγή λόγω της σειράς αμινοξέων, της υψηλής πεπτικότητας και της μεγαλύτερης βιοδιαθεσιμότητας (Lonnie et al., 2018). Ωστόσο, οι ζωικές πηγές πρωτεΐνης περιέχουν κορεσμένα λιπαρά οξέα, τα οποία έχουν συνδεθεί με καρδιαγγειακά νοσήματα, δυσλιπιδαιμία και ορισμένες μορφές καρκίνου. Παρόλο που οι μηχανισμοί είναι ασαφείς, το κόκκινο κρέας, και ιδίως το επεξεργασμένο κρέας, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου (Demeyer et al., 2016). Οι πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης αυξάνουν επίσης το διατροφικό όξινο φορτίο, ανατρέποντας την οξεοβασική ισορροπία του οργανισμού προς την οξέωση (Della Guardia et al., 2016, Della Guardia 2010). Το αυξημένο μεταβολικό όξινο φορτίο έχει συνδεθεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη, τη διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης και την ανάπτυξη λίθων ασβεστίου στα ούρα (Della Guardia et al., 2016, Della Guardia 2010). Η επαρκής διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών είναι σημαντική για τη διατήρηση της άλιπης σωματικής μάζας καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Στους ηλικιωμένους ενήλικες, η πρωτεΐνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της σχετιζόμενης με την ηλικία απώλειας σκελετικής μυϊκής μάζας (Kim et al., 2016), στη διατήρηση της οστικής μάζας και στη μείωση του κινδύνου κατάγματος (Curneen et al., 2018). Για τα ηλικιωμένα άτομα που δεν λαμβάνουν επαρκή πρωτεΐνη από τη διατροφή τους, η συμπληρωματική χορήγηση αμινοξέων μπορεί να βελτιώσει τη δύναμη και τη λειτουργική κατάσταση (Cheng et al., 2018). Τα λίπη (ή λιπίδια) είναι τα κύρια δομικά συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών και αποτελούν επίσης πηγές

κυτταρικής ενέργειας (Brenna et al., 2013). Τα διαιτητικά λίπη χωρίζονται σε 4 κατηγορίες: μονοακόρεστα λίπη, πολυακόρεστα λίπη, κορεσμένα λίπη και τρανς λίπη. Η περιεκτικότητα των τροφίμων σε λιπαρά είναι γενικά ένα μείγμα αυτών των διαφορετικών τύπων (Brenna et al., 2013). Τα ακόρεστα λίπη βρίσκονται σε μια ποικιλία τροφίμων, συμπεριλαμβανομένων των ψαριών, πολλών φυτικών ελαίων, ξηρών καρπών και σπόρων, ενώ τα ζωικά προϊόντα (και ορισμένα φυτικά έλαια) συνεισφέρουν μεγαλύτερο ποσοστό κορεσμένων λιπών (Brenna et al., 2013, de Souza et al., 2015). Τα τρανς λιπαρά που βρίσκονται στα τρόφιμα είναι κυρίως αποτέλεσμα της επεξεργασίας φυτικών ελαίων, αλλά υπάρχουν επίσης σε μικρές ποσότητες σε ζωικά προϊόντα (π.χ. τρανς λιπαρά μηρυκαστικών από αγελάδες, πρόβατα και κατσίκες) (Brenna et al., 2013, de Souza et al., 2015). Μεταξύ των τύπων διαιτητικών λιπών, τα ακόρεστα λίπη σχετίζονται με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και κίνδυνο θνησιμότητας, ενώ τα τρανς λίπη και, σε μικρότερο βαθμό, τα κορεσμένα λίπη σχετίζονται με αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου κινδύνου θνησιμότητας (de Souza et al., 2015, Ricci et al., 2018). Δύο οικογένειες πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, τα ωμέγα-3 και ωμέγα-6, περιγράφονται ως απαραίτητα λιπαρά οξέα, επειδή απαιτούνται για τη φυσιολογική ανάπτυξη και αναπαραγωγή, αλλά δεν παράγονται από τον οργανισμό και, επομένως, πρέπει να λαμβάνονται από διαιτητικές πηγές (Stark, 2013). Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, ιδίως το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το εικοσιδιεξαενοϊκό οξύ (DHA), έχουν μελετηθεί ευρέως για τα πιθανά οφέλη τους στην υγεία, με στοιχεία που υποδηλώνουν θετικές επιδράσεις, όπως η καρδιοπροστασία, η μείωση της φλεγμονής, η διατήρηση της μυϊκής μάζας και η βελτίωση της συστηματικής αντίστασης στην ινσουλίνη (Calderholm et al. 2013, Manuelli et al., 2017, Buoiite et al, 2018). Τα θαλασσινά, ιδίως τα λιπαρά ψάρια, παρέχουν EPA και DHA και τα συμπληρώματα είναι ευρέως διαθέσιμα για όσους δεν καλύπτουν τις συνιστώμενες προσλήψεις μόνο με τη διατροφή (Calder 2017, Calder 2018). Οι ξηροί καρποί και ορισμένοι σπόροι και φυτικά έλαια παρέχουν λινολενικό οξύ, το σημαντικότερο φυτικό ωμέγα-3 λιπαρό οξύ (Baker et al., 2016). Αν και απαιτούνται σε ίχνη σε σύγκριση με τα μακροθρεπτικά συστατικά, τα μικροθρεπτικά συστατικά είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική ανάπτυξη, το μεταβολισμό, τη φυσιολογική λειτουργία και την κυτταρική ακεραιότητα (Stipanuk et al. 2013). Η στροφή από τα πλήρη τρόφιμα στα επεξεργασμένα, εξευγενισμένα τρόφιμα έχει μειώσει την ποιότητα των μικροθρεπτικών συστατικών της σύγχρονης δυτικής διατροφής (Ames, 2006). Η ανεπάρκεια βιταμινών και ανόργανων συστατικών έχει ενοχοποιηθεί για την κυτταρική γήρανση και τις καθυστερημένες ασθένειες, καθώς η έλλειψη οδηγεί σε χρόνιες μεταβολικές διαταραχές. Σύμφωνα με αυτές τις παρατηρήσεις, η επαρκής διαιτητική πρόσληψη ή η συμπλήρωση με μικροθρεπτικά συστατικά που έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες (π.χ. βιταμίνες A, C και E, χαλκός, ψευδάργυρος και σελήνιο) έχει προταθεί ως μέσο για τη μείωση του κινδύνου και της εξέλιξης των ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία (Hohn et al., 2017). Το νερό είναι το κύριο συστατικό του σώματος, αποτελώντας την πλειονότητα

της άλιπης σωματικής μάζας και του συνολικού σωματικού βάρους (Stipanuk, 2013). Το νερό δεν παρέχει μόνο ενυδάτωση αλλά μεταφέρει επίσης μικροθρεπτικά συστατικά, συμπεριλαμβανομένων των ιχνοστοιχείων και των ηλεκτρολυτών (Popkin et al., 2010, WHO, 2005). Το πόσιμο νερό μπορεί να παρέχει έως και το 20% της ημερήσιας συνιστώμενης πρόσληψης ασβεστίου και μαγνησίου (WHO, 2005). Η κατανόησή μας για τις απαιτήσεις σε νερό και την επίδραση του νερού στην υγεία και τις ασθένειες είναι περιορισμένη, αν και η παγκόσμια αύξηση της πρόσληψης ποτών με υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες έχει επαναφέρει την προσοχή στη σημασία του νερού για τη διατήρηση της, (Stipanuk & Caudill, 2013), (Koene et al., 2005) υγείας και την πρόληψη των ασθενειών (Popkin et al., 2010).

Κοινά διατροφικά πρότυπα που προάγουν την υγεία

Με βάση την κατανόηση των διατροφικών απαιτήσεων και των πιθανών επιπτώσεων τους στην υγεία, όπως περιγράφεται παραπάνω, τα υγιεινά διατροφικά πρότυπα μπορούν γενικά να περιγραφούν ως εκείνα που είναι πλούσια σε τρόφιμα που προάγουν την υγεία, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών τροφίμων, των φρέσκων φρούτων και λαχανικών, των αντιοξειδωτικών, της σόγιας, των ξηρών καρπών και των πηγών ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, και χαμηλά σε κορεσμένα και τρανς λιπαρά, πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης και πρόσθετα/ραφινάρισματά σάκχαρα (Pistollato et al., 2018). Μοτίβα όπως αυτά εμφανίζονται φυσιολογικά σε ορισμένες περιοχές του κόσμου και έχουν τις ρίζες τους στην τοπική/περιφερειακή παράδοση και τις πηγές τροφίμων, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της παραδοσιακής Μεσογειακής και ασιατικής διατροφής. Έχουν επίσης αναπτυχθεί υγιεινά διατροφικά πρότυπα που βασίζονται σε μελέτες της πρόσληψης θρεπτικών συστατικών και των επακόλουθων μέτρων ή αποτελεσμάτων υγείας (π.χ. οι δίαιτες DASH (Appel et al., 1997) και MIND (Marcason, 2015), τα οποία μοιράζονται ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά (Εικόνα 2).

Μεσογειακή διατροφή

Η μεσογειακή διατροφή βασίζεται σε στοιχεία των παραδοσιακών διατροφικών προτύπων των ευρωμεσογειακών χωρών και περιλαμβάνει όχι μόνο τα είδη των τροφίμων που καταναλώνονται και τη σχετική συμβολή τους στην ημερήσια πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, αλλά και μια προσέγγιση της διατροφής που λαμβάνει υπόψη της τον τρόπο με τον οποίο τα τρόφιμα προέρχονται (π.χ. βιωσιμότητα και φιλικότητα προς το περιβάλλον), μαγειρεύονται και καταναλώνονται, καθώς και ζητήματα που αφορούν τον τρόπο ζωής, όπως η τακτική σωματική δραστηριότητα, η επαρκής ανάπαυση και η συμμετοχή σε κοινότητες κατά την προετοιμασία και την κοινή κατανάλωση γευμάτων (Bach-Faig et al. 2011). Μέσα στο βασικό πλαίσιο της μεσογειακής διατροφής, οι διαφοροποιήσεις που βασίζονται στη γεωγραφία και το



Εικόνα 2. Η πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής.

πολιτισμό αντικατοπτρίζονται στην έμφαση που δίνεται στη συμπερίληψη παραδοσιακών και τοπικών προϊόντων διατροφής. Η πρωταρχική βάση των καθημερινών γευμάτων στη μεσογειακή διατροφή είναι τα δημητριακά όπως το ψωμί ολικής άλεσης, τα ζυμαρικά, το κουσκούς και άλλα μη επεξεργασμένα δημητριακά που είναι πλούσια σε φυτικές ίνες και μια ποικιλία φρούτων και λαχανικών διαφορετικών χρωμάτων και υφών που είναι πλούσια σε μικροθρεπτικά συστατικά, φυτικές ίνες και φυτοχημικά (Πίνακας 1) [(Bach-Faig et al. 2011, Marcason, 2015, Campbell 2017, Morris et al., 2015, Adamson et al., 2015, Asian Heritage diet, 2019). Τα γαλακτοκομικά προϊόντα, κατά προτίμηση γιαούρτι χαμηλών λιπαρών, τυρί ή άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα που έχουν υποστεί ζύμωση, συνιστώνται καθημερινά με μέτρο ως πηγή ασβεστίου, το οποίο είναι απαραίτητο για την υγεία των οστών και της καρδιάς. Το ελαιόλαδο χρησιμεύει ως κύρια πηγή διαιτητικών λιπιδίων και συμπληρώνεται με ελιές, ξηρούς καρπούς και σπόρους. Το νερό (1,5-2,0 L/ημέρα ή ~8 ποτήρια) συνιστάται ως η κύρια πηγή ενυδάτωσης, ενώ το κρασί και άλλα αλκοολούχα ποτά που έχουν υποστεί ζύμωση επιτρέπονται γενικά με μέτρο και πρέπει να καταναλώνονται με τα γεύματα. Τα ψάρια, το λευκό κρέας και τα αυγά είναι οι κύριες πηγές πρωτεΐνης- το κόκκινο κρέας

και τα επεξεργασμένα κρέατα καταναλώνονται λιγότερο συχνά και σε μικρότερες μερίδες. Τα όσπρια αποτελούν επίσης μια προτιμώμενη πηγή φυτικών πρωτεϊνών (Bach-Faig et al. 2011).

Διατροφικές Προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της Υπέρτασης (DASH)

Η διαίτα DASH πήρε το όνομά της από τη μελέτη Dietary Approaches to Stop Hypertension, η οποία αξιολόγησε την επίδραση των διατροφικών προτύπων στην αρτηριακή πίεση (Appel et al., 1997). Οι ασθενείς που κατανάλωναν μια διαίτα πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλών λιπαρών και η οποία περιλάμβανε μειωμένη ποσότητα κορεσμένων και ολικών λιπαρών και χοληστερόλης παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τους ασθενείς που κατανάλωναν μια διαίτα ελέγχου που ήταν παρόμοια σε σύνθεση με μια τυπική αμερικανική διαίτα (διαφορά στην SBP/DBP, $-5.5/-3,0$ mmHg- $p < 0,001$) ή μια διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά με μειωμένη ποσότητα σνακ και γλυκών ($-2,7/-1,9$ mmHg- $p \leq 0,002$). Και οι 3 δίαιτες είχαν περιεκτικότητα σε νάτριο 3 g ημερησίως. Μια επόμενη μελέτη (DASH-Sodium) που διερεύνησε τη διαίτα DASH ή μια διαίτα ελέγχου σε συνδυασμό με διαφορετικά επίπεδα πρόσληψης νατρίου (υψηλή, ενδιάμεση και χαμηλή) διαπίστωσε ότι η διαίτα DASH μείωσε σημαντικά τη ΣΑΠ. Οι επακόλουθες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, στο σύνολό τους, υποστηρίζουν τα αποτελέσματα των μελετών DASH και DASH-Sodium όσον αφορά τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Επιπλέον, οι μελέτες αυτές επέκτειναν τις θετικές επιπτώσεις της διαίτας DASH ώστε να συμπεριλάβουν βελτιώσεις σε άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή συννοσηρότητες (π.χ. χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας [LDL-C], ολική χοληστερόλη, υπέρβαρο/παχυσαρκία και ευαισθησία στην ινσουλίνη) (Siervo et al., 2015, Soltani et al., 2016, Shirani et al., 2013, Chiavaroli et al., 2019) και μείωση σε δυσμενείς εκβάσεις όπως η ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου, στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας, μεταβολικού συνδρόμου και διαβήτη (συμπεριλαμβανομένης της βελτίωσης των εκβάσεων της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με διαβήτη κύησης) (Salehi-Abargouei et al., Chiavaroli et al., 2019) 2013,68-72]. Μετα-αναλύσεις μελετών που χρησιμοποίησαν τη διαίτα DASH έδειξαν ότι η LDL-C μειώνεται σημαντικά κατά $-0,1$ mmol/L ($p = 0,03$) (Siervo et al., 2015, Chiavaroli et al., 2019) η ολική χοληστερόλη κατά $-0,2$ mmol/L ($p < 0,001$) [65,68], το σωματικό βάρος κατά $-1,42$ kg ($p < 0,001$) , (Soltani et al., 2016, Chiavaroli et al., 2019) και η ινσουλίνη νηστείας κατά $-0,15$ μ U/mL ($p < 0,001$) [65-68]. Με τη διαίτα DASH, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου μειώνεται κατά 20%, εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 19% και καρδιακής ανεπάρκειας κατά 29% ($p < 0,001$ για το καθένα) (Salehi-Abargouei et al., Chiavaroli et al., 2019). Ο συνολικός κίνδυνος διαβήτη μειώνεται κατά 18% και τα παιδιά και οι έφηβοι με υψηλότερη βαθμολογία DASH (δηλαδή εκείνοι των οποίων η διά-

Διατροφική Στοιχείο	Συνιστώμενες μερίδες				
	Μεσογειακή [17]	DASH [49]	MIND [9,50]	Υγιεινή σκανδιναβική [51]	Παραδοσιακό Ασιάτης [52]
Φρούτα	1-2/γεύμα	4-5 σερβίρισμα s/day	Μούρα: ≥ 2 μερίδες/εβδομάδα	Φρούτα, μούρα, λαχανικά και πατάτες: ≥ 500 g/ημέρα	Καθημερινά
Λαχανικά	≥ 2 μερίδες/γεύμα	4-5 μερίδες/ημέρα	Πράσινα φυλλώδη: ≥ 6 μερίδες/εβδομάδα Άλλα: ≥ 1 μερίδα/ημέρα		Καθημερινά
Δημητριακά ολικής αλέσεως	1-2 μερίδες/γεύμα	7-8 μερίδες/ημέρα	≥ 3 μερίδες/ημέρα	Ψωμί: 4-6 φέτες/ημέρα Δημητριακά: 1,5 μερίδα/ημέρα Ζυμαρικά: 3 μερίδες/εβδομάδα πλούσια σε β-γλυκάνη τρόφιμα: 3 g/d	Καθημερινά
Γαλακτοκομικά	Χαμηλά λιπαρά: 2 μερίδες/ημέρα	Χαμηλών ή μη λιπαρών: 2-3 μερίδες/day	Τυρί: < 1 μερίδα/εβδομάδα Βούτυρο: < 1 κουταλιά της σούπας/ημέρα	Γάλα με χαμηλά λιπαρά: ≤ 5 dL/ημέρα Τυρί για το μαγείρεμα	Γιαούρι: καθημερινά έως εβδομαδιαία
Ξηροί καρποί, σπόροι και όσπρια	Ελιές/καρποί/σπόροι: 1-2 μερίδες/ημέρα Όσπρια: ≥ 2 μερίδες/εβδομάδα	4-5 σερβίρισμα s/εβδομάδα	Ξηροί καρποί: ≥ 5 μερίδες/εβδομάδα Φασόλια: > 3 μερίδες/εβδομάδα	Ξηροί καρποί (κυρίως αμύγδαλα): 15 g/ημέρα	Καθημερινά
Μοσχάρι, χοιρινό, λαμπόν, αρνί, μοσχάρι, πουλερικά	Κόκκινο κρέας: < 2 μερίδες/εβδομάδα Επιξεργασμένο κρέας: ≤ 1 μερίδα/εβδομάδα Λευκό κρέας: 2 μερίδες/εβδομάδα	Απαξη πρωτεΐνης: ≤ 2 μερίδες/ημέρα	Κόκκινο κρέας: < 4 μερίδες/εβδομάδα Πουλερικά: ≥ 2 μερίδες/εβδομάδα	Κρέας: ≤ 500 g/εβδομάδα Πουλερικά: ≤ 300 g/εβδομάδα	Κόκκινο κρέας: σπάνια Πουλερικά: καθημερινά έως εβδομαδιαία

Ψάρια/θαλασσινά	≥ 2 μερίδες/εβδομάδα	≥ 1 μερίδα/εβδομάδα	3-5 μερίδες/εβδομάδα	2 μερίδες/week	
Λίπη, έλαια και ντρέσινγκ σαλάτας	Ελαιόλαδο: 1-2 μερίδες/γυμνάσια	2-3 σερβίσιμα s /ημέρα	Ελαιόλαδο ως κύριο έλαιο	5 g/φέτα ψωμιού 0,5 dL/ημέρα ως επίδεσμος	Υγιεινά μαγειρικά έλαια: καθημερινά έως εβδομαδιαία
Γλυκά	≤ 2 μερίδες/εβδομάδα	≤ 5 μερίδες /εβδομάδα	Αρτοσκευάσματα και γλυκά: < 5 μερίδες/εβδομάδα	Τα Σαββατοκύριακα	Σπάνια
Άλλα	Αυγά: 2-4 μερίδες/εβδομάδα Πατάτες: ≤ 3 μερίδες/εβδομάδα	Νάτριο < 2,300 mg/ημέρα	Τηγανητά ή fast food: < 1 μερίδα/εβδομάδα	Αυγά: Μείνετε εντός της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης χοληστερόλης Φρούτα/λαχανικά χυμός: 4 dL/εβδομάδα	Αυγά: καθημερινά έως εβδομαδιαία

Πίνακας 1. Συστατικά Μεσογειακής διατροφής

τροφή περιλάμβανε τις υψηλότερες προσλήψεις φρούτων, λαχανικών, ξηρών καρπών, οσπρίων, γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών και δημητριακών ολικής αλέσεως είχαν 64% χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου από εκείνους με τη χαμηλότερη βαθμολογία DASH ($p = 0,023$) (Salehi-Abargouei et al., Chiavaroli et al., 2019). Επιπλέον, τα ποσοστά καισαρικής τομής μειώθηκαν κατά 47%, η επίπτωση της μακροσωμίας (βάρος γέννησης > 4000 g) μειώθηκε από 39% σε 4% ($p = 0,002$) και σημαντικά λιγότερες γυναίκες παρουσίασαν διαβήτη κύησης που απαιτούσε ινσουλινοθεραπεία στη δίαιτα DASH (23%) σε σύγκριση με τη δίαιτα ελέγχου (73%- $p < 0,0001$) (Salehi-Abargouei et al., Chiavaroli et al., 2019). Το διατροφικό πρότυπο που προκύπτει από τη μελέτη DASH δίνει έμφαση στην κατανάλωση μιας σειράς λαχανικών (συμπεριλαμβανομένων πολύχρωμων ποικιλιών, οσπρίων και αμυλούχων λαχανικών), φρούτων, γαλακτοκομικών προϊόντων χωρίς λιπαρά ή με χαμηλά λιπαρά, δημητριακών ολικής αλέσεως και διαφόρων πηγών πρωτεΐνης (π.χ. θαλασσινά, άπαχο κρέας, αυγά, όσπρια, ξηροί καρποί, σπόροι και σόγια) (Πίνακας 1). Προτείνεται περιορισμένη κατανάλωση προστιθέμενων σακχάρων (< 10% των θερμίδων ανά ημέρα), κορεσμένων λιπών (< 10% των θερμίδων ανά ημέρα), νατρίου (< 2300 mg/ημέρα) και αλκοόλ (≤ 1 ποτό ανά ημέρα για τις γυναίκες και ≤ 2 ποτά ανά ημέρα για τους άνδρες). Επιπλέον, περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να επιτευχθεί με περαιτέρω μείωση της πρόσληψης

νατρίου, αν και οι πρακτικές προκλήσεις μπορεί να περιορίσουν τη δυνατότητα επίτευξης πρόσληψης νατρίου 1200 mg ή λιγότερο την ημέρα (Salehi-Abargouei et al., Chiavaroli et al., 2019).

Σκοπός

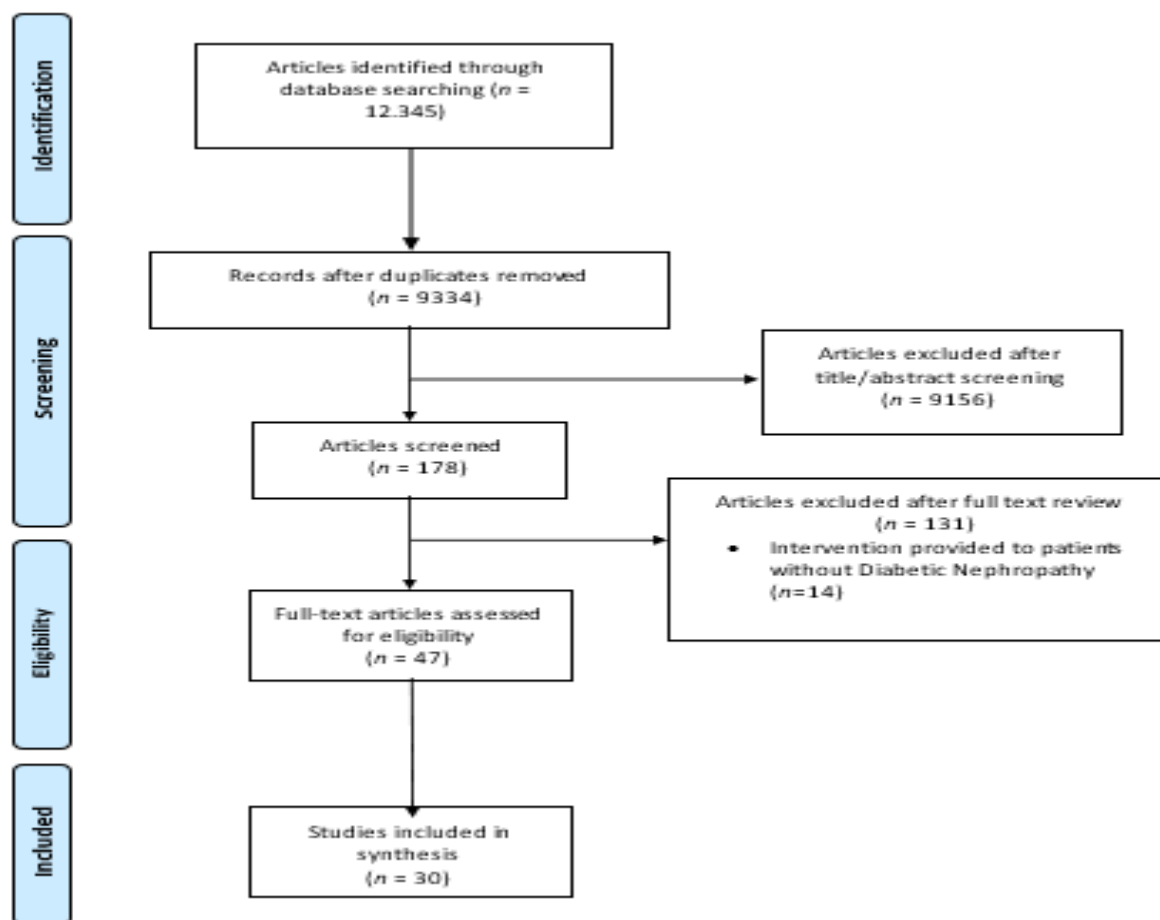
Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να αξιολογηθεί η μεσογειακή διατροφή τόσο για την πρωτογενή όσο και για τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Εκτός από τα κλινικά καταληκτικά σημεία, εξετάστηκαν επίσης οι επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής στους κύριους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των λιπιδίων του αίματος, της αρτηριακής πίεσης και της εμφάνισης διαβήτη τύπου 2, τόσο σε συμμετέχοντες με όσο και χωρίς διαπιστωμένη καρδιαγγειακή νόσο.

Περιγραφή των μελετών

Αποτελέσματα της αναζήτησης

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας είχε σκοπό να ερευνήσει τις επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής σε σύγκριση με καμία ή ελάχιστη παρέμβαση για την πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων καθώς και τη δευτερογενή πρόληψη σε άτομα με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και άλλες διαιτητικές παρεμβάσεις ως ομάδες σύγκρισης. Η αναζήτηση έως τον Μάιο του 2022 εντόπισε 12.133 αναφορές, οι οποίες μειώθηκαν σε 9483 μετά την αφαίρεση των διπλότυπων αναφορών. Στη συνέχεια, έπειτα από έλεγχο και αποκλεισμό των μελετών που δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη, 187 μελέτες εξετάστηκαν περαιτέρω. Μετά την ανασκόπηση των πλήρη κειμένων και τη συγκέντρωση αναφορών από μεμονωμένες μελέτες, 30 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Η ροή των μελετών κατά τη διάρκεια της ανασκόπησης παρουσιάζεται στο διάγραμμα PRISMA στη εικόνα 3.

Εικόνα 3. Η ροή των μελετών κατά τη διάρκεια της ανασκόπησης (PRISMA).



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Μελέτες

Λεπτομέρειες σχετικά με τις μεθόδους, τους συμμετέχοντες, την παρέμβαση, την ομάδα σύγκρισης και τα μέτρα έκβασης για καθεμία από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση παρουσιάζονται παρακάτω. Επίσης, στη συνέχεια παρουσιάζεται μια περίληψη της περιγραφής των ενταγμένων μελετών για κάθε ομάδα σύγκρισης για λόγους σαφήνειας.

1. Μεσογειακή διαιτητική παρέμβαση έναντι μη παρέμβασης ή ελάχιστης παρέμβασης για πρωτογενή πρόληψη

Συμπεριλήφθηκαν εννέα μελέτες με 1337 συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν. Η κατάσταση της υγείας των συμμετεχόντων διέφερε μεταξύ των μελετών. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων χαρακτηρίστηκε ως υγιής και συμπεριλήφθηκε από τρεις μελέτες (Castagnetta 2002- Djuric 2009- Κωνσταντινίδου 2010), ενώ σε δύο ακόμη μελέτες συμπεριλήφθηκαν ηλικιωμένοι συμμετέχοντες (Clements 2017- Davis 2017). Οι υπόλοιπες τέσσερις κλινικές μελέτες συμπεριέλαβαν συμμετέχοντες με υπερχοληστερολαιμία που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (Wardle 2000), ηλικιωμένους συμμετέχοντες με μακροχρόνια υπερχοληστερολαιμία (Lindman 2004) και άτομα με μεταβολικό σύνδρομο με καθιστική ζωή (Esposito 2004) ή μεταβολική νόσο (Χασαπίδου 2014). Δύο μελέτες συμπεριέλαβαν μόνο γυναίκες: η μία μόνο μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Castagnetta 2002) και η άλλη μελέτη γυναίκες ηλικίας 25 έως 65 ετών (Djuric 2009). Αντίθετα, μία μελέτη συμπεριέλαβε μόνο άνδρες (Lindman 2004) και οι υπόλοιπες έξι συμπεριέλαβαν τόσο άνδρες όσο και γυναίκες (Chasapidou 2014, Clements 2017, Davis 2017, Esposito 2004, Κωνσταντινίδου 2010, Wardle 2000). Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ (Djuric 2009), την Ιταλία (Castagnetta 2002- Esposito 2004), την Ισπανία (Κωνσταντινίδου 2010), την Ελλάδα (Χασαπίδου 2014), τη Νορβηγία (Lindman 2004), την Αυστραλία (Davis 2017) και το Ηνωμένο Βασίλειο (Clements 2017- Wardle 2000). Η διάρκεια της παρέμβασης και των περιόδων παρακολούθησης ποικίλλει: τρεις μήνες (Κωνσταντινίδου 2010- Wardle 2000), έξι μήνες (Castagnetta 2002, Chasapidou 2014, Davis 2017, Djuric 2009, Lindman 2004), ένα έτος (Clements 2017) και δύο έτη (Esposito 2004). Όλες οι μελέτες περιγράφουν την παρέμβαση ως μεσογειακή διατροφή. Τρεις ανέφεραν τους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε ηλικιωμένο πληθυσμό της Αυστραλίας (Hardman 2015), σε ηλικιωμένους παχύσαρκους ενήλικες από τις ΗΠΑ (NCT03129048) και σε πυροσβέστες από τις ΗΠΑ (Sotos-Prieto 2017) και μία μελέτησε την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή (NCT03053843).

2. Μεσογειακή διαιτητική παρέμβαση έναντι άλλης διαιτητικής παρέμβασης για πρωτογενή πρόληψη

Συμπεριλήφθηκαν δεκατρείς μελέτες με 8687 συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων συμπεριλήφθηκε σε μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη (7747 συμμετέχοντες, PREDIMED). Η κατάσταση της υγείας των συμμετεχόντων διέφερε μεταξύ των μελετών. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων περιγράφηκε ως άτομα με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (Dinu 2017- PREDIMED- Sofi 2018- Vincent-Baudry 2005), με συγκεκριμένες διαγνώσεις υπέρτασης (Lapetra 2018),

κεντρικής παχυσαρκίας (Bajerska 2018), υπερχοληστερολαιμίας (Athyros 2011), μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος (NAFLD) (Misciagna 2017- Properzi 2018), HIV (Ng 2011- Stradling 2018) και άτομα με μεταμόσχευση καρδιάς ή πνευμόνων (Entwistle 2018). Σε μία μελέτη συμπεριλήφθηκαν γυναίκες με καρκίνο του μαστού (Σκουρολιάκου 2017). Δύο μελέτες συμπεριέλαβαν μόνο γυναίκες (Bajerska 2018- Skouroliakou 2017), ενώ οι υπόλοιπες συμπεριέλαβαν τόσο άνδρες όσο και γυναίκες. Οι μελέτες διεξήχθησαν στην Ισπανία (Lapetra Ελλάδα (Athyros 2011, Σκουρολιάκου 2017), Γαλλία (VincentBaudry 2005), Ηνωμένο Βασίλειο (Entwistle 2018, Stradling 2018), Πολωνία (Bajerska 2018), Αυστραλία (Properzi 2018) και Κίνα (Ng 2011). Η διάρκεια της παρέμβασης και των περιόδων παρακολούθησης ποικίλλει: τρεις μήνες (Dinu 2017- Properzi 2018- Sofi 2018- Vincent-Baudry 2005), τέσσερις μήνες (Athyros 2011, Bajerska 2018), έξι μήνες (Misciagna 2017, Σκουρολιάκου 2017), ένα έτος (Entwistle 2018, Ng 2011, Stradling 2018), δύο έτη (Lapetra 2018) και έως πέντε έτη (PREDIMED). Οι διατροφικές παρεμβάσεις στην ομάδα σύγκρισης ποικίλλουν, συμπεριλαμβανομένων των χαμηλών λιπαρών (Athyros 2011, Entwistle 2018, Lapetra 2018, Ng 2011- PREDIMED- Properzi 2018- Stradling 2018- VincentBaudry 2005), την παραδοσιακή διατροφή της χώρας (Bajerska 2018), τις εθνικές συστάσεις/κατευθυντήριες οδηγίες για συγκεκριμένες ασθένειες (Misciagna 2017- Σκουρολιάκου 2017) και τη χορτοφαγία (Dinu 2017- Sofi 2018). Εντοπίστηκε μία μελέτη (Paramiltiadous 2016) που εξετάζει τις επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής σε σύγκριση με μια δίαιτα χαμηλών λιπαρών και μέτριων υδατανθράκων στους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου στη NAFLD.

3. Μεσογειακή διαιτητική παρέμβαση έναντι συνήθους φροντίδας για δευτερογενή πρόληψη

Συμπεριλήφθηκαν δύο μελέτες με 706 συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν. Και οι δύο μελέτες συμπεριέλαβαν ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, η μία σε άνδρες και γυναίκες με ΚΑ (Michalsen 2006) και η άλλη σε άνδρες και γυναίκες που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός έξι μηνών (The Lyon Diet Heart Study). Οι συμμετέχοντες συμμετείχαν από τη Γερμανία (Michalsen 2006) και τη Γαλλία (The Lyon Diet Heart Study). Η διάρκεια της παρέμβασης και οι περίοδοι παρακολούθησης κυμάνθηκαν από 12 μήνες (Michalsen 2006) έως 24 και 46 μήνες (The Lyon Diet Heart Study). Μέχρι σήμερα δεν έχουν εντοπιστεί τρέχουσες μελέτες για αυτή την ομάδα σύγκρισης.

4. Μεσογειακή διαιτητική παρέμβαση έναντι άλλης διαιτητικής παρέμβασης για δευτερογενή πρόληψη

Συμπεριλήφθηκαν έξι μελέτες με 1731 συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν. Σε όλες τις μελέτες συμμετείχαν ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Τρεις μελέτες συμπεριέλαβαν άνδρες και γυναίκες με καρδιαγγειακή νόσο (Colquhoun 2000, Mayr 2018, Weber 2012), μία μετά από πρώτο έμφραγμα του

μυοκαρδίου (Tuttle 2008) και μία με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη (Singh 1992). Σε μία μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με εγκατεστημένη χρόνια νεφρική νόσο (XNN) ή ασθενείς με υψηλό κίνδυνο χρόνιας νεφρικής νόσου, αν και η πλειονότητα των συμμετεχόντων είχε εγκατεστημένη νόσο (58% στην ομάδα παρέμβασης και 59% στην ομάδα ελέγχου), οπότε η μελέτη αυτή αναλύθηκε ως μελέτη δευτερογενούς πρόληψης (Singh 2002). Οι συμμετέχοντες προέρχονταν από την Αυστραλία (Colquhoun 2000, Mayr 2018), τις ΗΠΑ (Tuttle 2008), τη Βραζιλία (Weber 2012) και την Ινδία (Singh 1992, Singh 2002). Η διάρκεια της παρέμβασης και των περιόδων παρακολούθησης ποικίλλει: τρεις μήνες (Colquhoun 2000- Weber 2012), έξι μήνες (Mayr 2018) και δύο χρόνια (Singh 1992, Singh 2002, Tuttle 2008). Σε μια πιλοτική μελέτη, η ομάδα σύγκρισης περιλάμβανε τρόφιμα τυπικά της μεσογειακής διατροφής και η παρέμβαση ήταν μια βραζιλιάνικη καρδιοπροστατευτική δίαιτα που ακολουθούσε τις αρχές του μεσογειακού διατροφικού προτύπου, αλλά με τοπικά τρόφιμα για την ενίσχυση της συμμόρφωσης (Weber 2012). Οι διατροφικές παρεμβάσεις στην ομάδα ελέγχου ποικίλλουν, συμπεριλαμβανομένων των χαμηλών λιπαρών (Colquhoun 2000, Mayr 2018, Tuttle 2008) και των εθνικών συστάσεων/κατευθύνσεων για συγκεκριμένες ασθένειες (Singh 1992, Singh 2002, Weber 2012).

Ανάλυση Μελετών

Η μελέτη των **Athyros et al.** (2011) διερεύνησε 150 άνδρες και γυναίκες με ήπια υπερχοληστερολαιμία (5,2 έως 6,4 mmol/L). Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο, οι ασθενείς με χρόνιες παθήσεις, κακοήθειες, που είναι έγκυες, που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή ή που δεν επιθυμούν να συμμετάσχουν. Όλοι οι ασθενείς είχαν μια αρχική περίοδο προετοιμασίας 4 εβδομάδων κατά την οποία τους συμβούλευαν εκπαιδευμένοι διαιτολόγοι να ακολουθήσουν μια υπολιπιδαιμική δίαιτα του βήματος 1 (NCEP). Στη συνέχεια, οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε 3 ομάδες: φυτικές στερόλες (2 g/ημέρα επάλειψη), επάλειψη εικονικού φαρμάκου και συμβουλές για την τήρηση μεσογειακής διαίτας. Οι ασθενείς ενθαρρύνονταν από εκπαιδευμένους διαιτολόγους να ακολουθήσουν ένα μεσογειακό διατροφικό πρότυπο με προσπάθειες για την αύξηση της προσκόλλησης και σχέδια μενού 7 ημερών με τρόφιμα που ενσωμάτωναν τα κύρια χαρακτηριστικά της μεσογειακής διατροφής. Η ομάδα του εικονικού φαρμάκου συνέχισε την υπολιπιδαιμική δίαιτα καθ' όλη τη διάρκεια της παρέμβασης των 16 εβδομάδων.

Η μελέτη των **Bajerska et al.** (2018), ήταν μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT) παράλληλων ομάδων που διερεύνησε 144 παχύσαρκες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που εντάχθηκαν το 2014 μέσω

διαφημίσεων στην Πολωνία. Τα κριτήρια ένταξης ήταν να είναι μη καπνίστριες, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (με απουσία εμμήνου ρύσεως άνω των 12 μηνών ή με ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη ορού > 30 IU/mL) με κεντρική παχυσαρκία (περίμετρος μέσης (WC) \geq 80 cm), καθώς και τουλάχιστον ένα άλλο κριτήριο του μεταβολικού συνδρόμου, που επιθυμούσαν να χάσουν βάρος. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν γυναίκες με διαβήτη τύπου 2, μονογονιδιακή δυσλιπιδαιμία, ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, χρήση υπογλυκαιμικών, υπολιπιδαιμικών, αντιφλεγμονωδών παραγόντων ή παραγόντων απώλειας βάρους, καθώς και κάθε φαρμάκου που είναι γνωστό ότι επηρεάζει την ηπατική λειτουργία, ενδοκρινικές διαταραχές ή ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (HRT). Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν επίσης σημαντική αλλαγή βάρους κατά τους 6 μήνες πριν από την παρούσα μελέτη, δυσανεξία ή τροφική αλλεργία σε βασικά συστατικά των διαιτών παρέμβασης και υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (> 2 ποτά/ημέρα). Μέση ηλικία ήταν τα 60,5 έτη. Οι 2 βραχιόνες διαιτητικής παρέμβασης υπό επίβλεψη προκάλεσαν θερμιδικό έλλειμμα \sim 2,93 MJ/ημέρα, με βάση τις ατομικές ενεργειακές ανάγκες που υπολογίστηκαν από την έμμεση θερμιδομέτρηση και την προσαρμογή της σωματικής δραστηριότητας (ΣΔ).

-Ομάδα μεσογειακής διατροφής

Η συγκεκριμένη ομάδα ακολούθησε ένα πρόγραμμα διατροφής που σχεδιάστηκε με βάση τις μεσογειακές διατροφικές συστάσεις που δημοσιεύθηκαν το 2010 από το Ίδρυμα Μεσογειακής Διατροφής. Για τη δημιουργία αυτού του μενού χρησιμοποιήθηκαν τυπικά μεσογειακά τρόφιμα που παρείχαν περίπου 37% ενέργεια από το συνολικό λίπος, 20% από μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFAs), 9% από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs), 8% από κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFAs), 18% από πρωτεΐνες και 45% ενέργεια από υδατάνθρακες. Το ελαιόλαδο χρησιμοποιήθηκε σε κάθε γεύμα και 5 έως 7 ξηροί καρποί σερβιρίστηκαν μία φορά την ημέρα.

-Κεντρικοευρωπαϊκή ομάδα διατροφής (ΚΕΔ)

Συγκροτήθηκε με βάση τις συστάσεις του National Cholesterol Education Program (NCEP) και του American Heart Association (AHA), και σχεδιάστηκε έτσι ώστε να παρέχει 27% ενέργεια από ολικά λιπαρά, 10% από MUFAs, 9% από PUFAs, 8% από SFAs, 18% από πρωτεΐνες και 55% ενέργεια από υδατάνθρακες, με ιδιαίτερη έμφαση σε υψηλά επίπεδα διαιτητικών ινών που προέρχονται από τρόφιμα τυπικά για την περιοχή της κεντρικής Ευρώπης: δημητριακά (βρώμη και κριθάρι), όσπρια (μπιζέλια και φασόλια), λαχανικά (ρίζες, σταυρανθή) και φρούτα (μήλα, δαμάσκηνα). Η αναλογία των διαλυτών προς τις αδιάλυτες διαιτητικές ίνες στην ΚΕΔ ήταν 35% έως 65%- στην μεσογειακή διατροφή ήταν 20% έως 80%. Το προστιθέμενο αλάτι και τα εξευγενισμένα λίπη, καθώς και η ζάχαρη, αποκλείστηκαν και από τις δύο δίαιτες. Για αμφοτέρους τις δίαιτες διαμορφώθηκαν κυκλικά προγράμματα διατροφής 14 ημερών. Καθ' όλη

τη διάρκεια της περιόδου παρέμβασης των 16 εβδομάδων, οι συμμετέχοντες στη μελέτη παραλάμβαναν συσκευασμένα κύρια γεύματα (που κάλυπταν το 35% των ημερήσιων ενεργειακών αναγκών), τα οποία παρασκευάζονταν σύμφωνα με τις συνταγές του διαιτολόγου από μια εταιρεία catering. Τα υπόλοιπα γεύματα παρασκευάζονταν από τους ίδιους τους συμμετέχοντες στη μελέτη, σύμφωνα με το συνταγογραφημένο διατροφικό πρόγραμμα, συμπεριλαμβανομένων συνταγών και γραπτών οδηγιών για τη διευκόλυνση της προετοιμασίας των γευμάτων στο σπίτι. Καθ' όλη τη διάρκεια της παρέμβασης, οι εθελοντές συμβουλευόνταν να διατηρήσουν το σύνηθες επίπεδο ΠΖ και να διατηρήσουν αμετάβλητους άλλους παράγοντες του τρόπου ζωής.

Στη μελέτη των **Castagnetta et al.** (2002) μελετήθηκαν υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές εθελόντριες ηλικίας 44 έως 71 ετών που συμπεριλήφθηκαν μέσω εκστρατείας τύπου από το Παλέρμο (Νότια Ιταλία). Τα κριτήρια ένταξης περιλάμβαναν το να είναι μια γυναίκα μετεμμηνοπαυσιακή για τουλάχιστον 2 χρόνια, χωρίς ιστορικό αμφοτερόπλευρης ωθηκεκτομής, χωρίς ορμονική θεραπεία υποκατάστασης κατά το προηγούμενο έτος, χωρίς ιστορικό καρκίνου, χωρίς τήρηση χορτοφαγικής ή μακροβιοτικής διαίτας, χωρίς θεραπεία για διαβήτη, θυρεοειδοπάθεια ή χρόνια νόσο του εντέρου. 230 πληρούσαν αυτά τα κριτήρια ένταξης και 115 γυναίκες εντάχθηκαν στη μελέτη με βάση τα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό που ήταν ίσα ή μεγαλύτερα από το μέσο επίπεδο του πληθυσμού (0,14 mg/mL). 58 γυναίκες κατατάχθηκαν στην ομάδα παρέμβασης και 55 γυναίκες στην ομάδα ελέγχου. Η ομάδα παρέμβασης προσκλήθηκε σε εβδομαδιαίο μάθημα μαγειρικής και σε κοινωνικό δείπνο με σεφ, οι οποίοι αναφέρθηκαν στις αρχές της παραδοσιακής μεσογειακής διατροφής. Οι προτεινόμενες συνταγές βασίζονταν σε μια παραδοσιακή σικελική διατροφή που περιελάμβανε δημητριακά ολικής αλέσεως, όσπρια, σπόρους, ψάρια, φρούτα, λαχανικά, ελαιόλαδο και κόκκινο κρασί. Ζητήθηκε από τις γυναίκες να αποφεύγουν τους εξευγενισμένους υδατάνθρακες, το αλάτι και τα πρόσθετα λιπαρά. Η παρέμβαση διήρκεσε 6 μήνες από τον Ιανουάριο έως τον Ιούνιο του 2000 και στη συνέχεια 3 μήνες από τον Οκτώβριο έως τον Δεκέμβριο του 2000. Οι γυναίκες έλαβαν οδηγίες να καταναλώνουν τις ίδιες τροφές σε καθημερινή βάση στο σπίτι. Η ομάδα σύγκρισης ακολούθησε τη συνήθη διατροφή της. Η περίοδος παρακολούθησης ήταν 6 και 12 μήνες.

Η μελέτη της **Χασαπίδου και συν.** που πραγματοποιήθηκε το 2014, μελέτησε Έλληνες ενήλικες με γνωστά καρδιομεταβολικά νοσήματα που συμπεριλήφθηκαν από 50 τυχαία επιλεγμένους δήμους στην Ελλάδα. Συνολικά μελετήθηκαν 384 συμμετέχοντες, το 79,9% των οποίων ήταν παχύσαρκοι, το 19% είχε ΣΔ2, το 55,1% είχε υπερλιπιδαιμία, το 50,6% ήταν υπέρτασικοί και το 14,6% είχε διαπιστωμένη

καρδιαγγειακή νόσο. Η ομάδα παρέμβασης έλαβε μια μεσογειακή υγιεινή διατροφή εξατομικευμένη σε θερμίδες και θρεπτικά συστατικά σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς και παρακολουθούνταν μηνιαίως από διαιτολόγο. Η ομάδα ελέγχου δεν έλαβε καμία διατροφική συμβουλευτική 6 μήνες μετά την παρακολούθηση.

Στη μελέτη των **Clements et al.** (2017) μελετήθηκαν 120 ηλικιωμένοι συμμετέχοντες ηλικίας 65 έως 79 ετών οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν στο πρόγραμμα Nu-AGE μέσω της Μονάδας Κλινικής Αναζήτησης και Δοκιμών του Πανεπιστημίου East Anglia του Ηνωμένου Βασιλείου. Όλοι ήταν φαινομενικά υγιείς και δεν έπασχαν από τρέχουσα ή πρόσφατη (<3 μήνες) χρόνια νόσο. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν τις πρόσφατες αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή, το διαβήτη τύπου 1, τη χρήση στεροειδών ή τη λήψη αντιβιοτικών κατά τους προηγούμενους 2 μήνες. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 70 έτη ενώ το 39% ήταν άνδρες. Το πρόγραμμα Nu-AGE είναι μια πολυκεντρική ευρωπαϊκή διατροφική μελέτη που απευθύνεται ειδικά στις ανάγκες των ηλικιωμένων. Σε 5 χώρες, 60 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες ελέγχου ή μεσογειακή διατροφή διατροφής, για 1 έτος.

-Ομάδα μεσογειακής διατροφής

Οι συμμετέχοντες στην ομάδα παρέμβασης έλαβαν φύλλα διατροφικών συμβουλών και ατομικές διατροφικές οδηγίες από τους ερευνητές της μελέτης για την επίτευξη των ποσοτικών απαιτήσεων της διατροφικής παρέμβασης Nu-AGE: 1) δημητριακά ολικής αλέσεως (καθημερινά), 2) φρούτα (2 μερίδες την ημέρα, όπου 1 μερίδα = 1 μήλο, 1 μπανάνα ή 8 μικρά δαμάσκηνα), 3) λαχανικά (6 μερίδες την ημέρα), 4) όσπρια (200 γραμμάρια μια φορά την εβδομάδα), 5) γαλακτοκομικά και τυρί (500 ml γαλακτοκομικών την ημέρα, εκ των οποίων 30 gr τυρί) 6) ψάρια και άλλα θαλασσινά (2 φορές την εβδομάδα), 7) κρέας και πουλερικά (4 φορές την εβδομάδα), 8) ξηροί καρποί (1 μερίδα=125 gr 2 φορές την εβδομάδα), 9) πατάτες, ζυμαρικά και ρύζι: 150 γραμμάρια την ημέρα, 10) αυγά (2 έως 4 φορές την εβδομάδα), 11) λάδι ή λίπος (20 g λάδι την ημέρα, 30 g μαργαρίνη την ημέρα- μέγιστο 50 g λίπους την ημέρα). 12) αλκοόλ (1-2 ποτήρια ημερησίως για τους άνδρες και 1 ποτήρι ημερησίως για τις γυναίκες, κατά προτίμηση κόκκινο κρασί, 13) υγρά (1,5 λίτρο την ημέρα, συμπεριλαμβανομένου του γάλακτος), 14) αλάτι (μείωση της κατανάλωσης), 15) ζάχαρη (περιορισμός της κατανάλωσης ζάχαρης και ζαχαρούχων ροφημάτων). Οι συμβουλές αυτές βασίστηκαν στις πληροφορίες που παρείχαν τα ημερολόγια διατροφής 7 ημερών που συλλέχθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης. Στους συμμετέχοντες στην ομάδα της δίαιτας μεσογειακής διατροφής δόθηκε δωρεάν έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, ζυμαρικά ολικής άλεσης και μαργαρίνη χαμηλών λιπαρών πλούσια σε

MUFA και PUFA καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι ερευνητές της μελέτης διένειμαν αυτά τα προϊόντα κατά την έναρξη της μελέτης και στους 4 και 8 μήνες, όταν οι συμμετέχοντες πήγαιναν για ραντεβού.

Ομάδα ελέγχου

Στην ομάδα ελέγχου δόθηκε ένα τυποποιημένο φυλλάδιο με συμβουλές υγιεινής διαβίωσης από τη Βρετανική Ένωση Διαιτολόγων και τους ζητήθηκε να διατηρήσουν τη συνήθη διατροφική τους πρόσληψη. Η παρακολούθηση διήρκεσε 1 έτος.

Η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή των **Colquhoun et al.** (2000) μελέτησε 68 ασθενείς με στεφανιαία νόσο τεκμηριωμένη με στεφανιογραφία τυχαιοποιήθηκαν σε μεσογειακή διατροφή ή διατροφή χαμηλών λιπαρών. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν θεραπεία με στατίνη. Η μεσογειακή διατροφή περιελάμβανε το > 50% του λίπους να είναι μονοακόρεστο ενώ η χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δίαιτα περιελάμβανε το 20% έως 25% της ενέργειας να λαμβάνεται από λίπος με 8% έως 10% κορεσμένα λιπαρά. Η παρακολούθηση διήρκεσε 3 μήνες.

Η τυχαιοποιημένη μελέτη των **Davis et al.** (2017) μελέτησε 166 Αυστραλούς άνδρες και γυναίκες από την Αδελαΐδα, ηλικίας άνω των 64 ετών χωρίς καρδιαγγειακή, ηπατική, νεφρική, αναπνευστική ή γαστρεντερική νόσο, γνωστική εξασθένηση, διαβήτη τύπου 1 ή 2, κακοήθεια τους τελευταίους 6 μήνες, μείζον πρόσφατο τραύμα στο κεφάλι ή σημαντική ψυχιατρική διαταραχή. Αποκλείστηκαν οι συμμετέχοντες με αρτηριακή πίεση άνω των 160/100 mmHg. Η μέση ηλικία ήταν τα 71 έτη, ενώ το 44% των συμμετεχόντων ήταν άνδρες. Η δίαιτα παρέμβασης βασίστηκε στην παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή, με μικρές προσαρμογές στην αυστραλιανή προσφορά τροφίμων. Η δίαιτα περιλάμβανε εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο, λαχανικά, φρούτα, ξηρούς καρπούς, δημητριακά ολικής αλέσεως, όσπρια και ψάρια ως βασικές τροφές. Ήταν μέτρια σε κόκκινο κρασί και γαλακτοκομικά τρόφιμα και περιείχε μικρές ποσότητες κόκκινου κρέατος. Οι συμμετέχοντες παρευρίσκονταν στην κλινική ανά δεκαπενθήμερο για να συναντηθούν με έναν διαιτολόγο για να διασφαλιστεί η υψηλή τήρηση του διατροφικού πρωτοκόλλου. Παρέχονταν πόροι που περιλάμβαναν ένα βιβλίο συνταγών, οδηγίες για το φαγητό εκτός σπιτιού, τα μεγέθη των μερίδων και τον συνιστώμενο αριθμό μερίδων, ενώ οι συμμετέχοντες έλαβαν επίσης τρόφιμα (ελαιόλαδο, ξηρούς καρπούς, όσπρια, τόνο και ελληνικό γιαούρτι) για να αυξήσουν την πιθανότητα συμμόρφωσης. Δόθηκαν οι ακόλουθες συστάσεις: άφθονη χρήση έξτρα παρθένου ελαιολάδου (≥ 1 κουταλιά της σούπας/ημέρα), 5 έως 6 μερίδες λαχανικών/ημέρα, ≥ 2 μερίδες φρέσκων φρούτων/ημέρα,

4 έως 6 μερίδες δημητριακών ολικής άλεσης/ημέρα, 4 έως 6 μερίδες ξηρών καρπών/εβδομάδα, 3 μερίδες οσπρίων/εβδομάδα, 3 μερίδες ψαριών (1 λιπαρή)/εβδομάδα, λιγότερο από 1 μερίδα κόκκινου κρέατος/εβδομάδα, περιορισμός της κατανάλωσης διακριτικών τροφίμων σε ≤ 3 φορές/εβδομάδα. Η ομάδα ελέγχου ενημερώθηκε να καταναλώνει κανονική διαίτα χωρίς αλλαγές (επιτρεπόταν η εποχιακή διαφοροποίηση) και έλαβε ένα κουπόνι για να αγοράζει τακτικά καταναλισκόμενα τρόφιμα από σούπερ μάρκετ. Και οι δύο ομάδες έπρεπε να διατηρήσουν τις φυσικές τους δραστηριότητες και τη χρήση φαρμάκων και συμπληρωμάτων διατροφής καθ' όλη τη διάρκεια της παρέμβασης. Η παρέμβαση και η παρακολούθηση διήρκεσε 6 μήνες.

Η μελέτη των **Dinu et al.** (2017) συμπεριέλαβε 117 συμμετέχοντες με προφίλ χαμηλού έως μεσαίου καρδιαγγειακού κινδύνου, που χαρακτηρίζονταν από υπέρβαρο και από την παρουσία τουλάχιστον ενός πρόσθετου μεταβολικού παράγοντα κινδύνου, αλλά χωρίς φαρμακευτική αγωγή, συμπεριλήφθηκαν. Μέση ηλικία ήταν τα 51 έτη ενώ το 15% ήταν άνδρες. Όλοι οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία σε μεσογειακή ή χορτοφαγική διαίτα διάρκειας 3 μηνών η καθεμία και στη συνέχεια διασταυρώθηκαν. Οι 2 δίαιτες ήταν ισοθερμιδικές μεταξύ τους και 3 διαφορετικών μεγεθών (1400, 1600, 1800 Kcal/ημέρα), σύμφωνα με τις συγκεκριμένες ενεργειακές ανάγκες. Η παρακολούθηση της μελέτης ήταν διάρκειας 3 μηνών.

Η μελέτη των **Djuric et al.** (2009) μελέτησε Υγιείς, μη παχύσαρκες γυναίκες ηλικίας 25 έως 65 ετών. Οι γυναίκες συμπλήρωσαν ημερολόγια διατροφής 7 ημερών. Κριτήρια ένταξης ήταν η πρόσληψη λίπους τουλάχιστον 23% των θερμίδων με όχι περισσότερο από 48% από MUFA και η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών ήταν $< 5,5$ μερίδες την ημέρα. Αυτό έπρεπε να αντικατοπτρίζει μια τυπική αμερικανική πρόσληψη. Οι γυναίκες έπρεπε να έχουν καλή γενική υγεία, να είναι μη καπνίστριες και να ανήκουν στο φυσιολογικό έως υπέρβαρο εύρος (ΔΜΣ 18 έως 30). Κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα χρόνια νοσήματα όπως διαβήτης, αυτοάνοσα νοσήματα, υπέρταση, η συμμετοχή σε ιατρικά συνταγογραφούμενες δίαιτες, η λήψη συμπληρωμάτων διατροφής $> 150\%$ της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης, η εγκυμοσύνη ή η γαλουχία καθώς και λήψη θεραπειών ή συμπληρωμάτων διατροφής που θα μπορούσαν να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα. Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 69 γυναίκες με μέση ηλικία τα 44 έτη (εύρος 25 έως 59) και μέσος ΔΜΣ 24 (19 έως 30). Η παρέμβαση ήταν μια ελληνική μεσογειακή διαίτα με λίστα ανταλλαγής, με στόχους ανταλλαγής που καθορίστηκαν από τους διαιτολόγους κατά την έναρξη και επικεντρώθηκαν στην αύξηση της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών και της ποικιλίας και στην αύξηση της πρόσληψης MUFA,

διατηρώντας παράλληλα τη βασική ενεργειακή πρόσληψη και τη συνολική πρόσληψη λίπους. Ο στόχος για τα φρούτα και τα λαχανικά ήταν 7 έως 9 μερίδες/ημέρα ανάλογα με την αρχική πρόσληψη θερμίδων και η διατήρηση της βασικής ενεργειακής πρόσληψης επιτυγχανόταν με την αντικατάσταση άλλων υδατανθράκων με φρούτα και λαχανικά. Η ποικιλία επιτεύχθηκε με τη χρήση καταλόγων ανταλλαγής. Ο στόχος πρόσληψης λίπους ήταν η αναλογία PUFA:SFA:MUFA 1:2:5. Αυτό επιτεύχθηκε με τη μείωση της συνήθους πρόσληψης λίπους κατά το ήμισυ με τη χρήση τροφίμων χαμηλών λιπαρών και στη συνέχεια με την προσθήκη ελαιόλαδου ή άλλων MUFA υψηλής περιεκτικότητας στη διατροφή για να διατηρηθεί η ενεργειακή και συνολική πρόσληψη λίπους στα βασικά επίπεδα. Οι συμμετέχοντες έλαβαν 3 L εξαιρετικά παρθένου ελαιόλαδου κατά την έναρξη και τους 3 μήνες. Κατά την έναρξη, τους 3 μήνες και τους 6 μήνες ελήφθησαν επτάήμερες καταγραφές τροφίμων. Η παροχή συμβουλών από τους διαιτολόγους γινόταν εβδομαδιαία μέσω τηλεφώνου για τους πρώτους 3 μήνες και στη συνέχεια δύο φορές την εβδομάδα. Η προσωπική συμβουλευτική πραγματοποιήθηκε κατά την έναρξη και τους 3 μήνες. Η περίοδος παρέμβασης ήταν 6 μήνες. Οι γυναίκες έλαβαν συμβουλές σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες στο σπίτι, το φαγητό σε εστιατόρια, το φαγητό στην εργασία και τις ειδικές περιστάσεις.

Η ομάδα σύγκρισης ακολούθησε τη συνήθη διατροφή της. Δεν έλαβαν συμβουλές, αλλά τους δόθηκε ο οδηγός δράσης του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου για την υγιεινή διατροφή και γραπτό υλικό σχετικά με τις διατροφικές ελλείψεις σε περίπτωση που ήταν κάτω από 67% της συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης (RDA). Η παρακολούθηση πραγματοποιήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της περιόδου παρέμβασης.

Η μελέτη των **Entwistle et al.** (2018) συμπεριέλαβε λήπτες μεταμόσχευσης καρδιάς και πνευμόνων που διέτρεχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Οι επιλέξιμοι συμμετέχοντες ήταν κλινικά σταθεροί, ηλικίας ≥ 16 ετών και τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν οξεία απόρριψη, λοίμωξη, επικρατούντα καρκίνο, διαβήτη ή χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ≤ 30). Αποκλείστηκαν επίσης οι ασθενείς με οποιαδήποτε ανταγωνιστικά διατροφικά ζητήματα (π.χ. τροφικές αλλεργίες και τήρηση ιατρικά συνταγογραφημένων διαιτολογίων που ερχόταν σε σύγκρουση με τις παρεμβάσεις). Οι συμμετέχοντες στη μελέτη εντοπίστηκαν μέσω των νοσοκομειακών αρχείων στα εξωτερικά ιατρεία μεταμοσχεύσεων και η στρατολόγηση ξεκίνησε τον Φεβρουάριο του 2014 και ολοκληρώθηκε τον Οκτώβριο του 2014. Η μελέτη διεξήχθη στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του South Manchester, Ηνωμένο Βασίλειο.

Αξιολογήθηκαν 116 ασθενείς ως προς την επιλεξιμότητα, αποκλείστηκαν 75 και τυχαιοποιήθηκαν 41 (20 καρδιά, 21 πνεύμονες). Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 58 έτη ενώ το 70% ήταν άνδρες. Η

μελέτη Assessment of the MEDiterranean Diet In heart and lung Transplantation (AMEND-IT) ήταν μια μονοκεντρική παράλληλη τυχαιοποιημένη μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τη σκοπιμότητα και την αποδοχή 2 διατροφικών παρεμβάσεων, της μεσογειακής διατροφής και της δίαιτας χαμηλών λιπαρών σε λήπτες μεταμοσχευμένων καρδιών και πνευμόνων. Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν ένα έντυπο φυλλάδιο που περιείχε συμβουλές σχετικά με τα ψώνια, την προετοιμασία των τροφίμων, την υγιεινή, την αποθήκευση, το φαγητό έξω και τις συνταγές. Πρόσθετες συμβουλές και υποστήριξη παρασχέθηκαν κατά τις επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία των 6 και 12 μηνών, καθώς και κατά τη διάρκεια έξι 15λεπτων τηλεφωνικών διαβουλεύσεων, οι οποίες ήταν ομοιόμορφα κατανεμημένες κατά τη διάρκεια της περιόδου παρέμβασης, όταν οι συμμετέχοντες μπορούσαν να θέσουν οποιοδήποτε ερωτήσεις ή ανησυχίες και όταν ενισχύθηκαν οι βασικές διατροφικές συστάσεις (π.χ. διατροφή με βάση τα φυτά, κατανάλωση ελάχιστα επεξεργασμένων τροφίμων). Τα μηνύματα SMS χρησιμοποιήθηκαν επίσης για να υπενθυμίζουν στους ασθενείς τις απαιτήσεις της κλινικής μελέτης. Πραγματοποιήθηκαν αρκετές 5ωρες συνεδρίες ομαδικής εκπαίδευσης για κάθε ομάδα διατροφής (με ένα συνοδό μέλος της οικογένειας, εάν το επιθυμούσε) σε καθορισμένες ημερομηνίες εκτός των συνήθων επισκέψεων στα εξωτερικά ιατρεία.

-Μεσογειακή διατροφή

Έλαβαν πληροφορίες και ενθάρρυνση για να ακολουθήσουν ένα διατροφικό πρότυπο αντιπροσωπευτικό της παραδοσιακής μεσογειακής διατροφής. Οι βασικές διατροφικές συστάσεις ήταν: καθημερινή μικτή κατανάλωση διαφόρων λαχανικών, φρούτων, δημητριακών ολικής αλέσεως, ψαριών/θαλασσιών, ωμών ξηρών καρπών και οσπρίων- άφθονη χρήση εξαιρετικά παρθένου ελαιόλαδου (σε κάθε συμμετέχοντα δόθηκε δωρεάν ένα δοχείο 5 λίτρων εξαιρετικά παρθένου ελαιόλαδου)- μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και κόκκινου κρασιού- χαμηλή πρόσληψη κόκκινων και επεξεργασμένων κρεάτων, γλυκών, γλυκών και ζαχαρούχων ποτών.

-Διατροφή χαμηλών λιπαρών

Οι ερευνητές σύστησαν στους συμμετέχοντες να ακολουθούν τις τροποποιημένες οδηγίες του British Heart Foundation για χαμηλά λιπαρά με έμφαση στην κατανάλωση κυρίως φυτικών ολικής αλέσεως τροφίμων, όπως η μεσογειακή διατροφή, με συμβουλές για ελαχιστοποίηση των τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, όπως τα επεξεργασμένα κρέατα, τα αρτοσκευάσματα και τα επιδόρπια του εμπορίου, καθώς και τα φυτικά έλαια και τα αλείμματα. Δόθηκαν συμβουλές σχετικά με τον τρόπο αναγνώρισης και αποφυγής των διαφόρων τύπων λίπους. Κάθε συμμετέχων έλαβε ένα βιβλίο συνταγών με χαμηλά λιπαρά. Η κύρια διαφορά μεταξύ των 2 διαιτών ήταν η πρόσληψη λαδιού και λίπους, η οποία

ενθαρρυνόταν σε μέτριο βαθμό στη μεσογειακή διαίτα αλλά αποθαρρυνόταν στη διαίτα χαμηλών λιπαρών. Η παρακολούθηση διήρκεσε 12 μήνες.

Στην μελέτη των **Esposito et al.** άνδρες και γυναίκες συμπεριλήφθηκαν από τον Ιούνιο του 2001 έως τον Ιανουάριο του 2004 μεταξύ των ατόμων που παρακολουθούσαν τα εξωτερικά ιατρεία του τμήματος μεταβολικών νοσημάτων στο Δεύτερο Πανεπιστήμιο της Νάπολης, Ιταλία. 180 ενήλικες (99 άνδρες και 81 γυναίκες), μέση ηλικία 44,3 ετών (δίαιτα παρέμβασης) και 43,5 ετών (δίαιτα ελέγχου) με μεταβολικό σύνδρομο, συμμετείχαν στη μελέτη. Κριτήρια ένταξης: ≥ 3 από τα ακόλουθα: (1) κοιλιακή παχυσαρκία (ορίζεται ως περίμετρος μέσης 102 cm (άνδρες) ή 88 cm (γυναίκες))- (2) χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης ορού (40 mg/dL (άνδρες) ή 50 mg/dL (γυναίκες))- (3) υπερτριγλυκεριδαμία (επίπεδο τριγλυκεριδίων ≥ 150 mg/dL)- (4) αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ $\geq 130/85$ mmHg) και (5) διαταραγμένη ομοιόσταση της γλυκόζης (συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος νηστείας ≥ 110 mg/ dL). Τα κριτήρια αποκλεισμού συμπεριέλαβαν την κατανάλωση αλκοόλ 500 g/εβδομάδα τον τελευταίο χρόνο, το κάπνισμα ή τη λήψη οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής. Στη διατροφή παρέμβασης 90 συμμετέχοντες έλαβαν λεπτομερείς συμβουλές σχετικά με τη χρησιμότητα μιας διαίτας μεσογειακού τύπου. Μέσω μιας σειράς μηνιαίων συνεδριών μικρών ομάδων, οι συμμετέχοντες έλαβαν εκπαίδευση για τη μείωση των διαιτητικών θερμίδων (αν χρειαζόταν), τον καθορισμό προσωπικών στόχων και την αυτοπαρακολούθηση με τη χρήση ημερολογίων διατροφής. Προσφέρθηκε επίσης συμπεριφορική και ψυχολογική συμβουλευτική. Οι διατροφικές συμβουλές ήταν προσαρμοσμένες σε κάθε παρέμβαση τα αρχεία τροφίμων 3 ημερών. Η συνιστώμενη σύνθεση του διατροφικού σχήματος ήταν υδατάνθρακες, 50% έως 60%, πρωτεΐνες, 15% έως 20%, ολικό λίπος, $< 30\%$, κορεσμένο λίπος, $< 10\%$ και κατανάλωση χοληστερόλης, < 300 mg/ημέρα. Οι συμμετέχοντες συμβουλευόταν να καταναλώνουν τουλάχιστον 250 έως 300 g φρούτων, 125 έως 150 g λαχανικών, 25 έως 50 g καρυδιών, 400 g δημητριακών ολικής άλεσης (όσπρια, ρύζι, αραβόσιτος και σιτάρι) καθημερινά και να αυξήσουν την κατανάλωση ελαιόλαδου. Οι συμμετέχοντες συμμετείχαν στο πρόγραμμα για 24 μήνες και είχαν μηνιαίες συνεδρίες με τον διατροφολόγο για τον πρώτο χρόνο και δύο φορές το μήνα για το δεύτερο χρόνο. Η συμμόρφωση με το πρόγραμμα αξιολογήθηκε με την παρουσία στις συναντήσεις και τη συμπλήρωση των ημερολογίων διατροφής. Στη διαίτα ελέγχου 90 συμμετέχοντες έλαβαν γενικές προφορικές και γραπτές πληροφορίες σχετικά με τις υγιεινές επιλογές τροφίμων κατά την έναρξη και στις επόμενες επισκέψεις. Η γενική σύσταση για τη σύνθεση των μακροθρεπτικών συστατικών της διαίτας ήταν παρόμοια με εκείνη της ομάδας παρέμβασης (υδατάνθρακες, 50% έως 60%, πρωτεΐνες, 15% έως 20% και ολικό λίπος, 30%). Οι συμμετέχοντες είχαν διμηνιαίες συνεδρίες με το προσωπικό της μελέτης.

Οι συμμετέχοντες και στις δύο ομάδες έλαβαν επίσης καθοδήγηση για την αύξηση του επιπέδου σωματικής δραστηριότητάς τους, κυρίως με περπάτημα για τουλάχιστον 30 λεπτά/ημέρα, αλλά και με κολύμπι ή αερόβια παιχνίδια με μπάλα. Η μελέτη διεξήχθη από τον Ιούνιο του 2001 έως τον Ιανουάριο του 2004. Η περίοδος παρακολούθησης ήταν 2 έτη.

Στη μελέτη των **Κωνσταντινίδου και συν.** (2010) Από τον Οκτώβριο του 2007 έως τον Οκτώβριο του 2008, 90 επιλέξιμοι ενήλικες που διέμεναν στην κοινότητα (26 άνδρες και 64 γυναίκες, ηλικίας 20 έως 50 ετών) συμπεριλήφθηκαν από κέντρα πρωτοβάθμιας περίθαλψης στην Ισπανία. Θεωρήθηκαν υγιείς με βάση τη φυσική εξέταση και τους συνήθεις βιοχημικούς και αιματολογικούς εργαστηριακούς προσδιορισμούς. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν τη λήψη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων, τη λήψη ακετοσαλικυλικού οξέος ή οποιουδήποτε άλλου φαρμάκου με αποδεδειγμένες αντιοξειδωτικές ιδιότητες, τα υψηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας (3000 kcal/εβδομάδα σε σωματική δραστηριότητα ελεύθερου χρόνου), την παχυσαρκία (ΔΜΣ 30 kg/m²), την υπερχοληστερολαιμία (ολική χοληστερόλη 8.0 mM ή θεραπεία δυσλιπιδαιμίας), το σακχαρώδη διαβήτη (γλυκόζη 126 mg/dL ή θεραπεία διαβήτη), την υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση ΣΑΠ ≥ 140 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση ΔΑΠ ≥ 90 mmHg ή και τα δύο) ή αντιυπερτασική θεραπεία, πολλαπλές αλλεργίες, την κοιλιοκάκη ή άλλες εντερικές νόσους, οποιαδήποτε κατάσταση που θα μπορούσε να περιορίσει την κινητικότητα του συμμετέχοντα, καθιστώντας αδύνατη την επίσκεψη της μελέτης, απειλητικές για τη ζωή ασθένειες ή άλλες ασθένειες ή καταστάσεις που θα μπορούσαν να επιδεινώσουν την τήρηση των μετρήσεων ή των θεραπειών.

Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν σε 1 από τις 2 παρεμβάσεις ή σε μια ομάδα ελέγχου ως εξής: 1. Παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή με παρθένο ελαιόλαδο (30 συμμετέχοντες) και 2. Παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή με πλυμένο παρθένο ελαιόλαδο (30 συμμετέχοντες). Ο διαιτολόγος έδωσε εξατομικευμένες συμβουλές κατά τη διάρκεια μιας 30λεπτης συνεδρίας σε κάθε συμμετέχοντα που ακολουθούσε την παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή, με συστάσεις σχετικά με την επιθυμητή συχνότητα πρόσληψης συγκεκριμένων τροφίμων. Οι συμμετέχοντες έλαβαν οδηγίες να χρησιμοποιούν ελαιόλαδο για το μαγείρεμα, να αυξάνουν την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και ψαριών, να καταναλώνουν λευκό κρέας αντί για κόκκινο ή επεξεργασμένο κρέας, να παρασκευάζουν σπιτική σάλτσα με ντομάτα, σκόρδο, κρεμμύδι, αρωματικά βότανα και ελαιόλαδο για να ντύνουν λαχανικά, ζυμαρικά, ρύζι και άλλα πιάτα και, για τους αλκοολικούς, να καταναλώνουν με μέτρο κόκκινο κρασί. Η ομάδα ελέγχου περιλάμβανε 30 συμμετέχοντες οι οποίοι συμβουλευτήκαν από διαιτολόγο να διατηρήσουν τον συνηθισμένο τρόπο ζωής τους. Η περίοδος παρέμβασης και παρακολούθησης ήταν 3 μήνες.

Η μελέτη των **Laperta et al.** (2018) συμπεριέλαβε 180 υπέρτασικούς ασθενείς ηλικίας μεταξύ 55 και 75 ετών με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε μεσογειακή διαίτα ή σε διαίτα χαμηλών λιπαρών. Το 92% αυτών ήταν άνδρες. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιελάμβαναν προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας ή κολπικής μαρμαρυγής), δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) > 40, σοβαρή χρόνια νόσο με κακή πρόγνωση, χρήση παράνομων ναρκωτικών ή χρόνια αλκοολισμός, φυσικοί περιορισμοί, ψυχικά ή διανοητικά εμπόδια στη συμμετοχή στη δοκιμή, χαμηλή προβλεπόμενη πιθανότητα αλλαγής των διατροφικών συνηθειών ή οποιαδήποτε κατάσταση που μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη της μελέτης. Η παρέμβαση περιλάμβανε τη διατροφή μεσογειακού τύπου (N=90) και τη διατροφή χαμηλών λιπαρών (N=90) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας. Και οι δύο ομάδες έλαβαν διατροφικές συμβουλές (ατομικές και ομαδικές) κάθε 3 μήνες για τουλάχιστον 2 χρόνια. Οι συμμετέχοντες παρακολούθησαν εκπαιδευτικές ομιλίες σχετικά με την υπέρταση και την υγιεινή διατροφή και τους δόθηκε ένα φυλλάδιο που περιλάμβανε βασικές πληροφορίες από τις ομιλίες και ένα εποχιακό μενού, προσαρμοσμένο για κάθε ομάδα. Η παρακολούθηση ήταν στα 2 έτη.

Στη μελέτη των **Lindman et al.** (2004), 219 ηλικιωμένοι άνδρες με μακροχρόνια υπερχοληστερολαιμία συμπεριλήφθηκαν από τη μελέτη Diet and Omega-3 Intervention trial on atherosclerosis (DOIT), Νορβηγία. Η μέση ηλικία ήταν τα 69,7 έτη και για τους δύο γονότυπους. Οι άνδρες κατανεμήθηκαν τυχαία σε 3 ομάδες παρέμβασης ή στην ομάδα ελέγχου ως εξής: 1) συνήθης φροντίδα και κάψουλες εικονικού φαρμάκου (ομάδα ελέγχου) (n = 51), 2) διαιτητικές συμβουλές ("μεσογειακού τύπου" διατροφή) και κάψουλες placebo (n = 47), 3) συνήθης φροντίδα και κάψουλες Ω3 λιπαρών οξέων (n = 51), 4) διαιτητικές συμβουλές ("μεσογειακού τύπου" διαίτα) και κάψουλες Ω3 λιπαρών οξέων (n = 52). Η διατροφική συμβουλευτική δόθηκε ατομικά από κλινικό διατροφολόγο με βάση ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων απαντήθηκε επίσης από τους συμμετέχοντες στο τέλος της κύριας μελέτης (36 μήνες). Το ενεργειακό περιεχόμενο και η σύνθεση των θρεπτικών συστατικών της διαίτας υπολογίστηκαν από τα ερωτηματολόγια κατά την έναρξη της μελέτης καθώς και στους 36 μήνες. Οι διατροφικές συμβουλές δόθηκαν κατά τη διάρκεια 30 έως 45 λεπτών κατά τη διάρκεια του τρεξίματος και για 30 λεπτά μετά από 3 μήνες. Οι συμμετέχοντες υποστηρίζονταν με μαργαρίνη πλούσια σε PUFA και φυτικά έλαια χωρίς κόστος.

Δόθηκαν συμβουλές για την αύξηση της πρόσληψης λαχανικών, φρούτων και ψαριών και τη μείωση της κατανάλωσης κρέατος, ενώ ο στόχος για τα ποσοστά ενέργειας ήταν 27% έως 30% λίπος, 15% έως 18% πρωτεΐνες και 50% έως 55% υδατάνθρακες. Για την εκπλήρωση αυτών των στόχων οι συμμετέχοντες συστήθηκε να χρησιμοποιούν κραμβέλαιο ή ελαιόλαδο για το μαγείρεμα, να χρησιμοποιούν καθημερινά φυλλώδη λαχανικά, να συμπεριλάβουν φρούτα, μούρα και ξηρούς καρπούς στη διατροφή, να τρώνε ψάρι 3 φορές την εβδομάδα, να καταναλώνουν ψωμί ολικής άλεσης, αποβουτυρωμένο γάλα και τυρί με μειωμένα λιπαρά. Λαμβάνονταν 2 κάψουλες δύο φορές την ημέρα που αντιστοιχούσαν σε 2,4 g κάψουλες Ω3 λιπαρών οξέων ή 2,4 g καλαμποκέλαιο (κάψουλες placebo). Η περίοδος παρακολούθησης ήταν 6 μήνες.

Στη μελέτη των **Mayr et al.** (2018) ασθενείς με στεφανιαία νόσο που συμπεριλήφθηκαν από 2 νοσοκομεία της Αυστραλίας μεταξύ 2014 και 2106. Οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι εάν είχαν τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο, συμπεριλαμβανομένου τουλάχιστον ενός από τα ακόλουθα: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειογραφικά επιβεβαιωμένη στηθάγχη, επαναγγείωση. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν οι κακοήθεις όγκοι, η συμπτωματική χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η χρόνια φλεγμονώδης νόσος, η χρόνια νεφρική νόσος, η ηπατική ανεπάρκεια, η εγκυμοσύνη, ο θηλασμός, το ιστορικό αλλεργίας στο ελαιόλαδο ή στους ξηρούς καρπούς ή η τρέχουσα συμμετοχή σε άλλη μελέτη. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 62 έτη ενώ το 84% ήταν άνδρες. 73 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μεσογειακή διαίτα ή διαίτα χαμηλών λιπαρών. Και για τις δύο δίαιτες οι συμβουλές ήταν προσαρμοσμένες στο άτομο μέσω διαιτολόγων που χρησιμοποιούσαν πελατοκεντρική συμβουλευτική και καθορισμό στόχων. Συναντήσεις πρόσωπο με πρόσωπο με τους διαιτολόγους πραγματοποιήθηκαν κατά την έναρξη, τους 3 μήνες και τους 6 μήνες και τηλεφωνικές κλήσεις τις εβδομάδες 3, 6, 9 και τους μήνες 4 και 5. Ο αριθμός των επαφών και η ένταση της παρέμβασης ήταν ο ίδιος και για τις δύο δίαιτες.

-Μεσογειακή διατροφή

Βασίστηκε σε μια παραδοσιακή κρητική μεσογειακή διατροφή. Δημιουργήθηκε ένα πρόγραμμα γευμάτων 2 εβδομάδων που ενσωματώνει τα βασικά διατροφικά συστατικά της μεσογειακής διατροφής με ένα μείγμα παραδοσιακών και τροποποιημένων συνταγών. Οι προσλήψεις μακροθρεπτικών συστατικών-στόχοι ήταν: 42% ολικό λίπος (τουλάχιστον 50% μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, 25% πολυακόρεστα λιπαρά οξέα), < 10% κορεσμένα λιπαρά οξέα, 35% υδατάνθρακες, 15% πρωτεΐνες. Οι ασθενείς έλαβαν ένα βιβλίο συνταγών, λίστες αγορών, μια πυραμίδα τροφίμων, εβδομαδιαίες λίστες ελέγχου της διατητικής πρόσληψης και πληροφορίες για την ανάγνωση ετικετών. Οι διατροφικές συστάσεις ήταν: καθημερινή πρόσληψη εξαιρετικά παρθένου ελαιόλαδου, ξηρών καρπών, φρούτων και λαχανικών, δημητριακών ολικής

αλέσεως, τακτική πρόσληψη ψαριών οσπρίων και γιαουρτιού και περιορισμένη πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος και γλυκών και αρτοσκευασμάτων. Κατά την έναρξη και τους 3 μήνες δόθηκαν καλάθια για να βοηθηθεί η συμμόρφωση (6 λίτρα έξτρα παρθένου ελαιόλαδου, 1,2 κιλά ξηρών καρπών, κονσέρβες ψαριών και οσπρίων και ελληνικό γιαούρτι).

-Διατροφή χαμηλών λιπαρών

Ακολουθούσε τις συνήθειες συστάσεις διατροφής για καρδιοπαθείς στην Αυστραλία εκείνη την εποχή (2014). Στόχοι των συνιστώμενων προσλήψεων μακροθρεπτικών συστατικών ήταν: < 30% ολικό λίπος με λιγότερο από 10% κορεσμένο λίπος, 45% έως 65% υδατάνθρακες, 15% έως 25% πρωτεΐνες. Οι διατροφικές συστάσεις περιλάμβαναν ημερήσια πρόσληψη δημητριακών (κυρίως ολικής άλεσης, 5 έως 7 μερίδες την ημέρα), φρούτων (2 μερίδες την ημέρα) και λαχανικών (5 έως 6 μερίδες ημερησίως), πρωτεϊνούχα τρόφιμα (2 έως 3 μερίδες ημερησίως) και γαλακτοκομικά χαμηλών λιπαρών (2 μερίδες ημερησίως). Παρέχονταν ένα πρόγραμμα γευμάτων μιας εβδομάδας, πηγές για την ανάγνωση των ετικετών, το μαγείρεμα με χαμηλά λιπαρά και τα συνιστώμενα μεγέθη μερίδων των ομάδων τροφίμων. Για να βοηθηθούν οι ασθενείς στη συμμόρφωση, τους δόθηκε ένα κουπόνι σούπερ μάρκετ στις 3 προσωπικές συναντήσεις. Πραγματοποιήθηκε παρακολούθηση 6 μηνών.

Στη μελέτη των **Michalsen et al.** (2006) μελετήθηκαν ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο, όπως επαληθεύτηκε με στεφανιογραφία τους προηγούμενους 3 μήνες. Στρατολογήθηκαν ασθενείς από 2 νοσοκομεία της Γερμανίας και τον εθνικό Τύπο. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή η αορτοστεφανιαία παράκαμψη εντός των προηγούμενων 3 μηνών, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, οι έκδηλες καρδιακές αρρυθμίες, η καρδιακή ανεπάρκεια, απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) > 33. Συμμετείχαν συνολικά 101 ασθενείς με μέση ηλικία τα 59 έτη. Η μελέτη ήταν εμπνευσμένη από τη μελέτη Lyon Diet Heart Study και τη μελέτη Lifestyle Heart Trial, και είχε ως στόχο να συνδυάσει τη διατροφική προσέγγιση της παραδοσιακής μεσογειακής διατροφής με μια ομαδική υποστηριζόμενη σύνθετη δίαιτα. Μελετήθηκε ένα αποτελεσματικό πρόγραμμα τροποποίησης του τρόπου ζωής, προκειμένου να διασφαλιστεί η μέγιστη δυνατή συμμόρφωση με τη δίαιτα σε μια μη μεσογειακή χώρα, τη Γερμανία. Οι επιλέξιμοι συμμετέχοντες ανατέθηκαν είτε σε:

-Παρέμβαση

Μια ομάδα τροποποίησης του τρόπου ζωής με εντατικό πρόγραμμα 100 ωρών/1 έτος και έμφαση στη μεσογειακή διατροφή. Η διατροφική θεραπεία δεν περιλάμβανε συμπληρώματα ή δωρεάν παραδιδόμενα τρόφιμα, αλλά οι συμμετέχοντες έπρεπε να υιοθετήσουν τη συνιστώμενη διατροφή αυστηρά μόνοι τους μετά από εντατικές οδηγίες και εκπαίδευση. Το πρόγραμμα ξεκίνησε με ένα τριήμερο σεμινάριο, το οποίο ακολουθήθηκε από εβδομαδιαίες τρίωρες συναντήσεις για 10 εβδομάδες. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκαν 2ωρες συναντήσεις κάθε δεύτερη εβδομάδα για 9 μήνες. Οι συναντήσεις γίνονταν σε ομάδες των 10 έως 13 συμμετεχόντων. Το πρόγραμμα αφορούσε τη διατροφή και τη διαχείριση του άγχους. Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν εκτενώς για τη μεσογειακή διατροφή μέσω διατροφικών πληροφοριών, επαναλαμβανόμενων ομαδικών συζητήσεων, μαθημάτων μαγειρικής και ομαδικών γευμάτων, ενώ οι διατροφικές οδηγίες προσαρμόστηκαν στα άτομα όπου ήταν απαραίτητο. Στόχος των διατροφικών οδηγιών ήταν να παρέχουν μια διατροφή πλούσια σε αλινολενικό οξύ (ALA), θαλάσσια n-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), μονοακόρεστα λιπαρά (MUFA) και φυτοχημικά και χαμηλά σε κορεσμένα λιπαρά (SFA). Οι οδηγίες ήταν να καταναλώνονται τουλάχιστον 5 μερίδες φρούτων και λαχανικών ημερησίως, με έμφαση στα ρίζα και τα πράσινα λαχανικά με υψηλή περιεκτικότητα σε ALA, και περισσότερες από 2 μερίδες λιπαρών ψαριών την εβδομάδα, να καταναλώνεται κατά προτίμηση ψωμί, ζυμαρικά και ρύζι ολικής άλεσης, συνιστάται έντονα η πρόσληψη λιναρόσπορου και καρυδιών, ενώ η πρόσληψη κρέατος και αλλαντικών πρέπει να περιορίζεται σε τρεις μερίδες την εβδομάδα και το μοσχάρι, το αρνί και το χοιρινό πρέπει να αντικατασταθούν από πουλερικά, ψάρια ή χορτοφαγικά πιάτα. Συνιστάται έντονα τόσο το ελαιόλαδο όσο και το έλαιο κανόλα και, για ορισμένα πιάτα, το καρυδέλαιο και το έλαιο λιναρόσπορου. Συνιστάται μέτρια τακτική κατανάλωση αλκοόλ με τη μορφή κόκκινου κρασιού με τα γεύματα.

-Ομάδα ελέγχου:

Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου έλαβαν μόνο γραπτές και λιγότερο λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τις διατροφικές αρχές της μεσογειακής διατροφής και κάποιες γενικές συμβουλές για τη μείωση του στρες μέσω φυλλαδίων που ταχυδρομήθηκαν λίγο μετά την τυχαιοποίηση. Η παρακολούθηση ήταν 1 έτος.

Στη μελέτη των **Misciagna et al.** (2017) οι συμμετέχοντες με μη αλκοολική λιπώδη ηπατική νόσο (NAFLD) εντοπίστηκαν κατά τη διαδικασία εγγραφής στην έρευνα NutriEr (Απουλία, Ιταλία). Επιλέξιμοι ήταν οι συμμετέχοντες με μέτρια ή σοβαρή NAFLD (N = 203). Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν: εμφανή καρδιαγγειακή νόσο και επεμβάσεις επαναγγείωσης, εγκεφαλικό επεισόδιο, κλινική περιφερική αρτηριακή νόσο, ΣΔτ2, κατανάλωση αλκοόλ άνω των 20 g/ημερησίως, σοβαρή ιατρική κατάσταση που

μπορεί να επηρεάσει το άτομο που συμμετέχει σε μελέτη διατροφικής παρέμβασης, άτομα που ακολουθούν ειδική διαίτα ή συμμετέχουν σε πρόγραμμα απώλειας βάρους ή που είχαν πρόσφατα χάσει βάρος και δεν μπορούν να ακολουθήσουν τη μεσογειακή διατροφή για θρησκευτικούς ή άλλους λόγους. 98 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου.

-Παρέμβαση

Η παρέμβαση περιλάμβανε τη μεσογειακή διαίτα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη (LGIMD). Τα τρόφιμα στην LGIMD είχαν όλα χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη (ΓΔ) και όχι περισσότερο από το 10% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων που προέρχονται από κορεσμένα λίπη. Η LGIMD είχε υψηλή περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα από ελαιόλαδο και περιείχε επίσης ωμέγα 3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, τόσο από φυτικές όσο και από θαλάσσιες πηγές.

-Ομάδα ελέγχου

Ακολουθήθηκαν οι κατευθυντήριες γραμμές του Ιταλικού Εθνικού Ερευνητικού Ινστιτούτου Τροφίμων και Διατροφής (INRAN). Οι συνιστώμενες δίαιτες δόθηκαν σε μορφή φυλλαδίου, με γραφικές επεξηγήσεις οργανωμένες σύμφωνα με ένα σύστημα φωτεινών σηματοδοτών: με έναν κατάλογο τροφίμων που μπορούν να καταναλώνονται συχνά (πράσινα τρόφιμα), μερικές φορές (κίτρινα τρόφιμα) και ποτέ (κόκκινα τρόφιμα). Το φυλλάδιο περιείχε επίσης ένα διαιτητικό αρχείο, όπου οι συμμετέχοντες δήλωναν καθημερινά τον κωδικό κάθε τροφίμου που καταλάβαιναν στο πρωινό, το μεσημεριανό γεύμα, το δείπνο καθώς και ως σνακ. Οι μηνιαίες επισκέψεις παρακολούθησης και στις δύο ομάδες περιλάμβαναν μια προσωπική συνέντευξη με τον διαιτολόγο, προκειμένου να αξιολογηθεί η διατροφή που ακολουθούσε το υποκείμενο και να δοθούν, αν χρειαζόταν, προσωπικές συστάσεις για την επίτευξη του στόχου που είχε οριστεί από την "ομάδα". Η παρακολούθηση διήρκεσε 6 μήνες.

Στην πιλοτική μελέτη των **Ng et al.** (2011) 48 ασθενείς με AIDS συμμετείχαν από το Νοσοκομείο Queen Elizabeth στο Χονγκ Κονγκ (Λαϊκή Δημοκρατία της Κίνας). Κριτήρια ένταξης στη μελέτη αυτή ήταν να είναι 1) οροθετικοί, 2) 18 ετών και άνω, 3) να θεωρούνται σωματικά υγιείς από έμπειρο νοσηλευτή που ειδικεύεται στον ιό HIV (Human Immunodeficiency Virus) και σταθεροί στο πλαίσιο της διάγνωσης του HIV χωρίς τρέχουσες συννοσηρότητες, 4) να μην είναι έγκυες και 5) να μην έχουν λάβει προηγουμένως διατροφικές συμβουλές για τη μείωση των λιπιδίων. Οι συμμετέχοντες και στις δύο ομάδες έλαβαν προφορικές και γραπτές οδηγίες σχετικά με τη συγκεκριμένη διαίτα που τους είχε ανατεθεί, την οποία

έπρεπε να τηρήσουν για διάστημα 1 έτους. Ο διαιτολόγος σχεδίασε ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα γευμάτων για κάθε συμμετέχοντα, λαμβάνοντας υπόψη τυχόν ειδικές ανάγκες που σχετίζονται με την νόσηση από HIV. Οι ασθενείς εκπαιδεύτηκαν σχετικά με τις απαραίτητες προσαρμογές στις διατροφικές τους συνήθειες που απαιτούνταν για να πληρούν τα κριτήρια της ομάδας διατροφής που τους είχε ανατεθεί.

-Τροποποιημένη μεσογειακή διατροφή

Η μεσογειακή διατροφή βασίστηκε στη βασική αρχή της διατροφής με χαμηλή χοληστερόλη, με έμφαση στην αποφυγή τροφίμων πλούσιων σε κορεσμένα λιπαρά και χοληστερόλη, τροποποιημένη ελαφρώς για να ταιριάζει στην τοπική διατροφική κουλτούρα. Η δίαιτα χαμηλών λιπαρών και χαμηλής χοληστερόλης συστήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III. Περιελάμβανε τη μείωση της πρόσληψης κορεσμένου λίπους (< 7% των συνολικών θερμίδων) και χοληστερόλης (< 200 mg ημερησίως). Μέχρι 10% των θερμίδων προερχόταν από πολυακόρεστα λιπαρά και μέχρι 20% από μονοακόρεστα λιπαρά. Το συνολικό λίπος έπρεπε να αποτελεί το 25% έως 35% των συνολικών θερμίδων, οι υδατάνθρακες το 50% έως 60% και οι πρωτεΐνες το 15%. Ενθαρρύνθηκε η πρόσληψη 20 έως 30 γρ. φυτικών ινών την ημέρα, καθώς και η μείωση του βάρους και η σωματική δραστηριότητα. Η παρακολούθηση διήρκεσε 12 μήνες.

Η **PREDIMED** αποτελεί μια πολυκεντρική δοκιμή που διεξήχθη σε 11 περιοχές (169 κλινικές) στην Ισπανία για να εξετάσει τις επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής με τη συμπλήρωση με έξτρα παρθένο ελαιόλαδο ή ξηρούς καρπούς σε σύγκριση με μια διατροφή χαμηλών λιπαρών σε συμμετέχοντες με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.

Τα κριτήρια ένταξης περιέλαβαν κατοίκους της κοινότητας με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, αλλά χωρίς καρδιαγγειακή νόσο κατά την εγγραφή, ηλικίας 55 έως 80 ετών για τους άνδρες και 60 έως 80 ετών για τις γυναίκες με είτε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (T2DM) είτε 3 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (ενεργός καπνιστής, αρτηριακή υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία με LDL > 160 mg/dl ή αγωγή με υπολιπιδαιμικά φάρμακα, HDL < 40 mg/dl., δείκτη μάζας σώματος > 25, οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου).

Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν το προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, οποιαδήποτε σοβαρή χρόνια ασθένεια, ανοσοανεπάρκεια ή νόσηση από HIV, η χρήση παράνομων ναρκωτικών ή ο χρόνιος αλκοολισμός, ιστορικό αλλεργίας στις ελιές ή στους ξηρούς καρπούς καθώς και χαμηλή

προβλεπόμενη πιθανότητα αλλαγής των διατροφικών συνθηκών σύμφωνα με το μοντέλο σταδίων αλλαγής των Prochaska και DiClemente. Η στρατολόγηση πραγματοποιήθηκε μεταξύ 25 Ιουνίου 2003 και 30 Ιουνίου 2009. 8713 ελέγχθηκαν για την επιλεξιμότητα, 973 εντοπίστηκαν για να συμμετάσχουν, 293 δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης, 7447 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν 1:1:1 σε καθεμία από τις 3 ομάδες.

Δύο ομάδες παρέμβασης ακολούθησαν ένα μεσογειακό διατροφικό πρότυπο με συμπληρωματικό έξτρα παρθένο ελαιόλαδο ή ξηρούς καρπούς, ενώ η ομάδα ελέγχου ακολούθησε μια δίαιτα χαμηλών λιπαρών. Αρχικά, η ομάδα ελέγχου έλαβε προσαρμοσμένες συμβουλές κατά την έναρξη της μελέτης, ένα φυλλάδιο και ετήσια παρακολούθηση από εκπαιδευμένους διαιτολόγους, και 3 χρόνια μετά τη δοκιμή αυτό τροποποιήθηκε έτσι ώστε η ένταση της παρέμβασης χαμηλών λιπαρών να αντιστοιχεί σε εκείνη των ομάδων παρέμβασης της μεσογειακής διατροφής, όπου υπήρχαν προσαρμοσμένες ατομικές επισκέψεις σε διαιτολόγους και ομαδικές συνεδρίες κάθε 3 μήνες. Κατά τη διάρκεια αυτών των συνεδριών, οι τεχνικές αλλαγής συμπεριφοράς που χρησιμοποιήθηκαν περιλάμβαναν τον καθορισμό στόχων, την αυτοπαρακολούθηση, την ανατροφοδότηση και την ενίσχυση, την ενίσχυση της αυτοαποτελεσματικότητας, τα κίνητρα, την επίλυση προβλημάτων, την πρόληψη της επανάληψης και τη συνέντευξη με κίνητρα. Οι ομαδικές συνεδρίες περιελάμβαναν ενημερωτικές ομιλίες και συζητήσεις με επανεξέταση των διατροφικών στόχων, σχεδιασμό μενού και λίστες αγορών κατάλληλες για κάθε διατροφική παρέμβαση και παροχή συμπληρωματικού έξτρα παρθένου ελαιόλαδου ή ξηρών καρπών ή μη διατροφικών κινήτρων για την ομάδα ελέγχου. Ο ενεργειακός περιορισμός δεν συμβουλευτήκε ειδικά ούτε προωθήθηκε η σωματική δραστηριότητα σε καμία από τις 3 ομάδες.

-Ομάδες μεσογειακής διατροφής:

Σε αυτές τις 2 ομάδες χρησιμοποιήθηκε σε κάθε συνεδρία ένα ερωτηματολόγιο 14 στοιχείων για την τήρηση της μεσογειακής διατροφής και δόθηκαν εξατομικευμένες συμβουλές για την αύξηση της βαθμολογίας. Δόθηκαν επίσης συστάσεις για την εξάλειψη ή τον περιορισμό της κατανάλωσης κρέμας γάλακτος, βουτύρου, μαρινάδας, αλλαντικών, πατέ, πάπιας, ανθρακούχων ή/και ζαχαρούχων ποτών, γλυκισμάτων, βιομηχανικών προϊόντων αρτοποιίας και επιδόρπιων, τηγανητών πατατών ή πατατοκεφτέδων. Ανάλογα με την κατανομή των ομάδων, είτε 15 λίτρα (4 κουταλιές της σούπας την ημέρα) εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο (Hojiblanca και Fundación Patrimonio Comunal Olivarero, και οι δύο από την Ισπανία) είτε 3μηνιαία επιδόματα ξηρών καρπών, αποτελούμενα από 1350 γραμμάρια (15 γραμμάρια την ημέρα) φακελάκια καρυδιών (California Walnut Commission, Sacramento, CA), 675 γραμμάρια (7.5 g ανά ημέρα) φακελάκια αμυγδάλων (Borges SA, Reus, Ισπανία) και 675 g (7,5 g ανά ημέρα) φακελάκια φουντουκιών (La Morella Nuts, Reus, Ισπανία) δόθηκαν σε κάθε 3μηνη ομαδική συνεδρία. Οι ποσότητες

ήταν επαρκείς για κάθε οικογενειακή μονάδα. Το σκεπτικό για τις 2 ομάδες μεσογειακής διατροφής ήταν το εξής: το εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο είναι πλούσια πηγή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και καλή πηγή φαινολικών αντιοξειδωτικών. Τα καρύδια αποτελούν τη μισή ποσότητα ξηρών καρπών της άλλης ομάδας παρέμβασης και είναι καλή πηγή πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, ιδιαίτερα λινολεϊκού οξέος και α-λινολενικού οξέος, του φυτικού ωμέγα-3 λιπαρού οξέος, εκτός από τις πολυφαινόλες. Τα αμύγδαλα και τα φουντούκια είναι και τα δύο πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και πολυφαινόλες. Έτσι, τα 2 σκέλη παρέμβασης της μελέτης διέφεραν ως προς την πρόσληψη 2 τροφίμων (έξτρα παρθένο ελαιόλαδο και ξηροί καρποί) και 2 θρεπτικών συστατικών (μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, συμπεριλαμβανομένου του α-λινολενικού οξέος), τα οποία θεωρούνται όλα σημαντικά για την καρδιαγγειακή πρόληψη και ενδέχεται να έχουν διαφορετικές ευεργετικές επιδράσεις.

-Ομάδα δίαιτας χαμηλών λιπαρών

Η ομάδα ελέγχου επικεντρώθηκε στη μείωση όλων των τύπων λίπους, με ιδιαίτερη έμφαση στη σύσταση κατανάλωσης άπαχου κρέατος, γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών, δημητριακών, πατάτας, ζυμαρικών, ρυζιού, φρούτων και λαχανικών. Αποθαρρύνθηκε η χρήση ελαιόλαδου για το μαγείρεμα και η κατανάλωση ξηρών καρπών και λιπαρών ψαριών. Μια ποσοτική βαθμολογία 9 στοιχείων για τη συμμόρφωση με τη δίαιτα ελέγχου χαμηλών λιπαρών κατασκευάστηκε ως εργαλείο για τους διαιτολόγους ώστε να αξιολογήσουν και να τροποποιήσουν το διατροφικό πρότυπο του συμμετέχοντα για να αναβαθμίσουν τη βαθμολογία. Δόθηκαν επίσης οδηγίες μαγειρέματος στους συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου σχετικά με την προετοιμασία των τροφίμων ώστε να αποφεύγεται το τηγάνισμα και να χρησιμοποιείται αντ' αυτού ο ατμός, το ψήσιμο στο γκριλ ή ο φούρνος μικροκυμάτων. Η παρακολούθηση ήταν 4,8 έτη.

Στη μελέτη των **Singh et al.** (2002), συμμετέχοντες με παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο (CAD) συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη από 17 κέντρα σε διάστημα 4 ετών για δωρεάν ιατρικές συμβουλές σχετικά με τη διάγνωση και τη θεραπεία των διαταραχών τους. Το κριτήριο εισαγωγής ήταν να είναι > 25 ετών και η ύπαρξη ενός ή περισσότερων από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για καρδιακή ανεπάρκεια (υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, διαβήτης, στηθάγχη ή προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου) με απουσία ή παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου. Από τα 1650 άτομα που ανταποκρίθηκαν στις διαφημίσεις, 1066 δήλωσαν εθελοντικά τη συμμετοχή τους στη δοκιμή. Για τους ασθενείς χωρίς

τεκμηριωμένο ιστορικό, χρησιμοποιήθηκε ηλεκτροκαρδιογράφημα άσκησης για την ανίχνευση στεφανιαίας νόσου .

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν η απουσία σημαντικών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, η ύπαρξη καρκίνου, η χρόνια διάρροια ή δυσεντερία, η ουρία αίματος άνω των 6,6 mmol/L, η αρθρίτιδα, η αντιπάθεια στη διαίτα παρέμβασης, η άρνηση εργαστηριακών εξετάσεων και ο θάνατος πριν από την τυχαιοποίηση. 66 συμμετέχοντες δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και 1000 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες.

Οι συμμετέχοντες και στις δύο ομάδες συμβουλευτήκαν να τρώνε υποκατάστατα τροφίμων που θα παρείχαν μια διαιτητική πρόσληψη παρόμοια με εκείνη που συνιστάται από το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη (NCEP). Αυτή η διαίτα συνιστά να προέρχεται λιγότερο από το 30% της ενέργειας από ολικό λίπος, λιγότερο από το 10% από κορεσμένα λιπαρά και ότι καταναλώνονται λιγότερα από 300 mg χοληστερόλης την ημέρα. Επιπλέον, οι ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης (ινδομεσογειακή διατροφή) συμβουλευτήκαν να καταναλώνουν τουλάχιστον 400 έως 500 γραμμάρια φρούτων, λαχανικών και ξηρών καρπών την ημέρα, (δηλαδή 250 έως 300 γραμμάρια φρούτων, 125 έως 150 γραμμάρια λαχανικών και 25 έως 50 γραμμάρια καρυδιών ή αμυγδάλων). Η ομάδα αυτή ενθαρρύνθηκε επίσης να καταναλώνει 400 έως 500 γραμμάρια δημητριακών ολικής αλέσεως, όσπρια, ρύζι, αραβόσιτο και σιτάρι) καθημερινά, καθώς και λάδι από σπόρους μουστάρδας ή σόγιας, σε 3 έως 4 μερίδες την ημέρα, γεγονός που συνάδει με τις συστάσεις της Ινδικής Ομάδας Συναίνεσης. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, στηθάγχη, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή υπέρταση που επισκέπτονταν συχνά τον ιατρό, έλαβαν συχνότερα διατροφικές συμβουλές κατά τη διάρκεια των 2 ετών παρακολούθησης από εκείνους που δεν το έκαναν. Δεν παρέχονται λεπτομέρειες σχετικά με τον αριθμό των επαφών για αυτούς τους ασθενείς ή την ομάδα παρέμβασης στο σύνολό της, αν και τα ημερολόγια διατροφής συμπληρώθηκαν στις 4, 8, 12 και 24 εβδομάδες και στη συνέχεια ανά 12 εβδομάδες. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν κατά την έναρξη, στις 12 εβδομάδες, στις 24 εβδομάδες και στα 2 έτη.

Οι συμμετέχοντες και στις δύο ομάδες συμβουλευτήκαν να τρώνε υποκατάστατα τροφίμων που θα παρείχαν μια διαιτητική πρόσληψη παρόμοια με εκείνη που συνιστάται από το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη (NCEP). Αυτή η διαίτα συνιστά να προέρχεται λιγότερο από το 30% της ενέργειας από ολικό λίπος, λιγότερο από το 10% από κορεσμένα λιπαρά και ότι καταναλώνονται λιγότερα από 300 mg χοληστερόλης την ημέρα. Επιπλέον, οι ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης (ινδομεσογειακή διατροφή) συμβουλευτήκαν να καταναλώνουν τουλάχιστον 400 έως 500 γραμμάρια φρούτων, λαχανικών και ξηρών καρπών την ημέρα, (δηλαδή 250 έως 300 γραμμάρια φρούτων, 125 έως 150 γραμμάρια

λαχανικών και 25 έως 50 γραμμάρια καρυδιών ή αμυγδάλων). Η ομάδα αυτή ενθαρρύνθηκε επίσης να καταναλώνει 400 έως 500 γραμμάρια δημητριακών ολικής αλέσεως, όσπρια, ρύζι, αραβόσιτο και σιτάρι) καθημερινά, καθώς και λάδι από σπόρους μουστάρδας ή σόγιας, σε 3 έως 4 μερίδες την ημέρα. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, στηθάγχη, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή υπέρταση που επισκέπτονταν συχνά τον ιατρό, έλαβαν συχνότερα διατροφικές συμβουλές κατά τη διάρκεια των 2 ετών παρακολούθησης από εκείνους που δεν το έκαναν. Δεν παρέχονται λεπτομέρειες σχετικά με τον αριθμό των επαφών για αυτούς τους ασθενείς ή την ομάδα παρέμβασης στο σύνολό της, αν και τα ημερολόγια διατροφής συμπληρώθηκαν στις 4, 8, 12 και 24 εβδομάδες και στη συνέχεια ανά 12 εβδομάδες. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν κατά την έναρξη, στις 12 εβδομάδες, στις 24 εβδομάδες και στα 2 έτη.

Στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου δόθηκε ένα ενημερωτικό δελτίο σχετικά με τη διαίτα του βήματος I σε κάθε επίσκεψη. Στους ασθενείς της ομάδας παρέμβασης δόθηκαν λεπτομερείς εξηγήσεις σχετικά με τη χρησιμότητα της πειραματικής διαίτας και τα είδη τροφίμων που είναι πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα. Σε όλες τις συναντήσεις, οι διαιτολόγοι παρείχαν πρόσθετα κίνητρα και στις δύο ομάδες για την τήρηση των συμβουλών σχετικά με τη διατροφή και την άσκηση. Και οι δύο ομάδες έλαβαν τις ίδιες συμβουλές για άσκηση. Το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ αποθαρρύνθηκαν και η ψυχική χαλάρωση μέσω της γιόγκα, των τεχνικών διαλογισμού και των ασκήσεων αναπνοής ενθαρρύνθηκε και στις δύο ομάδες. Και στις δύο ομάδες χορηγήθηκαν τα κατάλληλα φάρμακα για τη στηθάγχη, τις αρρυθμίες, την αυξημένη αρτηριακή πίεση, τον διαβήτη και άλλες επιπλοκές. Πραγματοποιήθηκε παρακολούθηση 2 ετών.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των **Σκουρολιάκου και συν.** (2017) μελετήθηκαν 70 γυναίκες που έπασχαν από καρκίνο του μαστού με ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση διηθητικού καρκίνου του μαστού σταδίου I-IIA (διάγνωση έως και 3 μήνες πριν από την μελέτη), οι οποίες συμπεριλήφθηκαν από ένα γυναικολογικό νοσοκομείο στην Αθήνα, Ελλάδα. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν τα πολυβιταμινούχα ή απλά βιταμινούχα συμπληρώματα, προηγούμενο ή τρέχον ιστορικό δεύτερου καρκίνου, ενεργή λοίμωξη, άλλες σοβαρές συνυπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις συμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις, δυσαπορρόφηση, άρνηση συμμόρφωσης με το διατροφικό πρόγραμμα και τις συστάσεις για σωματική δραστηριότητα. Οι επιλέξιμοι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία σε:

-Ομάδα Μεσογειακής διατροφής

Η ομάδα παρέμβασης υποβλήθηκε σε εξατομικευμένη διατροφική παρέμβαση με βάση τη μεσογειακή διατροφή, η οποία διεξήχθη από 2 εκπαιδευμένους διαιτολόγους. Η διαίτα ήταν εμπλουτισμένη με ελαιόλαδο και τρόφιμα με ειδικά οφέλη για την υγεία των επιζώντων από καρκίνο του μαστού. Συστάσεις:

1) 1 κουταλιά της σούπας λιναρόσπορο ή 4 κουταλιές της σούπας αλεσμένο λιναρόσπορο την ημέρα, 2) 3 φλιτζάνια πράσινο τσάι ή ελληνικό τσάι την ημέρα, 3) εποχιακά φρούτα και λαχανικά με υψηλή αντιοξειδωτική ικανότητα. Έλαβαν ένα εξατομικευμένο διατροφικό πρόγραμμα μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου καθώς και προσωπικές συναντήσεις κάθε 15 ημέρες για τους πρώτους 3 μήνες και τηλεφωνικές κλήσεις στο τέλος των μηνών 4 και 5 με προσωπικές συναντήσεις στο τέλος της μελέτης στους 6 μήνες. Παρέχονταν συγκεκριμένα γεύματα, προϊόντα, συνταγές και μερίδες τροφίμων, εκπαιδευτικά φυλλάδια, ημερολόγια διατροφής και ατομικές διατροφικές συμβουλές.

-Διατροφή ομάδας ελέγχου

Έλαβε τις επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας για τη διατροφή και τη σωματική δραστηριότητα για την πρόληψη του καρκίνου και τη δίαιτα *ad libitum*. Οι ασθενείς επικοινωνούσαν τηλεφωνικά κάθε 15 ημέρες για τους πρώτους 3 μήνες, στη συνέχεια τους μήνες 4 και 5 και σε προσωπικές συναντήσεις κατά την έναρξη, τους 3 και 6 μήνες. Οι συστάσεις της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρείας σχετικά με τη σωματική δραστηριότητα δόθηκαν επίσης και στις δύο ομάδες. Πραγματοποιήθηκε παρακολούθηση 6 μηνών.

Στη μελέτη των **Sofi et al.** (2018), επιλέχθηκαν 118 κλινικά υγιείς συμμετέχοντες (18 έως 75 ετών) με προφίλ χαμηλού έως μέτριου καρδιαγγειακού κινδύνου (< 5% στα 10 χρόνια σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία), από τη Μονάδα Κλινικής Διατροφής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Careggi, Φλωρεντία, Ιταλία, από τον Μάρτιο του 2014 έως τον Ιούνιο του 2015. Τα κριτήρια επιλεξιμότητας περιλάμβαναν το υπερβολικό βάρος ($\Delta\text{M}\Sigma \geq 25$) και την ταυτόχρονη παρουσία ≥ 1 από τα ακόλουθα κριτήρια: επίπεδα ολικής χοληστερόλης $> 190 \text{ mg/dL}$, επίπεδα LDL χοληστερόλης $> 115 \text{ mg/dL}$, επίπεδα τριγλυκεριδίων $> 150 \text{ mg/dL}$ και επίπεδα γλυκόζης > 110 αλλά $< 126 \text{ mg/dL}$. Οι συμμετέχοντες αποκλείστηκαν εάν έπαιρναν φάρμακα για οποιονδήποτε λόγο, είχαν σοβαρή ασθένεια ή ασταθή κατάσταση, ήταν έγκυες ή γαλουχούσαν, συμμετείχαν ή είχαν συμμετάσχει σε πρόγραμμα θεραπείας απώλειας βάρους τους τελευταίους 6 μήνες ή ακολουθούσαν ή είχαν ακολουθήσει ένα διατροφικό προφίλ το οποίο, σε κάποιο βαθμό, απέκλειε το κρέας, τα πουλερικά ή τα ψάρια τους τελευταίους 6 μήνες

Στη μελέτη **Lyon Heart**, 605 τυχαίοι ασθενείς άνδρες και γυναίκες ηλικίας κάτω των 70 ετών, που επέζησαν από έμφραγμα του μυοκαρδίου εντός 6 μηνών από την εγγραφή τους ήταν επιλέξιμοι. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν καρδιακή ανεπάρκεια (στάδιο III και IV κατά NYHA), υπέρταση (συστολική > 180 mmHg, διαστολική > 110 mmHg) και αδυναμία ολοκλήρωσης της δοκιμασίας άσκησης λόγω υποτροπιάζουσας στηθάγχης, κοιλιακών αρρυθμιών ή κολποκοιλιακού αποκλεισμού. Μεταξύ των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε στεφανιαία αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη (bypass), επιλέξιμοι ήταν μόνο όσοι ήταν κλινικά σταθεροί. Οι ασθενείς αποκλείστηκαν επίσης εάν είχαν οποιαδήποτε άλλη κατάσταση που θεωρήθηκε ότι θα περιόριζε την επιβίωση ή την ικανότητα συμμετοχής σε μια μακροχρόνια δοκιμή.

Οι ασθενείς της πειραματικής ομάδας συμβουλευτήκαν από τον καρδιολόγο και τον διαιτολόγο της έρευνας, κατά τη διάρκεια μιας συνεδρίας διάρκειας 1 ώρας, να υιοθετήσουν μια δίαιτα μεσογειακού τύπου: περισσότερο ψωμί, περισσότερα λαχανικά με ρίζες και πράσινα λαχανικά, περισσότερα ψάρια, λιγότερο κρέας (το μοσχάρι, το αρνί και το χοιρινό να αντικατασταθούν με πουλερικά), καμία ημέρα χωρίς φρούτα και το βούτυρο και η κρέμα γάλακτος να αντικατασταθούν με μαργαρίνη που θα προμηθεύονταν από τη μελέτη. Οι ασθενείς δεν θα δέχονταν το ελαιόλαδο ως το μοναδικό λίπος, γι' αυτό μια μαργαρίνη με βάση το κραμβέλαιο (canola) χορηγήθηκε δωρεάν για όλη την οικογένεια σε όλους τους συμμετέχοντες στο πείραμα. Αυτή η μαργαρίνη είχε σύνθεση συγκρίσιμη με το ελαιόλαδο, αλλά ήταν υψηλότερη σε λινολεϊκό (16-4 έναντι 8% έως 6%) άλφα-λινολενικό οξύ (4-8 έναντι 0% έως 6%). Τα έλαια που συνιστώνται για τις σαλάτες και την προετοιμασία του φαγητού ήταν αποκλειστικά κραμβέλαιο και ελαιόλαδο. Επιτρεπόταν η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ με τη μορφή κρασιού κατά τη διάρκεια των γευμάτων. Οι συμβουλές ήταν προσαρμοσμένες στα άτομα. Σε κάθε επόμενη επίσκεψη των συμμετεχόντων, γινόταν διατροφική έρευνα και περαιτέρω συμβουλευτική από τον διαιτολόγο της έρευνας.

Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου δεν έλαβαν καμία διατροφική συμβουλή εκτός από εκείνη των διαιτολόγων του νοσοκομείου ή των φυσικοθεραπευτών που παρακολουθούσαν ως συνήθης φροντίδα. Μετά την επίσκεψη τυχαιοποίησης, οι ασθενείς και από τις δύο ομάδες προγραμματίστηκαν να εξεταστούν 2 μήνες αργότερα και στη συνέχεια ετησίως στη Μονάδα Έρευνας. Οι επισκέψεις αυτές δεν αντικαθιστούσαν τις τακτικές επισκέψεις τους στους θεράποντες ιατρούς, οι οποίοι ήταν υπεύθυνοι για όλες τις πτυχές της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης της φαρμακευτικής αγωγής και των αδιάβλητων διαγνωστικών και θεραπευτικών διαδικασιών. Παρακολούθηση πραγματοποιήθηκε στους 24 και 46 μήνες.

Στην μελέτη των **Tuttle et al.** (2008) πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της διαίτας του Heart Institute of Spokane (THIS-DIET) και σχεδιάστηκε για να συγκρίνει με ακρίβεια μια συμβατική υγιεινή για την καρδιά διαίτα χαμηλών λιπαρών με μια διαίτα μεσογειακού τύπου ως προς τις επιδράσεις σε καρδιαγγειακά συμβάντα και επιβίωση μετά το πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι ασθενείς στρατολογήθηκαν στη μελέτη < 6 εβδομάδες μετά το πρώτο έμφραγμα με παραπομπή από τους θεράποντες ιατρούς τους στις ΗΠΑ. Οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη εξαιτίας καρδιακής ανεπάρκεια κατηγορίας III ή IV της New York Heart Association, κοιλιακών αρρυθμιών που απαιτούσαν φαρμακευτική αγωγή ή απινιδωτή ή μη ελεγχόμενη υπέρταση. 705 ασθενείς ελέγχθηκαν, 333 δεν πληρούσαν τα κριτήρια, 271 αρνήθηκαν και 101 τυχαιοποιήθηκαν.

Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε μια διαίτα μεσογειακού τύπου (παρέμβαση) ή σε μια διαίτα χαμηλών λιπαρών (διαίτα American Heart Association Step II) (έλεγχος). Οι κύριοι στόχοι της διαιτητικής παρέμβασης με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά ήταν η μείωση των θερμίδων κορεσμένων λιπαρών σε $\leq 7\%$ και της πρόσληψης χοληστερόλης σε ≤ 200 mg/ημέρα. Η μεσογειακού τύπου διατροφή είχε τους ίδιους στόχους, με πρόσθετους στόχους την αύξηση της πρόσληψης ωμέγα-3 λιπαρών οξέων ($> 0,75\%$ των θερμίδων) και μονοακόρεστων (20% έως 25% των θερμίδων). Οι 2 δίαιτες συνιστούσαν την αυξημένη πρόσληψη φρέσκων φρούτων και λαχανικών (≥ 5 μερίδες/ημέρα) και δημητριακών ολικής αλέσεως. Η διαίτα μεσογειακού τύπου διακρινόταν από την έμφαση στην αυξημένη κατανάλωση ψαριών ψυχρού νερού (3 έως 5 φορές/εβδομάδα) και ελαίων από ελιές, κρανάλα και σόγια. Οι συμμετέχοντες προμηθεύονταν και ετοίμαζαν μόνοι τους τα γεύματά τους. Αν και δεν ήταν παρέμβαση για την απώλεια βάρους, οι συμμετέχοντες που ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ενθαρρύνονταν να μειώσουν τις θερμίδες για να διευκολύνουν την απώλεια βάρους. Η άσκηση και η διακοπή του καπνίσματος ενθαρρύνονταν αλλά δεν αποτελούσαν ειδικούς στόχους της παρέμβασης. Οι συμμετέχοντες και στις δύο ομάδες έλαβαν 2 ατομικές συνεδρίες διατροφικής συμβουλευτικής από τους διαιτολόγους της μελέτης τον πρώτο μήνα, ακολουθούμενες από πρόσθετες ατομικές συνεδρίες τους μήνες 3, 6, 12, 18 και 24. Οι συμμετέχοντες παρακολούθησαν 6 διαφορετικές ομαδικές συνεδρίες που αφορούσαν την τροποποίηση της συμπεριφοράς και τις πρακτικές πτυχές της διαίτας που τους είχε ανατεθεί, συμπεριλαμβανομένων των συνταγών, των αγορών από το παντοπωλείο και των γευμάτων εκτός σπιτιού. Μετά την ολοκλήρωση των 6 μαθημάτων, οι συμμετέχοντες κλήθηκαν αλλά δεν υποχρεώθηκαν να συνεχίσουν να παρακολουθούν τις ομαδικές συνεδρίες. Η παρακολούθηση διήρκεσε 2 έτη.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη (RCT) των **Vincent-Baudry et al.** (2005), 102 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της μεσογειακής διατροφής- μέση ηλικία 50,8 έτη- 42% άνδρες και 110 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της δίαιτας χαμηλών λιπαρών- μέση ηλικία 51,6 έτη- 39,5% άνδρες. Τα κριτήρια ένταξης περιλάμβαναν τη συγκέντρωση χοληστερόλης πλάσματος νηστείας 6,5 έως 7,7 mmol/L- συγκέντρωση τριακυλογλυκερόλης 2,1 έως 4,6 mmol/L- συγκέντρωση γλυκόζης 6,1 έως 6,9 mmol/L, συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) και διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) μεταξύ 140 έως 180 και 90 έως 105 mmHg αντίστοιχα, δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) > 27, κάπνισμα, καθιστική ζωή ή οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Εξαιρέθηκαν οι συμμετέχοντες που έλαβαν υπολιπιδαιμικά ή υπογλυκαιμικά φάρμακα.

Η μεσογειακή δίαιτα συνιστά ξηρούς καρπούς, ψωμί ολικής άλεσης, δημητριακά και ποικιλία ωμών ή μαγειρεμένων, φρέσκων ή αποξηραμένων φρούτων και λαχανικών και οσπρίων, με 35% έως 38% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης ως λίπος. Το ελαιόλαδο συνιστούσε την κύρια πηγή προστιθέμενου λίπους και το 50% της ενέργειας που παρέχεται από το λίπος έπρεπε να προέρχεται από μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFAs), το 25% από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) και το 25% από κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFAs). Οι διατροφικές συμβουλές δόθηκαν από γιατρούς και διαιτολόγους και οι συμμετέχοντες έλαβαν ένα φυλλάδιο με διατροφικές συστάσεις. Επιπλέον, οι συμμετέχοντες έλαβαν ζυμαρικά εμπλουτισμένα με βρώμη, σάλτσα ντομάτας και ελαιόλαδο.

Για την ομάδα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά προσαρμόστηκε μια κοινώς συνταγογραφούμενη δίαιτα τύπου American Heart Association. Οι συστάσεις ήταν να τρώνε περισσότερο κρέας πουλερικών παρά θηλαστικών, να αποφεύγετε τα εντόσθια και τα κορεσμένα πλούσια σε λιπαρά ζωικά προϊόντα και να τρώτε ψάρια 2 έως 3 φορές την εβδομάδα. Συνίστατο η κατανάλωση ωμών και μαγειρεμένων φρούτων και λαχανικών, γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών και φυτικών ελαίων. Οι συστάσεις για δίαιτα χαμηλών λιπαρών περιόριζαν την πρόσληψη λίπους στο 30% της συνολικής ενέργειας, με το 33% της ενέργειας να προέρχεται από MUFAs, PUFAs και SFAs. Η συνιστώμενη πρόσληψη φυτικών ινών ήταν 20 g/ημέρα και το αλκοόλ έπρεπε να αποφεύγεται, ιδίως για τους συμμετέχοντες με υπερτριγλυκεριδαιμία. Η χοληστερόλη περιορίστηκε σε 200 έως 300 mg/ημέρα και στις δύο δίαιτες. Για να διασφαλιστεί η επαρκής συμμόρφωση με τις διατροφικές συστάσεις, χρησιμοποιήθηκαν από τους διαιτολόγους τριήμερα αρχεία τροφίμων (κατά την ένταξη και μετά από 3 μήνες) και 24ωρες μη προγραμματισμένες διατροφικές ανακλήσεις (μία φορά το μήνα). Η σωματική δραστηριότητα των συμμετεχόντων καταγράφηκε σε

ερωτηματολόγια και δεν διέφερε κατά την ένταξη ή στους 3 μήνες μεταξύ των 2 ομάδων. Η παρακολούθηση διήρκεσε 3 μήνες.

Στη μελέτη των **Weber et al.** (2012) συμπεριλήφθηκαν 112 ασθενείς ηλικίας άνω των 45 ετών με εγκατεστημένη ή προηγούμενη αθηροθρομβωτική καρδιαγγειακή νόσο που εμφανίστηκε τα τελευταία 10 χρόνια και οι οποίοι διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Οι ασθενείς έπρεπε επίσης να έχουν τουλάχιστον έναν από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο ή ΔΜΣ > 25. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν νευρογνωστικές ή ψυχιατρικές παθήσεις, έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες, ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς με προσδόκιμο ζωής μικρότερο των 6 μηνών (π.χ. ασθενείς με μεταστατικές κακοήθειες).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν μία από τις 3 διατροφικές παρεμβάσεις (Α, Β ή Γ). Η Ομάδα Α εντάχθηκε στο Βραζιλιάνικο πρόγραμμα καρδιοπροστατευτικής διατροφής το οποίο περιλάμβανε μια βραζιλιάνικη εκδοχή μιας προσιτής διαιτητικής θεραπείας για καρδιαγγειακά νοσήματα και εβδομαδιαία συμβουλευτική με διαιτολόγους. Η κύρια διαφορά μεταξύ του βραζιλιάνικου προγράμματος καρδιοπροστατευτικής διατροφής και της συνήθους διαιτητικής θεραπείας (ομάδες Β και Γ) ήταν η εξέταση της ενεργειακής πυκνότητας. Το Βραζιλιάνικο πρόγραμμα καρδιοπροστατευτικής διατροφής βοήθησε τους ασθενείς να αποφεύγουν τα τρόφιμα υψηλής ενεργειακής πυκνότητας (> 1 kcal/g), επιτρέποντάς τους έτσι να τρώνε περισσότερο και να καταναλώνουν λίγες θερμίδες. Καθώς έκαναν τις σωστές διατροφικές επιλογές, ένιωθαν λιγότερο περιορισμένοι, βοηθώντας στη βελτίωση της προσήλωσης.

Το Βραζιλιάνικο Πρόγραμμα Καρδιοπροστατευτικής Διατροφής περιλάμβανε διατροφικές συστάσεις που είναι εφικτές για τον πληθυσμό της Βραζιλίας, επιτρέποντας την εύκολη πρόσβαση και την πλήρη χρήση των τροφίμων, εκτός από την προτεραιότητα των τοπικών τροφίμων που είναι πολιτισμικά αποδεκτά από τους ασθενείς (ρύζι, φασόλια, σογιέλαιο και βραζιλιάνικα φρούτα και λαχανικά).

Οι ασθενείς της ομάδας Α παρακολουθούσαν εβδομαδιαίες προσωπικές συνεδρίες με διαιτολόγους είτε μέσω τηλεφώνου είτε σε ένα κατάστημα γκουρμέ. Κατά τη διάρκεια της παρουσίας στο κατάστημα γκουρμέ, οι ασθενείς έλαβαν συμβουλές για τη διατροφή σε εστιατόρια, οδηγίες για την ανάγνωση των

ετικετών και έναν κατάλογο με τυπικές βραζιλιάνικες συνταγές που είχαν προσαρμοστεί ως προς τα θρεπτικά συστατικά και την ενεργειακή πυκνότητα.

Οι ασθενείς της ομάδας Β έλαβαν τη διαιτητική θεραπεία που προτάθηκε από τις βραζιλιάνικες κατευθυντήριες γραμμές για τα καρδιαγγειακά νοσήματα και παρακολούθησαν επίσης εβδομαδιαίες συνεδρίες συμβουλευτικής με διαιτολόγους. Αυτή η δίαιτα είχε το ίδιο θρεπτικό προφίλ με αυτό που παρουσιάστηκε στην ομάδα Α, αλλά προσαρμόστηκε με την ενσωμάτωση τυπικών μεσογειακών τροφίμων (π.χ. ελιές, ελαιόλαδο, κάστανα, καρύδια, αμύγδαλα, φουντούκια, φιστίκια και ψάρια κρύου νερού). Η ομάδα Β έλαβε εβδομαδιαίες συνεδρίες που πραγματοποιήθηκαν αυτοπροσώπως ή μέσω τηλεφώνου.

Οι συμμετέχοντες της ομάδας Γ έλαβαν την ίδια διατροφική παρέμβαση με την ομάδα Β, αλλά οι ασθενείς συμβουλευόνταν κάθε μήνα έναν ειδικό αυτοπροσώπως. Το προφίλ των θρεπτικών συστατικών των 3 διαιτών βασίστηκε στις βραζιλιάνικες κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι δίαιτες περιείχαν 50% έως 60% της ενέργειας από υδατάνθρακες, 15% από πρωτεΐνες και 25% έως 35% από λίπη. Επιπλέον, συνιστώνταν 20 έως 30 g/ημέρα φυτικών ινών και 2000 mg/ημέρα νατρίου. Οι συγκεντρώσεις κορεσμένων, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ήταν 7%, 20% και 10% αντίστοιχα. Η συνολική διαιτητική ενεργειακή πρόσληψη προσαρμόστηκε μόνο για τους ασθενείς με αρχικό ΔΜΣ > 25 kg/m². Η πρώτη διατροφική συνεδρία διήρκεσε 60 λεπτά. Οι επόμενες συμβουλευτικές συνεδρίες διήρκεσαν 30 λεπτά αφού επανεξετάστηκαν η διδασκαλία και οι διατροφικοί στόχοι. Οι τηλεφωνικές συνεντεύξεις διήρκεσαν περίπου 15 λεπτά και περιλάμβαναν μόνο το χρόνο που ήταν απαραίτητος για την αξιολόγηση της 24ωρης διατροφικής πρόσληψης. Η παρακολούθηση διήρκεσε 12 εβδομάδες.

Περίληψη των κύριων αποτελεσμάτων

Στην παρούσα ανασκόπηση, τέσσερις προκαθορισμένες ομάδες ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των δεδομένων ώστε να αντιμετωπιστεί το πρόβλημα της ετερογένειας μεταξύ των συμμετεχόντων στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου ώστε να γίνει σωστά η ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Οι ομάδες ελέγχου και ο αριθμός των συμμετεχόντων που συμμετείχαν σε κάθε μία παρουσιάζονται παρακάτω:

- 1) **Μεσογειακή διατροφή έναντι μη παρέμβασης ή ελάχιστης παρέμβασης για πρωτογενή πρόληψη**, εννέα μελέτες (1337 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν).

- 2) **Μεσογειακή διατροφή έναντι άλλης διαιτητικής παρέμβασης για πρωτογενή πρόληψη**, 13 μελέτες (8687 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν, εκ των οποίων 7747 από τη δοκιμή PREDIMED).
- 3) **Μεσογειακή διατροφή έναντι συνήθους φροντίδας για δευτερογενή πρόληψη**, δύο μελέτες (706 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν).
- 4) **Μεσογειακή διαιτητική παρέμβαση έναντι άλλης διαιτητικής παρέμβασης για δευτερογενή πρόληψη**, έξι μελέτες (1731 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν, 1406 εκ των οποίων συμμετείχαν σε δύο μελέτες που αποκλείστηκαν σε αναλύσεις ευαισθησίας από τις κύριες αναλύσεις λόγω δημοσιευμένων ανησυχιών σχετικά με την αξιοπιστία των δεδομένων) (Singh 1992, Singh 2002).

Τα κλινικά καταληκτικά σημεία μετρήθηκαν μόνο σε μία μεγάλη μελέτη πρωτογενούς πρόληψης (PREDIMED) και σε μία μικρή μελέτη που αναφέρει μη προσαρμοσμένες εκτιμήσεις για το εγκεφαλικό επεισόδιο σε υπερτασικούς ασθενείς (Lapetra 2018). Η δοκιμή PREDIMED συνέβαλε στη σύγκριση που εξέτασε τη διατροφική συμβουλή για την τήρηση ενός μεσογειακού διατροφικού προτύπου συν συμπληρωματικό έξτρα παρθένο ελαιόλαδο ή ξηρούς καρπούς σε σύγκριση με μια διατροφή χαμηλών λιπαρών για την πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Μια ισπανική μελέτη τυχαιοποίησε 7747 άνδρες και γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και τους παρακολούθησε επί 4,8 έτη. Η διαιτητική παρέμβαση PREDIMED σε σύγκριση με μια δίαιτα χαμηλής σε λιπαρά παρουσίασε σημαντική επίδραση στα τελικά κλινικά καταληκτικά σημεία (HR 0,70, 95% CI 0,58 έως 0,85). Επιπλέον, υπήρχαν χαμηλής ποιότητας στοιχεία για μικρή ή μηδενική επίδραση της παρέμβασης PREDIMED σε σύγκριση με μια δίαιτα χαμηλών λιπαρών στη συνολική θνησιμότητα, τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα ή το έμφραγμα του μυοκαρδίου, αλλά παρατηρήθηκαν μέτριας ποιότητας στοιχεία για μείωση του αριθμού των εγκεφαλικών επεισοδίων με την παρέμβαση (HR 0,60, 95% CI 0,45 έως 0,80). Παρατηρήθηκε επίσης μείωση του αριθμού των συμμετεχόντων που παρουσίασαν CVD με την παρέμβαση PREDIMED (HR 0,42, 95% CI 0,28 έως 0,61) (Estruch 2018).

Τα κλινικά καταληκτικά σημεία μετρήθηκαν σε μελέτες δευτερογενούς πρόληψης που συνέβαλαν στις συγκρίσεις 3 και 4. Μία μελέτη συνέβαλε στη σύγκριση 3 (The Lyon Diet Heart Study). Η μελέτη Lyon Diet Heart Study εξέτασε την επίδραση της τήρησης της μεσογειακής διατροφής και της συμπληρωματικής μαργαρίνης κανόλα σε σύγκριση με τη συνήθη διατροφή σε 605 ασθενείς με CHD για 46 μήνες και διαπίστωσαν μειώσεις στο τελικό σημείο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο (CVD) και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (HR 0,28, 95% CI 0,15 έως 0,52), θνησιμότητα από CVD (HR 0,35, 95% CI 0,15 έως 0,82, στοιχεία χαμηλής ποιότητας) και συνολική θνησιμότητα (HR 0,44, 95% CI 0,21 έως 0,92, μέτριας ποιότητας στοιχεία) στην ομάδα της παρέμβασης (The Lyon Diet Heart Study). Για τη σύγκριση 4, τρεις μελέτες αναφέρουν κλινικά καταληκτικά σημεία (Singh 1992, Singh 2002, Tuttle 2008). Μια μικρή

μελέτη από τις ΗΠΑ σε 101 ασθενείς που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι οποίοι ακολουθούσαν μεσογειακή διατροφή ή διατροφή με χαμηλά λιπαρά, παρείχε στατιστικά μη σημαντικές εκτιμήσεις για το σύνολο των καρδιακών τελικών σημείων, με στοιχεία πολύ χαμηλής ποιότητας που δείχνουν σημαντική αβεβαιότητα ως προς το σημασία του αποτελέσματος. Οι παράγοντες κινδύνου για CVD, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης, αναφέρθηκαν και στις τέσσερις ομάδες σύγκρισης. Για τη σύγκριση 1 υπήρχαν χαμηλής ποιότητας στοιχεία για μια πιθανή μικρή ελάττωση της συνολικής τιμής της χοληστερόλης (-0,16 mmol/L, 95% CI -0,32 έως 0,00) και μέτριας ποιότητας δεδομένα για ελάττωση της συνολικής τιμής της συστολικής (-2,99 mmHg, 95% CI -3,45 έως -2,53) και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (-2,0 mmHg, 95% CI -2,29 έως -1,71), με χαμηλής ή πολύ χαμηλής ποιότητας στοιχεία για μικρή επίδραση της παρέμβασης στην LDL ή στην HDL χοληστερόλη ή στα τριγλυκερίδια. Για τη σύγκριση 2 υπήρχαν μέτριας ποιότητας στοιχεία για πιθανή μικρή μείωση της LDL χοληστερόλης (-0,15 mmol/L, 95% CI -0,27 έως -0,02) και των τριγλυκεριδίων (-0,09 mmol/L, 95% CI -0,16 έως -0,01) με μέτρια ή χαμηλής ποιότητας στοιχεία για μικρή ή μηδενική επίδραση της παρέμβασης στη συνολική ή HDL χοληστερόλη ή στην αρτηριακή πίεση. Για τη σύγκριση 3 υπήρχαν χαμηλής ποιότητας στοιχεία για μικρή ή μηδενική επίδραση της μεσογειακής διατροφής στα επίπεδα λιπιδίων και πολύ χαμηλής ποιότητας δεδομένα για ελάχιστη ή μηδενική επίδραση στην αρτηριακή πίεση. Ομοίως, για τη σύγκριση 4, υπήρχαν χαμηλής ή πολύ χαμηλής ποιότητας δεδομένα για ελάχιστη ή μηδενική επίδραση της παρέμβασης στα επίπεδα λιπιδίων ή στην αρτηριακή πίεση. Η μεγαλύτερη μελέτη ανέφερε την επίπτωση του Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην πρωτογενή πρόληψη, στην οποία παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης με την παρέμβαση PREDIMED (HR 0,71, 95% CI 0,52 έως 0,96). Δύο μελέτες ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπου αυτές ήταν ήσσονος σημασίας (Ros 2014, The Lyon Diet Heart Study). Καμία μελέτη δε διερεύνησε τη συσχέτιση της μεσογειακής διατροφής με την ποιότητα ζωής και την επίπτωση στην υγεία ή το κόστος ζωής.

Οι ορισμοί της μεσογειακής διατροφής διέφεραν, αλλά όλοι περιλάμβαναν τουλάχιστον τα δύο βασικά συστατικά της υψηλής αναλογίας μονοακόρεστων/κορεσμένων λιπαρών (χρήση ελαιολάδου ως κύριο συστατικό μαγειρέματος ή/και κατανάλωση άλλων παραδοσιακών τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα λιπαρά, όπως οι ξηροί καρποί) και υψηλή πρόσληψη φυτικών τροφίμων, συμπεριλαμβανομένων των φρούτων, των λαχανικών και των οσπρίων. Ομοίως, οι ομάδες σύγκρισης της διατροφής διέφεραν μεταξύ των δοκιμών. Ωστόσο, η πλειονότητα των διαιτών σύγκρισης ήταν δίαιτες χαμηλών λιπαρών ή οδηγίες για την καρδιακή υγεία, με αξιοσημείωτες εξαιρέσεις τις χορτοφαγικές δίαιτες. Δεν διερευνήθηκε επίσημα η επίδραση των διαφορετικών ομάδων ελέγχου διατροφής λόγω του ανεπαρκούς αριθμού μελετών για κάτι τέτοιο. Όπως προαναφέρθηκε, υπήρχαν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τα

κλινικά τελικά σημεία, το πρωταρχικό αποτέλεσμα. Μόνο μία μελέτη ανέφερε κλινικά καταληκτικά σημεία για την πρωτογενή πρόληψη και η μελέτη αυτή αντιμετώπισε μεθοδολογικά προβλήματα σχετικά με την τυχαιοποίηση, με την μελέτη να αποσύρεται στη συνέχεια και να αναλύεται εκ νέου (PREDIMED). Τα ευρήματα στη δευτερογενή πρόληψη βασίζονται σε μία παλαιότερη μελέτη που αναφέρει πολύ μεγάλες εκτιμήσεις για τα αποτελέσματα με τη χρήση ενός τροποποιημένου σχεδιασμού Zelen (The Lyon Diet Heart Study). Επιπλέον, τόσο η μελέτη PREDIMED όσο και η μελέτη The Lyon Diet Heart Study παρείχαν συμπληρωματικά τρόφιμα καθώς και διατροφικές συμβουλές για την τήρηση μιας μεσογειακού τύπου διατροφής, οπότε οι επιπτώσεις των ευρημάτων αυτών των μελετών δεν είναι σαφείς (Appel 2013).

Ένας περιορισμένος αριθμός μελετών δεν παρατήρησαν επιδράσεις στους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα στα αποτελέσματα που ανέφεραν, αλλά αυτό μπορεί να οφείλεται στην πολύ αποτελεσματική φαρμακευτική θεραπεία, όπου περαιτέρω βελτιώσεις στα επίπεδα λιπιδίων και στην αρτηριακή πίεση μπορεί να είναι απίθανες, ιδίως με τις πιο σύγχρονες αγωγές. Δεν κατάφεραν να διερευνηθούν οι επιδράσεις της φαρμακευτικής αγωγής στις εκβάσεις στη δευτερογενή πρόληψη λόγω του μικρού αριθμού των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση.

Στην παρούσα ανασκόπηση δε διερευνήθηκε η συμμόρφωση στις διατροφικές παρεμβάσεις. Άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν παρατηρήσει ότι η μεγαλύτερη συμμόρφωση σε μια διατροφή μεσογειακού τύπου συνδέεται με σημαντική βελτίωση της κατάστασης της υγείας και σημαντική μείωση της συνολικής θνησιμότητας, καθώς και της νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα (Sofi 2008, Sofi 2010). Σε μια μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών, μια αύξηση δύο βαθμών (κλίμακα από 0 έως 7-9 βαθμούς) της συμμόρφωσης στο μεσογειακό πρότυπο διατροφής συσχετίστηκε με 8% μείωση της συνολικής θνησιμότητας και 10% μείωση θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα (Sofi 2010). Η διάρκεια των παρεμβάσεων και οι περίοδοι παρακολούθησης διέφεραν σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των μελετών, από βραχυπρόθεσμες (τρεις έως έξι μήνες) έως μακροπρόθεσμες παρεμβάσεις (έως και πέντε έτη). Οι επιπτώσεις τόσο των βραχυπρόθεσμων όσο και των μακροπρόθεσμων διατροφικών παρεμβάσεων στην υγεία είναι εύλογες όσον αφορά την καρδιαγγειακή υγεία, δεδομένης της σχετικά γρήγορης ανταπόκρισης των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως των λιπιδίων του αίματος και η αρτηριακή πίεση, σε τροποποιήσεις του τρόπου ζωής και των διατροφικών συνηθειών (Appel 1997- Appel 2001- Appel 2006, AHA 2006). Ωστόσο, είναι πιθανό ότι οι όποιες ευεργετικές επιδράσεις των διατροφικών παρεμβάσεων για την πρόληψη σημαντικών καταληκτικών σημείων χρόνιων ασθενειών, όπως η θνησιμότητα, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, θα πρέπει να αποτελούν το αποτέλεσμα μιας μακροχρόνιας διαδικασίας που συνδέεται με την αλληλεπίδραση των διατροφικών προτύπων με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Περιορισμοί της ανασκόπησης

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση σε μεγάλες βάσεις δεδομένων για παρεμβάσεις που αφορούσαν στη μεσογειακή διατροφή. Υπήρξε μεγάλος βαθμός ετερογένειας μεταξύ των μελετών που συμπεριλήφθηκαν (συμμετέχοντες, διάρκεια παρέμβασης, ομάδες ελέγχου, παρακολούθηση, αποτελέσματα), γεγονός που περιορίζει την γενίκευση των αποτελεσμάτων της παρούσας ανασκόπησης.

Στην παρούσα ανασκόπηση μελετήθηκε η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα και η συνολική θνησιμότητα, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Το γεγονός ότι η παρούσα ανασκόπηση περιορίστηκε σε παρεμβάσεις που επικεντρώνονται μόνο στην αποτελεσματικότητα της μεσογειακής δίαιτας καθαυτή, απέφυγε τις πιθανές συγχυτικές επιδράσεις άλλων συμπεριφορικών παρεμβάσεων στα αποτελέσματα, για παράδειγμα, εκείνων που περιλαμβάνουν παρέμβαση με άσκηση ή απώλεια βάρους στο πλαίσιο πολυκεντρικών μελετών. Ο ορισμός του μεσογειακού διατροφικού προτύπου δεν είναι ομοιογενής και μπορεί να διαφέρει σε διάφορα γεωγραφικά και πολιτισμικά πλαίσια (Helsing 1989- Nestle 1995- Serra-Majem 1993- Serra-Majem 2006- Willett 1995). Με την επιλογή να ενταχθούν μελέτες που δεν περιγράφουν την παρέμβαση αποκλειστικά ως μεσογειακή διατροφή αλλά και τις παραλλαγές αυτής σε διάφορα γεωγραφικά πλαίσια, η παρούσα ανασκόπηση προσπάθησε να αντιμετωπίσει αυτή την ετερογένεια και, εφόσον υπάρχει πληθώρα μελετών, επέτρεψε την περαιτέρω διερεύνηση των ενεργών συστατικών της μεσογειακής διατροφής.

Αποτελέσματα άλλων μελετών ή ανασκοπήσεων

Αρκετές πρόσφατες συστηματικές και περιγραφικές ανασκοπήσεις έχουν αναφερθεί στις επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Μια πρόσφατη περιγραφική ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μεσογειακή διατροφή έχει κάποια ευεργετικά αποτελέσματα στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά τα αποτελέσματα είναι ασυνεπή μεταξύ των μελετών και τους συγγραφείς να καταλήγουν στο συμπέρασμα πως απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων (Salas-Salvado 2018). Αυτό συνάδει με τα ευρήματα της παρούσας ανασκόπησης που αναφέρεται σε στοιχεία τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών. Μια ομπρέλα συστηματικών ανασκοπήσεων διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή και μιας σειράς διαφορετικών εκβάσεων υγείας (Dinu 2018). Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ισχυρές ενδείξεις της συμμόρφωσης στη μεσογειακή διατροφή και μειωμένο κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας,

καρδιαγγειακών νοσημάτων, στεφανιαίας νόσου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και σακχαρώδη διαβήτη, χωρίς επίδραση στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης. Η συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή δεν αξιολογήθηκε στην παρούσα ανασκόπηση, γεγονός που καταγράφηκε ως πιθανός περιορισμός.

Μια συστηματική ανασκόπηση που συνέκρινε τις επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής με δίαιτες χαμηλών λιπαρών σε σχέση με τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε άτομα υψηλού κινδύνου ή με εγκατεστημένη νόσο, διαπίστωσε ευνοϊκές αλλά μέτριες επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής σε ένα ευρύ φάσμα παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και φλεγμονωδών δεικτών, όπως το σωματικό βάρος, η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, η γλυκόζη πλάσματος νηστείας, η ολική χοληστερόλη και η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (Nordmann 2011). Άλλες συστηματικές ανασκοπήσεις έχουν συγκεντρώσει τα στοιχεία τόσο από μελέτες παρατήρησης όσο και από RCTs σχετικά με τις επιδράσεις του μεσογειακού διατροφικού προτύπου σε σχέση με το μεταβολικό σύνδρομο καθώς και μεμονωμένων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, υποστηρίζοντας τις ευνοϊκές επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής στους παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου (Buckland 2008- Kastorini 2011).

Συμπεράσματα

Παρά τη θετική επίδραση που φάνηκε στην πλειοψηφία των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση, εξακολουθεί να υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με το ρόλο της μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο, από τα θετικά ευρήματα των κλινικών μελετών φαίνεται πως η μεσογειακή διατροφή έχει γίνει ένα δημοφιλές διατροφικό πρότυπο σε παγκόσμιο επίπεδο. Πράγματι, πολλά από τα συστατικά της διατροφής μεσογειακού τύπου περιλαμβάνονται ήδη σε επιστημονικές και κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την προώθηση της υγιεινής διατροφής και την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως η δίαιτα DASH (AHA 2006, AHA/ASA 2011, Appel 2006, Locke 2018), το πιάτο υγιεινής διατροφής (Locke 2018) και ο οδηγός Eatwell (Public Health England 2018).

Απαιτούνται λοιπόν περισσότερες ορθά σχεδιασμένες μελέτες πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης για να επιβεβαιωθούν τα θετικά ευρήματα στα κλινικά καταληκτικά σημεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Με τη συγκέντρωση περαιτέρω δεδομένων από τέτοιες μελέτες, η επίδραση της ετερογένειας που παρατηρήθηκε μεταξύ των μελετών της παρούσας ανασκόπησης μπορεί να ελαχιστοποιηθεί, με αποτέλεσμα να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα σχετικά με την επίδρασή της μεσογειακής διατροφής στις εκβάσεις της καρδιαγγειακής νόσου.

Βιβλιογραφικές Παραπομπές

Athyros_VG, Kakafika_AI, Papageorgiou_AA, Tziomalos_K, Peletidou_A, Vosikis_C, et al. Effect of a plant stanolester containing spread, placebo spread, or Mediterranean diet on estimated cardiovascular risk and lipid, inflammatory and haemostatic factors. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2011;**21**:213-21.

Bajerska_J, Chmurzynska_A, Muzsik_A, Krzyzanowska_P, Madry_E, Malinowska_AM, et al. Weight loss and metabolic health effects from energy-restricted Mediterranean and Central-European diets in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Scientific Reports* 2018;**8**:11170.
[DOI: [10.1038/s41598-018-29495-3](https://doi.org/10.1038/s41598-018-29495-3)]

Muzsik_A, Bajerska_J, Krzyzanowska_P, Walkowiak_J, Chmurzynska_A. The CED-MED project: the effect of a dietary intervention on inflammatory cytokines and lipid metabolism in women with metabolic syndrome: preliminary results. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015; Vol. 67:231-2.

Castagnetta_L, Granata_OM, Cusimano_R, Ravazzolo_B, Liquori_M, Polito_L, et al. The Mediet Project. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002;**963**:282-9.

Chasapidou_M, Tzotzas_T, Pagkalos_I, Tziomalos_K, Papadimitriou_K. A Mediterranean-type nutrition intervention program in Greek municipalities for patients with cardio metabolic diseases (food 4health study). *Diabetes*. 2014; Vol. 63:A386.

Clements_SJ, Maijo_M, Ivory_K, Nicoletti_C, Carding_SR. Age associated decline in dendritic cell function and the impact of Mediterranean diet intervention in elderly subjects. *Frontiers in Nutrition* 2017;**4**:65. [DOI: [10.3389/fnut.2017.00065](https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00065)]

Davis_CR, Bryan_J, Hodgson_JM, Woodman_R, Murphy_KJ. A Mediterranean diet reduces F2-isoprostanes and triglycerides among older Australian men and women after 6 months. *Journal of Nutrition* 2017;**147**(7):1348-55.

Dinu_M, Pagliai_G, Mangino_A, Cesari_F, Giusti_B, Marcucci_R, et al. Comparison between Mediterranean and vegetarian diets for cardiovascular prevention: the CARDIVEG study. *European Journal of Preventive Cardiology* 2017;**24**(1 Suppl 1):S136.

Djuric_Z, Ren_J, Blythe_J, VanLoon_G, Sen_AA. Mediterranean dietary intervention in healthy American women changes plasma carotenoids and fatty acids in distinct clusters. *Nutrition Research* 2009;**29**(3):156-63.

Djuric_Z, Vanloon_G, Radakovich_K, Dilaura_NM, Heilbrun_LK Sen_A. Design of a Mediterranean exchange list diet implemented by telephone counseling. *Journal of the American Dietetic Association* 2008;**108**(12):2059-65.

Entwistle_TR, Green_AC, Fildes_JE, Miura_K. Adherence to Mediterranean and low-fat diets among heart and lung transplant recipients: a randomized feasibility study. *Nutrition Journal* 2018;**17**:22.

Esposito_K, Marfella_R, Ciotola_M, Di_PC, Giugliano_F, Giugliano_G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;**292**(12):1440-6.

Konstantinidou_V, Covas_MI, Munoz-Aguayo_D, Khymenets_O, de la_Torre_R, Saez_G, et al. In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: a randomized controlled trial. *FASEB Journal* 2010;**24**(7):2546-57.

Lapetra_J, Lozano-Rodriguez_JM, Miro-Moriano_L, Ortega-Calvo_M, Santos-Lozano_JM, Garcia-Corte_FJ, et al. Effect of a Mediterranean diet on the primary prevention of atrial fibrillation and major

cardiovascular events in hypertensive patients with high cardiovascular risk: results of ICFAMED randomized trial. *European Journal of Clinical Investigation*.

2018; Vol. 48:182-3.

Lindman_AS, Pedersen_JI, Hjerkin EM, Arnesen_H, Veierod_MB, Ellingsen_I, et al. The effects of long-term diet and omega-3 fatty acid supplementation on coagulation factor VII and serum phospholipids with special emphasis on the R353Q polymorphism of the FVII gene. *Thrombosis & Haemostasis* 2004;**91**(6):1097-104.

Mayr_H, Bendall_C, Tierney_A, Kingsley_M, Radcliffe_J, Itsiopoulos_C, et al. A multi-ethnic Australian cohort with coronary heart disease adhere well to a Mediterranean diet intervention and improve plasma adiponectin levels. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2017;**17**:906-7.

Mayr_HL, Thomas_CJ, Tierney_AC, Kucianski_T, George_ES, Ruiz-Canela_M, et al. Randomization to 6-month Mediterranean diet compared with a low-fat diet leads to improvement in Dietary Inflammatory Index scores in patients with coronary heart disease: the AUSMED Heart Trial. *Nutrition Research* 2018;**55**:94-107.

Michalsen_A, Lehmann_N, Pithan_C, Knoblauch_NTM, Moebus_S, Kannenberg_F, et al. 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):478-85.

Misciagna_G, Diaz_MD, Caramia_DV, Bonfiglio_C, Franco_I, Noviello_MR, et al. Effect of a low glycemic index Mediterranean diet on non-alcoholic fatty liver disease. A randomized controlled clinical trial. *Journal of Nutrition Health & Aging* 2017;**21**(4):404-12.

Ng_GWB, Chan_UMS, Li_PCK, Wong_WCW. Can a Mediterranean diet reduce the effects of lipodystrophy syndrome in people living with HIV? A pilot randomised controlled trial. *Sexual Health* 2011;**8**:43-51.

Doménech_M, Roman_P, Lapetra_J, García de la Corte_FJ, Sala-Vila_A, de la_Torre_R, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids one-year randomized, clinical trial. *Hypertension* 2014;**64**:69-76.

Estruch_R, Ros_E, Salas-Salvadó_J, Covas_MI, Corella_D, Arós_F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New England Journal of Medicine* 2018;**378**:e34. [DOI: [10.1056/NEJMoa1800389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389)]

Ros_E, Martínez-González_MA, Estruch_R, Salas-Salvadó_J, Fitó_M, Martínez_JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: teachings of the PREDIMED study. *Advances in Nutrition* 2014;**5**:330S–6S.

Ruiz-Canela_M, Estruch_R, Corella_D, Salas-Salvadó_J, Martínez- González_MA. Association of Mediterranean diet with peripheral artery disease: the PREDIMED randomized trial. *JAMA* 2014;**311**(4):415.

Salas-Salvadó_J, Bulló_M, Estruch_R, Ros_E, Covas_MI, Ibarrola- Jurado_N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets a subgroup analysis of a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2014;**160**:1-10.

Toledo_E, Hu_FB, Estruch_R, Cosiales_PB, Salas-Salvado_J, Corella_D, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Medicine* 2013;**11**:207.

Toledo_E, Hu_FB, Estruch_R, Salas-Salvado_J, Corella_D, Covas_MI, et al. Association between adherence to the Mediterranean diet and blood pressure: 4-year follow-up in the PREDIMED trial. *European Journal of Epidemiology* 2012;**27 Suppl 1**:S46.

Properzi_C, Sullivan_T, SherriI_J, Adams_L, Jeffrey_G, Ching_H, et al. Ad libitum Mediterranean and low fat diets both significantly reduce hepatic steatosis: a randomized controlled trial. *Hepatology International* 2018;**12 Suppl 2**:S232.

Horton_R. Expression of concern: Indo-Mediterranean Diet Heart Study. *Lancet* 2005;**366**:354-6.

Singh_RB, Fedacko_J, Vargova_V, Pella_D, Niaz_MA, Ghosh_S. Effect of low W-6/W-3 fatty acid ratio Paleolithic style diet in patients with acute coronary syndromes: a randomized, single blind, controlled trial. *World Heart Journal* 2012;**4**(1):71-84.

Singh_RB, Rastogi_SS, Verma_R, Laxmi_B, Singh_R, Ghosh_S, et al. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *BMJ* 1992;**304**:1015-9.

Singh_RB, Saboo_B, Mahashwari_A, Bharatdwaj_K, Verma_N, Hristova_K, et al. Effects of Indo-Mediterranean style diet and low fat diet on incidence of diabetes in acute coronary syndromes. *World Heart Journal* 2017;**9**(1):25-36.

White_C. Suspected research fraud: difficulties of getting at the truth. *BMJ* 2005;**331**:281. [DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7511.281>]

Horton_R. Expression of concern: Indo-Mediterranean Diet Heart Study. *Lancet* 2005;**366**:354-6.

Singh_RB, Dubnov_G, Niaz_MA, Ghosh_S, Singh_R, Rastogi_SS, et al. 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. *Lancet* 2002;**360**(9344):1455-61.

Skouroliakou_M, Grosomanidis_D, Massara_P, Kostara_C, Papandreou_P, Ntountaniotis_D, et al. Serum antioxidant capacity, biochemical profile and body composition of breast cancer survivors in a randomized Mediterranean dietary intervention study. *European Journal of Nutrition* 2017 June 20. [DOI: [10.1007/s00394-017-1489-9](https://doi.org/10.1007/s00394-017-1489-9)]

Sofi_F, Dinu_M, Pagliai_G, Cesari_F, Gori_AM, Sereni_A, et al. Low-calorie vegetarian versus Mediterranean diets for reducing body weight and improving cardiovascular risk profile: CARDIVEG study (Cardiovascular Prevention With Vegetarian Diet). *Circulation* 2018;**137**(11):1103-13. [DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030088](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030088)]

Sofi_F, Dinu_M, Pagliai_G, Cesari_F, Marcucci_R, Casini_A. Mediterranean versus vegetarian diet for cardiovascular disease prevention (the CARDIVEG study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016;**17**(1):233. [10.1186/s13063-016-1353-x. Erratum in: *Trials*. 2016;17(1):253.]

Stradling_C, Taylor_S, Thomas_GN, Taheri_S, Ross_J, Das_S. Mediterranean diet can improve cardiovascular risk in HIV dyslipidaemia: a randomised controlled dietary intervention trial. *HIV Medicine* 2017;**18**:41.

Stradling_C, Thomas_GN, Hemming_K, Frost_G, Garcia-Perez_I, Redwood_S, et al. Randomised controlled pilot study to assess the feasibility of a Mediterranean portfolio dietary intervention for cardiovascular risk reduction in HIV dyslipidaemia: a study protocol. *BMJ Open* 2016;**6**:e010821. [DOI: [10.1136/bmjopen-2015-010821](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010821)]

Stradling_C, Thomas_GN, Hemming_K, Taheri_S, Taylor_S, Ross_J, et al. The Mediterranean portfolio diet in HIV dyslipidaemia: a randomized controlled trial. *Topics in Antiviral Medicine* 2018;**26**:306s.

De_Lorgeril_M, Renaud_S, Mamelie_N, Salen_P, Martin_JL, Monjaud_I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;**343**:1454-9.

De_Lorgeril_M, Salen_P, Martin_JL, Mamelie_N, Monjaud_I, Touboul_P, et al. Effect of a Mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the cardioprotective effect of certain nutriments. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;**28**(5):1103-8.

De_Lorgeril_M, Salen_P, Martin_JL, Monjaud_I, Delaye_J, Mamelie_N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;**99**(6):779-85.

Tuttle_KR, Shuler_LA, Packard_DP, Milton_JE, Daratha_KB, Bibus_DM, et al. Comparison of low-fat versus Mediterranean style dietary intervention after first myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 2008;**101**(11):1523-30.

Vincent_S, Gerber_M, Bernard_MC, Defoort_C, Loundou_A, Portugal_H, et al. The Medi-RIVAGE study (Mediterranean Diet, Cardiovascular Risks and Gene Polymorphisms): rationale, recruitment, design, dietary intervention and baseline characteristics of participants. *Public Health Nutrition* 2004;**7**(4):531-42.

Vincent-Baudry_S, Defoort_C, Gerber_M, Bernard_MC, Verger_P, Helal_O, et al. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *American Journal of Clinical Nutrition* 2005;**82**(5):964-71.

Wardle_J, Rogers_P, Judd_P, Taylor_MA, Rapoport_L, Green_M, et al. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering dietary treatment on psychological function. *American Journal of Medicine* 2000;**108**(7):547-53.

Weber_B, Galante_AP, Bersch-Ferreira_AC, Torreglosa_CR, Carvalho_VO, Victor_Eda_S, et al. Effects of Brazilian Cardioprotective Diet Program on risk factors in patients with coronary heart disease: a Brazilian Cardioprotective Diet randomized pilot trial. *Clinics* 2012;**67**(12):1407-14.

Delgado-Lista_J, Perez-Martinez_P, Garcia-Rios_A, Alcala-Diaz_JF, Perez-Caballero_AI, Gomez-Delgado_F, et al. CORonary Diet Intervention with Olive oil and cardiovascular PREvention study (the CORDIOPREV study): Rationale, methods, and baseline characteristics: a clinical trial comparing the efficacy of a Mediterranean diet rich in olive oil versus a low-fat diet on cardiovascular disease in coronary patients [NCT00924937]. *American Heart Journal* 2016;**177**:42-50.

Hardman_RJ, Kennedy_G, Macpherson_H, Scholey_AB, Pipingas_A. A randomised controlled trial investigating the effects of Mediterranean diet and aerobic exercise on cognition in cognitively healthy older people living independently within aged care facilities: the Lifestyle Intervention in Independent Living Aged Care (LIILAC) study protocol [ACTRN12614001133628]. *Nutrition Journal* 2015;**14**:53.

Itsipoulos_C. The Australian Mediterranean diet heart trial (AUSMED Heart Trial): a randomized clinical trial in secondary prevention of coronary heart disease in a multiethnic Australian population: study protocol. *American Heart Journal* 2018;**203**:4-11.

Papamiltiadous_ES, Roberts_SK, Nicoll_AJ, Ryan_MC, Itsipoulos_C, Salim_A, et al. A randomised controlled trial of a Mediterranean dietary intervention for adults with non alcoholic fatty liver disease (MEDINA): study protocol [ACTRN12615001010583]. *BMC Gastroenterology* 2016;**16**:14. [DOI: [10.1186/s12876-016-0426-3](https://doi.org/10.1186/s12876-016-0426-3)]

Sotos-Prieto_M, Cash_SB, Christophi_C, Folta_S, MoIatt_S, Muegge_C, et al. Rationale and design of feeding America's bravest: Mediterranean diet-based intervention to change firefighters' eating habits and improve cardiovascular risk profiles. *Contemporary Clinical Trials* 2017;**61**:101-7.

American Heart Association Nutrition Committee, Lichtenstein_AH, Appel_LJ, Brands_M, Carnethon_M, Daniels_S, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;**114**:82-96.

Goldstein_LB, Bushnell_CD, Adams_RJ, Appel_LJ, Braun_LT, Chaturvedi_S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;**42**:517-84.

Appel_LJ, Van_Horn_L. Did the PREDIMED trial test a Mediterranean diet?. *New England Journal of Medicine* 2013;**368**(14):1353-4.

Barzi_F, Woodward_M, Marfisi_RM, Tavazzi_L, Valagussa_F, Marchioli_R, et al. Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003;**57**:604-11.

Benetou_V, Trichopoulou_A, Orfanos_P, Naska_A, Lagiou_P, Boletta_P, et al. Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *British Journal of Cancer* 2008;**99**:191-5.

Brien_SE, Ronksley_PE, Turner_BJ, Mukamal_KJ, Ghali_WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *BMJ* 2011;**342**:d636.

Buckland_G, Bach_A, Serra-Majem_L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and interventional studies. *Obesity Review* 2008;**9**:582-93.

Buckland_G, González_CA, Agudo_A, Vilardell_M, Berenguer_A, Amiano_P, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *American Journal of Epidemiology* 2009;**170**:1518-29.

Chrysohoou_C, Panagiotakos_DB, Pitsavos_C, Das_UN, Stefanadis_C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: the ATTICA study. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;**44**:152-8.

Corrao_G, Rubbiati_L, Bagnardi_V, Zambon_A, Poikolainen_K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000; **95**:1505-23.

Dai_J, Jones_DP, Goldberg_J, Ziegler_TR, Bostick_RM, Wilson_PW, et al. Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008;**88**:1364-70.

de_Lorgeril_M, Renaud_S, Mamelle_N, Salen_P, Martin_JL, Monjaud_I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;**343**:1454-9.

de_Lorgeril_M, Salen_P, Martin_JL, Mamelle_N, Monjaud_I, Touboul_P, et al. Effect of a Mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the cardioprotective effect of certain nutrients. *Journal of the American College of Cardiology* 1996;**28**:1103-8.

de_Lorgeril_M, Salen_P, Martin_J, Monjaud_I, Delaye_J, Mamelle_N. Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon diet heart study. *Circulation* 1999;**99**:799-85.

de_Lorgeril_M, Salen_P. Mediterranean diet in secondary prevention of CHD. *Public Health Nutrition* 2011;**14**(12A):2333-7.

Di_Castellnuovo_A, Rotondo_S, Iacoviello_L, Donati_MB, de_Gaetano_G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002;**105**:2836-44.

Di_Castellnuovo_A, Costanzo_S, Bagnardi_V, Donati_MB, Iacoviello_L, de_Gaetano_G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Archives of Internal Medicine* 2006;**166**:2437-45.

Dinu_M, Pagliai_G, Casini_A, Sofi_F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *European Journal of Clinical Nutrition* 2018;**72**(1):30-43.

Estruch_R. Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *Proceedings of the Nutritional Society* 2010;**69**(3):333-40.

Estruch_R, Ros_E, Salas-Salvadó_J, Covas_MI, Corella_D, Arós_F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *New England Journal of Medicine* 2013;**368**:1279-90. [DOI: [10.1056/NEJMoa1200303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303)]

Estruch_R, Ros_E, Salas-Salvadó_J, Covas_MI, Corella_D, Arós_F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *New England Journal of Medicine* 2018;**378**:e34.

European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics>.

Féart_C, Samieri_C, Rondeau_V, Amieva_H, Portet_F, Dartigues_JF, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA* 2009;**302**:638-48.

Follman_D, Elliot_P, Suh_I, Cutler_J. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *Journal of Clinical Epidemiology* 1992;**45**(7):769-73.

Fung_TT, Rexrode_KM, Mantzoros_CS, Manson_JE, Willett_WC, Hu_FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation* 2009;**119**:1093-100.

Grosso_G, Marventano_S, Yang_J, Micek_A, Pajak_A, Scalfi_L, et al. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: are individual components equal?. *Critical Review of Food Science and Nutrition* 2017;**57**(15):3218-32.

Helsing_E, Trichopoulou_A. The Mediterranean diet and food culture: a symposium. *European Journal of Clinical Nutrition* 1989;**43 Suppl 1**:1-92.

Kastorini_CM, Millionis_HJ, Esposito_K, Giugliano_D, Goudevenos_JA, Panagiotakos_DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a metaanalysis of 50 studies and 534,906 individuals. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; **57**:1299-313.

Keys_A, Menotti_A, Karvonen_MJ, Aravanis_C, Blackburn_H, Buzina_R, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *American Journal of Epidemiology* 1986;**124**:903-15.

Knoops_KT, de_Groot_LC, Kromhout_D, Perrin_AE, Moreiras-Varela_O, Menotti_A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women. *JAMA* 2004;**292**:1433-9.

Lagiou_P, Trichopoulos_D, Sandin_S, Lagiou_A, Mucci_L, Wolk_A, et al. Mediterranean dietary pattern and mortality among young women: a cohort study in Sweden. *British Journal of Nutrition* 2006;**96**:384-92.

Lefebvre_C, Manheimer_E, Glanville_J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

Liyanage_T, Ninomiya_T, Wang_A, Neal_B, Jun_M, Wong_MG, et al. Effects of the Mediterranean diet on cardiovascular outcomes—a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2016;**11**(8):e0159252. [DOI: [10.1371/journal.pone.0159252](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159252)]

Locke_A, Schneiderhan_J, Zick_SM. Diets for health: goals and guidelines. *American Family Physician* 2018;**97**(11):721-8.

Martínez-González_MA, de la_Fuente-Arrillaga_C, Nunez-Cordoba_JM, Basterra-Gortari_FJ, Beunza_JJ, Vazquez_Z, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008;**336**:1348-51.

Martínez-González_MA, Hershey_MS, Zazpe_I, Trichopoulou_A. Transferability of the Mediterranean diet to non-Mediterranean countries. what is and what is not the Mediterranean diet. *Nutrients* 2017;**9**:1226. [DOI: [10.3390/nu9111226](https://doi.org/10.3390/nu9111226)]

Mathers_CD, Loncar_D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine* 2006;**3**(11):e442.

Mitrou_PN, Kipnis_V, Thiébaud_AC, Reedy_J, Subar_AF, Wirfält_E, et al. Mediterranean dietary pattern, and prediction of all-cause mortality in a US population. *Archives of Internal Medicine* 2007;**167**:2461-8.

Nordmann_AJ, Suter-Zimmermann_K, Bucher_HC, Shai_I, Tuttle_KR, Estruch_R, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *American Journal of Medicine* 2011;**124**:841-51.

Nunez-Cordoba_JM, Valencia-Serrano_F, Toledo_E, Alfonso_A, Martinez-Gonzalez_MA. The Mediterranean diet and incidence of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *American Journal of Epidemiology* 2009;**169**:339-46.

Panagiotakos_DB, Notara_V, Kouvari_M, Pitsavos_C. The Mediterranean and other dietary patterns in secondary cardiovascular disease prevention: a review. *Current Vascular Pharmacology* 2016;**14**(5):442-51.

Pitsavos_C, Panagiotakos_DB, Tzima_N, Chrysohoou_C, Economou_M, Zampelas_A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *American Journal of Clinical Nutrition* 2005;**82**:694-9.

Psaltopoulou_T, Naska_A, Orfanos_P, Trichopoulos_D, Mountokalakis_T, Trichopoulou_A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004;**80**:1012-8.

Ronksley_PE, Brien_SE, Turner_BJ, Mukamal_KJ, Ghali_WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;**342**:d671.

Ros_E, Martínez-González_MA, Estruch_R, Salas-Salvadó_J, Fitó_M, Martínez_JA, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: teachings of the PREDIMED study. *Advances in Nutrition* 2014;**5**:330S–6S.

Rosato_V, Temple_NJ, La_Vecchia_C, Castellan_G, Tavani_A, Guercio_V. Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Nutrition* 2017 Nov 25. [DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1582-0>]

Roth_GA, Johnson_C, Abajobir_A, Abd-Allah_F, Abera_SF, Abyu_G, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;**70**(1):1-25.

Rumawas_ME, Meigs_JB, Dwyer_JT, McKeown_NM, Jacques_PF. Mediterranean-style dietary pattern, reduced risk of metabolic syndrome traits, and incidence in the Framingham OIspring Cohort. *American Journal of Clinical Nutrition* 2009;**90**:1608-14.

Ryan_M, McInerney_D, Owens_D, Collins_P, Johnson_A, Tomkin_GH. Diabetes and the Mediterranean diet: a beneficial effect of oleic acid on insulin sensitivity, adipocyte glucose transport and endothelium-dependent vasoreactivity. *QJM* 2000;**93**:85-91.

Salas-Salvadó_J, Bulló_M, Estruch_R, Ros_E, Covas_MI, Ibarrola-Jurado_N, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets a subgroup analysis of a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2014;**160**(1):1-10.

Salas-Salvado_J, Becerra-Tomas_N, Garcia-Gavilan_JF, Bullo_M, Barrubés_L. Mediterranean diet and cardiovascular disease prevention: what do we know?. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2018;**61**:62–7.

Schwingshackl_L, HoImann_G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2014;**24**(9):929-39.

Serra-Majem_L, Helsing_E. Changing patterns of fat intake in Mediterranean countries. *European Journal of Clinical Nutrition* 1993;**47 Suppl 1**:1-100.

Serra-Majem_L, Roman_B, Estruch_R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutrition Review* 2006;**64**:S27-47.

Sofi_F, Cesari_F, Abbate_R, Gensini_GF, Casini_A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;**337**:a1344.

Sofi_F, Cesari_F, Abbate_R, Gensini_GF, Casini_A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 2010;**92**:1189-96.

Sofi_F, Macchi_C, Abbate_R, Gensini_G, Casini_A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutrition* 2014;**17**(12):2769-82.

Stranges_S, Wu_T, Dorn_JM, Freudenheim_JL, Muti_P, Farinaro_E, et al. Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension: a population-based study. *Hypertension* 2004;**44**:813-9.

Sánchez-Taínta_A, Estruch_R, Bulló_M, Corella_D, Gómez-Gracia_E, Fiol_M, et al. Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2008;**15**:589-93.

Taylor_B, Irving_HM, Baliunas_D, Roerecke_M, Patra_J, Mohapatra_S, et al. Alcohol and hypertension: gender differences in dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2009;**104**:1981-90.

Toobert_DJ, Glasgow_RE, Strycker_LA, Barrera_M, RadcliIe_JL, Wander_RC, et al. Biologic and quality-of-life outcomes from the Mediterranean Lifestyle Program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2003;**26**:2288–93.

Trichopoulou_A, Kouris-Blazos_A, Wahlqvist_ML, Gnardellis_C, Lagiou_P, Polychronopoulos_E, et al. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995;**311**:1457-60.

Trichopoulou_A, Lagiou_P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutrition Review* 1997; **55**:383-9.

Trichopoulou_A, Costacou_T, Bamia_C, Trichopoulos_D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *New England Journal of Medicine* 2003;**348**:2599-608.

Trichopoulou_A, Bamia_C, Norat_T, Overvad_K, Schmidt_EB, Tjønneland_A, et al. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly Study. *European Journal of Epidemiology* 2007;**22**:871-81.

World Health Organization Study Group. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series 916. Geneva: WHO, 2003.

A, A., D, C., Df, D.M., R, E., C, V., M, L., V, M., B, B., Mr, A., Me, G., T, Syrovets, Mn, S., B, F., T, F., T, Simmet, Ke, H., and M, R. (2015) 'Response to Letter Regarding Article, "Anti-Inflammatory and Antiatherogenic Effects of the Inflammasome NLRP3 Inhibitor Arglabin in ApoE2.Ki Mice Fed a High-Fat Diet"'. *Circulation* [online] 132 (21). available from <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26596983/>> [15 June 2022]

Abdelhamid, A.S., Martin, N., Bridges, C., Brainard, J.S., Wang, X., Brown, T.J., Hanson, S., Jimoh, O.F., Ajabnoor, S.M., Deane, K.H., Song, F., and Hooper, L. (2018) 'Polyunsaturated Fatty Acids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease'. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018 (7), CD012345

Abderrazak, A., Couchie, D., Mahmood, D.F.D., Elhage, R., Vindis, C., Laffargue, M., Mateo, V., Büchele, B., Ayala, M.R., Gaafary, M.E., Syrovets, T., Slimane, M., Friguet, B., Fulop, T., Simmet, T., Hadri, K.E., and Rouis, M. (2015) Anti-Inflammatory and Antiatherogenic Effects of the NLRP 3 Inflammasome Inhibitor Arglabin in ApoE 2 . Ki Mice Fed a High-Fat Diet [online] available from

<<https://www.semanticscholar.org/paper/Anti-Inflammatory-and-Antiatherogenic-Effects-of-3-Abderrazak-Couchie/59c619028c4c7e4408c3b33cd3d3242cc57d4bdb>> [15 June 2022]

Allam, A., Ali, M.A.M., Wann, L., Thompson, R.C., Sutherland, M.L., Sutherland, J.D., Frohlich, B., Michalik, D., Zink, A., Lombardi, G.P., Watson, L., Cox, S.L., Finch, C., Miyamoto, M., Sallam, S.L., Narula, J., and Thomas, G. (2014) 'Atherosclerosis in Ancient and Modern Egyptians: The Horus Study.' *Global Heart*

Altomare, R., Cacciabaudo, F., Damiano, G., Palumbo, V.D., Gioviale, M.C., Bellavia, M., Tomasello, G., and Lo Monte, A.I. (2013) 'The Mediterranean Diet: A History of Health'. *Iranian Journal of Public Health* 42 (5), 449–457

Ames, B.N. (2006) 'Low Micronutrient Intake May Accelerate the Degenerative Diseases of Aging through Allocation of Scarce Micronutrients by Triage'. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (47), 17589–17594

Appel, L.J., Moore, T.J., Obarzanek, E., Vollmer, W.M., Svetkey, L.P., Sacks, F.M., Bray, G.A., Vogt, T.M., Cutler, J.A., Windhauser, M.M., Lin, P.H., and Karanja, N. (1997) 'A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. DASH Collaborative Research Group'. *The New England Journal of Medicine* 336 (16), 1117–1124

Aune, D., Giovannucci, E., Boffetta, P., Fadnes, L.T., Keum, N., Norat, T., Greenwood, D.C., Riboli, E., Vatten, L.J., and Tonstad, S. (2017) 'Fruit and Vegetable Intake and the Risk of Cardiovascular Disease, Total Cancer and All-Cause Mortality-a Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies'. *International Journal of Epidemiology* 46 (3), 1029–1056

Babio, N., Toledo, E., Estruch, R., Ros, E., Martínez-González, M.A., Castañer, O., Bulló, M., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventos, R.M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Sorlí, J.V., Salas-Salvadó, J., and PREDIMED Study Investigators (2014) 'Mediterranean Diets and Metabolic Syndrome Status in the PREDIMED Randomized Trial'. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne* 186 (17), E649-657

Bach-Faig, A., Berry, E.M., Lairon, D., Reguant, J., Trichopoulou, A., Dernini, S., Medina, F.X., Battino, M., Belahsen, R., Miranda, G., Serra-Majem, L., and Mediterranean Diet Foundation Expert Group (2011) 'Mediterranean Diet Pyramid Today. Science and Cultural Updates'. *Public Health Nutrition* 14 (12A), 2274–2284

- Baker, E.J., Miles, E.A., Burdge, G.C., Yaqoob, P., and Calder, P.C. (2016) 'Metabolism and Functional Effects of Plant-Derived Omega-3 Fatty Acids in Humans'. *Progress in Lipid Research* 64, 30–56
- Becker, W. (1999) 'Dietary Guidelines and Patterns of Food and Nutrient Intake in Sweden'. *British Journal of Nutrition*
- Buoite Stella, A., Gortan Cappellari, G., Barazzoni, R., and Zanetti, M. (2018) 'Update on the Impact of Omega 3 Fatty Acids on Inflammation, Insulin Resistance and Sarcopenia: A Review'. *International Journal of Molecular Sciences* 19 (1), 218
- Burr, M.L., Gilbert, J.F., Holliday, R.M., Elwood, P.C., Fehily, A.M., Rogers, S., Sweetnam, P.M., and Deadman, N.M. (1989) 'EFFECTS OF CHANGES IN FAT, FISH, AND FIBRE INTAKES ON DEATH AND MYOCARDIAL REINFARCTION: DIET AND REINFARCTION TRIAL (DART)'. *The Lancet* 334 (8666), 757–761
- Calder, P.C. (2018) 'Very Long-Chain n-3 Fatty Acids and Human Health: Fact, Fiction and the Future'. *The Proceedings of the Nutrition Society* 77 (1), 52–72
- Calder, P.C. (2013) 'Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammatory Processes: Nutrition or Pharmacology?' *British Journal of Clinical Pharmacology* 75 (3), 645–662
- Castelvetto, G. (1989) *The Fruit, Herbs & Vegetables of Italy: An Offering to Lucy, Countess of Bedford*. London, England, New York, N.Y., USA, [London]: Viking
- Cederholm, T., Salem, N., and Palmblad, J. (2013) 'ω-3 Fatty Acids in the Prevention of Cognitive Decline in Humans'. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)* 4 (6), 672–676
- Cena, H. and Calder, P.C. (2020) 'Defining a Healthy Diet: Evidence for the Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease'. *Nutrients* 12 (2), 334
- Cordain, L., Eaton, S.B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B.A., O'Keefe, J.H., and Brand-Miller, J. (2005) 'Origins and Evolution of the Western Diet: Health Implications for the 21st Century'. *The American Journal of Clinical Nutrition* 81 (2), 341–354
- David, A., Kershaw, A., and Heagerty, A. (2010) 'Atherosclerosis and Diet in Ancient Egypt'. *The Lancet*
- Davis, C., Bryan, J., Hodgson, J., and Murphy, K. (2015) 'Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review'. *Nutrients* 7 (11), 9139–9153

Dayton, S., Pearce, M.L., Hashimoto, S., Dixon, W., and Tomiyasu, U. (1969) A Controlled Clinical Trial of a Diet High in Unsaturated Fat in Preventing Complications of Atherosclerosis.

Della Guardia, L., Roggi, C., and Cena, H. (2016) 'Diet-Induced Acidosis and Alkali Supplementation'. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 67 (7), 754–761

Della Guardia, L., Thomas, M.A., and Cena, H. (2018) 'Insulin Sensitivity and Glucose Homeostasis Can Be Influenced by Metabolic Acid Load'. *Nutrients* 10 (5), 618

Doménech, M., Román, P., Lapetra, J., Corte, F.J.G. de la, Sala-Vila, A., Torre, R. de la, Corella, D., Salas-Salvadó, J., Ruíz-Gutiérrez, V., Lamuela-Raventós, R., Toledo, E., Estruch, R., Coca, A., and Ros, E. (2014) 'Mediterranean Diet Reduces 24-Hour Ambulatory Blood Pressure, Blood Glucose, and Lipids: One-Year Randomized, Clinical Trial'. *Hypertension*

E, A.-G. and Md, C. (2017) 'NLRP3 Inflammasome: Common Nexus between Depression and Cardiovascular Diseases'. *Nature Reviews. Cardiology* [online] 14 (2). available from <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28054580/>> [15 June 2022]

Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventós, R.M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M.A., Sorlí, J.V., Martínez, J.A., Fitó, M., Gea, A., Hernán, M.A., Martínez-González, M.A., and PREDIMED Study Investigators (2018) 'Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts'. *The New England Journal of Medicine* 378 (25), e34

Fraga, C.G., Croft, K.D., Kennedy, D.O., and Tomás-Barberán, F.A. (2019) 'The Effects of Polyphenols and Other Bioactives on Human Health'. *Food & Function* 10 (2), 514–528

Garnsey, P. (1999) *Food and Society in Classical Antiquity* [online] Key Themes in Ancient History. Cambridge: Cambridge University Press. available from <<https://www.cambridge.org/core/books/food-and-society-in-classical-antiquity/6AE31CFEBC53B5430BE871C66EE6EE6B>> [15 June 2022]

Gordon, T. (1988) 'The Diet-Heart Idea. Outline of a History'. *American Journal of Epidemiology* 127 (2), 220–225

Heart Protection Study Collaborative Group (2002) 'MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 20,536 High-Risk Individuals: A Randomised Placebo-Controlled Trial'. *Lancet* (London, England) 360 (9326), 7–22

- Höhn, A., Weber, D., Jung, T., Ott, C., Hugo, M., Kochlik, B., Kehm, R., König, J., Grune, T., and Castro, J.P. (2017) 'Happily (n)Ever after: Aging in the Context of Oxidative Stress, Proteostasis Loss and Cellular Senescence'. *Redox Biology* 11, 482–501
- Kaluza, J., Larsson, S.C., Orsini, N., Linden, A., and Wolk, A. (2017a) 'Fruit and Vegetable Consumption and Risk of COPD: A Prospective Cohort Study of Men'. *Thorax* 72 (6), 500–509
- Kaluza, J., Larsson, S.C., Orsini, N., Linden, A., and Wolk, A. (2017b) 'Fruit and Vegetable Consumption and Risk of COPD: A Prospective Cohort Study of Men'. *Thorax* 72 (6), 500–509
- Kannel, W.B., Castelli, W.P., Gordon, T., and McNamara, P.M. (1971) 'Serum Cholesterol, Lipoproteins, and the Risk of Coronary Heart Disease. The Framingham Study'. *Annals of Internal Medicine* 74 (1), 1–12
- Keys, A. (1997) 'Coronary Heart Disease in Seven Countries. 1970'. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 13 (3), 250–252; discussion 249, 253
- Keys, A., Menotti, A., Karvonen, M.J., Aravanis, C., Blackburn, H., Buzina, R., Djordjevic, B.S., Dontas, A.S., Fidanza, F., and Keys, M.H. (1986) 'The Diet and 15-Year Death Rate in the Seven Countries Study'. *American Journal of Epidemiology* 124 (6), 903–915
- Kim, J.E., O'Connor, L.E., Sands, L.P., Slebodnik, M.B., and Campbell, W.W. (2016) 'Effects of Dietary Protein Intake on Body Composition Changes after Weight Loss in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Nutrition Reviews* 74 (3), 210–224
- Koene, R.J., Prizment, A.E., Blaes, A., and Konety, S.H. (2016) 'Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer'. *Circulation* 133 (11), 1104–1114
- Kolb, H. and Martin, S. (2017) 'Environmental/Lifestyle Factors in the Pathogenesis and Prevention of Type 2 Diabetes'. *BMC Medicine* 15 (1), 131
- Lathuilière, A., Mareschal, J., and Graf, C.E. (2019) 'How to Prevent Loss of Muscle Mass and Strength among Older People in Neuro-Rehabilitation?' *Nutrients* 11 (4), E881
- Lee, M., Lim, M., and Kim, J. (2019) 'Fruit and Vegetable Consumption and the Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis'. *The British Journal of Nutrition* 122 (7), 723–733
- Libby, P. (2008) 'The Molecular Mechanisms of the Thrombotic Complications of Atherosclerosis'. *Journal of Internal Medicine* 263, 517–27

de Lorgeril, M., Salen, P., Martin, J.L., Monjaud, I., Delaye, J., and Mamelle, N. (1999) 'Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications after Myocardial Infarction: Final Report of the Lyon Diet Heart Study'. *Circulation* 99 (6), 779–785

M, D., G, P., A, C., and F, S. (2018) 'Mediterranean Diet and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies and Randomised Trials'. *European Journal of Clinical Nutrition* [online] 72 (1). available from <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28488692/>> [15 June 2022]

Manuelli, M., Della Guardia, L., and Cena, H. (2017) 'Enriching Diet with N-3 PUFAs to Help Prevent Cardiovascular Diseases in Healthy Adults: Results from Clinical Trials'. *International Journal of Molecular Sciences* 18 (7), 1552

Marcason, W. (2015) 'What Are the Components to the MIND Diet?' *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 115 (10), 1744

Massaro, M., Scoditti, E., Carluccio, M.A., Montinari, M.R., and De Caterina, R. (2008) 'Omega-3 Fatty Acids, Inflammation and Angiogenesis: Nutrigenomic Effects as an Explanation for Anti-Atherogenic and Anti-Inflammatory Effects of Fish and Fish Oils'. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics* 1 (1–2), 4–23

McRorie, J.W. and McKeown, N.M. (2017) 'Understanding the Physics of Functional Fibers in the Gastrointestinal Tract: An Evidence-Based Approach to Resolving Enduring Misconceptions about Insoluble and Soluble Fiber'. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 117 (2), 251–264

Medina-Remón, A., Casas, R., Tresserra-Rimbau, A., Ros, E., Martínez-González, M.A., Fitó, M., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Lamuela-Raventós, R.M., Estruch, R., and PREDIMED Study Investigators (2017) 'Polyphenol Intake from a Mediterranean Diet Decreases Inflammatory Biomarkers Related to Atherosclerosis: A Substudy of the PREDIMED Trial'. *British Journal of Clinical Pharmacology* 83 (1), 114–128

Morris, M.C., Tangney, C.C., Wang, Y., Sacks, F.M., Bennett, D.A., and Aggarwal, N.T. (2015) 'MIND Diet Associated with Reduced Incidence of Alzheimer's Disease'. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association* 11 (9), 1007–1014

P, L., Ah, L., and Gk, H. (2013) 'Immune Effector Mechanisms Implicated in Atherosclerosis: From Mice to Humans'. *Immunity* [online] 38 (6). available from <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23809160/>> [15 June 2022]

- P, L. and Bm, E. (2019) 'Novel Antiatherosclerotic Therapies'. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* [online] 39 (4). available from <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30816799/>> [15 June 2022]
- Papadaki, A., Martínez-González, M.Á., Alonso-Gómez, A., Rekondo, J., Salas-Salvadó, J., Corella, D., Ros, E., Fitó, M., Estruch, R., Lapetra, J., García-Rodríguez, A., Fiol, M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Ruiz-Canela, M., Bulló, M., Serra-Mir, M., Sorlí, J.V., and Arós, F. (2017) 'Mediterranean Diet and Risk of Heart Failure: Results from the PREDIMED Randomized Controlled Trial'. *European Journal of Heart Failure* 19 (9), 1179–1185
- Pistollato, F., Iglesias, R.C., Ruiz, R., Aparicio, S., Crespo, J., Lopez, L.D., Manna, P.P., Giampieri, F., and Battino, M. (2018) 'Nutritional Patterns Associated with the Maintenance of Neurocognitive Functions and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Focus on Human Studies'. *Pharmacological Research* 131, 32–43
- Probst, Y.C., Guan, V.X., and Kent, K. (2017) 'Dietary Phytochemical Intake from Foods and Health Outcomes: A Systematic Review Protocol and Preliminary Scoping'. *BMJ Open* 7 (2), e013337
- Rosato, V., Temple, N.J., La Vecchia, C., Castellan, G., Tavani, A., and Guercio, V. (2019) 'Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies'. *European Journal of Nutrition* 58 (1), 173–191
- Ruiz-Canela, M., Zazpe, I., Shivappa, N., Hébert, J.R., Sánchez-Tainta, A., Corella, D., Salas-Salvadó, J., Fitó, M., Lamuela-Raventós, R.M., Rekondo, J., Fernández-Crehuet, J., Fiol, M., Santos-Lozano, J.M., Serra-Majem, L., Pinto, X., Martínez, J.A., Ros, E., Estruch, R., and Martínez-González, M.A. (2015) 'Dietary Inflammatory Index and Anthropometric Measures of Obesity in a Population Sample at High Cardiovascular Risk from the PREDIMED (PREvención Con DIeta MEDiterránea) Trial'. *The British Journal of Nutrition* 113 (6), 984–995
- Salas-Salvadó, J., Bulló, M., Babio, N., Martínez-González, M.Á., Ibarrola-Jurado, N., Basora, J., Estruch, R., Covas, M.I., Corella, D., Arós, F., Ruiz-Gutiérrez, V., Ros, E., and PREDIMED Study Investigators (2011) 'Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with the Mediterranean Diet: Results of the PREDIMED-Reus Nutrition Intervention Randomized Trial'. *Diabetes Care* 34 (1), 14–19
- Satija, A. and Hu, F.B. (2018) 'Plant-Based Diets and Cardiovascular Health'. *Trends in Cardiovascular Medicine* 28 (7), 437–441

Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Galbete, C., and Hoffmann, G. (2017a) 'Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis'. *Nutrients* 9 (10), E1063

Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Galbete, C., and Hoffmann, G. (2017b) 'Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis'. *Nutrients* 9 (10), E1063

Singh, R.B., Dubnov, G., Niaz, M.A., Ghosh, S., Singh, R., Rastogi, S., Manor, O., Pella, D., and Berry, E. (2002) '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*

Skiadas, P.K. and Lascaratos, J.G. (2001) 'Dietetics in Ancient Greek Philosophy: Plato's Concepts of Healthy Diet'. *European Journal of Clinical Nutrition* 55 (7), 532–537

Slavin, J. (2012) 'Structure, Nomenclature, and Properties of Carbohydrates'. Undefined [online] available from <https://www.semanticscholar.org/paper/Structure%2C-nomenclature%2C-and-properties-of-Slavin/efd94992db0d3a597dc0e71100984b8216b4f849> [15 June 2022]

Slavin, J.L. (2012) 'Structure, Nomenclature, and Properties of Carbohydrates'. in *Biochemical, Physiological & Molecular Aspects of Human Nutrition*. ed. by Stipanuk, M. and Caudill, M. Elsevier

Sofi, F., Abbate, R., Gensini, G.F., and Casini, A. (2010) 'Accruing Evidence on Benefits of Adherence to the Mediterranean Diet on Health: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis'. *The American Journal of Clinical Nutrition* 92 (5), 1189–1196

de Souza, R.J., Mente, A., Maroleanu, A., Cozma, A.I., Ha, V., Kishibe, T., Uleryk, E., Budyłowski, P., Schönemann, H., Beyene, J., and Anand, S.S. (2015) 'Intake of Saturated and Trans Unsaturated Fatty Acids and Risk of All-Cause Mortality, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies'. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 351, h3978

Tamimi, R.M., Spiegelman, D., Smith-Warner, S.A., Wang, M., Pazaris, M., Willett, W.C., Eliassen, A.H., and Hunter, D.J. (2016) 'Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer'. *American Journal of Epidemiology* 184 (12), 884–893

Thompson, R.C., Allam, A.H., Lombardi, G.P., Wann, L.S., Sutherland, M.L., Sutherland, J.D., Soliman, M.A.-T., Frohlich, B., Mininberg, D.T., Monge, J.M., Vallodolid, C.M., Cox, S.L., el-Maksoud, G.A., Badr, I., Miyamoto, M.I., El-Din, A. el-H.N., Narula, J., Finch, C.E., and Thomas, G.S. (2013) 'Atherosclerosis across 4000 Years of Human History: The Horus Study of Four Ancient Populations'. *The Lancet* 381 (9873), 1211–1222

- Thompson, R.C., Allam, A.H., Zink, A., Wann, L.S., Lombardi, G.P., Cox, S.L., Frohlich, B., Sutherland, M.L., Sutherland, J.D., Frohlich, T.C., King, S.I., Miyamoto, M.I., Monge, J.M., Valladolid, C.M., el-Halim Nur el-din, A., Narula, J., Thompson, A.M., Finch, C.E., and Thomas, G.S. (2014) 'Computed Tomographic Evidence of Atherosclerosis in the Mummified Remains of Humans From Around the World'. *Global Heart* 9 (2), 187–196
- Valls-Pedret, C., Sala-Vila, A., Serra-Mir, M., Corella, D., de la Torre, R., Martínez-González, M.Á., Martínez-Lapiscina, E.H., Fitó, M., Pérez-Heras, A., Salas-Salvadó, J., Estruch, R., and Ros, E. (2015) 'Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial'. *JAMA Internal Medicine* 175 (7), 1094–1103
- Wang, Y., Li, F., Wang, Z., Qiu, T., Shen, Y., and Wang, M. (2015a) 'Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Lung Cancer: A Dose–Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies'. *Lung Cancer* 88 (2), 124–130
- Wang, Y., Li, F., Wang, Z., Qiu, T., Shen, Y., and Wang, M. (2015b) 'Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Lung Cancer: A Dose–Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies'. *Lung Cancer* 88 (2), 124–130
- Waterlow, J.C. (1989) 'Diet of the Classical Period of Greece and Rome'. *European Journal of Clinical Nutrition* 43 Suppl 2, 3–12
- Wu, L., Sun, D., and He, Y. (2016) 'Fruit and Vegetables Consumption and Incident Hypertension: Dose–Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies'. *Journal of Human Hypertension* 30 (10), 573–580
- Yokoyama, M., Origasa, H., Matsuzaki, M., Matsuzawa, Y., Saito, Y., Ishikawa, Y., Oikawa, S., Sasaki, J., Hishida, H., Itakura, H., Kita, T., Kitabatake, A., Nakaya, N., Sakata, T., Shimada, K., and Shirato, K. (2007) 'Effects of Eicosapentaenoic Acid on Major Coronary Events in Hypercholesterolaemic Patients (JELIS): A Randomised Open-Label, Blinded Endpoint Analysis'. *The Lancet* 369 (9567), 1090–1098
- Yu, E., Rimm, E., Qi, L., Rexrode, K., Albert, C.M., Sun, Q., Willett, W.C., Hu, F.B., and Manson, J.E. (2016) 'Diet, Lifestyle, Biomarkers, Genetic Factors, and Risk of Cardiovascular Disease in the Nurses' Health Studies'. *American Journal of Public Health* 106 (9), 1616–1623
- Zhan, J., Liu, Y.-J., Cai, L.-B., Xu, F.-R., Xie, T., and He, Q.-Q. (2017a) 'Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies'. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57 (8), 1650–1663

Zhan, J., Liu, Y.-J., Cai, L.-B., Xu, F.-R., Xie, T., and He, Q.-Q. (2017b) 'Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies'. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57 (8), 1650–1663

Zhao, Z., Yu, P., Feng, X., Yin, Z., Wang, S., Qiu, Z., and Zhao, Q. (2017) 'No Associations between Fruit and Vegetable Consumption and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis of Prospective Studies'. *Oncotarget* 9 (63), 32250–32261

Zong, G., Gao, A., Hu, F.B., and Sun, Q. (2016) 'Whole Grain Intake and Mortality From All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies'. *Circulation* 133 (24), 2370–2380