

Τα αποτελέσματα της διατροφής στη φλεγμονή

Έμφαση στο μεταβολικό σύνδρομο

The Effects of Diet on Inflammation - Emphasis on the Metabolic Syndrome

Dario Giugliano, Antonio Ceriello, Katherine Esposito

J Am Coll Cardiol 2006; 48:677-85

Απόδοση στα Ελληνικά: ΒΙΚΥ ΔΕΛΗΜΠΟΥΡΑ

Ιατρός

Επιμέλεια: ΓΙΩΡΓΟΣ ΧΕΙΛΑΣ

Ειδ. Πνευμονολόγος, Κ.Α.Α.-Ν.Ν.Θ.Α «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»

Η διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (<30% των συνολικών θερμίδων) θεωρείται μία σωστή επιλογή τόσο για την πρωτοβάθμια, όσο και για τη δευτεροβάθμια πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου (Cardiovascular Disease, CVD)¹. Ένα ανεπιθύμητο αποτέλεσμα αυτού του είδους της διατροφής είναι η ανεξέλεγκτη πρόσληψη υδατανθράκων, η οποία μειώνει τα επίπεδα της υψηλής συγκέντρωσης σε λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης (HDL-C) και αυξάνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, επιδεινώνοντας τις εκδηλώσεις του συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη (insulin resistance syndrome), γνωστό και ως μεταβολικό σύνδρομο^{2,3}.

Τρεις διατροφικές στρατηγικές μπορούν να συμβάλουν στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου (Coronary Heart Disease, CHD)⁴:

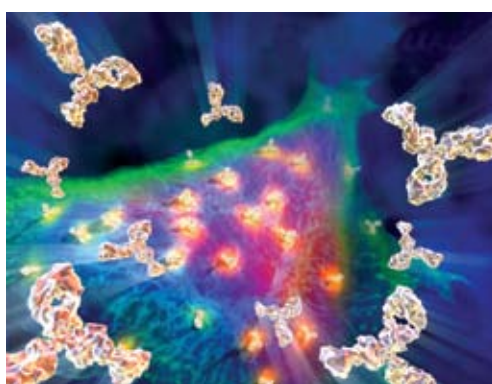
1. Αυξημένη κατανάλωση ωμέγα-3 (Ω-3) λιπαρών οξέων από φυτικές πηγές και ψάρια.

2. Αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών με μη υδρογονωμένα ακόρεστα λιπαρά.

3. Δίαιτα πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, καρύδια, ολικά δημητριακά και φτωχή σε κατεργασμένα δημητριακά (εικόνα 1).

Τα αποτελέσματα αυτού του είδους της διατροφής στην CHD, εκτός από την επίπτωση της στα επίπεδα των λιπιδίων του ορού, φαίνονται και σε άλλες καταστάσεις όπως στο οξειδωτικό stress, στην υποκλινική φλεγμονή, στις διαταραχές του ενδοθηλίου, στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, στην αρτηριακή πίεση και στη θρομβωτική προδιάθεση⁵.

Πρόσφατα στοιχεία αποδεικνύουν τον κεντρικό ρόλο της φλεγμονής σε όλες τις φάσεις της αθηρωματικής διαδικασίας⁶. Οι κυκλοφορούντες στο αίμα δείκτες της φλεγμονής, όπως η C-αντιδρώσα πρωτε-



ΐνη (CRP), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α) και μερικές ιντερλευκίνες (IL-6, IL-18) συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων⁷⁻⁹. Επιπλέον, τα κυκλοφορούντα αντιδραστήρια φάσης που προκαλούνται από τη φλεγμονή όχι μόνο υποδεικνύουν τον αυξημένο κίνδυνο για αγγειακά συμβάματα, αλλά σε μερικές περιπτώσεις συμβάλλουν και στην παθογένειά τους¹⁰. Αυξημένη προσοχή πρέπει να δοθεί επίσης στις άμεσες επιδράσεις των πρωτεϊνών (που προέρχονται από το λιπώδη ιστό) στα αγγεία, ειδικά της αδιπονεκτίνης που παρουσιάζει ισχυρή αντιφλεγμονώδη και αντιθηρωματική δράση¹¹. Τα χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2¹², ενώ οι υψηλές συγκεντρώσεις της συνδέονται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου¹³. Επιπλέον, μελέτες σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο καθιστούν σαφές ότι η φλεγμονή σχετίζεται αυστηρά με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αντίσταση στην ινσουλίνη¹⁴.

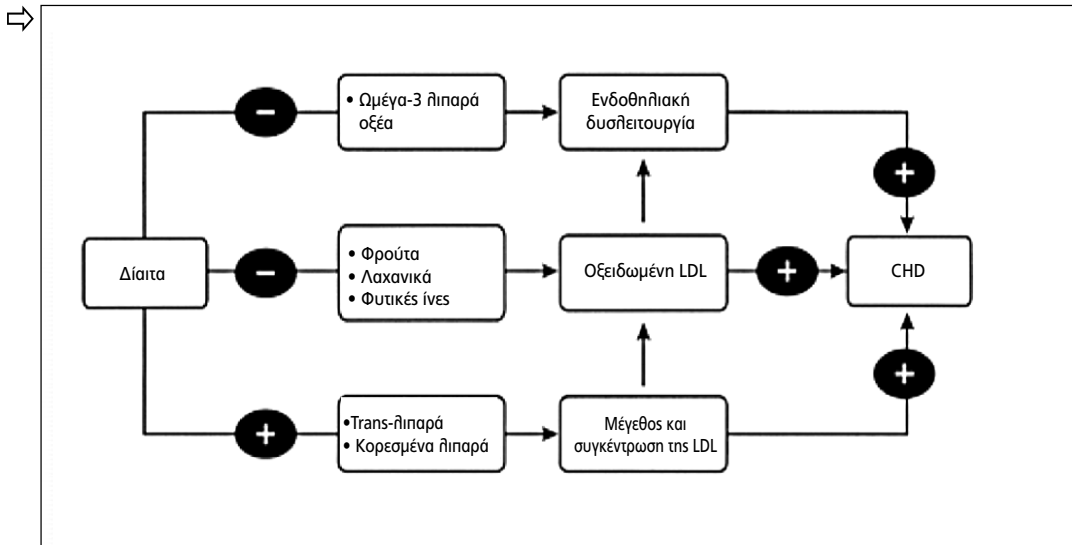
Αυξημένη κατανάλωση ωμέγα-3 λιπαρών οξέων

Πολλές επιδημιολογικές και μεταβολικές κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα έχουν αποδείξει τα οφέλη των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στη μείωση του κινδύνου του αιφνίδιου θανάτου

καρδιολογικής αιτιολογίας¹⁵. Έχει αποδειχτεί ότι τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και η χρήση τους σε φλεγμονώδεις νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η νόσος του Crohn συνέχεια αυξάνεται¹⁶. Τα ωμέγα-3 μειώνουν την περιεκτικότητα των κυτταρικών μεμβρανών σε αραχιδονικό οξύ με αποτέλεσμα τη σύνθεση εικοσανοϊδών που έχουν λιγότερες φλεγμονώδεις ιδιότητες από εκείνα που προέρχονται από τα ωμέγα-6 λιπαρά οξέα. Ωστόσο, αν και τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα εμποδίζουν τη σύνθεση προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο TNF-α, η IL-1 και η IL-217 και μειώνουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο¹⁸, τα αποτελέσματα προηγούμενων in vivo μελετών σε ότι αφορά στην επίπτωση αυξημένης κατανάλωσης ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στους φλεγμονώδεις δείκτες δεν είναι ικανοποιητικά και επαρκή¹⁹.

Μελέτες παρατήρησης

Σε 405 υγιείς άνδρες και 454 υγιείς γυναίκες, παρατηρήθηκε ότι η εισαγωγή ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, εικοσανοπεντανοϊκού οξέος (EPA) και δεκαεξανοϊκού οξέος (DHA) στη διατροφή τους είχε αντιστρόφως ανάλογα αποτελέσματα στα επίπεδα του TNF-α και των διαλυτών δεικτών TNF-1 και TNF-2 στο πλάσμα. Επιπλέον, η αυξημένη κατανάλωση ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λιπαρών οξέων συνδέθηκε με χαμηλότερα επίπεδα φλεγμονής²⁰. Επομένως, ο συνδυασμός ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λιπαρών οξέων φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα στη μείωση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου απ' ό,τι η κατανάλωση του καθενός οξέος χωριστά²¹. Μία διασταυρούμενη μελέτη²² σε 727 γυναίκες απέδειξε ότι όσες κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες ωμέγα-3 λιπαρών οξέων παρουσίαζαν μικρές συγκεντρώσεις δεικτών φλεγμονής, όπως CRP, IL-6, E-σελεκτίνη και μικρότερου βαθ-



Εικόνα 1. Μηχανισμοί μέσω των οποίων τα ανθυγιεινά διατροφικά πρότυπα οδηγούν σε στεφανιαία νόσο.

μού βλάβη του ενδοθηλίου σε σύγκριση με όσες κατανάλωναν πολύ μικρές ποσότητες. Στη μελέτη ΑΤΤΙCΑ, τα άτομα που κατανάλωναν τουλάχιστον 300 γραμμάρια ψαριών την εβδομάδα είχαν 33% χαμηλότερα επίπεδα CRP σε σχέση με τα άτομα που δε κατανάλωναν καθόλου ψάρι²⁴. Τέλος, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, το αυξημένο DHA συνδέθηκε με χαμηλότερα επίπεδα CRP²⁵.

Μελέτες παρέμβασης

Η αλληλαγή του ποσοστού ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στη διατροφή μπορεί να επηρεάσει τους κυκλοφορούντες δείκτες φλεγμονής και τη βλάβη του ενδοθηλίου σε καταστάσεις υπερχοληστεριναιμίας, όπως αποδεικνύεται σε μελέτες που συγκρίνουν δίαιτες με χαμηλό ποσοστό κορεσμένων λιπαρών οξέων και υψηλό ποσοστό πολυακόρεστων λιπαρών (PUFA) με τη μέση Αμερικανική Δίαιτα²⁶. Δίαιτες πλούσιες σε α-λινοληνικό οξύ (ALA) (6,5% της ενέργειας από το ALA) μειώνουν την CRP, την αγγειακή προσκόλληση του μορίου-1 και την E-σελεκτίνη περισσότερο από τις δίαιτες με λινολαικό οξύ (LA) (12,6% της ενέργειας από το LA). Σε άλλη μελέτη με 50 περιπτώσεις δυσλιπιδαιμίας, η διαιτητική προσθήκη ALA (15ml ελαίου λινοσπορου την ημέρα) για 3 μήνες μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της CRP (38%), του Α-αμυλοειδούς στον ορό (23%) και της IL-6 (10%) ανεξάρτητα από τις αλληλαγές των λιπιδίων²⁷. Επίσης, η κατανάλωση μαργαρίνης εμπλουτισμένης με ALA συσχετίστηκε με μείωση των επιπέδων της CRP σε άτομα με υπερχοληστεριναιμία²⁸. Εντούτοις, οι περισσότερες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ιχθυέλαια ή καθαρό συμπλήρωμα ωμέγα-3 λιπαρών ο-

ξέων απέτυχαν να παρουσιάσουν οποιαδήποτε επίδραση στα επίπεδα CRP²⁹⁻³³, εκτός από τις περιπτώσεις που το συμπλήρωμα ιχθυελαίου χορηγήθηκε σε υψηλή δοσολογία (14g/ημέρα)³⁴.

Αν και μερικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διατροφής πλούσιας σε ψάρια ή ιχθυέλαια και κυκλοφορούντων δεικτών φλεγμονής, οι κλινικές μελέτες δεν έχουν επιβεβαιώσει ακόμη αυτά τα αποτελέσματα. Ωστόσο, το ALA φαίνεται να έχει αντιφλεγμονώδη δράση και οι μελλοντικές μελέτες θα είχε ενδιαφέρον να εστιάζουν σε αυτό.

Αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων και των trans-λιπαρών με μη υδρογονωμένα ακόρεστα λιπαρά οξέα

Μείωση trans-λιπαρών

Σύμφωνα με τη μελέτη Nurses` Health σε 80.082 γυναίκες, υψηλές δόσεις trans-λιπαρών στη διατροφή συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για CHD, ενώ η αυξημένη κατανάλωση πολύ-ακόρεστων μη υδρογονωμένων και μονο-ακόρεστων λιπαρών με μείωση του κινδύνου CHD³⁵. Εντούτοις, δεν είναι εξ'ολοκλήρου σαφές, εάν τα αποτελέσματα αυτά οφείλονται πρωτίστως στα ευεργετικά αποτελέσματα της εισαγωγής των ακόρεστων λιπαρών ή στην απομάκρυνση των κορεσμένων λιπαρών και trans-λιπαρών ή και στα δύο. Επιπλέον, η σχέση μεταξύ trans-λιπαρών οξέων και κινδύνου για CHD εξηγείται μόνο μερικώς από τα αρνητικά αποτελέσματα της επίδρασής τους στο λιπιδαιμικό προφίλ³⁶, διότι η θετική συσχέτιση μεταξύ trans-λιπαρών και καρδιαγγειακού κινδύνου είναι μεγαλύτερη

από την προβλεπόμενη βάση των αρνητικών τους αποτελεσμάτων στα λιπίδια.

Μελέτες παρατήρησης

Σε μία διασταυρούμενη μελέτη 730 γυναικών, την Nurses` Health Study, βρέθηκε ότι η μεγάλη κατανάλωση trans-λιπαρών συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα CRP37 και αυξημένους δείκτες ενδοθηλιακής ενεργοποίησης όπως E-σελεκτίνη, διαλυτό μεσοκυττάριο μόριο προσκόλλησης (sICAM)-1 και διαλυτό αγγειακό μόριο προσκόλλησης (sVCAM)-1. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στο συμπέρασμα πως η μεγάλη εισαγωγή trans-λιπαρών στη διατροφή πιθανότατα ευνοεί τη φλεγμονή και έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Επιπλέον, στην ομάδα αυξημένης κατανάλωσης trans-λιπαρών παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση αυτή συσχετίστηκε θετικά με την αύξηση της IL-6 και της CRP μόνο στις γυναίκες με υψηλό δείκτη μάζας σώματος (BMI)³⁸. Μία μακροπρόθεσμη δίαιτα βασισμένη σε λαχανικά, φτωχή σε κορεσμένα λιπαρά και trans-λιπαρά συνδέεται με καλύτερο αντιοξειδωτικό προφίλ, μειωμένο κίνδυνο για CHD και μικρότερη συγκέντρωση CRP σε σύγκριση με μία δίαιτα πολύ φτωχή σε κατανάλωση λιπαρών οξέων³⁹.

Μελέτες παρέμβασης

Οι Baer και συνεργάτες⁴⁰ συγκέντρωσαν στοιχεία σύμφωνα με τα οποία τα διατροφικά λιπαρά οξέα επηρεάζουν τους δείκτες φλεγμονής σε υγιείς ανθρώπους. Συγκεκριμένα, οι συγκεντρώσεις της CRP και της E-σελεκτίνης βρέθηκαν υψηλότερες μετά από δίαιτα πλούσια σε trans-λιπαρά παρά μετά από δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες, αν και η IL-6 ήταν υψηλότερη σε διατροφή πλούσια σε ελαιικό οξύ παρά σε διατροφή με μεγάλο ποσοστό κορεσμένων λιπαρών οξέων και trans-λιπαρά. Εντούτοις, σε μία άλλη μελέτη δεν αποδείχθηκε καμία διαφορά στα επίπεδα της CRP σε σχέση με τον τύπο των λιπαρών οξέων⁴¹.

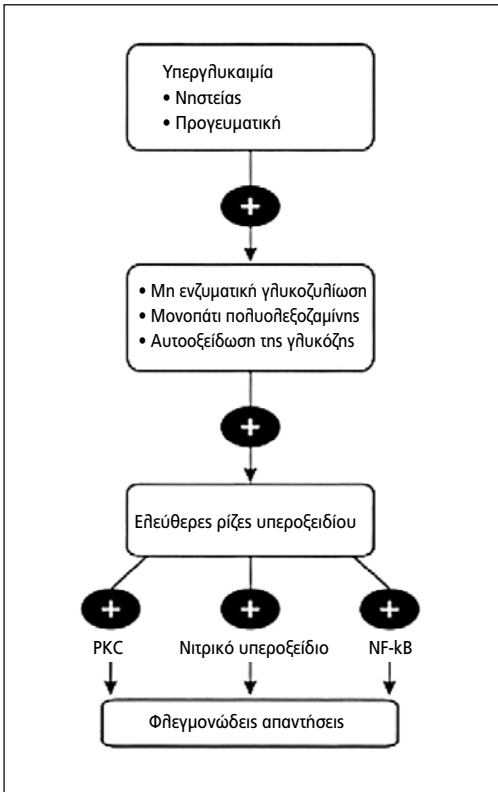
Μείωση των κορεσμένων λιπαρών και της χοληστερόλης

Μελέτες παρατήρησης

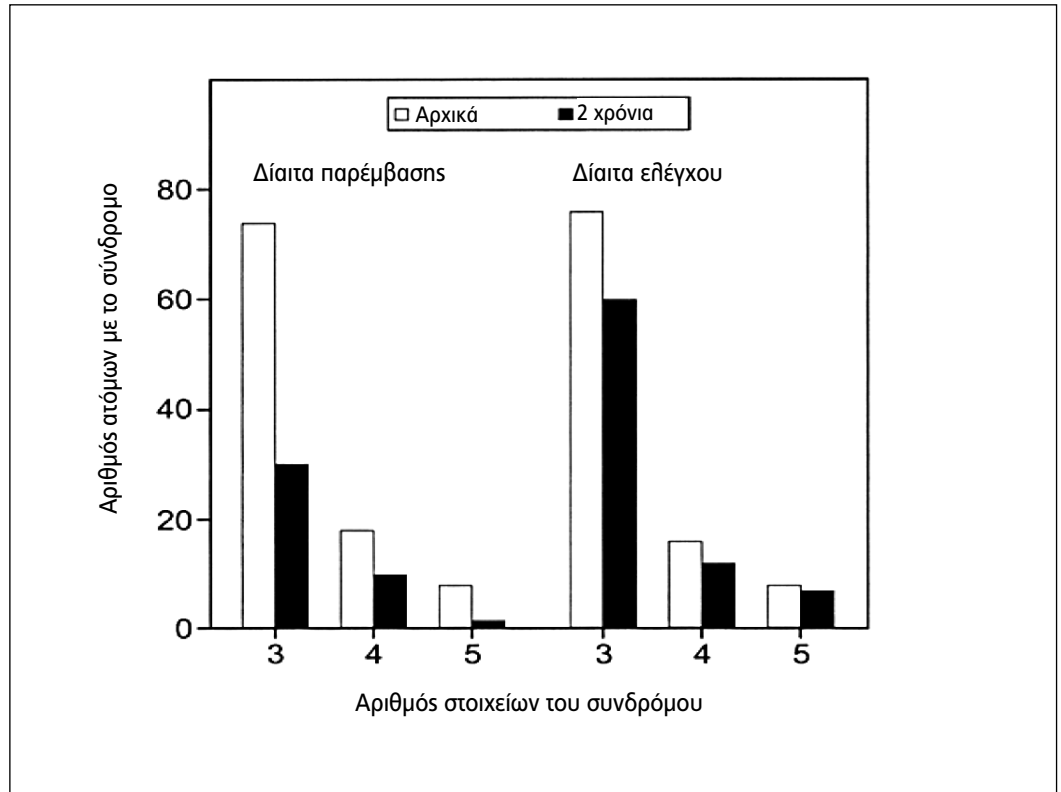
Έχει βρεθεί θετική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης κορεσμένων λιπαρών και παραγόντων φλεγμονής στο πλάσμα^{42,43}.

Μελέτες παρέμβασης

Η κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε χοληστερόλη αυξάνει τα επίπεδα της CRP σε υγιή άτομα, αλλά όχι σε παχύσαρκα ά-



Εικόνα 2. Μηχανισμοί μέσω των οποίων η υπεργλυκαιμία προάγει τη φλεγμονώδη απάντηση.



Εικόνα 3. Αποτελέσματα δύο ετών διαιτητικής προσέγγισης σε χρήση του μεσογειακού προτύπου διατροφής σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Ο αριθμός των ατόμων που συνέχισαν να πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο μειώθηκε περίπου στο μισό στην ομάδα παρέμβασης.

τομα με αντοχή στην ινσουλίνη, των οποίων τα επίπεδα της CRP είναι ήδη υψηλά⁴⁴. Σε 35 ασθενείς με υπερχοληστεριναιμία αρχικού σταδίου, μετά από δίαιτα 8 εβδομάδων με χαμηλό ποσοστό κοληστερόλης και κορεσμένων λιπαρών (30% συνολικό λίπος, 5% κορεσμένο λίπος, κοληστερόλη < 200mg/ημέρα), φάνηκε να μειώνεται ο βαθμός αθηρωμάτωσης (από 8,9 ± 2,0 m/s σε 8,1 ± 1,9 m/s, 11%), γεγονός που συσχετίστηκε με μείωση των επιπέδων της CRP στο πλάσμα (r=0,59)⁴⁵. Συγχυτικό παράγοντα σε τέτοιου είδους μελέτες μπορεί να αποτελέσει η απώλεια βάρους, η οποία μπορεί να μειώσει το βαθμό φλεγμονής και να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία⁴⁶. Επιπλέον, οι ολιγοθερμιδικές δίαιτες, φτωχές σε λιπαρά και υδατάνθρακες, μειώνουν σημαντικά πολλούς δείκτες φλεγμονής όπως την CRP, TNF-α, IL-6 και ICAM-1, υποδεικνύοντας ότι η βραχυπρόθεσμη απώλεια βάρους είναι η κατευθυντήριος δύναμη που κρύβεται πίσω από τη μείωση των επιπέδων των περισσότερων δεικτών φλεγμονής⁴⁷.

Υιοθέτηση μιας διατροφής πλούσιας σε φρούτα, λαχανικά, καρύδια και δημητριακά και φτωχή σε επεξεργασμένα δημητριακά, φρούτα και λαχανικά

Επανελημμένως έχει αναφερθεί μία θετική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και προστασίας από καρδι-

αγγειακές παθήσεις^{4,48}. Εντούτοις, μόνο λίγες μελέτες έχουν ερευνήσει την επίπτωση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών στο επίπεδο της φλεγμονής.

Μελέτες παρατήρησης

Στοιχεία από τη μελέτη Massachusetts Hispanic Elders⁴⁹, σε 445 Ισπανούς και 154 μη-Ισπανούς λευκούς υπερηλίκους, έδειξαν ότι η συχνή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συνδέεται με χαμηλότερες συγκεντρώσεις CRP και ομοκυστεΐνης.

Τα αντιοξειδωτικά συστατικά των φρούτων και των λαχανικών, συμπεριλαμβανομένων των βιταμινών και φλαβονοειδών θεωρείται ότι συμβάλλουν στην αντιφλεγμονώδη δράση τους⁵⁰. Οι μελέτες παρατήρησης παρουσιάζουν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της αντιοξειδωτικής δράσης των καροτινοειδών και βιταμινών στον ορό και των δεικτών φλεγμονής^{51,52}. Παρόμοιο ρόλο διαδραματίζουν και οι διατροφικές ίνες. Στο National Health and Nutrition Examination Survey από το 1999 έως το 2000, οι Ajani και συνεργάτες⁵³ ερεύνησαν την επίδραση των διατροφικών ινών στα επίπεδα της CRP σε 3920 άτομα. Βρέθηκε πως η διαιτητική λήψη ινών συνδέεται αντιστρόφως ανάλογα με την αυξημένη συγκέντρωση της CRP στον ορό. Η προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων για τα υψηλά επίπεδα της CRP σε όσους κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες διατροφικών ινών σε σχέση με όσους κατανάλωναν μι-

κρές ποσότητες ινών ήταν 0,59 (p=0,006). Τα αποτελέσματα αυτά δεν άλλαξαν ούτε όταν από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με διαβήτη, καρκίνο, καρδιαγγειακή νόσο ή άτομα με επίπεδα CRP > 10mg/dl. Τα αποτελέσματα των Ajani και συνεργατών⁵³ επιβεβαίωσαν τα προηγούμενα ευρήματα των King και συνεργατών⁴³.

Μελέτες παρέμβασης

Η κατανάλωση 500ml φυσικού χυμού πορτοκαλιού την ημέρα ελάττωσε τα επίπεδα της CRP στο πλάσμα κατά 40% και 56% στους άνδρες και στις γυναίκες αντίστοιχα⁵⁴. Μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, τεσσάρων εβδομάδων, σε μη καπνιστές, έδειξε ότι η μεγάλη κατανάλωση (8 μερίδες την ημέρα) φρούτων και λαχανικών πλούσιων σε καροτινοειδή μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της CRP έναντι εκείνων που κατανάλωναν μικρότερες ποσότητες (2 μερίδες την ημέρα)⁵⁵. Αντίθετα, μία άλλη τυχαίοποιημένη μελέτη παρέμβασης παράλληλων ομάδων, απέτυχε να αποδείξει οποιαδήποτε αλληλαγή των επιπέδων της CRP⁵⁶ σε ομάδες υγιών εθελοντών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε δίαιτες διαφορετικών ποσοτήτων λαχανικών, μούρων και μήλου. Από την άλλη, έχει αποδειχθεί ότι η προσθήκη αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων⁵⁷ ή λαχανικών⁵⁸ αντιστρέφει την αύξηση των μορίων προσκόλλησης (sICAM-1 και sVCAM-1) στην κυκλοφορία, των προφλεγμονωδών κυτταροκι-

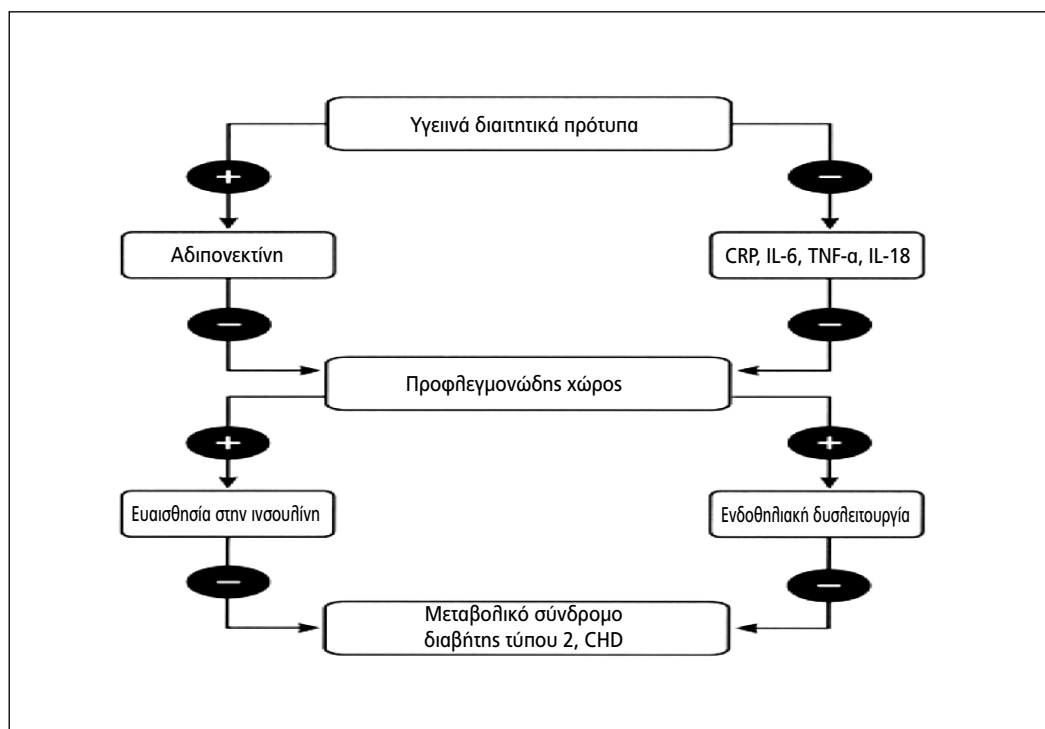
⇒ νών και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που προκαλείται από μία πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά διατροφή.

Καρύδια

Έχει βρεθεί ότι η κατανάλωση καρυδιών συσχετίζεται με μείωση του κινδύνου για CHD. Τα καρύδια είναι πλούσια σε μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά, γεγονός που τα καθιστά μία εύγεστη επιλογή λήψης «υγιεινών λιπαρών». Τα μονοακόρεστα λίπη προστατεύουν τα άτομα με υπερκολληστεριναιμία από CHD βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό τους προφίλ⁵⁹, μειώνοντας τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων⁶⁰ και ελαττώνοντας τα φλεγμονώδη μόρια προσκόλλησης⁶¹. Επιπλέον, η σχετικά υψηλή περιεκτικότητα των καρυδιών σε αργινίνη έχει προταθεί ως ένας από τους πιθανούς βιολογικούς μηχανισμούς της καρδιοπροστατευτικής τους δράσης, επειδή η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε αργινίνη συνδέεται με χαμηλότερα επίπεδα CRP⁶².

Μείωση των επεξεργασμένων δημοτηριακών

Ο τύπος των υδατανθράκων έχει επιπτώσεις στον κίνδυνο για CHD. Οι επεξεργασμένοι υδατάνθρακες υποβάλλονται σε υψηλού επιπέδου επεξεργασία με συνέπεια την αφαίρεση των ινών, βιταμινών, ανόργανων αλάτων και βασικών λιπαρών οξέων. Η μεγάλη λήψη επεξεργασμένων αμύλων και σακχάρων προκαλεί άμεση αύξηση των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης στο αίμα και μπορεί να αυξήσει το αίσθημα της πείνας και να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων⁶³. Η οξεία υπεργλυκαιμία σε υγιή άτομα εξασθενεί την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή⁶⁴ και μειώνει τη διαθεσιμότητα του νιτρικού οξειδίου⁶⁵. Η μεταγευματική υπεργλυκαιμία αυξάνει την ιστική λήψη και το μεταβολισμό της γλυκόζης μέσω συνήθων παθοφυσιολογικών μηχανισμών (εικόνα 2). Βασική συνέπεια αυτής της ενεργοποίησης είναι η ανεξέλεγκτη παραγωγή ελεύθερων ριζών που προάγουν την αθηρωμάτωση με διάφορους μηχανισμούς^{66, 67}. Αυτά τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι αυτού του τύπου η υπεργλυκαιμία συσχετίζεται περισσότερο με κίνδυνο για CHD απ' ό,τι η υπεργλυκαιμία νηστείας⁶⁸. Αν και οι μηχανισμοί που κρύβονται πίσω από αυτές τις συσχετίσεις δεν είναι πλήρως σαφείς, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η βραχυπρόθεσμη οξεία υπεργλυκαιμία μπορεί να αυξήσει τα κυκλοφορούντα επίπεδα ελεύθερων ριζών και προφλεγμονώδων κυττα-



Εικόνα 4. Τα υγιεινά διαιτητικά πρότυπα συμβάλλουν στη μικρότερη δημιουργία προφλεγμονώδους περιβάλλοντος μειώνοντας έτσι την επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου, του διαβήτη τύπου-2 και της στεφανιαίας νόσου.

ροκινών όπως η IL-6, IL-8, TNF-α⁶⁹, παρέχοντας μία σαφή εξήγηση για τα επιβλαβή αποτελέσματα των γρήγορων γλυκαιμικών κυμάτων στα αγγεία.

Μελέτες παρατήρησης

Οι Festa και συνεργάτες⁷⁰ αξιολόγησαν τη συσχέτιση των επιπέδων CRP και των επιπέδων γλυκόζης νηστείας και μεταγευματικής γλυκόζης, σε μη διαβητικά άτομα στη μελέτη Insulin Resistance Atherosclerotic. Μετά την προσαρμογή των εξεταζόμενων σύμφωνα με δημογραφικές και ανθρωπομετρικές μεταβλητές, βρέθηκε μία σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της CRP μόνο με τη μεταγευματική (έπειτα από 2 ώρες) γλυκόζη. Επιπλέον, η πρόσφατη μελέτη Health Professionals' Follow-Up⁷¹ σε 780 διαβητικούς έδειξε ότι δίαιτες φτωχές σε γλυκαιμικό φορτίο και πλούσιες σε διατροφικές ίνες μπορούν να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης στο πλάσμα διαβητικών ασθενών.

Μελέτες παρέμβασης

Η κυκλοφορία φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών ανάλογα με το περιεχόμενο του γεύματος μπορεί να διαδραματίζει ρόλο στα καταστρεπτικά και ευεργετικά αποτελέσματα των διάφορων τύπων υδατανθράκων. Για παράδειγμα, η περιεκτικότητα σε ίνες ενός πλούσιου σε υδατάνθρακες γεύματος επηρεάζει τα επίπεδα της IL-18 και της αδιπονεκτίνης στο

πλάσμα: όσο μεγαλύτερη η περιεκτικότητα σε ίνες, τόσο ελαττωμένα τα επίπεδα της IL-18 στο πλάσμα και τόσο ελαττωμένη η ενεργοποίηση της αδιπονεκτίνης⁷². Από την άλλη, η μεγάλη κατανάλωση πλούσιων σε σάκχαρο φαγητών και ποτών φάνηκε να αυξάνει την απτοσφαιρίνη και την τρανσφερίνη σε υπέρβαρα άτομα έχοντας όμως περιορισμένη επιρροή στα επίπεδα της CRP⁷³.

Αλκοόλη

Το αλκοόλη, ιδιαίτερα το κρασί, αποτελεί σημαντικό συστατικό της μεσογειακής διατροφής. Επιπλέον, η ελεγχόμενη κατανάλωση αλκοόλη συσχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου⁷⁴.

Μελέτες παρατήρησης

Αρκετοί δείκτες φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένου και της CRP, βρέθηκαν χαμηλότεροι σε άτομα, με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, που κατανάλωναν μικρές-μέτριες ποσότητες αλκοόλη⁷⁵⁻⁷⁷. Η συσχέτιση αυτή έχει πρόσφατα επιβεβαιωθεί από εκτεταμένες μελέτες τόσο στην Ευρώπη⁷⁸ όσο και στις Η.Π.Α.⁷⁹, υποδεικνύοντας ότι η αιθανόλη πιθανώς είναι υπεύθυνη για τις δυνητικές αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της μπύρας, του κρασιού ή άλλων οινοπνευματωδών ποτών.

Μελέτες παρέμβασης

Οι Sierksma και συνεργάτες⁸⁰ κατέδειξαν

μία σημαντική μείωση των επιπέδων της CRP και του ινοδιαγωγόνου μετά από δίαιτα 3 εβδομάδων με ελεγχόμενη κατανάλωση 4 ποτηριών μπύρας για τους άνδρες και 3 ποτηριών για τις γυναίκες. Επίσης, η κατανάλωση 30 γραμμαρίων κόκκινου κρασιού την ημέρα για 4 εβδομάδες οδήγησε σε σημαντική μείωση της CRP (21%) σε υγιείς άνδρες⁸¹.

Ολοκληρωμένη προσέγγιση της διατροφής

Ο ρόλος των γενικών διατροφικών προτύπων στην πρόβλεψη του μακροπρόθεσμου κινδύνου για CHD είναι πλέον ευρέως αποδεκτός⁸². Στην πραγματικότητα, ένα σωστό διατροφικό πρότυπο χαρακτηρίζεται από την επιλογή τροφίμων που ικανοποιούν όλες τις στρατηγικές που συζητούνται μέχρι τώρα για τη μείωση του κινδύνου για CHD, δηλαδή αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, δημητριακών, πουλερικών και ψαριών. Αυτός ο τρόπος διατροφής, ο οποίος πράγματι σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για CHD, βρίσκεται εντελώς σε αντίθεση με το δυτικό πρότυπο διατροφής (μεγάλη κατανάλωση κόκκινου κρέατος, γλυκών, επιδορπίων, πατατών, τηγανιτών πατατών, επεξεργασμένων δημητριακών) που αυξάνει τον κίνδυνο για CHD.

Μελέτες παρατήρησης

Σε μία μελέτη διασταυρούμενων ομάδων από την Nurses' Health Study I⁸³, σε 732 γυναίκες βρέθηκε ότι ένα συνετό πρότυπο διατροφής συνδέεται με μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα CRP και E-σελεκτίνης, ενώ το δυτικό πρότυπο παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την αύξηση των CRP, E-σελεκτίνης, sICAM-1 και sVCAM-1. Θετική συσχέτιση δυτικού τρόπου διατροφής και αυξημένης CRP βρέθηκε και στους άνδρες⁴². Επιπλέον, το δυτικό πρότυπο διατροφής που προάγει τη χρόνια φλεγμονή, αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη τύπου 2⁸⁴. Αντίθετα, σε άλλη μελέτη σε 760 άνδρες και γυναίκες βρέθηκε ότι τα επίπεδα CRP συνδέονται ελάχιστα με το είδος διατροφής και τον τρόπο ζωής⁸⁵.

Μελέτες παρέμβασης

Οι Jenkins και συνεργάτες⁸⁶ κατέγραψαν μείωση των επιπέδων της CRP (28%) στους υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς μετά από μία τέτοια προσέγγιση της διατροφής συγκρίσιμη με τα αποτελέσματα της θεραπείας με στατίνες (μείωση 33% των επιπέδων της CRP) και ανεξάρτητη από την αλληλαγία του σωματικού βάρους. Δίαιτα χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά με φυτικές ίνες, αμύ-

γδαλα, πρωτεΐνη σόγιας και φυτικές στερόλες αποδείχθηκε ότι προκαλεί μείωση των λιπιδίων συγκρίσιμη με αυτή της θεραπείας με λοβοστατίνη. Αν και δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο εάν το όφελος μιας τέτοιας διατροφικής προσέγγισης οφείλεται στην προσθήκη κάποιας θεραπευτικής ουσίας ή στην αφαίρεση κάποιας άηλης ή και στα δύο, τα στοιχεία δείχνουν ότι οι διαιτητικές αλληλαγές συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου χρόνιων παθήσεων.

Η μεσογειακή διατροφή

Η μεσογειακή διατροφή θεωρείται κλασικό παράδειγμα ενός αποδεκτού διαιτητικού προτύπου.

Μελέτες παρατήρησης

Σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη σε 22.000 Έλληνες [από την ελληνική ομάδα της EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)], βρέθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ μεσογειακής διατροφής και θανάτου⁸⁷. Συγκεκριμένα, αύξηση κατά 2/9 στην υιοθέτηση του μεσογειακού προτύπου διατροφής οδήγησε σε 25% μείωση της συνολικής θνησιμότητας και 33% της θνησιμότητας από CHD. Οι Chrysohoou και συνεργάτες⁸⁸ αξιολόγησαν 1.514 άνδρες και 1.528 γυναίκες στη μελέτη ATTICA και παρατήρησαν ότι η μεγαλύτερη υπακοή σε ένα μεσογειακό τρόπο διατροφής συσχετίστηκε με 20% χαμηλότερη CRP και 17% χαμηλότερα επίπεδα IL-6, έναντι εκείνων με μικρότερη υπακοή στον ίδιο τρόπο διατροφής. Στη μελέτη Nurses' Health, η μεσογειακή δίαιτα συσχετίστηκε με χαμηλότερη συγκέντρωση βιολογικών δεικτών φλεγμονής και μικρότερη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία⁸⁹.

Μελέτες παρέμβασης

Οι μόνες δύο τυχαίοποιημένες μελέτες που εξέτασαν το ρόλο της διατροφικής προσέγγισης στη δευτεροβάθμια πρόληψη της CHD με αυστηρά κλινικά κριτήρια αξιολόγησης χρησιμοποίησαν μεσογειακού τύπου δίαιτες. Στη μελέτη Lyon Diet Heart⁹⁰, τα συννηθέστερα μη θανατηφόρα συμβάντα αφορούσαν νέα οξεία εμφράγματα του μυοκαρδίου και επεισόδια ασταθούς στηθάγχης που συνήθως οφείλονταν στη ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας. Ο κίνδυνος για αυτά τα δύο συμβάντα μειώθηκε κατά 70% περίπου μετά από την υιοθέτηση μεσογειακού τρόπου διατροφής, γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση ότι οι βιολογικές αλληλαγές που συσχετίστηκαν με τη μεσογειακή διατροφή οδήγησαν σε μία σημαντική τοπική αντιφλεγμονώδη επίδραση. Οι Singh και συνεργάτες⁹¹ εξέ-

τασαν μία «ινδικό-μεσογειακή» δίαιτα σε 1.000 άτομα με CHD ή υψηλού κινδύνου για CHD στην Ινδία. Συγκριτικά με τη διατροφή ελέγχου, η παρεμβατική δίαιτα, η οποία χαρακτηριζόταν από αύξηση ελαίων μουστάρδας ή σόγιας, καρυδιών, λαχανικών, φρούτων και ολόκληρων δημητριακών, μείωσε το ποσοστό των θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου στο 1/3 και τη συχνότητα αιφνίδιου θανάτου από καρδιολογικά αίτια στα 2/3. Επειδή μία «έκφραση ανησυχίας»⁹² εκδηλώθηκε πρόσφατα για αυτό το εύρημα, πρέπει να ξεκαθαριστεί ότι η μελέτη Lyon Heart παραμένει η μόνη που μελέτησε μία ολοκληρωμένη διαιτητική προσέγγιση με τη χρήση του μεσογειακού προτύπου. Πρέπει επίσης να επισημανθεί ότι υπάρχει ακόμη μεγάλη σύγχυση για το νόημα της μεσογειακής διατροφής: Μία πρόσφατη αναθεώρηση¹ περιέλαβε τη μελέτη DART (Diet And Reinfarction Trial)⁹³ και τη μελέτη GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico acuto) Prevenzione⁹⁴ μεταξύ των ελεγχόμενων μελετών που χρησιμοποίησαν μία μεσογειακού τύπου διαιτητική προσέγγιση. Προφανώς, η μελέτη DART μελέτησε την επίδραση της κατανάλωσης ψαριών, ενώ η GISSI-Prevenzione τη χρήση συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων.

Μεταβολικό σύνδρομο: ένας νέος στόχος της διατροφικής προσέγγισης

Το μεταβολικό σύνδρομο αντιπροσωπεύει μία πλειάδα παραγόντων κινδύνου αρτηριοσκλήρυνσης, συμπεριλαμβανομένης και της σπληνατικής παχυσαρκίας, όπως αθηρογενετική δυσλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία και υπέρταση και συνδέεται αυστηρά με την υποκλινική φλεγμονή^{14,95}. Επειδή το μεταβολικό σύνδρομο είναι ιδιαίτερα συχνό στις Η.Π.Α.⁹⁶ και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για CHD^{14,95}, οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στην εξάλειψή του συμβάλλουν στη θεραπεία των συνδρόμων παθήσεων.

Μελέτες παρατήρησης

Οι Willians και συνεργάτες⁹⁷ κατέδειξαν ότι διαιτητικά πρότυπα μεσογειακής διατροφής πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και μονοακόρεστα λιπαρά δρουν προστατευτικά έναντι των χαρακτηριστικών γνωρισμάτων του μεταβολικού συνδρόμου. Πιο πρόσφατα, η μελέτη Framingham Offspring⁹⁸ κατέδειξε ότι η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων δημητριακών ινών συσχετίστηκε με μείωση του ποσοστού του μεταβολικού συνδρόμου (38% χαμηλότερο) σε σχέση ⇨

⇒ με τη μικρότερη κατανάλωση. Σύμφωνα με τη μελέτη ATTICA⁹⁹, η προσήλωση στο μεσογειακό πρότυπο διατροφής συνδέθηκε με χαμηλότερο κίνδυνο (κατά 20%) για μεταβολικό σύνδρομο.

Μελέτες παρέμβασης

Οι Eposito και συνεργάτες¹⁰ ερεύνησαν τους πιθανούς μηχανισμούς που κρύβονται πίσω από μία διαιτητική παρέμβαση και τυχαιοποίησαν 180 ασθενείς (99 άνδρες, 81 γυναίκες) με μεταβολικό σύνδρομο, σε μία μεσογειακού τύπου δίαιτα (οδηγίες για αυξημένη καθημερινή κατανάλωση ολόκληρων σιτηρών, λαχανικών, φρούτων, καρυδιών και ελιόλαδου) έναντι ατόμων που ακολουθούσαν δίαιτα με κατανάλωση λίπους λιγότερη από 30%. Δύο έτη αργότερα, το βάρος σώματος μειώθηκε περισσότερο στην ομάδα παρέμβασης απ' ό,τι στην ομάδα ελέγχου και οι δείκτες φλεγμονής όπως η IL-6, IL-7, IL-8 και CRP, καθώς επίσης και η αντίσταση στην ινσουλίνη μειώθηκαν περισσότερο στην τυχαιοποιημένη ομάδα απ' ό,τι στην ομάδα ελέγχου. Επίσης, η ενδοθηλιακή λειτουργία βελτιώθηκε περισσότερο στην ομάδα παρέμβασης. Μόνο 40 ασθενείς από την ομάδα παρέμβασης συνέχισαν να πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο μετά από δύο χρόνια έναντι 78 ασθενών της ομάδας ελέγχου. Κατά συνέπεια, η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου μειώθηκε περίπου στο μισό (εικόνα 3). Καθώς η ίδια μείωση στην επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου παρατηρήθηκε και με έναν αποκλειστική των υποδοχέων των κανναβινοειδών, σε μία ομάδα παχύσαρκων ασθενών μετά από θεραπεία ενός έτους, με ένα ποσοστό 30% διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών^{101,102}, η όλη διαιτητική προσέγγιση φαίνεται ιδιαίτερα ελκυστική και ελπιδοφόρος στη μείωση του καρδιαγγειακού φορτίου που συνδέεται με το μεταβολικό σύνδρομο.

Πρέπει ωστόσο να επισημανθεί ότι μία πρόσφατη ελεγχόμενη μελέτη που διερεύνησε την επίδραση της μεσογειακής διατροφής σε 101 ασθενείς με εγκατεστημένη και υπό θεραπεία CHD απέτυχε μετά από ένα έτος να παρουσιάσει οποιαδήποτε επίδραση στους δείκτες φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης και της CRP¹⁰³.

Συμπεράσματα

Τα διατροφικά πρότυπα πλούσια σε επεξεργασμένα άμυλα, σάκχαρα, κορεσμένα και trans λιπαρά οξέα και φτωχά σε φυτικούς αντιοξειδωτικούς παράγοντες, ίνες φρούτων, λαχανικά και ολόκληρα σιτηρά μπορούν να ενεργοποιήσουν το α-

νοσοποιητικό σύστημα, πιθανότατα μέσω της αυξημένης παραγωγής προφλεγμονώδων κυτταροκινών που συνδέεται με μειωμένη παραγωγή αντιφλεγμονώδων κυτταροκινών. Αυτή η δυσαναλογία ευνοεί τη δημιουργία ενός προφλεγμονώδους περιβάλλοντος το οποίο στη συνέχεια προάγει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε αγγειακό επίπεδο και προδιαθέτει τελικά τα ευαίσθητα άτομα σε αυξανόμενη επίπτωση μεταβολικού συνδρόμου και στεφανιαίας νόσου (CHD). Όλες οι διαιτητικές στρατηγικές που καταδεικνύονται έως τώρα προς μείωση του κινδύνου για CHD συνδέονται με μειωμένη φλεγμονή, γεγονός το οποίο μπορεί να εξηγήσει, τουλάχιστον εν μέρει, το όφελος τους στο αγγειακό επίπεδο (εικόνα 4). Επιπλέον, μία φλεγμονώδης κατάσταση μπορεί να αποτρέψει την ευνοϊκή ανταπόκριση των λιπιδίων του ορού σε μία δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά και χοληστερόλη¹⁰⁴. Εάν κάτι τέτοιο ισχύει, τέτοιου είδους συμπεράσματα οδηγούν στη θλιβερή προοπτική κατά την οποία το φλεγμονώδες περιβάλλον που προκαλείται από τα «δυτικά» πρότυπα διατροφής μπορεί να εξασθενίσει τη μείωση των λιπιδίων μετά από δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά.

Η μικρή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών σε συνδυασμό με τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα βρίσκεται σήμερα μεταξύ των δέκα πρώτων αιτιών θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες¹⁰⁵. Επειδή το 70% των θανάτων στις Η.Π.Α. οφείλονται σε καρδιαγγειακές παθήσεις, διάφορες μορφές καρκίνου και διαβήτη¹⁰⁶ και η «επιδημία» της παχυσαρκίας^{107,108} και του μεταβολικού συνδρόμου⁸⁸ εδραιώνεται ολοένα και περισσότερο, είναι πιθανό να αυξηθεί η επικράτηση των περισσότερων από αυτές τις ασθένειες στο μέλλον. Για αυτό το λόγο, η υιοθέτηση ενός υγιούς τρόπου ζωής θεωρείται βασική για τη μείωση του χρόνιου κινδύνου τέτοιων ασθενειών. Επομένως, η επιλογή υγιεινών πηγών υδατανθράκων, λίπους και πρωτεϊνών σε συνδυασμό με την κανονική σωματική άσκηση και την αποφυγή του καπνίσματος είναι κρίσιμα «όπλα» στον αγώνα ενάντια στις χρόνιες παθήσεις. Αυτό φαίνεται ιδιαίτερα σημαντικό για τα άτομα που παρουσιάζουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου όπως ο διαβήτης τύπου 2, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο και αποτυχάνουν να επιτύχουν μια συνεπή και μακροχρόνια απώλεια βάρους.

Βιβλιογραφία

1. Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD, et al. Diets and cardiovascular disease. An evidence-based assessment J Am Coll Cardiol 2005; 45:1379-1387.

2. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1999; 83:25F-29F.
3. Weinber SL. The diet-heart hypothesis critique. J Am Coll Cardiol 2004; 43:731-733.
4. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease JAMA 2002; 288:2569-2578.
5. Hu FB, Willett WC. Diet, nutrition, and coronary heart disease. In: Douglas PS, editor. Cardiovascular Health and Disease in Women. 2nd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2002. pp. 71-92.
6. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis Circulation 2002; 105:1135-1143.
7. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation 2000; 101:1767-1772.
8. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. Circulation 2000; 101:2149-2153.
9. Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. Circulation 2002; 106:24-30.
10. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, et al. Adipokines molecular links between obesity and atherosclerosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288:H2031-H2041.
11. Tataranni PA, Ortega E. A burning question. Does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? Diabetes 2005; 54:917-927.
12. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population Lancet 2002; 360:57-58.
13. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA 2004;291:1730-1737.
14. Eposito K, Giugliano D. The metabolic syndrome and inflammation association or causation? Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004; 14:228-232.
15. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. Am J Clin Nutr 2000; 71:202S-207S.
16. Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. Am J Clin Nutr 2000; 71:171S-175S.
17. von Shacky C. N-3 fatty acids and prevention of coronary atherosclerosis. Am J Clin Nutr 2000;71:224S-227S.
18. Brown AA, Hu FB. Dietary modulation of endothelial function implications for cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2001; 73:673-686.
19. Calder PC. Dietary modification of inflammation with lipids Proc Nutr Soc 2002; 61:345-358.
20. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, et al. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among U.S. men and women. Circulation 2003; 108:155-160.
21. Djousse L, Pankov JS, Eckfeldt JH, et al. Relation between linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. Am J Clin Nutr 2001; 74:612-619.
22. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Manson JE, et al. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. J Nutr 2004; 134:1806-1811.
23. Dwyer JH, Allayee H, Dwyer KM, et al. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. N Engl J Med 2004; 350:4-7.
24. Zampelas A, Panagiotakis DB, Pitsavos C, et al. Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease the ATTICA study. J Am Coll Cardiol 2005; 46:120-124.
25. Madsen T, Skou HA, Hansen VE, et al. C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. Am J Cardiol 2001; 88:1139-1142.
26. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, et al. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. J Nutr 2004; 134:2991-2997.
27. Rallidis LS, Paschos G, Liakos GK, et al. Dietary alpha-linolenic acid decreases C-reactive protein, serum amyloid A and interleukin 6 in dyslipidemic patients. Atherosclerosis 2003; 167:237-242.
28. Bemelmans WJ, Lefrandt JD, Feskens EJ, et al. Increased alpha-linolenic acid intake lowers C-reactive protein, but has no effect on markers of atherosclerosis. Eur J Clin Nutr 2004; 58:1083-1089.
29. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, et al. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. Clin Chem 2002; 48:877-883.
30. Geelen A, Brouwer IA, Schouten EG, et al. Intake of n-3 fatty acids from fish does not lower serum concentrations of

- C-reactive protein in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:1440-1442.
31. Madsen T, Christensen JH, Blom M, Schmidt EB. The effect of dietary n-3 fatty acids on serum concentrations of C-reactive protein: a dose-response study. *Br J Nutr* 2003; 89:517-522.
 32. Vega-Lopez S, Kaul N, Devaraj S, et al. Supplementation with omega3 polyunsaturated fatty acids and all-rac alpha-tocopherol alone or in combination failed to exert an anti-inflammatory effect in human volunteers. *Metabolism* 2004; 53:236-240.
 33. Jellema A, Plat J, Mensink RP. Weight reduction, but not a moderate intake of fish oil, lowers concentrations of inflammatory markers and PAI-1 antigen in obese men during the fasting and postprandial state. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:766-773.
 34. Ciubotaru I, Lee YS, Wander RC. Dietary fish oil decreases C-reactive protein, interleukin-6, and triacylglycerol to HDL-cholesterol ratio in postmenopausal women on HRT. *J Nutr Biochem* 2003; 14:513-521.
 35. Hu FB, Stamper MJ, Manson JE, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997; 337:1491-1499.
 36. Judd JT, Baer DJ, Clevidence BA, et al. Dietary cis and trans monounsaturated and saturated FA and plasma lipids and lipoproteins in men. *Lipids* 2002; 37:123-131.
 37. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, et al. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr* 2005; 135:562-566.
 38. Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, et al. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:606-612.
 39. Szeto YT, Kwok TC, Benzie IF. Effects of long-term vegetarian diet on biomarkers of antioxidant status and cardiovascular disease risk. *Nutrition* 2004; 20:863-866.
 40. Baer DJ, Judd JT, Clevidence BA, Tracy RP. Dietary fatty acids affect plasma markers of inflammation in healthy men fed controlled diets: a randomized cross-over study. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:969-973.
 41. Lichtenstein AH, Erkkila AT, Lamarche B, et al. Influence of hydrogenated fat and butter on CVD risk factors: remnant-like particles, glucose and insulin, blood pressure and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 2003; 171:97-107.
 42. Fung TT, Rimm EB, Spiegelman D, et al. Association between dietary patterns and plasma biomarkers of obesity and cardiovascular disease risk. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:61-67.
 43. King DE, Egan BM, Geesey ME. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003; 92:1335-1339.
 44. Tannock LR, O'Brien KD, Knopp RH, et al. Cholesterol feeding increases C-reactive protein and serum amyloid A levels in lean insulin-sensitive subjects. *Circulation* 2005; 111:3058-3062.
 45. Pirro M, Schillaci G, Savarese G, et al. Attenuation of inflammation with short-term dietary intervention is associated with a reduction of arterial stiffness in subjects with hypercholesterolemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11:497-502.
 46. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105:804-809.
 47. Sharman MJ, Volek JS. Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-low carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107:365-369.
 48. Rissanen TH, Voutilainen S, Virtanen JK, et al. Low intake of fruits, berries, and vegetables is associated with excess mortality in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors (KIHD) Study. *J Nutr* 2003; 133:199-204.
 49. Gao X, Bermudez OL, Tucker KL. Plasma C-reactive protein and homocysteine concentrations are related to frequent fruit and vegetable intake in Hispanic and non-Hispanic white elders. *J Nutr* 2004; 134:913-918.
 50. Maron DJ. Flavonoids for reduction of atherosclerotic risk. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6:73-78.
 51. Brighenti F, Valtuena S, Pellegrini N, et al. Total antioxidant capacity of the diet is inversely and independently related to plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects. *Br J Nutr* 2005; 93:619-625.
 52. Van Herpen-Broekmans VM, Klopping-Ketelaars IA, Bots ML, et al. Serum carotenoids and vitamins in relation to markers of endothelial function and inflammation. *Eur J Epidemiol* 2004; 19:915-921.
 53. Ajani UA, Ford ES, Mokdad AL. Dietary fiber and C-reactive protein findings from National Health and Nutrition Examination Survey data. *J Nutr* 2004; 134:1181-1185.
 54. Sanchez-Moreno C, Cano MP, de Ancos B, et al. High-pressure orange juice consumption affects plasma vitamin C, antioxidant status and inflammatory markers in healthy humans. *J Nutr* 2003; 133:2204-2209.
 55. Watzl B, Kulling SE, Moseneder J, Barth SW, Bub A. A 4-wk intervention with high intake of carotenoid-rich vegetables and fruit reduces plasma C-reactive protein in healthy, nonsmoking men. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:1052-1058.
 56. Freese R, Vaarala O, Turpeinen AM, Mutanen M. No difference in platelet activation or inflammatory markers after diets rich or poor in vegetables, berries and apple in healthy subjects. *Eur J Nutr* 2004; 43:175-182.
 57. Nappo F, Esposito K, Cioffi M, et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1145-1150.
 58. Esposito K, Nappo F, Giugliano F, et al. Effect of dietary antioxidants on postprandial endothelial dysfunction induced by a high-fat meal in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:139-143.
 59. Kris-Etherton P. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 100:1253-1258.
 60. Thomsen C, Storm H, Holst JJ, Hermansen H. Differential effects of saturated and monounsaturated fats on postprandial lipemia and glucagon-like peptide-1 responses in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:605-611.
 61. Fuentes F, Lopez-Miranda J, Sanchez E, et al. Mediterranean diet and low-fat diets improve endothelial function in hypercholesterolemic men. *Ann Intern Med* 2001; 134:1115-1119.
 62. Wells BJ, Mainous 3rd AG, Everett CJ. Association between dietary arginine and C-reactive protein. *Nutrition* 2005; 21:125-130.
 63. Foster-Powell K, Holt SHA, Brand-Miller JC. International table of glycemic index and glycemic load values 2002. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:5-56.
 64. Williams S, Goldfine A, Timimi F, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97:1695-1701.
 65. Giugliano D, Marfella R, Coppola L, et al. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation* 1997; 95:1783-1790.
 66. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19:257-267.
 67. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414:813-820.
 68. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality. Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354:617-621.
 69. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002; 106:2067-2072.
 70. Festa A, D'Agostino Jr. R, Tracy RP, Haffner SM. C-reactive protein is more strongly related to post-glucose load glucose than to fasting glucose in nondiabetic subjects; the Insulin Resistance Atherosclerotic Study. *Diabetes Med* 2002; 19:939-943.
 71. Qi L, Rimm E, Liu S, Rifai N, Hu FB. Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men. *Diabetes Care* 2005; 28:1022-1028.
 72. Esposito K, Nappo F, Giugliano F, et al. Meal modulation of circulating interleukin 18 and adiponectin concentrations in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:1135-1140.
 73. Sorensen LB, Raben A, Astrup A. Effect of sucrose on inflammatory markers in overweight humans. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:421-427.
 74. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, et al. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000; 95:1505-1523.
 75. Imhof A, Froehlich M, Brenner H, et al. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 2001; 357:763-767.
 76. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM, et al. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 2003; 107:443-447.
 77. Stewart SH, Mainous AG, Gilbert G, et al. Relation between alcohol consumption and C-reactive protein levels in the adult US population. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15:437-442.
 78. Imhof A, Woodward M, Doering A, et al. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in Western Europeans: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Eur Heart J* 2004; 25:2092-2100.
 79. Levitan EB, Ridker PM, Manson JE, et al. Association between consumption of beer, wine, and liquor and plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in women aged 39 to 89 years. *Am J Cardiol* 2005; 96:83-88.
 80. Sierksma A, Van Der Gaag MS, Kluij C, et al. Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56:1130-1136.
 81. Estruch R, Sacanella E, Badia E, et al. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effect of wine on inflammatory markers. *Atherosclerosis* 2004; 175:117-123.
 82. Hu FB. Dietary patterns analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13:3-9.
 83. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1029-1035.
 84. Schulze MB, Hoffman K, Manson JE, et al. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:675-684.
 85. Fredrikson GN, Hedblad B, Nilsson JA, Alm R, Berglund G, Nilsson J. Association between diet, lifestyle, metabolic cardiovascular risk factors, and plasma C-reactive protein levels. *Metabolism* 2004; 53:1436-1442.
 86. Jenkins DJA, Kendall CWC, Marchie A, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA* 2003; 290:502-510.
 87. Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348:2599-2608.
 88. Chrysoshoou C, Panagiotakis DB, Pitsavos C, et al. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:152-158.
 89. Fung TT, McCullough ML, Newby PK, et al. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:163-173.
 90. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99:779-785.
 91. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, et al. Effect of Indo-Mediterranean diet on progression of coronary disease in high risk patients: a randomized single blind trial. *Lancet* 2002; 360:1455-1461.
 92. Horton R. Expression of concern: Indo-Mediterranean Diet Heart Study. *Lancet* 2005; 366:354-356.
 93. Burr ML, Gilbert JH, Holliday RM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 2:757-761.
 94. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-455.
 95. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman Jr. JI, et al. Definition of metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 109:433-438.
 96. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-359.
 97. Williams DE, Prevost AT, Whichelow MJ, et al. A cross-sectional study of dietary patterns with glucose intolerance and other features of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000; 83:257-266.
 98. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, et al. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care* 2004; 27:538-546.
 99. Panagiotakis DB, Pitsavos CH, Chrysoshoou C, et al. The impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J* 2004; 147:106-112.
 100. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, 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; 292:1440-1446.
 101. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, et al. RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365:1389-1397.
 102. Esposito K, Giugliano D. Effect of rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 366:367-368.
 103. Michaelsen A, Lehmann N, Pithan C, et al. Mediterranean diet has no effect on markers of inflammation and metabolic risk in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:478-485.
 104. Erlinger TP, Miller III ER, Charleston J, et al. Inflammation modifies the effects of a reduced-fat low-cholesterol diet on lipids: results from the DASH-sodium trial. *Circulation* 2003; 108:150-154.
 105. The World Health Report 2004. Global Strategy on diet, Physical Activity, and Health. Geneva: World Health Organization; 2004.
 106. Aria E, Anderson RN, Kung HC, et al. Deaths: final data for 2001. *Natl Vital Stat Rep* 2003; 52:1-115.
 107. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289:76-79.
 108. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005; 293:1861-1867.