

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Η διατροφή στο πλαίσιο των παραγόντων κινδύνου για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), ισχαιμικής και αιμορραγικής αιτιολογίας, αποτελούν μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου και αναπηρίας παγκόσμια, με σημαντικό κόστος σε ατομικό και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Η παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έχει ως στόχο την παρουσίαση των κυριότερων παραγόντων κινδύνου των ΑΕΕ, τόσο αυτών που μπορούν να μεταβληθούν ή προληφθούν, όσο και των μη τροποποιήσιμων, καθώς και τη σύνοψη του συνόλου των υπαρχόντων επιστημονικά τεκμηριωμένων ευρημάτων για κάθε έναν από αυτούς. Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ανήκουν η ηλικία, το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό, η φυλή και το ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ ή οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ). Παρ' όλο που αυτοί οι παράγοντες δεν μπορούν να μεταβληθούν, η παρουσία τους βοηθά στον εντοπισμό ατόμων σε υψηλό κίνδυνο και στην τροποποίηση ή την αποφυγή των παραγόντων κινδύνου που μπορούν να υποστούν μεταβολή. Στους παράγοντες κινδύνου που μπορούν να προληφθούν ή να μεταβληθούν εντάσσονται η υψηλή αρτηριακή πίεση, η χρήση καπνού, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, οι υψηλές τιμές ολικής χοληστερόλης ορού, η κατανάλωση οινοπνεύματος, συγκεκριμένοι διατροφικοί παράγοντες και η έλλειψη τακτικής φυσικής δραστηριότητας. Ιδιαίτερη έμφαση στην παρουσία ανασκόπησης έχει δοθεί στη διατροφή, τόσο σε σχέση με μεμονωμένες κατηγορίες τροφίμων όσο και με συνολικά διατροφικά πρότυπα, καθώς τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται έντονο σχετικό ερευνητικό ενδιαφέρον και έχουν προκύψει νέα ευρήματα. Οι διάφοροι παράγοντες κινδύνου αυξάνουν ανεξάρτητα την πιθανότητα ΑΕΕ αλλά και αλληλεπιδρούν, ενισχύοντας έτσι, όταν συνυπάρχουν, ακόμη περισσότερο την εν λόγω πιθανότητα. Η ανίχνευση και η αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου σε συνδυασμό με τις εξελίξεις στις διαγνωστικές εξετάσεις και τη βελτιωμένη επείγουσα ιατρική φροντίδα μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην ελάττωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας από ΑΕΕ.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ορισμός του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) είναι η αιφνίδια έναρξης νευρολογική συμπτωματολογία, προκαλούμενη από διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας, αγγειακής αιτιολογίας, η οποία επιμένει >24 ώρες ή διακόπτεται από θάνατο μέσα σε 24 ώρες. Η αιτιολογική διάγνωση των ΑΕΕ περιλαμβάνει τη διαφορική διάγνωση μεταξύ ισχαιμίας και αιμορραγίας. Η πρώτη μπορεί να οφείλεται σε απόφραξη ή στένωση και η δεύτερη σε διαρροή ή ρήξη αρτηρίας.

Τα ΑΕΕ αποτελούν μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(1):16–27  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(1):16–27

Γ. Μισιρλή,<sup>1,2</sup>  
Β. Μπενέτου,<sup>1,2</sup>  
Π. Λάγιου<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα  
<sup>2</sup>Ελληνικό Ίδρυμα Υγείας, Αθήνα  
<sup>3</sup>Γραφείο Επιδημιολογικών Ερευνών, Ακαδημία Αθηνών, Αθήνα

Nutrition as a risk factor  
for cerebrovascular disease

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια  
Διατροφή  
Παράγοντες κινδύνου

Υποβλήθηκε 28.4.2014  
Εγκρίθηκε 24.7.2014

παγκόσμια, ενώ συχνά συνοδεύονται από σημαντικές και αιφνίδιες συνέπειες στη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Κάθε χρόνο περίπου 15 εκατομμύρια άτομα σε παγκόσμιο επίπεδο διαγιγνώσκονται με ΑΕΕ. Από αυτά, 5 εκατομμύρια πεθαίνουν και 5 εκατομμύρια αποκτούν μια μόνιμη αναπηρία.<sup>1</sup> Το 2008, σύμφωνα με στοιχεία του ΠΟΥ, τα ΑΕΕ ήταν η δεύτερη αιτία θανάτου παγκόσμια, υπεύθυνη για το 10,8% των θανάτων. Η θνησιμότητα από ΑΕΕ ποικίλλει από χώρα σε χώρα, ενώ στις περισσότερες χώρες τα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ ανδρών και γυναικών είναι παρόμοια.<sup>2</sup> Η διαχρονική παρακολούθηση της θνησιμότητας από ΑΕΕ δείχνει ότι τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ελάττωσή της στις χώρες του δυτικού κόσμου

(π.χ. ΗΠΑ, Καναδάς, Αυστραλία, Γαλλία, Ελβετία) και αύξηση της σε άλλες (π.χ. ανατολική Ευρώπη). Η ελάττωση αυτή έχει αποδοθεί, σε μεγάλο βαθμό, σε θετικές αλλαγές στην παροχή των υπηρεσιών υγείας, στον τρόπο ζωής, όπως η μείωση της πρόσληψης άλατος και κορεσμένων λιπαρών, καθώς και στον έλεγχο της υπέρτασης.<sup>3</sup>

Στην Ελλάδα, η θνησιμότητα από ΑΕΕ είναι αρκετά υψηλή, με το ποσοστό των θανάτων από ΑΕΕ το 2004 να ανέρχεται στο 14,7% στους άνδρες και στο 22,9% στις γυναίκες σύμφωνα με στοιχεία του ΠΟΥ.<sup>4</sup> Σε σχέση με το 2002 παρατηρείται μικρή μείωση, καθώς τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 15,5% για τους άνδρες και 24,6% για τις γυναίκες. Σε αντίθεση με τα στοιχεία για τη θνησιμότητα, όπου η ποιότητα της καταγραφής της θεωρείται ικανοποιητική και τα σχετικά δεδομένα συλλέγονται από την Ελληνική Στατιστική Αρχή για όλη την Ελλάδα, τα στοιχεία για την επίπτωση των ΑΕΕ είναι περιορισμένα και ελλιπή, καθώς προέρχονται από λίγες μεμονωμένες επιστημονικές μελέτες που αφορούν κατά κύριο λόγο σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές.

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των αποτελεσμάτων ερευνών που έχουν μελετήσει τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΑΕΕ, με ιδιαίτερη έμφαση στο ρόλο της διατροφής, τόσο σε σχέση με μεμονωμένες κατηγορίες τροφίμων όσο και με συνολικά διατροφικά πρότυπα, καθώς τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται έντονο σχετικό ερευνητικό ενδιαφέρον και έχουν προκύψει πολλαπλά ευρήματα. Η αναζήτηση των μελετών, η οποία έλαβε χώρα κατά το χρονικό διάστημα Σεπτεμβρίου 2012–Δεκεμβρίου 2013, πραγματοποιήθηκε αρχικά με χρήση της βάσης δεδομένων PubMed, με βάση τις λέξεις-κλειδιά “stroke and diet”, ενώ στη συνέχεια η μελέτη της βιβλιογραφίας των δημοσιεύσεων που ανευρέθηκαν με την αρχική αναζήτηση ανέδειξε επιπρόσθετες σχετικές μελέτες.

## 2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι παράγοντες κινδύνου των ΑΕΕ μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε μη τροποποιήσιμους και σε τροποποιήσιμους. Μια ιδιαίτερη κατηγορία παραγόντων κινδύνου είναι οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες, οι οποίοι, αν και δυνητικά τροποποιήσιμοι, κατά κανόνα δεν μπορούν να ελεγχθούν σε ατομικό επίπεδο και είναι δυσκολότερο να αλλάξουν σε σύγκριση με τους υπόλοιπους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου των ΑΕΕ παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

### 2.1. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες

Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται η ηλικία, το φύλο, το οικογενειακό ιστο-

**Πίνακας 1.** Παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ).

| Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες | Τροποποιήσιμοι παράγοντες                |
|------------------------------|--|
| Ηλικία                       | Υπέρταση                                 |
| Οικογενειακό ιστορικό        | Κάπνισμα                                 |
| Φυλή                         | Σακχαρώδης διαβήτης                      |
| Φύλο                         | Νόσος καρωτίδων και περιφερικών αρτηριών |
| Προηγούμενο ΑΕΕ ή ΟΕΜ        | Κολπική μαρμαρυγή                        |
|                              | Δρεπανοκυτταρική αναιμία                 |
|                              | Υπερχοληστερολαιμία                      |
|                              | Παχυσαρκία και έλλειψη φυσικής άσκησης   |
|                              | Διατροφή                                 |
|                              | Άλλες μορφές καρδιακής νόσου             |

ΟΕΜ: Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

ρικό, η φυλή και το ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ ή οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ). Παρ' όλο που οι συγκεκριμένοι παράγοντες δεν μπορούν να μεταβληθούν, η παρουσία τους βοηθά στην εντόπιση ατόμων υψηλού κινδύνου, ώστε να δοθεί έμφαση στην τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου που μπορούν να αλλάξουν.

Η ηλικία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου. Για κάθε 10 χρόνια μετά την ηλικία των 55 ετών η πιθανότητα εμφάνισης ΑΕΕ διπλασιάζεται τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.<sup>5</sup> Τα ΑΕΕ παρουσιάζουν μεγαλύτερο επιπολασμό στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες.<sup>6</sup> Οι άνδρες έχουν επίσης μεγαλύτερη επίπτωση σε όλες τις ηλικιακές ομάδες σε σχέση με τις γυναίκες, τόσο για τα ισχαιμικά όσο και για τα αιμορραγικά ΑΕΕ,<sup>5,6</sup> με εξαίρεση την ηλικιακή ομάδα των 35–44 ετών και τα άτομα >85 ετών.

Αυξημένη εμφάνιση ΑΕΕ έχει παρατηρηθεί επίσης μέσα στις ίδιες οικογένειες, γεγονός που πιθανόν να οφείλεται σε γενετική προδιάθεση για ΑΕΕ, γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση παραγόντων κινδύνου των ΑΕΕ ή και σε έκθεση σε κοινούς περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου των ΑΕΕ. Μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών έδειξε ότι το θετικό οικογενειακό ιστορικό αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ περίπου κατά 30%.<sup>7</sup>

### 2.2. Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες

Αν και η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου και της υγείας είναι ευρέως αποδεκτή, οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο επηρεάζει την κατάσταση της υγείας δεν έχουν

εξηγηθεί απόλυτα. Γενικά, οι παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία σε ατομικό επίπεδο θα μπορούσαν να κατηγοριοποιηθούν σε παράγοντες που σχετίζονται με τα υλικά αγαθά (π.χ. εισόδημα, περιουσία), συμπεριφορικούς (π.χ. διαίτα, κάπνισμα, φυσική άσκηση), ψυχοκοινωνικούς (π.χ. κοινωνική υποστήριξη), καθώς και παράγοντες που σχετίζονται με τη δυνατότητα πρόσβασης και χρήσης των υπηρεσιών υγείας. Οι παράγοντες αυτοί είναι πιθανόν να αλληλεπιδρούν και να ενισχύει ο ένας τη δράση του άλλου κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου. Η υγεία ενός ατόμου είναι πιθανότατα παράγοντας που καθορίζει το κοινωνικοοικονομικό του επίπεδο, ενώ παράλληλα καθορίζεται από αυτό.

Αρκετές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στο ερώτημα εάν υπάρχει διαφορά στην επίπτωση και στη θνησιμότητα από ΑΕΕ ανάλογα με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Στις περισσότερες μελέτες, οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι δείκτες κοινωνικοοικονομικού επιπέδου είναι το είδος εργασίας και το επίπεδο εκπαίδευσης. Σε γενικές γραμμές, άτομα με επίπεδο εκπαίδευσης μέχρι τη δευτεροβάθμια εκπαίδευση εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για ΑΕΕ σε σχέση με άτομα υψηλότερου επιπέδου εκπαίδευσης.<sup>8</sup> Μια ανασκόπηση των κοινωνικοοικονομικών ανισοτήτων στη θνησιμότητα από ΑΕΕ στις ΗΠΑ και σε βορειοευρωπαϊκές χώρες στη δεκαετία του 1980 ανέφερε υψηλότερη θνησιμότητα από ΑΕΕ σε άτομα με χειρωνακτικά επαγγέλματα και χαμηλότερη σε αυτά με μη χειρωνακτικά.<sup>9</sup>

Στοιχεία για τη θνησιμότητα από ΑΕΕ ανά κοινωνικοοικονομικό επίπεδο από τη Φινλανδία, τη Νορβηγία, τη Δανία, τη Σουηδία, την Αγγλία και την Ιταλία μελετήθηκαν για τη χρονική περίοδο 1981–1995. Η διαχρονική τάση ήταν γενικά παρόμοια τόσο για τα υψηλότερα όσο και για τα χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικά επίπεδα, με καθοδική τάση με την πάροδο της δεκαετίας, έτσι ώστε οι κοινωνικοοικονομικές ανισότητες στη θνησιμότητα από ΑΕΕ παρέμειναν και ήταν του ίδιου μεγέθους και στη δεκαετία του 1980 και στη δεκαετία του 1990. Πιθανολογείται ότι η βελτίωση στις θεραπευτικές μεθόδους που επέφερε ταυτόχρονα μείωση του επιπολασμού της υπέρτασης βοήθησαν στην παρόμοια πτώση της θνησιμότητας σε όλες τις κοινωνικοοικονομικές ομάδες του πληθυσμού.<sup>10</sup>

Αναφορικά με τη διαφορά στην επίπτωση των ΑΕΕ μεταξύ των ατόμων διαφορετικού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, αυτή πιθανόν επηρεάζεται από το διαφορετικό επιπολασμό άλλων παραγόντων κινδύνου των ΑΕΕ. Έτσι, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το κάπνισμα, η έλλειψη τακτικής φυσικής δραστηριότητας, η υπέρταση, ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος και η υπερχοληστερολαιμία εμφανίζονται συχνότερα σε άτομα χαμηλότερου κοινωνικοοικονομικού επιπέδου.<sup>9,11</sup>

### 2.3. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου εντάσσονται η υψηλή αρτηριακή πίεση, η χρήση καπνού, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι υψηλές τιμές χοληστερόλης ορού, η κατανάλωση οινοπνεύματος, οι διατροφικοί παράγοντες, η έλλειψη τακτικής φυσικής δραστηριότητας και η ύπαρξη κάποιων άλλων νοσημάτων, όπως η κοιλιακή μαρμαρυγή, η δρεπανοκυτταρική αναιμία και οι περιφερικές αγγειοπάθειες.

Η υπέρταση είναι ένας από τους ισχυρότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΑΕΕ. Δεδομένα από 61 προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι κάθε αύξηση της συστολικής πίεσης κατά 20 mmHg (ή, αντίστοιχα, κατά 10 mmHg της διαστολικής πίεσης) συνεπάγεται διπλασιασμό του κινδύνου θανάτου από ΑΕΕ (τόσο ισχαιμικών όσο και αιμορραγικών).<sup>12</sup> Επί πλέον, η αποτελεσματικότητα της αντιυπερτασικής αγωγής για τη μείωση του κινδύνου ΑΕΕ έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Πρόσφατη μετα-ανάλυση >40 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, η οποία περιελάμβανε >188.000 συμμετέχοντες και περίπου 6.800 περιστατικά ΑΕΕ, έδειξε ότι μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά 10 mmHg σχετίζεται με μείωση του κινδύνου των ΑΕΕ κατά ένα τρίτο.<sup>13</sup>

Επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν την ύπαρξη θετικής συσχέτισης του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 με παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία. Αν και η συσχέτιση μεταξύ του ΣΔ τύπου 2 και των ΑΕΕ μπορεί να προκύπτει λόγω της ύπαρξης των προαναφερθέντων παραγόντων, αρκετές έρευνες έχουν δείξει και μια ανεξάρτητη θετική συσχέτιση με τα ΑΕΕ, και συγκεκριμένα με αύξηση του κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ κατά 80% και κατά 3 φορές για όλους τους τύπους ΑΕΕ στα άτομα με ΣΔ σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΣΔ.<sup>14</sup>

Ενώ η υπερχοληστερολαιμία είναι ένας σημαντικός τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο, η σχέση της με τα ΑΕΕ παραμένει ασαφής.<sup>15</sup> Εν τούτοις, έχει βρεθεί θετική συσχέτιση μεταξύ ολικής και LDL-χοληστερόλης και αρνητική (προστατευτική) συσχέτιση μεταξύ της HDL-χοληστερόλης και της αθηροσκλήρωσης των εξωκρανιακών αρτηριδίων,<sup>16</sup> ενώ σε αρκετές μελέτες έχει φανεί ότι τα υψηλά επίπεδα της ολικής και της LDL-χοληστερόλης, καθώς και των τριγλυκεριδίων του αίματος και τα χαμηλά επίπεδα της HDL-χοληστερόλης, αποτελούν παράγοντες κινδύνου των ΑΕΕ.<sup>17,18</sup>

Το κάπνισμα τσιγάρων αυξάνει τον κίνδυνο ΑΕΕ περίπου στο διπλάσιο,<sup>19</sup> ενώ η σχέση είναι δόσοεξαρτώμενη. Μετα-ανάλυση 32 μελετών κατέληξε ότι ο κίνδυνος των καπνιστών σε σχέση με τους μη καπνιστές για ισχαιμικό

ΑΕΕ αυξάνεται κατά 90% (ΣΚ: 1,9, 95% ΕΙ: 1,7–2,2), για υπα-  
ραχνοειδή αιμορραγία σχεδόν τριπλασιάζεται (ΣΚ: 2,9, 95%  
ΕΙ: 2,5–3,5), ενώ ο κίνδυνος για ενδοεγκεφαλική αιμορραγία  
μειώνεται κατά 26% περίπου (ΣΚ: 0,74, 95% ΕΙ: 0,56–0,98).<sup>19</sup>  
Τόσο στη μελέτη Framingham όσο και στη μελέτη Nurses'  
Health Study,<sup>20,21</sup> η διακοπή του καπνίσματος οδήγησε σε  
ταχεία μείωση του κινδύνου ΑΕΕ. Αυτή η μείωση παρατη-  
ρήθηκε σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, τόσο στους βαρείς  
όσο και στους μέτριους καπνιστές. Η μείωση προσεγγίζει  
αλλά δεν ταυτίζεται με τα επίπεδα κινδύνου των ατόμων  
που δεν έχουν καπνίσει ποτέ.<sup>22</sup>

Η σχέση μεταξύ κατανάλωσης οιοπνεύματος και ΑΕΕ  
έχει τη μορφή καμπύλης J, δηλαδή η μεγάλη και η μικρή  
έως καθόλου κατανάλωση οιοπνεύματος ενέχουν μεγαλύ-  
τερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ απ' ό,τι η μέτρια κατανάλωση,  
κυρίως όσον αφορά στον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ.<sup>23</sup> Κάτι  
τέτοιο δεν βρέθηκε να ισχύει για τα αιμορραγικά ΑΕΕ, όπου  
κυριαρχεί μια γραμμική σχέση μεταξύ κατανάλωσης και  
κινδύνου.<sup>24</sup> Σε μετα-ανάλυση 35 προοπτικών μελετών, η  
κατανάλωση 60 g οιοπνεύματος την ημέρα σχετίστηκε με  
64% αύξηση κινδύνου για ΑΕΕ, 69% αύξηση κινδύνου για  
ισχαιμικό ΑΕΕ και σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για αιμορραγικό  
ΑΕΕ.<sup>25</sup> Κατανάλωση <12 g την ημέρα σχετίστηκε με μείωση  
κινδύνου ΑΕΕ (ΣΚ: 0,83, 95% ΕΙ: 0,75–0,91) και ισχαιμικού  
ΑΕΕ (ΣΚ: 0,80, 95% ΕΙ: 0,67–0,96), με την κατανάλωση 12–24  
g την ημέρα να παρουσιάζει το χαμηλότερο κίνδυνο για  
ισχαιμικό ΑΕΕ (ΣΚ: 0,72, 95% ΕΙ: 0,57–0,91).

Η έλλειψη τακτικής φυσικής δραστηριότητας σχετίζεται  
με πολλαπλές δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία. Μελέτες  
έχουν δείξει προστατευτικό ρόλο της μέτριας φυσικής δρα-  
στηριότητας στην επίπτωση ΑΕΕ σε άνδρες και γυναίκες.<sup>26</sup>  
Τα οφέλη φαίνεται να προκύπτουν από διάφορες μορφές  
δραστηριότητας, όπως το περπάτημα, η δραστηριότητα στο  
πλαίσιο της εργασίας, καθώς και κατά τον ελεύθερο χρόνο.  
Ωστόσο, η ακριβής σχέση μεταξύ του επιπέδου της φυσικής  
δραστηριότητας και του κινδύνου ΑΕΕ παραμένει ασαφής.

Σε μετα-ανάλυση όπου περιελήφθησαν 13 μελέτες, η  
μέτρια φυσική δραστηριότητα σε σύγκριση με την περιορι-  
σμένη δραστηριότητα φάνηκε να επιφέρει 11% μείωση στον  
κίνδυνο για ΑΕΕ, ενώ ακόμη μεγαλύτερα επίπεδα φυσικής  
δραστηριότητας συνοδεύονταν από μείωση του κινδύνου  
κατά 19%. Τα ποσοστά αυτά, που αφορούσαν στο σύνολο  
του πληθυσμού, ήταν ίδια στους άνδρες, ενώ οι γυναίκες  
παρουσίαζαν μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου (κατά 24%)  
με την έντονη φυσική δραστηριότητα, αλλά όχι σημαντική  
μείωση με μετρίου βαθμού φυσική δραστηριότητα.<sup>27</sup> Σε  
άλλη μετα-ανάλυση 23 μελετών (18 προοπτικών και 5  
ασθενών-μαρτύρων), τα πλέον δραστήρια σωματικά άτομα  
έχαν 27% μικρότερο κίνδυνο για ΑΕΕ σε σχέση με αυτά με

μικρότερη σωματική δραστηριότητα, ενώ η ελάττωση του  
κινδύνου ήταν εμφανής τόσο για τα ισχαιμικά όσο και για  
τα αιμορραγικά ΑΕΕ.<sup>28</sup>

Για την εκτίμηση της ύπαρξης υπερβάλλοντος σωμα-  
τικού βάρους ή παχυσαρκίας υπολογίζεται κατά κανόνα ο  
δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ). Ο δείκτης αυτός ορίζεται ως  
το βάρος του σώματος σε kg διαιρεμένο με το τετράγωνο  
του σωματικού ύψους σε μέτρα. Άτομα με ΔΜΣ <18,5 kg/  
m<sup>2</sup> κατατάσσονται ως λιποβαρή, με ΔΜΣ 18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>  
ως κανονικά, με ΔΜΣ 25–29,9 kg/m<sup>2</sup> ως υπέρβαρα και με  
ΔΜΣ ≥30 kg/m<sup>2</sup> ως παχύσαρκα.<sup>29</sup>

Σε μετα-ανάλυση μελετών βρέθηκε μια μη γραμμική  
συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και της θνησιμότητας από  
ΑΕΕ.<sup>30</sup> Στα επίπεδα ΔΜΣ 25–50 kg/m<sup>2</sup>, κάθε αύξηση κατά  
5 kg/m<sup>2</sup> παρουσίαζε αύξηση του κινδύνου θανάτου από  
ΑΕΕ κατά 40%, ενώ δεν βρέθηκε παρόμοια σχέση στα  
επίπεδα των 15–25 kg/m<sup>2</sup>. Η θετική αυτή συσχέτιση έχει  
φανεί από αρκετές μελέτες να ισχύει μόνο για τα ισχαιμικού  
τύπου ΑΕΕ, ενώ δεν παρατηρείται παρόμοια σχέση με τα  
αιμορραγικού τύπου.<sup>31,32</sup>

**2.3.1. Διατροφή.** Αρκετά χαρακτηριστικά της διατροφής  
έχουν μελετηθεί τα τελευταία χρόνια σε μια προσπάθεια να  
διευκρινιστεί ο ρόλος της στην εμφάνιση καρδιαγγειακών  
νοσημάτων. Οι μελέτες για τη σχέση της διατροφής με την  
εμφάνιση ΑΕΕ διερευνούν τόσο μεμονωμένα τρόφιμα και  
θρεπτικά συστατικά, όσο και διατροφικά πρότυπα.

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι υπάρχει ισχυρή  
αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων  
και λαχανικών και της εκδήλωσης ΑΕΕ.<sup>33</sup> Σε σχέση με αυ-  
τούς που κατανάλωναν <3 μερίδες, ο σχετικός κίνδυνος  
των ατόμων που κατανάλωναν 3–5 μερίδες φρούτων και  
λαχανικών την ημέρα ήταν 11% μικρότερος (ΣΚ: 0,89, 95%  
ΕΙ: 0,83–0,97) και αυτών που κατανάλωναν >5 μερίδες την  
ημέρα μικρότερος κατά 26% (ΣΚ: 0,74, 95% ΕΙ: 0,69–0,79).  
Μετα-ανάλυση 7 προοπτικών μελετών, η οποία συνολικά  
περιέλαβε 90.513 άνδρες, 141.536 γυναίκες και 2.955  
περιστατικά ΑΕΕ, κατέληξε ότι ο κίνδυνος για ΑΕΕ ήταν  
ελαττωμένος κατά 11% για κάθε επί πλέον μερίδα φρούτων  
την ημέρα, κατά 3% για κάθε επί πλέον μερίδα λαχανικών  
και κατά 5% για κάθε επί πλέον μερίδα φρούτων και λα-  
χανικών. Η σχέση μεταξύ φρούτων και λαχανικών και ΑΕΕ  
ήταν γραμμική, υποδηλώνοντας σχέση δόσης-απόκρισης.<sup>34</sup>  
Πιθανολογείται ότι η προστατευτική επίδραση της μεγάλης  
κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών στην εμφάνιση των  
καρδιαγγειακών νοσημάτων, και των ΑΕΕ ειδικότερα, οφεί-  
λεται στην περιεκτικότητά τους σε συγκεκριμένα θρεπτικά  
συστατικά, όπως το φυλλικό οξύ, το κάλιο, τα φλαβονοειδή,  
βιταμίνες και φυτικές ίνες.

Τα κυριότερα λιπίδια που προσλαμβάνονται με τις

τροφές είναι τα κορεσμένα, τα πολυακόρεστα και τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Κύριες πηγές κορεσμένων λιπαρών οξέων αποτελούν τα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, όπως το βούτυρο, το κόκκινο κρέας και πολλά τυριά. Κύριες πηγές μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (ελαϊκό οξύ, παλμιτολεϊκό οξύ) είναι το ελαιόλαδο, το οποίο αποτελείται κατά 75% από μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, και οι ελιές. Κύριες πηγές πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι τα έλαια φυτικής προέλευσης (π.χ. καλαμποκέλαιο, ηλιέλαιο, σογιέλαιο), τα λιπαρά ψάρια (π.χ. σολομός, σαρδέλες, τόνος) και οι ξηροί καρποί. Στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ανήκουν και τα ωμέγα-3 (όπως το α-λινολενικό) και τα ωμέγα-6 λιπαρά οξέα (λινολεϊκό, αραχιδονικό κ.ά.). Ο ρόλος των λιπαρών οξέων ως προς την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων έχει μελετηθεί εκτενώς. Εν τούτοις, τα ευρήματα αναφορικά με το ρόλο τους στην εμφάνιση ΑΕΕ είναι αντικρουόμενα. Κάποιες μελέτες επισημαίνουν αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ, κάποιες αναφέρουν ελαττωμένο κίνδυνο<sup>35,36</sup> και κάποιες την απουσία συσχέτισης<sup>37,38</sup> με την κατανάλωση των λιπιδίων συνολικά ή των επί μέρους ειδών μεμονωμένα.<sup>39,40</sup> Μια μετα-ανάλυση 21 μελετών με 347.747 άτομα έδειξε ότι δεν υπάρχει σημαντική ένδειξη που να καταλήγει στο συμπέρασμα ότι τα κορεσμένα λιπαρά οξέα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ.<sup>41</sup>

Επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης, αλλά και μελέτες παρέμβασης, έχουν δείξει ευεργετικές επιδράσεις των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, περιλαμβανομένων και των ΑΕΕ. Οι περισσότερες ενδείξεις προέρχονται από μελέτες με ιχθυέλαια και ψάρια, και σε μικρότερο βαθμό με ωμέγα-3 λιπαρά οξέα φυτικής προέλευσης (π.χ. από σογιέλαιο, καρύδια, λιναρόσπορο κ.λπ.). Τα καρδιοπροστατευτικά αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί με καθημερινή πρόσληψη 25–57 g ψαριού πλούσιου σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, η οποία αντιστοιχεί σε περίπου 1 γεύμα με ψάρι την εβδομάδα, με μεγαλύτερη κατανάλωση να μειώνει ακόμη περισσότερο τον κίνδυνο με ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο, μέχρι περίπου τις 5 μερίδες την εβδομάδα.<sup>42</sup> Στη Nurses' Health Study, τα δεδομένα έδειξαν ότι υψηλότερη κατανάλωση ψαριού και ωμέγα-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφράκτου, χωρίς όμως να επηρεάζει τον κίνδυνο για αιμορραγικό ΑΕΕ.<sup>43</sup>

Όσον αφορά στο ελαιόλαδο, στη μελέτη Three-City Study, μετά από ρύθμιση για κοινωνικο-δημογραφικούς και διατροφικούς παράγοντες, τη φυσική δραστηριότητα, το ΔΜΣ και άλλους παράγοντες κινδύνου των ΑΕΕ, η υψηλή κατανάλωση ελαιόλαδου σχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Σε σχέση με αυτούς που δεν χρησιμοποιούν καθόλου ελαιόλαδο, τα άτομα με τακτική χρήση εμφάνιζαν 41% μικρότερο κίνδυνο για ΑΕΕ.<sup>44</sup>

Τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι η κατανάλωση ψαριού φαίνεται να ασκεί μέτρια προστατευτική δράση έναντι των ΑΕΕ. Τα λιπαρά ψάρια, όπως ο σολομός και ο τόνος, είναι πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα, τα οποία φαίνεται να ασκούν προστατευτικό ρόλο στην εξέλιξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2005 και διεξήχθη σε δείγμα 4.775 ενηλίκων στις ΗΠΑ, η κατανάλωση τόνου ή άλλου ψαριού μαγειρεμένου στο φούρνο σχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ, ενώ η κατανάλωση τηγανισμένου ψαριού με υψηλότερο κίνδυνο.<sup>45</sup> Ο κίνδυνος ήταν 27% μικρότερος με κατανάλωση ψαριού 1–4 φορές την εβδομάδα και 30% με κατανάλωση >5 φορές την εβδομάδα. Σε άλλη έρευνα που εκπονήθηκε στις ΗΠΑ σε δείγμα 43.672 ανδρών (Health Professionals Follow-up Study), η κατανάλωση ψαριού 1 φορά το μήνα ή περισσότερο σχετίστηκε με μικρότερο σχετικό κίνδυνο για ισχαιμικό ΑΕΕ (ΣΚ: 0,57, 95% ΕΙ: 0,35–0,95), ενώ δεν παρατηρήθηκε προστατευτική δράση κατά των αιμορραγικών ΑΕΕ.<sup>46</sup> Τέλος, έχουν διενεργηθεί και μετα-αναλύσεις χρησιμοποιώντας αποτελέσματα από προοπτικές μελέτες,<sup>47,48</sup> τα ευρήματα των οποίων συνηγορούν υπέρ της προστατευτικής επίδρασης της κατανάλωσης ψαριού στον κίνδυνο ΑΕΕ, και ιδιαίτερα των ισχαιμικών ΑΕΕ.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η υψηλότερη κατανάλωση κόκκινου κρέατος σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ΑΕΕ, η υψηλότερη κατανάλωση πουλερικών με χαμηλότερο,<sup>49</sup> ενώ η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο ΑΕΕ.<sup>50</sup> Σε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και ακόλουθη μετα-ανάλυση των δεδομένων 3 μελετών για τη σχέση μεταξύ κόκκινου κρέατος (επεξεργασμένου και μη επεξεργασμένου) και ΑΕΕ δεν φάνηκε να υπάρχει κάποια συσχέτιση,<sup>51</sup> ενώ μεταγενέστερες μετα-αναλύσεις με περισσότερες μελέτες παρουσίασαν αύξηση του σχετικού κινδύνου για ΑΕΕ με κατανάλωση τόσο επεξεργασμένου όσο και φρέσκου κόκκινου κρέατος.<sup>52</sup>

Ο ρόλος της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων στην εμφάνιση των ΑΕΕ παραμένει επίσης μη καλά διευκρινισμένος. Σε αυτό ίσως συντελεί το γεγονός ότι τα γαλακτοκομικά είναι μια ομάδα τροφίμων αρκετά ευρεία και ποικιλόμορφη, η οποία περιλαμβάνει τρόφιμα με διαφορετική διατροφική αξία και διαφορετικές περιεκτικότητες σε λίπος, αλάτι και σάκχαρα. Οι Goldbohm et al, σε μελέτη που διεξήχθη στην Ολλανδία σε 120.852 άτομα (Netherlands Cohort Study), δεν βρήκαν ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ κατανάλωσης γαλακτοκομικών (γάλα, τυρί, βούτυρο) και της θνησιμότητας από ΑΕΕ.<sup>53</sup> Αντίστοιχα, δεν διαπιστώθηκαν συσχετίσεις μεταξύ κινδύνου ΑΕΕ και κατανάλωσης τυριού, ημι-αποβουτυρωμένου γάλακτος, βουτύρου, παγωτού και συνολικά γαλακτοκομικών προϊόντων σε έρευνα στη Φινλανδία.<sup>54</sup> Στην ίδια έρευνα όμως βρέθηκαν θετικές

συσχετίσεις μεταξύ κινδύνου ενδοκράνιας αιμορραγίας και κατανάλωσης πλήρους γάλακτος, καθώς και κατανάλωσης γιαουρτιού και υπαραχνοειδούς αιμορραγίας. Μετα-ανάλυση που διενεργήθηκε το 2004 και περιλάμβανε 10 προοπτικές μελέτες<sup>55</sup> έδειξε μια αρνητική σχέση μεταξύ ισχαιμικού ΑΕΕ και κατανάλωσης γάλακτος, ενώ, αντίθετα, σε μετα-ανάλυση 17 προοπτικών μελετών το 2011<sup>56</sup> δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης γάλακτος και εμφάνιση ΑΕΕ.

Η κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης έχει φανεί να συνδέεται με βελτίωση του ΔΜΣ,<sup>57,58</sup> της ευαισθησίας στην ινσουλίνη<sup>57,59</sup> και της επίπτωσης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2,<sup>60</sup> τα οποία είναι όλα σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Οι Liu et al<sup>61</sup> εξέτασαν τη σχέση μεταξύ κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης και του κινδύνου ισχαιμικού ΑΕΕ στη μελέτη Nurses' Health Study μετά από παρακολούθηση 12 ετών. Ο κίνδυνος για ισχαιμικό ΑΕΕ για τα άτομα στο υψηλότερο πεμπτημόριο σε σχέση με το κατώτερο πεμπτημόριο κατανάλωσης ήταν μικρότερος (ΣΚ: 0,69, 95% ΕΙ: 0,50–0,98), λαμβάνοντας υπ' όψη και άλλους παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ. Οι συγγραφείς επίσης εξέτασαν την πιθανότητα συγκεκριμένα συστατικά (όπως το φυλλικό οξύ, το κάλιο, το μαγνήσιο, η βιταμίνη Ε και οι φυτικές ίνες) να εξηγούν τον προστατευτικό ρόλο των δημητριακών ολικής άλεσης. Στάθμιση για τους συγκεκριμένους παράγοντες οδήγησε σε εξασθένηση της αρνητικής αυτής συσχέτισης (ΣΚ: 0,76, 95% ΕΙ: 0,51–1,15).

Οι Steffen et al<sup>59</sup> παρακολούθησαν 11.940 άτομα στις ΗΠΑ για 11 χρόνια και βρήκαν μια ευεργετική επίδραση των δημητριακών ολικής άλεσης στην ολική θνησιμότητα, αλλά όχι στον κίνδυνο για ισχαιμικό ΑΕΕ μετά από στάθμιση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες συγκρίνοντας το υψηλότερο με το χαμηλότερο πεμπτημόριο κατανάλωσης. Οι Mozaffarian et al<sup>62</sup> παρακολούθησαν 3.588 άτομα, ηλικίας >65 ετών για 8,6 χρόνια προκειμένου να προσδιορίσουν τη σχέση μεταξύ κατανάλωσης φυτικών ινών από φρούτα, λαχανικά και δημητριακά και της επίπτωσης από ΑΕΕ. Βρήκαν ότι μεγαλύτερη κατανάλωση φυτικών ινών από δημητριακά σχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο για ΑΕΕ γενικά (ΣΚ: 0,78, 95% ΕΙ: 0,64–0,95) και ισχαιμικά ΑΕΕ ειδικότερα (ΣΚ: 0,76, 95% ΕΙ: 0,60–0,95). Τέλος, στη Nurses' Health Study στις ΗΠΑ, σε 78.779 γυναίκες και 1.020 περιστατικά ΑΕΕ, παρατηρήθηκε ότι υψηλή κατανάλωση φυτικών ινών από δημητριακά σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ΑΕΕ και ειδικά αιμορραγικού ΑΕΕ.<sup>63</sup>

Σε οικολογικές και προοπτικές μελέτες η υψηλή πρόσληψη νατρίου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ,<sup>64</sup> ενώ η αυξημένη πρόσληψη καλίου με μειωμένο κίνδυνο.<sup>65</sup> Σε μελέτη στην Καλιφόρνια ερευνήθηκε η σχέση μεταξύ

24ωρης πρόσληψης καλίου και θνησιμότητας από ΑΕΕ σε 859 άτομα. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, αύξηση κατά 10 mmol στην ημερήσια πρόσληψη καλίου σχετίστηκε με 40% μείωση του κινδύνου θανάτου από ΑΕΕ. Το εν λόγω αποτέλεσμα ήταν ανεξάρτητο από άλλες διατροφικές μεταβλητές (όπως η συνολική πρόσληψη θερμίδων, λίπους, πρωτεΐνης, ασβεστίου, μαγνησίου και οιοπνεύματος) και τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου των ΑΕΕ.<sup>66</sup>

Η σχέση μεταξύ μαγνησίου, ασβεστίου, καλίου και νατρίου από τη διατροφή με τον κίνδυνο ΑΕΕ μελετήθηκε σε 26.556 άνδρες στη Φινλανδία. Σε μέσο όρο παρακολούθησης 13,6 ετών (1985–2004) συνέβησαν 2.702 εγκεφαλικά έμφρακτα, 383 ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες και 196 υπαραχνοειδείς αιμορραγίες. Μετά από ρύθμιση για άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, η υψηλή πρόσληψη μαγνησίου σχετίστηκε με στατιστικά σημαντικό κίνδυνο εγκεφαλικού εμφράκτου, αλλά όχι με αιμορραγία. Η πρόσληψη ασβεστίου, καλίου και νατρίου δεν παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο για οποιαδήποτε μορφή ΑΕΕ.<sup>67</sup>

Όσον αφορά στην πρόσληψη αλατιού, σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 13 προοπτικών μελετών οι οποίες δημοσιεύτηκαν μεταξύ 1966–2008, η υψηλότερη κατανάλωσή του σχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο ΑΕΕ (ΣΚ: 1,23, 95% ΕΙ: 1,06–1,43).<sup>68</sup> Σε μελέτη που διενεργήθηκε στις ΗΠΑ, η μείωση πρόσληψης αλατιού κατά 3 g/ημέρα προβλέπεται να μειώσει τον αριθμό των νέων περιστατικών ΑΕΕ κατά 32.000–66.000 και τον αριθμό των θανάτων από οποιαδήποτε αιτία κατά 44.000–92.000. Υπολογίζεται ακόμη ότι μια παρέμβαση σχεδιασμένη να επιτύχει ελάττωση στην κατανάλωση αλατιού κατά 3 g την ημέρα θα εξοικονομούσε 194.000–392.000 ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (QALYs) και 10–24 δισεκατομμύρια δολάρια σε κόστος παροχής υπηρεσιών υγείας ετήσια. Μια τέτοια παρέμβαση θα εξοικονομούσε κόστος, και θα ήταν περισσότερο αποδοτική από το να χρησιμοποιούνται φάρμακα για να μειωθεί η αρτηριακή πίεση σε όλα τα άτομα με υπέρταση.<sup>69</sup> Τα καρδιαγγειακά οφέλη από τη μειωμένη κατανάλωση αλατιού φαίνεται ότι είναι παρόμοια με τα οφέλη από την ελάττωση σε πληθυσμιακό επίπεδο της χρήσης καπνού, της παχυσαρκίας και των επιπέδων χοληστερόλης.

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει την πιθανή επίδραση της πρόσληψης βιταμινών και ιχνοστοιχείων μέσω των τροφίμων στην εμφάνιση ΑΕΕ. Ανάμεσα σε αυτά έχει μελετηθεί ιδιαίτερα ο ρόλος του φυλλικού οξέος και των βιταμινών Β12 και Β6 (καθώς επίσης της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης στον ορό, η οποία επηρεάζεται από την πρόσληψη φυλλικού οξέος). Σε μελέτη που διεξήχθη στις ΗΠΑ, βρέθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση ΑΕΕ

ήταν χαμηλότερος (ΣΚ: 0,79, 95% ΕΙ: 0,63–0,99) για τα άτομα που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο πρόσληψης φυλλικού οξέος (διάμεση τιμή ημερήσιας πρόσληψης 405 g/ημέρα) σε σχέση με αυτούς στο χαμηλότερο τεταρτημόριο (διάμεση τιμή 99 g/ημέρα).<sup>70</sup> Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν από τους He et al<sup>71</sup> στη Health Professionals Follow-up Study, όπου η αυξημένη πρόσληψη φυλλικού οξέος και βιταμίνης Β12 είχε αρνητική συσχέτιση με την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ, καθώς και στην Japan Collaborative Cohort Study σε δείγμα 23.119 ανδρών και 35.611 γυναικών, όπου η πρόσληψη φυλλικού και Β6 βρέθηκε να σχετίζεται αρνητικά με τη θνησιμότητα από ΑΕΕ.<sup>72</sup> Αντίθετα, δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ ΑΕΕ και πρόσληψης φυλλικού οξέος σε έρευνα που διενεργήθηκε στις ΗΠΑ σε δείγμα 83.272 γυναικών.<sup>73</sup>

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο ρόλος που διαδραματίζουν οι αντιοξειδωτικές ουσίες, οι οποίες προσλαμβάνονται με τη διατροφή, στην πρόληψη των ΑΕΕ, που αποτέλεσε το αντικείμενο αρκετών μελετών, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν σαφή συμπεράσματα. Οι κυριότερες αντιοξειδωτικές ουσίες είναι οι βιταμίνες Α, C και Ε, οι πολυφαινόλες (φλαβονοειδή) και τα καροτενοειδή (λυκοπένιο, λουτεΐνη, καροτένια). Οι κυριότερες πηγές βιταμίνης C είναι τα φρούτα και τα λαχανικά, της βιταμίνης Ε τα φυτικά έλαια, των πολυφαινολών το τσάι, ο καφές, τα φρούτα, το ελαιόλαδο, η σοκολάτα και των καροτενοειδών τα φρούτα, τα λαχανικά και τα αυγά. Στη Rotterdam Study, σε 5.197 συμμετέχοντες, η υψηλότερη κατανάλωση αντιοξειδωτικών ουσιών και κυρίως βιταμίνης C με τη διατροφή φάνηκε να ελαττώνει τον κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ.<sup>74</sup> Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε και η Japan Collaborative Cohort Study for Cancer Risk Study, στην οποία μελετήθηκε ο ρόλος των βιταμινών Α, Ε και C και στη θνησιμότητα από ΑΕΕ. Βρέθηκε αρνητική συσχέτιση για τη βιταμίνη C (ΣΚ: 0,70, 95% ΕΙ: 0,54–0,92), αλλά όχι για τις βιταμίνες Α και Ε.<sup>75</sup> Σε μια μελέτη όπου διερευνήθηκε ο ρόλος αρκετών αντιοξειδωτικών ουσιών στη Φινλανδία (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study) βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του β-καροτένιου και των ισχαιμικών ΑΕΕ, της λουτεΐνης και της ζεαξανθίνης με την υπαραχνοειδή αιμορραγία, του λυκοπένιου με τα ισχαιμικά και τα αιμορραγικά ΑΕΕ, καθώς και της βιταμίνης C με τα αιμορραγικά ΑΕΕ, ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ ΑΕΕ και πρόσληψης βιταμίνης Ε και φλαβονολών. Όταν συμπεριλήφθηκαν όλες μαζί οι αντιοξειδωτικές ουσίες στην ανάλυση, η μόνη στατιστικά σημαντική σχέση παρέμεινε η σχέση του β-καροτένιου και των ισχαιμικών ΑΕΕ.<sup>76</sup> Τα ευρήματα άλλης μελέτης, ωστόσο, δεν υποστήριξαν ότι η πρόσληψη αντιοξειδωτικών και συγκεκριμένα β-καροτένιου και βιταμίνης C σχετίζεται με ελάττωση του κινδύνου από ΑΕΕ.<sup>77</sup> Στη Physicians' Health Study μελετήθηκαν τα επίπεδα

πλάσματος για πέντε καροτενοειδή (α- και β-καροτένιο, β-κρυπτοξανθίνη, λουτεΐνη και λυκοπένιο), τη ρετινόλη, καθώς και την α- και τη γ-τοκοφερόλη σε σχέση με την εμφάνιση ΑΕΕ. Η μόνη στατιστικά σημαντική σχέση βρέθηκε για το α-καροτένιο, και οριακά σημαντικές συσχετίσεις για το β-καροτένιο και το λυκοπένιο.<sup>78</sup> Επίσης, έχει εκπονηθεί μελέτη της πρόσληψης αντιοξειδωτικών (καροτενοειδή, βιταμίνες Ε και C) από συμπληρώματα διατροφής και μέσω της διατροφής στο πλαίσιο της Health Professionals Follow-up Study, η οποία όμως δεν ανέδειξε κάποια συσχέτιση με την εμφάνιση ΑΕΕ.<sup>79</sup> Τέλος, στο πλαίσιο της μελέτης EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) σε δείγμα πληθυσμού από την Ιταλία (41.620 άτομα), διερευνήθηκε η σχέση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (total antioxidant capacity) και των ισχαιμικών και αιμορραγικών ΑΕΕ. Βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση ισχαιμικών ΑΕΕ (ΣΚ: 0,41, 95% ΕΙ: 0,23–0,74), καθώς και μεταξύ της βιταμίνης C και του μειωμένου κινδύνου ισχαιμικού ΑΕΕ (ΣΚ: 0,58, 95% ΕΙ: 0,34–0,99).<sup>80</sup>

**2.3.2. Διατροφικά πρότυπα.** Η κυρίαρχη προσέγγιση στη διατροφική επιδημιολογία να εξετάζονται μεμονωμένα τρόφιμα σε σχέση με τον κίνδυνο χρόνιων νοσημάτων είναι ενίοτε προβληματική λόγω της πολυπλοκότητας της διατροφικής πρόσληψης. Τα διατροφικά στοιχεία μπορεί να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και να επηρεάζουν τη βιοδιαθεσιμότητα και την απορρόφησή τους. Έτσι, καθώς πολλά διατροφικά στοιχεία περιέχονται στις ίδιες τροφές και οι τροφές καταναλώνονται σε συνδυασμούς, είναι δύσκολο να αποδοθούν επιδράσεις σε μεμονωμένα διατροφικά στοιχεία. Τα διατροφικά πρότυπα λαμβάνουν υπ' όψη αθροιστικά και διαδραστικά φαινόμενα, ενώ αντανακλούν πραγματικές και συνολικές διατροφικές προτιμήσεις.<sup>81</sup> Έτσι, εκτός από τις μεμονωμένες κατηγορίες τροφών και θρεπτικών στοιχείων, έχουν μελετηθεί και διατροφικά πρότυπα με σκοπό να φανεί η επίδραση των διατροφικών συνθηκών ως συνόλου και ως συνδυασμού των επί μέρους τροφών στην επίπτωση χρόνιων νοσημάτων γενικά και των ΑΕΕ ειδικότερα.

Τα περισσότερα στοιχεία για τη σχέση μεταξύ διατροφικών προτύπων και καρδιαγγειακών νοσημάτων προέρχονται από επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης, όπου μελετώνται τόσο τα *a posteriori* (δηλαδή τα πρότυπα που προκύπτουν από τη μελέτη των υπάρχοντων δεδομένων), όσο και τα *a priori* πρότυπα (δηλαδή τα πρότυπα που καθορίζονται από πριν από τον ερευνητή με βάση την προϋπάρχουσα γνώση για την υγιεινή διατροφή).<sup>81</sup>

Ανάλυση παραγόντων (factor analysis) εφαρμόστηκε στις μελέτες Nurses' Health Study και Health Professionals Follow-up Study στις ΗΠΑ, όπου δύο διατροφικά πρότυπα που προέκυψαν με αυτόν τον τρόπο αξιολογήθηκαν σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ και στεφανιαίας νόσου.<sup>82–84</sup>

Η «συνετή» διαίτα που ήταν πλούσια σε λαχανικά, φρούτα, όσπρια, τρόφιμα ολικής άλεσης, ψάρι και πουλερικά φάνηκε να μειώνει (αλλά όχι σε σημαντικό βαθμό) τον κίνδυνο για ΑΕΕ στη Nurses' Health Study, ενώ η διαίτα δυτικού τύπου (πλούσια σε κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, τηγανητές πατάτες, γλυκά και λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα) φάνηκε να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο.

Έρευνα που διενεργήθηκε στην Κίνα στο πλαίσιο της China National Nutrition and Health Survey του 2002 και αφορούσε σε 26.276 άτομα συνέκρινε τα διατροφικά πρότυπα της βόρειας Κίνας, όπου κυριαρχούν οι πατάτες, τα αλατισμένα λαχανικά και τα κατεργασμένα δημητριακά, με της νότιας Κίνας όπου κυριαρχεί το ρύζι, τα λαχανικά και η μικρή κατανάλωση ζωικών προϊόντων. Τα αποτελέσματα έδειξαν μεγαλύτερο κίνδυνο ΑΕΕ στη βόρεια Κίνα (ΣΚ: 1,96, 95% ΕΙ: 1,48–2,60).<sup>85</sup> Τέλος, σε μελέτη που εκπονήθηκε σε ιταλικό πληθυσμό παρατηρήθηκε ελαττωμένος κίνδυνος για ισχαιμικό ΑΕΕ με την προσκόλληση στα διατροφικά πρότυπα HEI-2005 (Healthy Eating Index) και DASH. Το διατροφικό πρότυπο HEI-2005 βασίζεται στην προτίμηση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής άλεσης, όσπριων και γαλακτοκομικών προϊόντων και την αποφυγή κορεσμένων λιπαρών, νατρίου, οινόπνευματος και ζάχαρης. Η διαίτα DASH βασίζεται στην υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ξηρών καρπών, όσπριων, γαλακτοκομικών χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, δημητριακών ολικής άλεσης και στη χαμηλή κατανάλωση αλατιού, αναψυκτικών, κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος.<sup>86</sup>

Η μεσογειακή διατροφή (ΜΔ) έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον των ερευνητών σε σχέση με την πρόληψη των χρόνιων νοσημάτων και ιδιαίτερα των καρδιαγγειακών. Η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή μπορεί να οριστεί ως το διατροφικό πρότυπο που ακολουθούσαν οι λαοί των ελαιοπαραγωγών περιοχών της Μεσογείου κατά τα τέλη της δεκαετίας του 1950 και αρχές της δεκαετίας του 1960, με τα εξής βασικά χαρακτηριστικά:<sup>87</sup> Υψηλή κατανάλωση λαχανικών, υψηλή κατανάλωση όσπριων, υψηλή κατανάλωση φρούτων, υψηλή κατανάλωση δημητριακών (σε μεγάλο βαθμό ήταν ακατέργαστα), αποκλειστική κατανάλωση ελαιολάδου, μέτρια προς υψηλή κατανάλωση ψαριού, ανάλογα με την απόσταση από τη θάλασσα, μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων (κυρίως με τη μορφή γιαουρτιού και τυριού), μικρή κατανάλωση κρέατος και πουλερικών και τακτική αλλά μέτρια κατανάλωση αιθανόλης, κυρίως με τη μορφή κρασιού κατά τη διάρκεια των γευμάτων.

Οι ενδείξεις για τις ευεργετικές επιδράσεις της ΜΔ άρχισαν με τις κλασικές μελέτες του Keys.<sup>88</sup> Έκτοτε, επιδημιολογικές μελέτες, σε μεσογειακούς όσο και σε μη μεσογειακούς πληθυσμούς, έχουν δείξει ότι τα άτομα που ακολουθούν

την παραδοσιακή ΜΔ έχουν μικρότερο κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.<sup>89,90</sup> Αποτελέσματα από τη Nurses' Health Study, όπου σε δείγμα 74.886 γυναικών παρουσιάστηκαν 1.763 περιστατικά ΑΕΕ, έδειξαν ότι η μεγαλύτερη προσήλωση στη ΜΔ σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ΑΕΕ.<sup>91</sup> Στο πλαίσιο της έρευνας EPICOR βρέθηκε ότι η ΜΔ συσχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο ΑΕΕ, χωρίς να αναδειχθεί συσχέτιση με τους διαφορετικούς τύπους ΑΕΕ, δηλαδή τα ισχαιμικά και τα αιμορραγικά,<sup>86</sup> ενώ στη Northern Manhattan Study επίσης δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ ΜΔ και ισχαιμικών ΑΕΕ.<sup>92</sup> Στην Ολλανδία, στο τμήμα της μελέτης EPIC, μετά από στάθμιση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη φυσική δραστηριότητα, την ολική κατανάλωση ενέργειας και το επίπεδο εκπαίδευσης, η αύξηση της προσήλωσης στη ΜΔ (αύξηση κατά δύο μονάδες σε κλίμακα που αξιολογεί την προσήλωση στη ΜΔ) παρουσίασε αρνητική συσχέτιση με την επίπτωση ΑΕΕ (ΣΚ: 0,88, 95% ΕΙ: 0,78–1,00).<sup>93</sup> Στην Ελλάδα, έρευνα στην οποία συμμετείχαν 1.000 άτομα έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος για ισχαιμικό ΑΕΕ ήταν 0,88 (95% ΕΙ: 0,82–0,94) για μία μονάδα αύξησης στην κλίμακα της ΜΔ που χρησιμοποιήθηκε.<sup>94</sup> Τέλος, σε μεγάλη προοπτική μελέτη που διενεργήθηκε στην Ελλάδα με 28.572 συμμετέχοντες στο πλαίσιο της μελέτης ΕΠΙΚ, η ΜΔ παρουσίασε σημαντικά αντίστροφη σχέση με την επίπτωση ΑΕΕ και κυρίως των ισχαιμικών ΑΕΕ, με τα αποτελέσματα να δείχνουν πιο ισχυρή σχέση στις γυναίκες.<sup>90</sup>

Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει συσχετίσεις μεταξύ μεμονωμένων στοιχείων της ΜΔ και της εμφάνισης ΑΕΕ και είναι πιθανόν ότι ο συνδυασμός των εν λόγω στοιχείων να δημιουργεί αθροιστικά την ευεργετική επίδραση της ΜΔ έναντι των ΑΕΕ. Έτσι, ο συνδυασμός της μικρής κατανάλωσης κορεσμένων λιπαρών, της υψηλής πρόσληψης μονοακόρεστων λιπαρών (ελαιόλαδο) και της υψηλής πρόσληψης αντιοξειδωτικών ουσιών (από τα φρούτα, τα λαχανικά, το ελαιόλαδο και το κρασί) μπορεί να ευθύνεται για την παρατηρούμενη αντίστροφη συσχέτιση της ΜΔ με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Η μεσογειακή διατροφή επίσης έχει βρεθεί ότι μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και το οξειδωτικό stress, ενώ βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και το λιπιδαιμικό προφίλ,<sup>95</sup> παράγοντες που αποτελούν πιθανούς μηχανισμούς της προστατευτικής της δράσης έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

#### 2.4. Αλληλεπίδραση παραγόντων κινδύνου

Οι διάφοροι παράγοντες κινδύνου αυξάνουν ανεξάρτητα την πιθανότητα ΑΕΕ, ενώ παράλληλα αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, ενισχύοντας ακόμη περισσότερο την εν λόγω πιθανότητα. Αρκετά άτομα έχουν ταυτόχρονα πολλούς παράγοντες κινδύνου. Για την ανίχνευση των ατόμων σε



μεγαλύτερο κίνδυνο για ΑΕΕ αναπτύχθηκε ένα προφίλ κινδύνου χρησιμοποιώντας δεδομένα από τα 36 χρόνια της μελέτης Framingham.<sup>96</sup> Πίνακες ανά φύλο επιτρέπουν τον υπολογισμό της πιθανότητας για ΑΕΕ με ένα σύστημα βαθμολογίας που βασίζεται στην ηλικία, τη συστολική αρτηριακή πίεση, τη χρήση αντιυπερτασικής αγωγής, την ύπαρξη ΣΔ, το κάπνισμα, το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και ηλεκτροκαρδιογραφικών ανωμαλιών (υπερτροφία αριστερής κοιλίας ή κολπική μαρμαρυγή). Η πιθανότητα ΑΕΕ αυξάνει με την παρουσία πολλαπλών παραγόντων στο προφίλ κάθε ατόμου. Αυτό έχει αποδειχθεί και σε διάφορες μελέτες όπως η NHANES I, όπου δεδομένα από 12.932 άτομα χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμηθεί ο σχετικός κίνδυνος για ΑΕΕ με βάση τον αριθμό των παρόντων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Οι παράγοντες κινδύνου που εξετάστηκαν ήταν το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η υψηλή χοληστερόλη και ο ΣΔ. Τα ποσοστά ερωτηθέντων με 0, 1, 2, 3, ή  $\geq 4$  παράγοντες κινδύνου ήταν 25%, 33%, 28%, 12% και 2%, αντίστοιχα και οι σχετικοί κίνδυνοι για ΑΕΕ για τα άτομα που είχαν 1, 2, 3 και  $\geq 4$  παράγοντες κινδύνου ήταν 1,4 (95% ΕΙ: 1,1–1,8), 1,9 (95% ΕΙ: 1,5–2,4), 2,3 (95% ΕΙ: 1,7–3,0) και 4,3 (95% ΕΙ: 3,0–6,3), αντίστοιχα.<sup>97</sup>

### 3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ είναι πολλαπλοί και έχουν μελετηθεί εκτενώς. Οι διατροφικοί παράγοντες έχουν αποτελέσει αντικείμενο έντονης ερευνητικής δραστηριότητας τα τελευταία έτη. Σημαντικές ενδείξεις έχουν προκύψει για την προστατευτική επίδραση έναντι της εμφάνισης των ΑΕΕ διατροφικών παραγόντων τόσο σε επίπεδο ομάδων τροφίμων, όπως η κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και ψαριών, όσο και σε επίπεδο διατροφικών προτύπων, όπως η προσήλωση στη ΜΔ. Ωστόσο, αρκετές συσχετίσεις παραμένουν ακόμη προς διευκρίνιση. Για άλλους παράγοντες, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η ηλικία, το ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ ή και καρδιακών νοσημάτων, το κάπνισμα, τα ερευνητικά δεδομένα παρουσιάζουν συνοχή, έτσι ώστε ο ρόλος τους να είναι αρκετά τεκμηριωμένος.

Η ανίχνευση και η αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου σε συνδυασμό με τη βελτιωμένη επείγουσα ιατρική φροντίδα και τις εξελίξεις στις διαγνωστικές εξετάσεις και στη θεραπεία μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην ελάττωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας από ΑΕΕ στο μέλλον.

### ABSTRACT

#### Nutrition as a risk factor for cerebrovascular disease

G. MISIRLI,<sup>1,2</sup> V. BENETOU,<sup>1,2</sup> P. LAGIOU<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Athens, <sup>2</sup>Hellenic Health Foundation, Athens, <sup>3</sup>Academy of Athens, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(1):16–27*

Stroke, of both ischemic and hemorrhagic origin, is one of the leading causes of mortality and disability worldwide, with severe consequences at the personal and socio-economic levels. This is a review of the main risk factors for stroke, which can be divided in modifiable and non-modifiable, with a summary of the scientific evidence accumulated from relevant studies on each of these risk factors. The non-modifiable risk factors are age, gender, family history, race and previous stroke or myocardial infarction. These factors cannot be changed, but their presence helps in the identification of people at high risk and intensification of efforts to modify those risk factors that can be changed. Modifiable risk factors include high blood pressure, use of tobacco, obesity, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, alcohol consumption, dietary factors, physical inactivity and others. This review also focuses on diet as a risk factor for stroke; on the separate food groups as well as dietary patterns, as recent increased research activity in this area has produced notable findings. Various risk factors increase the risk of stroke independently, but also interact with each other, increasing the risk even further. The detection and more efficient management of these risk factors in combination with improvements in acute medical care and advances in diagnostic imaging and treatment can play an important role in the decrease of stroke incidence and mortality.

**Key words:** Cerebrovascular disease, Diet, Risk factors, Stroke

## Βιβλιογραφία

- McKAY J, MESNAH G. *Global burden of stroke; the atlas of heart disease and stroke*. World Health Organization, Geneva, 2004
- BRONNER LL, KANTER DS, MANSON JE. Primary prevention of stroke. *N Engl J Med* 1995, 333:1392–1400
- SARTI C, RASTENYTE D, CEPAITIS Z, TUOMILEHTO J. International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 2000, 31:1588–1601
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO global infobase. Available at: <https://apps.who.int/infobase/Mortality.aspx> (accessed 2.11.2013)
- WOLF PA, D'AGOSTINO RB, O'NEAL MA, SYTKOWSKI P, KASE CS, BELANGER AJ ET AL. Secular trends in stroke incidence and mortality: The Framingham study. *Stroke* 1992, 23:1551–1555
- BROWN RD, WHISNANT JP, SICKS JD, O'FALLON WM, WIEBERS DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: Secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996, 27:373–380
- FLOSSMANN E, SCHULZ UG, ROTHWELL PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 2004, 35:212–227
- GILLUM RF, MUSSOLINO ME. Education, poverty, and stroke incidence in whites and blacks: The NHANES I Epidemiologic Follow-up study. *J Clin Epidemiol* 2003, 56:188–195
- KUNST AE, DEL RIOS M, GROENHOF F, MACKENBACH JP. Socioeconomic inequalities in stroke mortality among middle-aged men: An international overview. European Union Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. *Stroke* 1998, 29:2285–2291
- AVENDAÑO M, KUNST AE, VAN LENTHE F, BOS V, COSTA G, VALKONEN T ET AL. Trends in socioeconomic disparities in stroke mortality in six European countries between 1981–1985 and 1991–1995. *Am J Epidemiol* 2005, 161:52–61
- BLANE D, HART CL, SMITH GD, GILLIS CR, HOLE DJ, HAWTHORNE VM. Association of cardiovascular disease risk factors with socioeconomic position during childhood and during adulthood. *Br Med J* 1996, 313:1434–1438
- LEWINGTON S, CLARKE R, QIZILBASH N, PETO R, COLLINS R; PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002, 360:1903–1913
- LAWES CM, BENNETT DA, FEIGIN VL, RODGERS A. Blood pressure and stroke: An overview of published reviews. *Stroke* 2004, 35:1024
- MANSON JE, COLDITZ GA, STAMPFER MJ, WILLETT WC, KROLEWSKI AS, ROSNER B ET AL. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991, 151:1141–1147
- ANONYMOUS. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993, 269:3015–3023
- HEISS G, SHARRETT AR, BARNES R, CHAMBLESS LE, SZKLO M, ALZOLA C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: Associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991, 134:250–256
- WANNAMETHEE SG, SHAPER AG, EBRAHIM S. HDL-cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 2000, 31:1882–1888
- LABREUCHE J, TOUBOUL PJ, AMARENCO P. Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: A systematic review of the epidemiological studies. *Atherosclerosis* 2009, 203:331–345
- SHINTON R, BEEVERS G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *Br Med J* 1989, 298:789–794
- WOLF PA, D'AGOSTINO RB, KANNEL WB, BONITA R, BELANGER AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: The Framingham study. *JAMA* 1988, 259:1025–1029
- KAWACHI I, COLDITZ GA, STAMPFER MJ, WILLETT WC, MANSON JE, ROSNER B ET AL. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993, 269:232–236
- FAGERSTRÖM K. The epidemiology of smoking: Health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 2002, 62(Suppl 2):1–9
- GILL JS, ZEULKA AV, SHIPLEY MJ, GILL SK, BEEVERS DG. Stroke and alcohol consumption. *N Engl J Med* 1986, 315:1041–1046
- KLATSKY AL, ARMSTRONG MA, FRIEDMAN GD, SIDNEY S. Alcohol drinking and risk of hemorrhagic stroke. *Neuroepidemiology* 2002, 21:115–122
- REYNOLDS K, LEWIS B, NOLEN JD, KINNEY GL, SATHYA B, HE J. Alcohol consumption and risk of stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2003, 289:579–588
- KIELY DK, WOLF PA, CUPPLES LA, BEISER AS, KANNEL WB. Physical activity and stroke risk: The Framingham study. *Am J Epidemiol* 1994, 140:608–620
- DIEP L, KWAGYAN J, KURANTSIN-MILLS J, WEIR R, JAYAM-TROUTH A. Association of physical activity level and stroke outcomes in men and women: A meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2010, 19:1815–1822
- LEE CD, FOLSOM AR, BLAIR SN. Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke* 2003, 34:2475–2481
- ANONYMOUS. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998, 68:899–917
- PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION, WHITLOCK G, LEWINGTON S, SHERLIKER P, CLARKE R, EMBERSON J ET AL. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009, 373:1083–1096
- KURTH T, GAZIANO JM, REXRODE KM, KASE CS, COOK NR, MANSON JE ET AL. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005, 111:1992–1998
- JOOD K, JERN C, WILHELMSSEN L, ROSENGREN A. Body mass index in mid-life is associated with a first stroke in men: A prospective population study over 28 years. *Stroke* 2004, 35:2764–2769
- HE FJ, NOWSON CA, MCGREGOR GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: Meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006, 367:320–326
- DAUCHET L, AMOUYEL P, DALLONGEVILLE J. Fruit and vegetable

- consumption and risk of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Neurology* 2005, 65:1193–1197
35. YAMAGISHI K, ISO H, YATSUYA H, TANABE N, DATE C, KIKUCHI S ET AL. Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: The Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. *Am J Clin Nutr* 2010, 92:759–765
  36. GILLMAN MW, CUPPLES LA, GAGNON D, POSNER BM, ELLISON RC, CASTELLI WP ET AL. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995, 273:1113–1117
  37. HE K, MERCHANT A, RIMM EB, ROSNER BA, STAMPFER MJ, WILLETT WC ET AL. Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *Br Med J* 2003, 327:777–782
  38. LARSSON SC, VIRTAMO J, WOLK A. Dietary fats and dietary cholesterol and risk of stroke in women. *Atherosclerosis* 2012, 221:282–286
  39. BODEN-ALBALA B, ELKIND MS, WHITE H, SZUMSKI A, PAIK MC, SACCO RL. Dietary total fat intake and ischemic stroke risk: The Northern Manhattan study. *Neuroepidemiology* 2009, 32:296–301
  40. ISO H, SATO S, UMEMURA U, KUDO M, KOIKE K, KITAMURA A ET AL. Linoleic acid, other fatty acids, and the risk of stroke. *Stroke* 2002, 33:2086–2093
  41. SIRI-TARINO PW, SUN Q, HU FB, KRAUSS RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010, 91:535–546
  42. PSOTA TL, GEBAUER SK, KRIS-ETHERTON P. Dietary omega-3 fatty acid intake and cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2006, 98:3i–18i
  43. ISO H, REXRODE KM, STAMPFER MJ, MANSON JE, COLDITZ GA, SPEIZER FE ET AL. Intake of fish and omega-3 fatty acids and risk of stroke in women. *JAMA* 2001, 285:304–312
  44. SAMIERI C, FÉART C, PROUST-LIMA C, PEUCHANT E, TZOURIO C, STAFF C ET AL. Olive oil consumption, plasma oleic acid, and stroke incidence: The Three-City study. *Neurology* 2011, 77:418–425
  45. MOZAFFARIAN D, LONGSTRETH WT Jr, LEMAITRE RN, MANOLIO TA, KULLER LH, BURKE GL ET AL. Fish consumption and stroke risk in elderly individuals: The cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 2005, 165:200–206
  46. HE K, RIMM EB, MERCHANT A, ROSNER BA, STAMPFER MJ, WILLETT WC ET AL. Fish consumption and risk of stroke in men. *JAMA* 2002, 288:3130–3136
  47. HE K, SONG Y, DAVIGLUS ML, LIU K, VAN HORN L, DYER AR ET AL. Fish consumption and incidence of stroke: A meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004, 35:1538–1542
  48. LARSSON SC, ORSINI N. Fish consumption and the risk of stroke: A dose-response meta-analysis. *Stroke* 2011, 42:3621–3623
  49. BERNSTEIN AM, PAN A, REXRODE KM, STAMPFER M, HU FB, MOZAFFARIAN D ET AL. Dietary protein sources and the risk of stroke in men and women. *Stroke* 2012, 43:637–644
  50. LARSSON SC, VIRTAMO J, WOLK A. Red meat consumption and risk of stroke in Swedish men. *Am J Clin Nutr* 2011, 94:417–421
  51. MICHA R, WALLACE SK, MOZAFFARIAN D. Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010, 121:2271–2283
  52. KALUZA J, WOLK A, LARSSON SC. Red meat consumption and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies. *Stroke* 2012, 43:2556–2560
  53. GOLDBOHM RA, CHORUS AM, GALINDO GARRE F, SCHOUTEN LJ, VAN DEN BRANDT PA. Dairy consumption and 10-y total and cardiovascular mortality: A prospective cohort study in the Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2011, 93:615–627
  54. LARSSON SC, MÄNNISTÖ S, VIRTANEN MJ, KONTTO J, ALBANES D, VIRTAMO J. Dairy foods and risk of stroke. *Epidemiology* 2009, 20:355–360
  55. ELWOOD PC, PICKERING JE, HUGHES J, FEHILY AM, NESS AR. Milk drinking, ischaemic heart disease and ischaemic stroke II. Evidence from cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2004, 58:718–724
  56. SOEDAMAH-MUTHU SS, DING EL, AL-DELAIFY WK, HU FB, ENGBERINK MF, WILLETT WC ET AL. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: Dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2011, 93:158–171
  57. MCKEOWN NM, MEIGS JB, LIU S, WILSON PW, JACQUES PF. Whole-grain intake is favorably associated with metabolic risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease in the Framingham Offspring study. *Am J Clin Nutr* 2002, 76:390–398
  58. STEFFEN LM, JACOBS DR Jr, MURTAUGH MA, MORAN A, STEINBERGER J, HONG CP ET AL. Whole grain intake is associated with lower body mass and greater insulin sensitivity among adolescents. *Am J Epidemiol* 2003, 158:243–250
  59. STEFFEN LM, JACOBS DR Jr, STEVENS J, SHAHAR E, CARITHERST, FOLSOM AR. Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Clin Nutr* 2003, 78:383–390
  60. VENN BJ, MANN JI. Cereal grains, legumes and diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2004, 58:1443–1461
  61. LIU S, MANSON JE, STAMPFER MJ, REXRODE KM, HU FB, RIMM EB ET AL. Whole grain consumption and risk of ischemic stroke in women: A prospective study. *JAMA* 2000, 284:1534–1540
  62. MOZAFFARIAN D, KUMANYIKA SK, LEMAITRE RN, OLSON JL, BURKE GL, SISCOVICK DS. Cereal, fruit, and vegetable fiber intake and the risk of cardiovascular disease in elderly individuals. *JAMA* 2003, 289:1659–1666
  63. OH K, HU FB, CHO E, REXRODE KM, STAMPFER MJ, MANSON JE ET AL. Carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and dietary fiber in relation to risk of stroke in women. *Am J Epidemiol* 2005, 161:161–169
  64. PERRY IJ, BEEVERS DG. Salt intake and stroke: A possible direct effect. *J Hum Hypertens* 1992, 6:23–25
  65. ASCHERIO A, RIMM EB, HERNÁN MA, GIOVANNUCCI EL, KAWACHI I, STAMPFER MJ ET AL. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998, 98:1198–1204
  66. KHAW KT, BARRETT-CONNOR E. Dietary potassium and stroke-associated mortality. A 12-year prospective population study. *N Engl J Med* 1987, 316:235–240
  67. LARSSON SC, VIRTANEN MJ, MARS M, MÄNNISTÖ S, PIETINEN P, ALBANES D ET AL. Magnesium, calcium, potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. *Arch Intern Med* 2008, 168:459–465
  68. STRAZZULLO P, D'ELIA L, KANDALA NB, CAPPUCIO FP. Salt intake,

- stroke, and cardiovascular disease: Meta-analysis of prospective studies. *Br Med J* 2009, 339:b4567
69. BIBBINS-DOMINGO K, CHERTOW GM, COXSON PG, MORAN A, LIGHTWOOD JM, PLETCHER MJ ET AL. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010, 362:590–599
  70. BAZZANO LA, HE J, OGDEN LG, LORIA C, VUPPUTURI S, MYERS L ET AL. Dietary intake of folate and risk of stroke in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Stroke* 2002, 33:1183–1188
  71. HE K, MERCHANT A, RIMM EB, ROSNER BA, STAMPFER MJ, WILLETT WC ET AL. Folate, vitamin B6, and B12 intakes in relation to risk of stroke among men. *Stroke* 2004, 35:169–174
  72. CUI R, ISO H, DATE C, KIKUCHI S, TAMAKOSHI A; JAPAN COLLABORATIVE COHORT STUDY GROUP. Dietary folate and vitamin B6 and B12 intake in relation to mortality from cardiovascular diseases: Japan collaborative cohort study. *Stroke* 2010, 41:1285–1289
  73. AL-DELAIFY WK, REXRODE KM, HU FB, ALBERT CM, STAMPFER MJ, WILLETT WC ET AL. Folate intake and risk of stroke among women. *Stroke* 2004, 35:1259–1263
  74. VOKÓ Z, HOLLANDER M, HOFMAN A, KOUDSTAAL PJ, BRETELER MM. Dietary antioxidants and the risk of ischemic stroke: The Rotterdam study. *Neurology* 2003, 61:1273–1275
  75. KUBOTA Y, ISO H, DATE C, KIKUCHI S, WATANABE Y, WADA Y ET AL. Dietary intakes of antioxidant vitamins and mortality from cardiovascular disease: The Japan Collaborative Cohort Study (JACC) study. *Stroke* 2011, 42:1665–1672
  76. HIRVONEN T, VIRTAMO J, KORHONEN P, ALBANES D, PIETINEN P. Intake of flavonoids, carotenoids, vitamins C and E, and risk of stroke in male smokers. *Stroke* 2000, 31:2301–2306
  77. DAVIGLUS ML, ORENCIA AJ, DYER AR, LIU K, MORRIS DK, PERSKY V ET AL. Dietary vitamin C, beta-carotene and 30-year risk of stroke: Results from the Western Electric study. *Neuroepidemiology* 1997, 16:69–77
  78. HAK AE, MA J, POWELL CB, CAMPOS H, GAZIANO JM, WILLETT WC ET AL. Prospective study of plasma carotenoids and tocopherols in relation to risk of ischemic stroke. *Stroke* 2004, 35:1584–1588
  79. ASCHERIO A, RIMM EB, HERNÁN MA, GIOVANNUCCI E, KAWACHI I, STAMPFER MJ ET AL. Relation of consumption of vitamin E, vitamin C, and carotenoids to risk for stroke among men in the United States. *Ann Intern Med* 1999, 130:963–970
  80. DEL RIO D, AGNOLI C, PELLEGRINI N, KROGH V, BRIGHENTI F, MAZZEO T ET AL. Total antioxidant capacity of the diet is associated with lower risk of ischemic stroke in a large Italian cohort. *J Nutr* 2011, 141:118–123
  81. HU FB. Dietary pattern analysis: A new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002, 13:3–9
  82. HU FB, RIMM EB, STAMPFER MJ, ASCHERIO A, SPIEGELMAN D, WILLETT WC. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000, 72:912–921
  83. FUNG TT, STAMPFER MJ, MANSON JE, REXRODE KM, WILLETT WC, HU FB. Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. *Stroke* 2004, 35:2014–2019
  84. FUNG TT, WILLETT WC, STAMPFER MJ, MANSON JE, HU FB. Dietary patterns and the risk of coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2001, 161:1857–1862
  85. LI Y, HE Y, LAI J, WANG D, ZHANG J, FU P ET AL. Dietary patterns are associated with stroke in Chinese adults. *J Nutr* 2011, 141:1834–1839
  86. AGNOLI C, KROGH V, GRIONI S, SIERI S, PALLI D, MASALA G ET AL. A priori-defined dietary patterns are associated with reduced risk of stroke in a large Italian cohort. *J Nutr* 2011, 141:1552–1558
  87. WILLETT WC, SACKS F, TRICHOPOULOU A, DRESCHER G, FERROLUZZI A, HELSING E ET AL. Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995, 61(Suppl 6):1402S–1406S
  88. KEYS AB. *Seven countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease*. Harvard University Press, Cambridge, Mass, 1980
  89. 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: The HALE project. *JAMA* 2004, 292:1433–1439
  90. MISIRLI G, BENETOU V, LAGIOU P, BAMIA C, TRICHOPOULOS D, TRICHOPOULOU A. Relation of the traditional Mediterranean diet to cerebrovascular disease in a Mediterranean population. *Am J Epidemiol* 2012, 176:1185–1192
  91. 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, 119:1093–1110; erratum in: *Circulation* 2009, 119:e379
  92. GARDENER H, WRIGHT CB, GU Y, DEMMER RT, BODEN-ALBALA B, ELKIND MS ET AL. Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death: The Northern Manhattan study. *Am J Clin Nutr* 2011, 94:1458–1464
  93. HOEVENAAR-BLOM MP, NOOYENS AC, KROMHOUT D, SPIJKERMAN AM, BEULENS JW, VAN DER SCHOUW YT ET AL. Mediterranean style diet and 12-year incidence of cardiovascular diseases: The EPIC-NL cohort study. *PLoS One* 2012, 7:e45458
  94. KASTORINI CM, MILIONIS HJ, IOANNIDI A, KALANTZI K, NIKOLAOU V, VEMMOS KN ET AL. Adherence to the Mediterranean diet in relation to acute coronary syndrome or stroke nonfatal events: A comparative analysis of a case/case-control study. *Am Heart J* 2011, 162:717–724
  95. ESPOSITO K, MARFELLA R, CIOTOLA M, DI PALO C, 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, 292:1440–1446
  96. WOLF PA, D'AGOSTINO RB, BELANGER AJ, KANNEL WB. Probability of stroke: A risk profile from the Framingham study. *Stroke* 1991, 22:312–318
  97. YUSUF HR, GILES WH, CROFT JB, ANDA RF, CASPER ML. Impact of multiple risk factor profiles on determining cardiovascular disease risk. *Prev Med* 1998, 27:1–9
- Corresponding author:*
- G. Misirli, Hellenic Health Foundation, 13 Kaisareias & Alexandroupoleos street, GR-115 27 Athens, Greece  
e-mail: m.misirli@nut.uoa.gr