



Gdański Uniwersytet Medyczny

Wydział Nauk o Zdrowiu
z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej

Wpływ diety śródziemnomorskiej z kontrolowaną podażą kwasów tłuszczowych omega-3 na profil lipidowy pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną

mgr Anna Wojda

Rozprawa doktorska

PROMOTOR PRACY:

Dr hab. Zdzisław Kochan

Gdańsk, 2023

Spis treści

1. Wykaz skrótów użytych w tekście	2
2. Wykaz tabel zawartych w tekście	3
3. Wykaz wykresów i grafik użytych w tekście	4
4. Wstęp.....	3
4.1 Choroby układu krążenia	5
3.2. Hipercholesterolemia rodzinna	6
3.2.1. Diagnostyka	7
3.2.2. Leczenie	10
3.3. Wpływ sposobu żywienia na profil lipidowy	13
3.3.1. Dieta śródziemnomorska.....	14
4. Cel pracy	17
5. Materiały i metodyka.....	18
5.1. Opis projektu	18
5.1.1. Rekrutacja pacjentów	18
5.1.2. Interwencja żywieniowa	19
5.1.2.1. Pierwsza wizyta dietetyczna	19
5.1.2.2. Protokół żywieniowy	21
5.1.2.3. Wizyty kontrolne	25
5.1.2.4. Zakończenie projektu.....	26
5.2. Analiza statystyczna.....	26
6. Wyniki	26
6.1. Charakterystyka pacjentek	26
6.2. Pomiar antropometryczny	27
6.3. Profil lipidowy oraz glukoza	30
6.4. Dzienniczki żywieniowe i wywiady 24h	31
6.5. Kwestionariusze żywieniowe	39
7. Dyskusja.....	47
8. Wnioski	67
9. Streszczenie	68
10. Abstract	70
11. Treść informacji o badaniu i zgody pacjenta.....	72
12. Bibliografia.....	75

1. Wykaz skrótów użytych w tekście

AHA – Amerykańskie Towarzystwo Sercowe (ang. *American Heart Association*)

ApoB – apolipoproteina B

BA – Kwasy żółciowe (ang. *Bile Acids*)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*)

CHD – Choroba niedokrwienna serca (ang. *Coronary Heart Disease*)

CVD – Choroby układu krążenia (ang. *Cardiovascular Diseases*)

DC – Cholesterol pokarmowy (ang. *Dietary Cholesterol*)

DHA – Dokozaheksaenowy kwas tłuszczowy (ang. *Docosahexaenoic acid*)

EAS – Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (ang. *European Atherosclerosis Society*)

EPA – Eikozapentaenowy kwas tłuszczowy (ang. *Eicosapentaenoic acid*)

FH – Hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Familial Hypercholesterolemia*)

HDL-C – Cholesterol frakcji HDL

HeFH – Heterozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej

HoFH – Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej

HV – zdrowe ochotniczki (ang. *Healthy Volunteers*)

LDL-C – Cholesterol frakcji LDL

LDLR – Receptor LDL (ang. *LDL Receptor*)

MD – Dieta śródziemnomorska (ang. *Mediterranean Diet*)

MUFA – Jednonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. *Monounsaturated Fatty Acids*)

NLA – Krajowe Stowarzyszenie Lipidowe (ang. *National Lipid Association*)

PCSK9 – Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

PUFA – Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. *Polyunsaturated Fatty Acids*)

SFA – Nasycone kwasy tłuszczowe (ang. *Saturated Fatty Acids*)

TAG – Triacyloglicerole (ang. *Triglyceride*)

TC – Cholesterol całkowity (ang. *Total Cholesterol*)

1. Wykaz tabel zawartych w tekście

Tabela 1. Porównanie założeń interwencji żywieniowej do kwestionariusza PREDIMED.....	str. 21
Tabela 2. Porównanie 12 tygodni jadłospisu do założeń teoretycznych interwencji żywieniowej	str. 24
Tabela 3. Porównanie średnich wartości składników odżywczych z 12 tygodni jadłospisu z założeniami projektowymi.....	str. 24
Tabela 4. Porównanie wieku oraz pomiarów antropometrycznych pomiędzy i w grupach przed i po interwencji żywieniowej	str. 27
Tabela 5. Porównanie stężenia glukozy oraz parametrów profilu lipidowego pomiędzy i w grupach przed i po interwencji żywieniowej	str. 31
Tabela 6. Podsumowanie dzienników żywieniowych (przed interwencją) oraz wywiadów 24h (po interwencji) pomiędzy grupami	str. 32
Tabela 7. Podsumowanie dzienników żywieniowych (przed interwencją) oraz wywiadów 24h (po interwencji) w grupie FH oraz do średniej wartości w interwencji dietetycznej	str. 33
Tabela 8. Podsumowanie dzienników żywieniowych (przed interwencją) oraz wywiadów 24 h (po interwencji) w grupie HV oraz do średniej wartości w interwencji dietetycznej.....	str. 36
Tabela 9. Korelacje pomiędzy odpowiedziami FFQ-6 a stężeniami glukozy i parametrów profilu lipidowego przed i po interwencji w grupie FH	str. 39
Tabela 10. Tabela 6 Podsumowanie dzienników żywieniowych (przed interwencją) oraz wywiadów 24h (po interwencji) w grupie HV oraz do średniej wartości w interwencji dietetycznej	str. 41
Tabela 11. Lista najczęściej spożywanego produktów żywnościowych przed i po interwencji w obu grupach	str. 42
Tabela 12. Lista najrzadziej spożywanego produktów żywnościowych przed i po interwencji w obu grupach	str. 43
Tabela 13. Odpowiedzi na pytania 59, 60, 61, 65, 70 w obu grupach i rozkład procentowy poprawnych i błędnych odpowiedzi	str. 46

2. Wykaz wykresów i grafik użytych w tekście

Rycina 1. Rekomendacje żywieniowe wg. Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny oraz serra Majem et al. Opracowane w formie piramidy spożycia (opracowanie własne).....	str. 16
Rycina 2. Rekomendacje żywieniowe wg. Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny opracowane w formie piramidy spożycia (opracowanie własne).....	str. 54
Wykres 1. BMI wśród wszystkich uczestniczek przed i po interwencji.....	str. 29
Wykres 2. BMI przed i po interwencji w grupie FH.....	str. 29
Wykres 3. BMI przed i po interwencji w grupie HV.....	str. 30
Wykres 4. Spożycie cholesterolu pokarmowego w grupie FH przed i po interwencji oraz porównanie do średniej podaży w trakcie interwencji.....	str. 35
Wykres 5. Spożycie SFA% w grupie FH przed i po interwencji oraz porównanie do średniej podaży w trakcie interwencji.....	str. 35
Wykres 6. Spożycie cholesterolu pokarmowego w grupie HV przed i po interwencji oraz porównanie do średniej podaży w trakcie interwencji.....	str. 38
Wykres 7. Spożycie SFA% w grupie HV przed i po interwencji oraz porównanie do średniej podaży w trakcie interwencji.....	str. 38
Wykres 8. Częstość spożycia warzyw a stężenie TC w grupie FH przed interwencją.....	str. 40
Wykres 9. Częstość spożycia warzyw a stężenie TAG w grupie FH przed interwencją.....	str. 40
Wykres 10. Częstość spożycia orzechów a stężenie TC w grupie HV przed interwencją.....	str. 41
Wykres 11. Częstość spożycia drobiu lub innego białego mięsa a stężenie LDL-C w grupie FH po interwencją.....	str. 42
Wykres 12. Porównanie odpowiedzi w grupie FH do wszystkich uzyskanych.....	str. 46
Wykres 13. Porównanie odpowiedzi w grupie HV do wszystkich uzyskanych.....	str. 47

3. Wstęp

3.1 Choroby układu krążenia

Choroby układu krążenia stanowią pierwszą przyczynę zgonów na całym świecie [1]. W Unii Europejskiej, CVD odpowiadają za 50-60% wszystkich zgonów w krajach bałtyckich i Rumunii, rocznie dotykając ok. 4,1 miliona osób [2]. Jedyne kraje członkowskie, wśród których obserwuje się niższą śmiertelność z powodu CVD to Francja (23,8%) oraz Dania (21,6%). W Polsce choroby układu krążenia są odpowiedzialne za ok. 40% zgonów, jednak w 2021 roku zaobserwowano spadek do 34,8%, czego przyczyną prawdopodobnie była pandemia COVID-19 [3, 4, 5].

Do chorób układu krążenia zalicza się chorobę niedokrwienną serca – prowadzącą do dusznicy bolesnej lub zawału mięśnia sercowego; chorobę naczyń mózgowych – skutkująca udarem mózgowym, a także przemijającym atakiem niedokrwiennym; chorobę naczyń obwodowych – w naczyniach kończyn objawiającej się tzw. chromaniami przestankowymi [6]. Chromanie przestankowe uniemożliwiają normalne funkcjonowanie osoby nimi objętej, powodując ból i skurcze mięśni kończyn podczas wysiłku, natężając się wraz z czasem trwania aktywności fizycznej, wymuszając na chorym robienie częstych przerw [7]. Należy podkreślić, że wymienione wyżej schorzenia rozpoczynają się od rozwoju zmian miażdżycowych, które zmniejszają lub zamykają przepływ krwi do tkanek i organów [8]. Miażdżycą jest zjawiskiem obejmującym szereg czynników w tym dyslipidemię, dysfunkcję śródbłonna oraz przewlekły stan zapalny powodujący powstawanie smugi tłuszczów w naczyniach krwionośnych [9]. Rozwój blaszki miażdżycowej obserwuje się już w wieku dziecięcym, co może wpływać na powszechność występowania zjawiska [10]. Proces rozpoczyna się od pogrubienia błony wewnętrznej, akumulacji obciążonych lipidami komórek piankowatych oraz macierzy pozakomórkowej, kolejno prowadząc do agregacji i proliferacji komórek mięśni gładkich tworzących płytkę miażdżycową [9, 11]. Wraz z przyrostem zmian może dojść do apoptozy głębokich warstw, przyspieszając dalszą rekrutację makrofagów, które mogą ulegać zwapnieniu i przemianie w blaszkę miażdżycową [12].

Czynniki wpływające na rozwój chorób układu krążenia można podzielić na dwie kategorie: modyfikowalne i niemodyfikowalne. Do pierwszych będą zaliczały się

nieprawidłowy profil lipidowy, nadciśnienie tętnicze, otyłość, źle zbilansowana dieta (szczególnie z wysoką podażą nasyconych kwasów tłuszczowych), siedzący tryb życia, stres, a także palenie tytoniu [13]. Historia występowania chorób układu krążenia lub zgonów z tego powodu w rodzinie, cukrzyca, wiek, płeć, pochodzenie etniczne oraz status socjoekonomiczny można uwzględnić do kategorii czynników niemodyfikowalnych [14].

Nieprawidłowy profil lipidowy można podzielić ze względu na rodzaj podwyższonych lipidów – hipercholesterolemia, hipertriglicydemia oraz hiperlipidemia mieszana [15]. Na rozwój wymienionych schorzeń będą miały wpływ głównie czynniki modyfikowalne, takie jak nieprawidłowy styl żywienia objawiający się nadmiernym spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych oraz cholesterolu pokarmowego, wysoką zawartością przetworzonych produktów przy jednoczesnym ograniczeniu spożycia świeżej i nieprzetworzonej żywności dostarczającej istotnych składników odżywczych. Potwierdzeniem tej teorii jest powszechne występowanie CVD w krajach zachodnich, których dieta jest zbliżona do tego opisu [16]. Hiperlipidemie mogą być również spowodowane przez mutacje genetyczne, do których zalicza się m.in. hipercholesterolemię rodzinną [17,18].

Zaburzenia profilu lipidowego wydają się być jednym z bardziej przewidyjących czynników rozwoju chorób układu krążenia – powszechność zjawiska oraz brak świadomości wśród pacjentów odwleka w czasie zastosowanie odpowiedniego leczenia lub wprowadzenia zmian stylu życia, przyczyniając się do zwiększenia ryzyka wystąpienia zgonów z powodów sercowych [19, 20, 21]. Pomimo prowadzonych badań przesiewowych i programów profilaktycznych, występowanie CVD oraz zgonów z tego powodu się nie zmniejsza [22]. Możliwych przyczyn tego zjawiska jest prawdopodobnie kilka – wpływ statusu socjoekonomicznego, dodatkowych obciążeń w postaci chorób towarzyszących, bagatelizowanie przez pacjentów leczenia i braku dyscypliny w przestrzeganiu zaleceń lekarskich [23]. Jednym z czynników może być również zwiększona świadomość i wykrywalność hipercholesterolemii rodzinnej [24].

3.2. Hipercholesterolemia rodzinna

Hipercholesterolemia rodzinna jest chorobą genetyczną, dziedziczną autosomalnie skojarzoną z występowaniem przedwczesnej choroby niedokrwiennej serca [25]. Ocenia się, że ryzyko śmierci z powodów sercowo-naczyniowych u osób chorych jest 100-krotnie wyższe

niż wśród zdrowej populacji [26]. Przedwczesne występowanie CHD objawia się u ponad połowy mężczyzn poniżej 50 roku życia i ok. 30 % kobiet poniżej 60 lat [27]. Im szybciej zostanie włączone odpowiednie leczenie farmakologiczne, tym większa szansa na osiągnięcie długości życia podobnej do osób zdrowych [26].

Uważa się, że FH stanowi jedną z bardziej rozpowszechnionych chorób genetycznych - częstość występowania postaci heterozygotycznej wynosi od 1:250-500. Przypadki homozygotyczne występują zdecydowanie rzadziej – 1:100000, jednak niektóre źródła wskazują, że HoFH występuje częściej 1:300000 [26]. Na całym świecie liczba osób dotkniętych hipercholesterolemią rodzinną może zawierać się w przedziale 14-34 milionów [27, 28]. W Polsce szacuje się, że liczba osób chorujących na FH może sięgać nawet 140 tysięcy, z częstością występowania 1:250, jednak zdiagnozowanych pacjentów jest ok. 5% [29].

FH objawia się podwyższonym stężeniem cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL, przy jednoczesnym zachowaniu prawidłowych wartości trójglicerydów oraz cholesterolu frakcji HDL [25]. Jako podwyższone stężenie rozumie się wartości powyżej 350 mg/dl (sięgające nawet 550 mg/dl) w postaci heterozygotycznej oraz ponad 500 mg/dl u pacjentów zdiagnozowanych z homozygotycznym wariantem [26]. Podstawą schorzenia jest występowanie mutacji związanej z metabolizmem cholesterolu – odpowiedzialnego za obniżanie stężenia lipidów we krwi receptora LDL, apolipoproteiny B będącej składnikiem lipoprotein transportujących tłuszcze oraz enzymu hamującego wydajność LDLR (*Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK9) [30]. Penetracja genu FH wynosi prawie 100%, powodując że połowa potomstwa chorego rodzica będzie również obciążona chorobą, co wskazuje dlaczego choroba jest tak rozpowszechniona [31].

3.2.1. Diagnostyka

Diagnostyka hipercholesterolemii rodzinnej jest oparta na ocenie klinicznej oraz potwierdzeniu mutacji genetycznej pacjenta. Niestety, brak widocznych lub uciążliwych objawów choroby przyczynia się do bagatelizowania podwyższonych poziomów cholesterolu, a to wydłuża czas pomiędzy postawieniem diagnozy oraz wdrożeniem odpowiedniego leczenia, zwiększając szansę na rozwój chorób układu krążenia i wystąpieniu przedwczesnego zgonu [32]. Podstawą efektywnej diagnostyki powinny być badania przesiewowe w celu wykrycia osób z podwyższonym poziomem cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. Aby

zróżnicować podstawy hiperlipidemii przeprowadza się szczegółową ocenę kliniczną na podstawie zwalidowanych kwestionariuszy, która przy odpowiednim doświadczeniu lekarza klinicysty może być wystarczającą do postawienia diagnozy [32]. Niektóre źródła wskazują jednak na możliwe wystąpienie błędu przy diagnozie nieopartej na badaniu genetycznym – dotyczy to ok. 18% przypadków nosicieli i osób nie będących nosicielami [33].

Do ewaluacji objawów wykorzystuje się kwestionariusz Simon Broome Register Group (Wielka Brytania), kwestionariusz MEDPED Program (Stany Zjednoczone) oraz kryteria Dutch Lipid Clinic Network [34]. W Polsce używa się do tego dostosowanych do warunków polskich kryteriów Dutch Lipid Clinic Network oraz Simone Broome Register [26]. Zmodyfikowana ankieta obejmuje kryteria dotyczące wywiadu klinicznego, historii rodzinnej, a także badań przedmiotowych, laboratoryjnych i genetycznych [34]. Do każdego z obszarów jest przypisana odpowiednia punktacja – im wyższy wynik, tym wyższe prawdopodobieństwo występowania FH [35]. Suma punktów powyżej 8 świadczy o pewnym potwierdzeniu choroby, zaś w przypadku badań laboratoryjnych poziom cholesterolu LDL powyżej 300 mg/dl może być jednoznaczny z pewną diagnozą schorzenia [36]. Należy pamiętać o wykluczeniu innych możliwych powodów podwyższonego stężenia cholesterolu np. cukrzycy, niedoczynności tarczycy lub stosowania przewlekłe niektórych leków (takich jak kortykosteroidy lub inhibitory proteazy) [37]. Do czynników wskazujących na hipercholesterolemię rodzinną zalicza się przedwczesną chorobę wieńcową, żółtaki ścięgien lub rąbek starczy rogówki u chorego lub w rodzinie, a także śmierć z powodu sercowo-naczyniowych wśród najbliższych krewnych [32].

Badania genetyczne koncentrują się na trzech mutacjach – w zakresie białek kodujących aktywność LDLR, apoB oraz enzymu PCSK9 [38]. Najczęstszą formą choroby jest mutacja w zakresie LDLR – stanowiąc ok. 60-80% wszystkich przypadków i dostarczając ponad 3000 opisanych możliwych wariantów [27]. Odmiana dotycząca apoB dotyka ok. 1-5% przypadków, zaś zmiany w kodowaniu PCSK9 dotyczą mniej niż 3% pacjentów [38]. Pozostałe 20-40% pacjentów ma niepoznane do tej pory mutacje, co utrudnia rozpoznanie schorzenia. Co więcej, szacuje się jednak, że nawet do 40% przypadków z rozpoznaniem klinicznym choroby nie będzie miało wykrywalnej mutacji przyczynowej [39]. Oznacza to, że pula genów odpowiedzialnych za powstanie hipercholesterolemii rodzinnej wykracza poza ramy przedstawionych trzech odmian genetycznych. Aby zwiększyć wykrywalność FH, rodzina chorego musi zostać skierowana na pełną diagnostykę związaną z oceną objawów klinicznych

oraz panelu genetycznego [31]. Wykonane w ten sposób badania mogą wykazać, że u niektórych krewnych pacjenta potwierdzi się diagnoza w testach genetycznych, ale bez towarzyszących objawów klinicznych – co również może świadczyć o innym typie mutacji bądź roli ochronnej innych genów lub stylu życia [40, 41]. Mimo tego, zaleca się stosowanie odpowiedniego leczenia, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Istotą skutecznej diagnostyki jest przeprowadzenie screeningu kaskadowego wśród rodziny chorego, który umożliwia szybsze włączenie farmakoterapii u osób narażonych na większe ryzyko śmierci z powodu incydentów sercowo-naczyniowych. Szczególną uwagę należy zwrócić na stopień pokrewieństwa oraz występowanie choroby niedokrwiennej serca – u krewnych I stopnia przedwczesna CHD występuje poniżej 60 i 55 roku życia wśród kobiet i mężczyzn, zaś osoby spokrewnione w II stopniu mogą być zaliczone do tej grupy w wieku 55 i 50 lat [41]. Dodatkowo, badania kaskadowe znacząco obniżają koszty związane z diagnozą, leczeniem i hospitalizacją pacjentów [31, 40].

Początkowo myślano, że podstawą patomechanizmu FH jest nadmierna, endogenna synteza cholesterolu, jednak dalsze badania odrzuciły tę tezę ujawniając mechanizm choroby skorelowany z zaburzonym metabolizmem. LDL-C jest odpowiedzialny za ok. 75% transportu cholesterolu w organizmie, z czego 70% jest wchłanianych do komórek za pomocą receptora LDL [42].

U zdrowych osób, za zmniejszenie stężenia cholesterolu odpowiada cykl aktywności LDLR – osadzony na powierzchni błony komórkowej receptor wiąże się z lipoproteinami nasyconymi ApoB i ApoE [42]. Kompleks LDLR-lipoproteina jest następnie wchłaniany w głąb komórki na drodze endocytozy, gdzie trafia do endosomów [43]. W lizosomach LDL jest uwalniany, zaś receptor powraca na powierzchnię komórki. Obrót receptora jest uzależniony również od obecności enzymu PCSK9, który wiążąc się z LDLR ogranicza jego aktywność, zmniejszając w ten sposób liczbę wydajnych receptorów [42]. Hipercholesterolemia rodzinna opiera się głównie na trzech typach mutacji – dotyczących LDLR, apoB i PCSK9. Pierwsza z nich, najszerzej poznana i opisana, może być związana z brakiem syntezy receptora w organizmie, brakiem lub nieprawidłowym transportem na powierzchnię komórki, nieprawidłowego wiązania się LDLR z cząsteczką cholesterolu lub zaburzonym procesem endocytozy kompleksu [44]. Mutacja w zakresie apoB skutkuje zmianami w budowie apolipoproteiny, która nie może

wiązać się z receptorem, stąd cząsteczki cholesterolu LDL nie dostają się do środka komórek oraz stężenie LDL-C nie ulega zmniejszeniu. Wśród pacjentów z odmianą FH dotyczącą PCSK9, aktywność enzymu jest zwiększona, doprowadzając do internalizacji i degradacji lizosomalnej receptora, uniemożliwiając powrót na powierzchnię komórki i zmniejszając liczbę aktywnych receptorów w organizmie [44].

3.2.2. Leczenie

Głównym celem leczenia pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną jest obniżenie stężenia cholesterolu LDL oraz ograniczenie ryzyka nagłej śmierci sercowej [24]. W zależności od występowania dodatkowych obciążeń cele terapeutyczne będą się różnić: poniżej 70 mg/dl u osób pozytywnym rozpoznaniem choroby układu krążenia lub cukrzycy typu 2 oraz poniżej 100 mg/dl u chorych bez CVD [32]. Niestety w wielu przypadkach jest to niemożliwe do osiągnięcia, stąd zaleca się dobór terapii wspierającej zmniejszenie LDL-C o 50% w stosunku do wartości wyjściowych [24,32].

Do głównych grup leków stosowanych w hipercholesterolemii rodzinnej zalicza się:

- inhibitory reduktazy HMG-CoA,
- leki hamujące wchłanianie cholesterolu,
- przerywające krążenie kwasów żółciowych,
- inhibitory PCSK9 [45].

Pacjenci, którzy prezentują bardzo wysokie stężenia cholesterolu mogą zostać zakwalifikowani do LDL-aferezy. Niezależnie od wyboru schematu leczenia, powinno zostać wdrożone natychmiast po pozytywnym rozpoznaniu schorzenia, w celu uniknięcia dalszej ekspozycji na wysokie stężenia cholesterolu LDL i rozwoju chorób układu krążenia [24].

a) Inhibitory reduktazy HMG-CoA – leki statynowe

W metabolizmie cholesterolu kluczowym enzymem jest reduktaza HMG-CoA, wpływająca na rozpoczęcie całego szlaku syntezy poprzez syntezę – przy udziale mewalonianu, będącego substratem do wytwarzania cholesterolu [46]. Stosowanie leków statynowych wpływa na zatrzymanie całego procesu u podstaw, zmniejszając stężenie cholesterolu całkowitego oraz LDL. Statyny są lekiem pierwszego wyboru przy terapii pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną – wskazuje się, że skuteczność tych związków może obniżyć poziom cholesterolu

nawet o 70% w połączeniu z innymi lekami [24]. Najczęściej wybieranymi związkami są rosuwastatyna, atorwastatyna – obniżające stężenie LDL-C o 40-50 % przy dawce 20 mg, zaś lowastatyna i prawastatyna redukują poziom cholesterolu o ok. 25-35% [47].

Statyny wykazują skuteczność chroniąc układ sercowo-naczyniowy nie tylko poprzez obniżenie poziomu cholesterolu, ale także przez ograniczenie utleniania frakcji LDL-C, promowanie stabilizacji płytki miażdżycowej, hamowanie dysfunkcji śródbłonna i proliferacji mięśni gładkich naczyń krwionośnych oraz zmniejszenie aktywności płytek krwi [48]. Obserwacje prowadzone na ogólnej populacji wskazują, że zmniejszenie LDL-C o każde 40mg/dl koreluje ze zmniejszeniem ryzyka incydentów sercowych o 20%, nawet do 14% incydentów naczyniowych oraz do 10% zgonów ogółem [48].

Niezależnie od niekwestionowanych korzyści ze stosowania statyn u pacjentów zagrożonych incydentami sercowo-naczyniowymi, mogą one również powodować działania niepożądane. Zalicza się do nich przede wszystkim ryzyko miopatii i częstsze występowanie cukrzycy, co zostało potwierdzone w badaniach obserwacyjnych i klinicznych [49]. Inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą potencjalnie wpływać na upośledzenie pamięci i funkcji poznawczych, przyczyniać się do powstawania zaćmy lub obciążać prawidłowe funkcjonowanie nerek. Przed wdrożeniem leczenia zaleca się wykonanie oznaczeń kinazy kreatynowej (ocena aktywności nerek) oraz aminotransferazy alaninowej (ocena uszkodzeń komórek wątrobowych), a następnie powtórzyć po 8 tygodniach stosowania leków. Wszelkie zgłoszenia pacjenta dotyczące działań niepożądanych powinny przetożyć się na poszukiwanie odpowiedniej dawki i rodzaju leku [50]. Należy również pamiętać, że nawet 5-10% pacjentów nie toleruje statyn i wymagają wdrożenia innych rodzajów terapii [49]. Mimo tego, inhibitory reduktazy HMG-CoA zalicza się do bezpiecznej formy terapii, umożliwiającej osiągnięcie założonych celów terapeutycznych u chorych z FH.

b) Leki hamujące wchłanianie cholesterolu oraz leki zatrzymujące krążenie kwasów żółciowych

Wsparciem terapii podstawowej może być zastosowanie innych substancji wpływających na ograniczenie wchłaniania cholesterolu z przewodu pokarmowego lub wpływających na metabolizm kwasów żółciowych. Przedstawicielem pierwszej grupy leków jest ezetymib, który z powodzeniem jest łączony ze statynami. Wśród osób wchłaniających większe ilości

cholesterolu z jelita cienkiego, zaobserwowano mniejszą intensywność syntezy związku endogennego, a to korelowało z opornością na działanie leków statynowych [51]. Ezetimib odpowiada za hamowanie aktywności białka NPC1L1 (*Niemann Pick Like Protein 1*) będącego jednym z receptorów wchłaniania cholesterolu egzogenego [52]. NPC1L1 są obecne w rąbku szczoteczkowym komórek jelita i prawdopodobnie ulegają ekspresji w komórkach wątroby, przyczyniając się do niealkoholowego stłuszczenia organu [53]. Ezetimib może również powodować zwiększenie gęstości receptorów LDL na hepatocytach – zwiększając wychwyty wątrobowy cholesterolu LDL [54].

Podobny wpływ wywierają leki hamujące obrót kwasów żółciowych, do których zalicza się żywice jonowymienne (sekwestranty). Substancje te są wysoce naładowane dodatnim ładunkiem, co umożliwia wiązanie się z ujemnie naładowanymi kwasami żółciowymi w jelicie, hamując ich aktywność rozpuszczania lipidów, a tym samym ograniczając wchłanianie cholesterolu [55]. Sekwestranty ograniczają zwrotne przyswajanie kwasów żółciowych, prowadząc do zmniejszenia ogólnej puli BA, a to przyczynia się do uzupełnienia tych strat poprzez zwiększenie syntezy BA [56]. Powstawanie kwasów żółciowych w wątrobie konkuruje z tworzeniem cholesterolu endogenego, stąd żywice jonowymienne będą również wpływać na obniżenie poziomu cholesterolu w surowicy [56].

c) Inne rozwiązania terapeutyczne

Pomimo swojej skuteczności, inhibitory PCSK9 i LDL-afereza są najrzadziej wybieranymi metodami leczenia FH. Aktywność PCSK9 jest związana z większą degradacją LDLR, stąd jej ograniczenie będzie związane z poprawą wychwyty cząsteczek LDL przez jego receptor [42]. Dostępnym na rynku polskim przedstawicielem tej grupy substancji leczniczych jest ewolokumab [57]. Terapia tą klasą leków jest rozpatrywana wśród pacjentów z najwyższymi poziomami cholesterolu, przy jednoczesnym braku lub niezadowalających efektów stosowania klasycznej terapii statynami. W porównaniu z tą grupą leków, inhibitory PCSK9 są lepiej tolerowane, powodując mniejszą ilość objawów mięśniowych [58]. W Polsce refundacja leku jest możliwa dla osób z potwierdzoną diagnozą FH, co zwiększa możliwości terapeutyczne dla osób nietolerujących statyn [59].

Wg zaleceń EAS, w przypadku chorych z wysokimi stężeniami cholesterolu lub probantów z mutacją homozygotyczną, należy rozważyć terapię uzupełniającą w postaci LDL-aferezy [41].

Mechanizm zjawiska jest podobny do tego stosowanego w hemodializach – mechanicznie oczyszcza się krew chorego z nadmiernego stężenia cholesterolu LDL [60]. Obserwuje się, że takie rozwiązania pomagają w uzyskaniu wyznaczonych celów terapeutycznych tj. obniżenie stężenia LDL-C o 50-75% [61]. Należy jednak podkreślić, że w przeciwieństwie do rozwiązań farmakologicznych, LDL-afereza wymaga od chorego przyjazdu do wyznaczonej jednostki klinicznej, w celu dokonania zabiegu. Sam proces trwa od 2 do 4 godzin i wymaga zaangażowania przeszkolonego personelu medycznego [60]. Kosztowność oraz ograniczenia związane z tym rodzajem terapii wskazują na przeznaczenie dla najbardziej opornych na leczenie przypadków [60].

W Polsce, jak i w Europie, najpopularniejszym rozwiązaniem jest terapia statynami w uzupełnieniu o ezetymib. Dodatkowo pacjenci są edukowani w zakresie zmian stylu życia, aby ograniczać inne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [26]. Niezależnie od wprowadzonego postępowania terapeutycznego zachowanie świadomości żywieniowej, ograniczenie palenia tytoniu oraz wprowadzenie regularnej aktywności fizycznej powinno być promowane dla każdego chorego oraz jego rodziny [37]. Uwagę powinny przykuwać osoby z potwierdzeniem genetycznym schorzenia, jednak bez obecnych objawów klinicznych [33].

Przewlekły charakter choroby oraz stałe narażenie na ekspozycję wysokiego stężenia cholesterolu LDL wskazuje na potrzebę ograniczenia wszelkich czynników ryzyka CVD, do których zalicza się: nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów, nadmierne spożywanie alkoholu, siedzący tryb życia, nadwaga i otyłość oraz dieta typu zachodniego. Edukacja pacjentów powinna również wskazywać mechanizm przyczyna-skutek np. podwyższone stężenie LDL-C przyczynia się do rozwoju choroby niedokrwiennej serca, o tyle nadciśnienie tętnicze będzie sprzyjać chorobie naczyń mózgowych, zaś palenie papierosów koreluje z częstszym występowaniem miażdżycy w kończynach dolnych [41].

3.3. Wpływ sposobu żywienia na profil lipidowy

W teoretycznym ujęciu, dieta obniżająca cholesterol frakcji LDL powinna skupiać się na jakości spożywanych tłuszczów, wdrożeniu aktywności fizycznej oraz utrzymaniu prawidłowej masy ciała. Wg zaleceń EAS zalicza się do tego redukcję podaży nasyconych kwasów tłuszczowych (poniżej 10% dostarczanej energii na dzień) oraz izomerów trans wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, a także wprowadzenie jadtłospisu dostarczającego

mniej niż 300mg/dzień cholesterolu pokarmowego [31]. Dodatkowo rekomenduje się stosowanie diety bogatej w błonnik pokarmowy, pochodzącego z produktów zbożowych oraz warzyw i owoców, które stanowią również źródła fitosteroli roślinnych, korzystnych dla zmniejszenia LDL-C. Redukcja masy ciała u osób z nadwagą lub otyłością jest również wskazana dla redukcji poziomów cholesterolu LDL, całkowitego oraz TG, zaś wdrożenie regularnej aktywności fizycznej może przynieść korzyści w zwiększeniu stężenia cholesterolu frakcji HDL. Podobne zalecenia zostały opracowane przez American Heart Association [62].

W praktyce, można wskazać kilka rodzajów diet, które spełniają powyższe założenia i mogą zostać wdrożone przez pacjentów z podwyższonym poziomem cholesterolu. Do tego grona zalicza się dietę śródziemnomorską, diety roślinne, dietę okinawską oraz dietę DASH [63].

3.3.1. Dieta śródziemnomorska

Dieta śródziemnomorska jest tradycyjnym sposobem żywienia występującym w krajach basenu Morza Śródziemnomorskiego (południowe rejony Grecji, Hiszpanii, Włoch i Francji). Zaobserwowano, że w tych regionach występowanie chorób dietozależnych jest niska, zaś długość życia relatywnie wysoka [64]. Do produktów najczęściej spożywanych zalicza się oliwę z oliwek – jest to główny tłuszcz kulinarny wykorzystywany do przygotowania posiłków – owoce, warzywa, rośliny strączkowe, orzechy, nasiona oraz pełnoziarniste produkty zbożowe. W diecie obecne są również ryby i owoce morza oraz produkty pochodzenia mlecznego (jogurty, napoje jogurtowe i sery), drób oraz jaja, zaś wyklucza się spożycie czerwonego i przetworzonego mięsa czy słodkich deserów [65]. Zaobserwowano, że ludność państw położonych w pobliżu Morza Śródziemnego ma mniejsze ryzyko rozwoju CVD i ogólnie lepsze wyniki sercowo-naczyniowe (np. profil lipidowy) niż populacje różnych krajów europejskich, co skłoniło do przeprowadzenia kolejnych badań potwierdzających skuteczność tego sposobu żywienia [66].

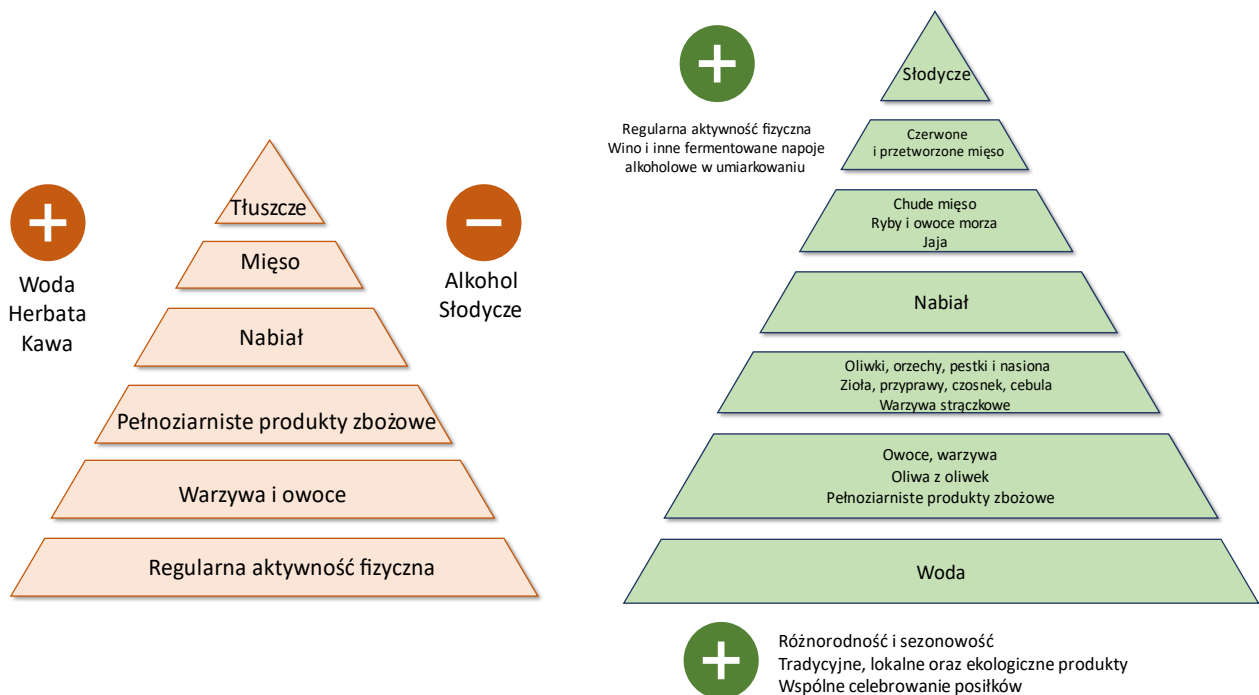
Jedno z większych, długoterminowych badań PREDIMED (*Prevención con Dieta Mediterránea*), które zostało przeprowadzone wśród 7447 osób w wieku wskazującym na możliwość wystąpienia chorób układu krążenia tj. 55-80 lat [67]. Protokół badania obejmował zastosowanie trzech modeli żywieniowych: dieta typu śródziemnomorskiego + 1 litr oliwy z oliwek/tydzień; dieta typu śródziemnomorskiego + 30 g mieszanych orzechów

dziennie (włoskie, laskowe, migdały) lub zbilansowana, zdrowa dieta. Wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka CVD, którzy spożywali do 10 gramów oliwy z oliwek dziennie lub 30 gram mieszanych orzechów, zaobserwowano korelację z 30% spadkiem względnego ryzyka chorób układu krążenia. W tym samym badaniu zauważono związek pomiędzy jakością spożywanych tłuszczów a ryzykiem CVD [68]. Substytucja SFA i TFA przez wprowadzenie do diety MUFA może być korzystne w przeciwdziałaniu rozwojowi chorób układu krążenia – zaobserwowano, że osoby, które spożywały więcej tych pierwszych miały odpowiednio 81 i 67% szans na rozwój chorób układu krążenia. Co więcej, PREDIMED obala również teorię o konieczności stosowania diet niskotłuszczowych w prewencji CVD, jednak istotna jest jakość spożywanych produktów – w diecie typu śródziemnomorskiego pojawia się wiele produktów o wysokiej zawartości tłuszczu i przekroczenie rekomendowanego przedziału 20-30% dostarczanej energii nie jest niemożliwe do osiągnięcia [69].

Wpływ diety śródziemnomorskiej jest również zauważalny wśród osób z zaburzeniami metabolicznymi np. nieprawidłowej gospodarki węglowodanowej, lipidowej czy przewlekłym stanem zapalnym [69]. Co więcej, zaobserwowano również zależność pomiędzy stosowaniem tego sposobu żywienia a zmniejszeniem ryzyka udarów i raka piersi [70, 71]. Prawdopodobnie jest to powiązane z następującymi mechanizmami - hipolipemizujący efekt PUFA, protekcja przed stresem oksydacyjnym, stanem zapalnym i agregacją płytek krwi oraz syntezę metabolitów wpływających na zdrowie metaboliczne za pośrednictwem mikroflory jelitowej [72].

Ograniczone spożycie mięsa, mleka i masła jest powiązane ze znaczną redukcją dostarczenia nasyconych kwasów tłuszczowych, pomimo wysokiego spożycia tłuszczu ogółem (nawet do 35% energii). Dodatkowo, MD obfituje w orzechy różnego rodzaju (migdały, włoskie, laskowe), które stanowią bardzo dobre źródło PUFA, które mogą wpływać na obniżenie stężenia LDL-C [73, 74]. Warzywa i owoce, które stanowią podstawę MD, dostarczają przeciwutleniających witamin (np. β -karoten, witamina C i E), kwas foliowy oraz związki flawonoidowe, które będą miały wpływ na zatrzymanie rozwoju blaszki miażdżycowej i zmniejszenie przewlekłego stanu zapalnego [72]. Przeciwnowotworowy aspekt diety śródziemnomorskiej może być spowodowany dostępnością związków aktywnych takich jak likopen z pomidorów, kapsaicyna z papryki czerwonej, związki siarkowe z cebuli i czosnku czy fitoestrogeny z fasoli [75].

Warto również podkreślić fakt, że dieta typu śródziemnomorskiego może być łatwo implementowana poza rejonem Morza Śródziemnomorskiego, jednak należy rozważyć takie aspekty jak: różnice kulturowe, koszty związane z dostępem do świeżych warzyw, owoców i ryb, brak umiejętności kulinarnych oraz czasu na przygotowanie posiłków [76, 77]. Implementacja diety śródziemnomorskiej w Ameryce Południowej lub Azji może być mniej skuteczna ze względu na różnice, jednak wydaje się, że kraje Europejskie mogą skorzystać z tego sposobu żywienia bez rewolucyjnych zmian w swoich nawykach dietetycznych. Porównując zalecenia żywieniowe Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny oraz piramidę żywieniową stosowaną w diecie śródziemnomorskiej, zauważalne są podstawowe podobieństwa związane z rekomendacją codziennego spożycia warzyw i owoców, pełnoziarnistych produktów zbożowych oraz nabiału [Rycina 1]. Proponowane zalecenia MD dodatkowo wskazują na inne istotne aspekty zdrowego sposobu żywienia np. różnorodność i sezonowość spożywanych produktów oraz wspólne celebrowanie posiłków, co jest istotne dla tradycyjnej diety śródziemnomorskiej [78, 79].



Rycina 1. Rekomendacje żywieniowe wg. Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny oraz Serra Majem et al. opracowane w formie piramidy spożycia (opracowanie własne)

4. Cel pracy

Celem niniejszej pracy była szczegółowa ocena nawyków żywieniowych pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną oraz analiza zmian profilu lipidowego oraz glukozy przed i po włączeniu 6 miesięcznej interwencji dietetycznej opartej na zasadach diety typu śródziemnomorskiego w porównaniu do grupy zdrowych uczestników.

Postawiono następujące cele dodatkowe:

- Przygotowanie protokołu dietetycznego opartego na założeniach diety śródziemnomorskiej oraz rekomendacjach EAS, National Lipid Panel, a także Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny;
- Ocena wiedzy żywieniowej przed rozpoczęciem interwencji żywieniowej wśród obu grup przy użyciu kwestionariuszy żywieniowych (FFQ-6 i KOMPAN).

Postawiono również poniższe hipotezy badawcze:

- Pacjenci FH mają lepsze nawyki żywieniowe oraz wyższą świadomość żywieniową niż osoby zdrowe;
- Dieta typu śródziemnomorskiego z kontrolowaną podażą kwasów tłuszczowych omega-3 redukuje stężenie cholesterolu frakcji LDL u osób z hipercholesterolemią rodzinną.

5. Materiały i metodyka

5.1. Opis projektu

Przedstawiony projekt badawczy był realizowany w kilku etapach: rekrutacja pacjentów, interwencja żywieniowa, analiza laboratoryjna próbek krwi oraz danych kwestionariuszowych. Wstępnie założono rekrutację 50 pacjentów obu płci do badania, którzy będą pozyskiwani przyrostowo to znaczy, zgodnie z harmonogramem wizyt u lekarza prowadzącego.

5.1.1. Rekrutacja pacjentów

Pozyskiwanie pacjentów odbywało się w Krajowym Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej w Gdańsku, które jest jedynym ośrodkiem diagnostycznym i leczniczym dla pacjentów z FH w Polsce. Pierwsze osoby zostały zrekrutowane w maju 2017 roku, zaś otwarty nabór do projektu trwał do stycznia 2020 roku.

Kryteria włączenia obejmowały: kliniczna diagnoza FH lub potwierdzenie genetyczne choroby; zainteresowanie długotrwałym projektem; wyrażenie motywacji do comiesięcznych spotkań z dietetykiem. Nie zostały włączone osoby, które miały jakiegokolwiek schorzenia dodatkowe, których obecność wymaga specjalnego sposobu żywienia (np. celiakia, alergie pokarmowe, przewlekła choroba nerek czy cukrzyca); ciąża lub planowanie dziecka w najbliższym czasie; stosowanie tranu lub innych suplementów z PUFA omega-3. Do projektu nie zostały włączone również osoby, które stosują ścisłą dietę roślinną, nie jedzą ryb oraz orzechów i nasion. Pacjenci, którzy spełnili podstawowe kryteria byli wstępnie informowani o badaniu oraz zapraszani na spotkanie z dietetykiem.

Przed pierwszą wizytą każdy z uczestników dostał szczegółowe informacje dotyczące przygotowania do wizyty: arkusze dzienników dietetycznych z instrukcją; kwestionariusze żywieniowe; standardową listę produktów zawierającą żywność, która była wykorzystywana w jadłospisach; instrukcję jak wygląda pomiar masy i składu ciała przy wykorzystaniu bioimpedancji oraz informację o konieczności pojawienia się na czczo na wizycie. Przekazanie tych informacji było kolejnym etapem weryfikacji faktycznego zainteresowania udziału

w projekcie i eliminowało osoby, które chciały jedynie skorzystać na wsparciu żywieniowym bez zachowania odpowiedniego protokołu badania.

W końcowych etapach trwania projektu podjęto decyzję o konieczności doboru grupy kontrolnej. Zastosowano te same kryteria włączenia i wyłączenia, za wyjątkiem potwierdzenia diagnozy FH. Rekrutację grupy kontrolnej rozpoczęto dopiero po zakończeniu interwencji przez pacjentki z grupy badanej.

5.1.2. Interwencja żywieniowa

Harmonogram interwencji żywieniowej składał się z następujących etapów: pierwsza wizyta z dietetykiem, podczas której dokonywano pomiarów antropometrycznych, pobierano krew do dalszych oznaczeń oraz zbierano wypełnione kwestionariusze żywieniowe. Następnie wdrożono interwencję żywieniową, która trwała sześć miesięcy. Po zakończeniu powtórzono protokół pierwszej wizyty.

5.1.2.1. Pierwsza wizyta dietetyczna

Pierwsza wizyta z dietetykiem była ustalana z każdym z uczestników osobno. Spotkanie rozpoczynało się streszczeniem harmonogramu badania, łącznie z informacjami, które zostały udostępnione przed pierwszą wizytą. Następnie pacjentom przedstawiono formularz świadomej zgody oraz informację o wykonywanych badaniach. Po wyrażeniu pisemnej zgody, wykwalifikowana pielęgniarka pobierała dwie próbki krwi. Na czas wizyty, krew była przechowywana w lodówce, do późniejszego przygotowania do zamrożenia.

a) Pomiary antropometryczne

Każdy z uczestników miał wykonywane następujące pomiary antropometryczne:

- wzrostu, za pomocą wzrostomierza,
- masa ciała, przy użyciu wagi elektronicznej,
- skład ciała za pomocą wieloczęstotliwościowego analizatora impedancji bioelektrycznej Bodystat 4000. Analiza składu ciała dotyczyła takich składowych jak zawartość wody w organizmie, masy wolnej tkanki tłuszczowej oraz beztłuszczowej masy ciała. Wszystkie parametry były wyrażone w kg i % całkowitej masy ciała. Wzrost i masę ciała wykorzystano

do obliczenia wskaźnika BMI. Uczestnicy byli poproszeni o założenie lekkich ubrań podczas każdej wizyty, tak aby zachować podobieństwo pomiędzy pomiarami.

W trakcie projektu wyznaczono dwa punkty pomiaru to jest przed i po interwencji żywieniowej, jednak podczas wizyt kontrolnych dokonywano analizy składu ciała w celu utrzymania zainteresowania uczestników badaniem.

b) Kwestionariusze dietetyczne

W badaniu wykorzystano dwa kwestionariusze żywieniowe: KomPAN (kwestionariusz do badania poglądów i zwyczajów żywieniowych) oraz kwestionariusz częstości spożycia (FFQ-6) [80, 81]. Pierwszy został wykorzystany do oceny poziomu wiedzy żywieniowej na podstawie 25 pytań, zaś drugi do oceny częstości spożycia poszczególnych grup produktów w ciągu ostatnich 12 (przed interwencją żywieniową) i 6 miesięcy (po interwencji). Formularze zostały wysłane przed wizytą u dietetyka, tak aby każdy z uczestników miał czas i warunki do spokojnego naniesienia odpowiedzi. Po otrzymaniu wypełnionych kwestionariuszy, dietetyk weryfikował kompletność odpowiedzi oraz dopytywał w przypadku niejasnych wyborów. FFQ-6 był wypełniany na początku i końcu interwencji żywieniowej, zaś KomPAN jedynie przed rozpoczęciem protokołu żywieniowego.

c) Pogłębiony wywiad żywieniowy

Uczestnicy badania zostali poinformowani o konieczności prowadzenia dzienniczka żywieniowego przez minimum 3 dni z zachowaniem schematu przynajmniej dwóch dni roboczych i jednego dnia weekendowego. W przesłanej instrukcji zawarto informacje dotyczące stosowania miar domowych w spisie (np. kromka pieczywa, łyżka jogurtu, pół szklanki kefiru). Jeżeli pacjenci wybierali produkty wybranych marek, byli proszeni o podanie pełnej nazwy produktu i producenta, zaś w przypadku stołowania się w restauracjach należało określić wielkość porcji zgodnie ze stosowanymi w domu miarami domowymi. Weryfikacja dzienniczka odbywała się przy użyciu Albumu fotografii produktów i potraw, w celu określenia standardowych porcji spożywanych posiłków [82]. Zebrane dane zostały wprowadzone do kalkulatora dietetycznego Aliant (Anmarsoft, Gdańsk) w celu analizy zawartości poszczególnych makro- i mikroskładników jadłospisów.

Podczas wizyty została również zebrana historia choroby oraz przeprowadzono rozmowę dot. nawyków żywieniowych i historii odżywiania. Zebrano również oczekiwania związane ze współpracą z dietetykiem i określono czas rozpoczęcia interwencji żywieniowej.

d) Analiza laboratoryjna próbek krwi

Krew pobrano od uczestników dwukrotnie, przed rozpoczęciem i po zakończeniu interwencji żywieniowej, w celu oznaczenia stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL, triacylogliceroli oraz glukozy na czczo. Po pobraniu, próbki zostały rozdzielone na poszczególne elementy: osocze, kożuszek leukocytarneo-płytkowy oraz erytrocyty. Opisanie próby były przechowywane w zamrażarce w temperaturze -20°C do czasu wykonania wcześniej wymienionych analiz laboratoryjnych. Oznaczenia były wykonane metodą enzymatyczną zgodnie z procedurą producenta (Alpha Diagnostics, Warszawa).

5.1.2.2. Protokół żywieniowy

Głównym założeniem protokołu żywieniowego było wprowadzenie jadłospisów opartych na diecie typu śródziemnomorskiego. Opracowane plany dietetyczne zostały oceniane zgodnie z proponowaną skalą PREDIMED, w celu utrzymania modelu żywieniowego jak najbardziej zbliżonego do MD, zawierającego jednak modyfikacje umożliwiające stosowanie diety w warunkach polskich [83]. Tabela 1 przedstawia listę pytań oceniających przestrzeganie MD i ocenę proponowanego protokołu żywieniowego. Wynik powyżej 10 punktów świadczy o wysokim pokryciu założeń diety śródziemnomorskiej. Jedyne kryterium, które nie zostało spełnione to rekomendacje spożywania wina – w Polsce promocja alkoholu jest zabroniona, stąd proponowanie wybierania wina jako napoju do obiadu czy kolacji wydawało się nieetyczne. Kolejna kwestia sporna, która mogłaby wpłynąć na uzyskaną punktację to zamiana oliwy z oliwek na olej rzepakowy, który jest lepszej jakości i bardziej dostępny z perspektywy ekonomicznej.

Tabela 1. Porównanie założeń interwencji żywieniowej do kwestionariusza PREDIMED

Pytanie	Kryteria punktowe przyznające 1 punkt	Ocena protokołu żywieniowego
1 Czy oliwa z oliwek jest stosowana jako główny tłuszcz kulinarny?	Tak	Tak

2	Ile łyżek oliwy z oliwek jest spożywane w ciągu dnia (włączając smażenie, spożywanie na surowo w sałatkach czy dressingach)?	≥4 łyżki	Tak
3	Ile porcji warzyw jest spożywane w ciągu dnia (porcja: 200g)?	≥2 (z czego jedna porcja zawiera surowe warzywa)	Średnio 4 porcje warzyw dziennie
4	Ile porcji owoców jest spożywane w ciągu dnia (z uwzględnieniem soków owocowych)?	≥3	Średnio 3 porcje owoców dziennie
5	Ile porcji czerwonego mięsa i produktów mięsnych jest spożywane w ciągu dnia (porcja 100-150g)?	<1	Wykluczone z jadłospisu
6	Ile porcji masła, margaryny czy śmietany jest spożywane w ciągu dnia (porcja: 12g)	<1	Średnio mniej niż 1 porcja dziennie
7	Ile porcji słodkich lub gazowanych napojów jest wypijane w ciągu dnia?	<1	Wykluczone z jadłospisu
8	Ile kieliszków wina jest wypijane w ciągu tygodnia?	>7 kieliszków	Wykluczone z jadłospisu
9	Ile porcji warzyw strączkowych jest spożywane w ciągu tygodnia (porcja 150g)?	≥3	Średnio trzy porcje warzyw strączkowych w tygodniu
10	Ile porcji ryb i owoców morza jest spożywane w ciągu tygodnia (porcja ryby: 100-150g; porcja owoców morza 200g)?	≥3	Średnio 4 porcje ryb w tygodniu
11	Ile razy w tygodniu są spożywane słodczyce lub gotowe przetwory cukiernicze?	<3	Wykluczone z jadłospisu
12	Ile porcji orzechów jest spożywane w ciągu tygodnia (porcja 30g)?	≥3	Średnio 4 porcje orzechów w tygodniu
13	Czy preferowane jest spożywanie mięsa kurczaka, indyka czy królika zamiast czerwonego mięsa?	Tak	Tak
14	Jak często w tygodniu spożywane są potrawy (np. warzywa, makaron, ryż lub inne)	≥2	Średnio 2 razy w tygodniu

	przygotowane z wykorzystaniem soffrito (sos przygotowany na bazie pomidorów, cebuli, pora lub czosnku duszony na oliwie z oliwek)?		
Razem		14 punktów	13 punktów

Dodatkowo założono następujące cele jadłospisów:

- Podaż głównych makroskładników na poziomie: węglowodany 45-55% dostarczanej energii, tłuszcze 20-30% i białko 15-20%;
- Dostosowanie jadłospisów do zaleceń EAS oraz NLA Expert Panel – ograniczenie podaży energii pochodzącej z nasyconych kwasów tłuszczowych (mniej niż 7%) oraz cholesterolu pokarmowego (poniżej 200 mg na dzień);
- Kontrolowana podaż PUFA omega-3 na poziomie średnim 1000 mg na dzień (łącznie EPA i DHA), energia dostarczona z MUFA i PUFA łącznie na poziomie 13-23% (odpowiednio 10-15% i 8-10%);
- Ograniczenie podaży mięsa do minimum poprzez wprowadzenie roślinnych posiłków;
- Zamiana pełnotłustego nabiału na produkty o ograniczonej zawartości tłuszczu;
- Ograniczenie podaży jajek do minimum.

Przygotowano 12 tygodni jadłospisu, który był stosowany rotacyjnie – każdy z uczestników otrzymywał dwa tygodnie diety do ponownego powtórzenia w miesiącu. Plany żywieniowe były normokaloryczne, dostosowane do sezonowości warzyw i owoców oraz z wykorzystaniem powszechnie dostępnych produktów spożywczych. Diety były dostosowywane do preferencji żywieniowych uczestników, jednak w przypadku konieczności modyfikacji jadłospisu mogących wpłynąć na niezrealizowanie postawionych celów, współpraca z uczestnikiem nie była dalej realizowana.

Rozpoczęcie interwencji dietetycznej oraz harmonogram kolejnych spotkań były ustalane z każdym z uczestników projektu osobno. Tabele 2 i 3 przedstawiają szczegółową realizację założeń przez wszystkie tygodnie diety oraz porównanie spełnienia celów żywieniowych.

Tabela 2. Porównanie 12 tygodni jadłospisu do założeń teoretycznych interwencji żywieniowej

Tydzień	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Energia [kcal]	1537,26	1451,27	1585,98	1537,05	1495,33	1557,89	1604,16	1490,86	1565,05	1573,47	1469,14	1502,97
Węglowodany ogółem [g]	224,29	214,50	233,67	232,74	205,49	212,48	229,03	221,79	215,22	225,22	206,47	218,52
Białko ogółem [g]	75,84	76,65	78,26	75,61	80,84	75,42	67,80	71,23	83,31	73,94	72,71	78,72
Tłuszcze ogółem [g]	48,94	44,19	50,57	45,83	50,35	56,98	59,25	47,80	52,30	56,26	49,25	46,12
Węglowodany [%]	51,58	51,91	51,77	53,34	48,25	47,76	49,98	52,06	48,65	48,97	50,03	51,37
Białko [%]	19,73	21,02	19,69	19,84	21,42	19,53	17,14	19,04	21,15	18,77	19,82	20,76
Tłuszcze [%]	28,69	27,07	28,54	26,82	30,34	32,71	32,88	28,90	30,20	32,26	30,14	27,87
Cholesterol [mg]	135,54	79,91	150,96	96,94	156,75	109,37	94,30	109,87	144,73	132,86	101,99	118,07
Błonnik [g]	30,77	32,72	32,75	34,36	27,91	29,79	31,76	29,40	34,39	35,05	25,37	29,23
SFA [g]	10,71	8,54	11,56	10,55	11,19	17,49	16,23	12,49	11,00	15,41	9,92	10,49
MUFA [g]	18,63	16,08	18,35	17,50	19,84	18,65	21,04	18,40	21,45	19,17	21,40	19,22
PUFA [g]	14,62	14,53	15,11	13,90	12,68	14,22	14,28	13,26	15,45	12,02	14,19	10,77
SFA [%]	6,27	5,29	6,56	6,18	6,74	10,11	9,10	7,54	6,33	8,81	6,07	6,28
MUFA [%]	10,91	9,97	10,41	10,25	11,94	10,78	11,80	11,11	12,34	10,97	13,11	11,51
PUFA [%]	8,56	9,01	8,58	8,14	7,63	8,21	8,01	8,00	8,89	6,87	8,70	6,45
EPA [g]	0,33	0,37	0,63	0,35	0,77	0,65	0,54	0,47	0,41	0,35	0,43	0,31
DHA [g]	0,91	0,88	1,13	0,65	1,43	1,40	0,83	0,59	0,69	0,67	0,99	0,63
EPA+DHA [g]	1,24	1,25	1,76	1,00	2,20	2,05	1,37	1,06	1,10	1,02	1,42	0,94

Tabela 3. Porównanie średnich wartości składników odżywczych z 12 tygodni jadłospisu z założeniami projektowymi

	Średnia podaż z 12 tygodni diety	Założenia projektowe
Energia	1530,87	1500-1600
Węglowodany ogółem	219,95	169-220
Białko ogółem	75,86	56-80
Tłuszcze ogółem	50,65	33-53
Węglowodany %	50,47	45-55

Białko %	19,83	15-20
Tłuszcze %	29,70	20-30
Cholesterol	119,28	<200
Błonnik	31,12	>25
SFA ogółem	12,13	11,67-12,44
MUFA ogółem	19,15	16,67-26,67
PUFA ogółem	13,75	13,33-17,77
% dostarczonej energii SFA	7,11	<7
% dostarczonej energii MUFA	11,26	10,00-15,00
% dostarczonej energii PUFA	8,09	8,00-10,00
EPA+DHA	1,37	>1,00

5.1.2.3. Wizyty kontrolne

Dla każdego uczestnika projektu przewidziano 8 spotkań z dietetykiem – po jednej wizycie rozpoczynającej i kończącej badanie oraz 6 co miesięcznych wizyt kontrolnych, podczas których dokonywano pomiarów antropometrycznych oraz zbierano wywiad 24 godzinny. Ze względu na różne miejsca zamieszkania i grafiki pracy uczestników, nie było konieczności odbycia wszystkich wizyt kontrolnych. W takiej sytuacji z pacjentami został utrzymany kontakt telefoniczny i mailowy, jednak nie zbierano wywiadu 24 godzinnego ze względu na brak możliwości pełnej weryfikacji danych.

Wywiad 24 godzinny był pozyskiwany w celu oszacowania przestrzegania diety przez uczestników badania. Pacjenci byli odpytywani w sposób otwarty co spożywali podczas dnia poprzedzającego wizytę. Unikano sugerowania odpowiedzi, tak aby określić liczbę spożytych posiłków oraz wielkości porcji zgodnie ze stanem faktycznym. Do zebrania jakościowych danych wykorzystano Album fotografii produktów i potraw oraz stronę ilewazy.pl, która zawiera ciągle aktualizowaną bazę produktów [82, 84].

Podczas wizyt kontrolnych pacjenci byli również edukowani na temat diety śródziemnomorskiej oraz modyfikacji żywieniowych, mogących wpływać na zmiany wyników profilu lipidowego we krwi.

5.1.2.4. Zakończenie projektu

Ostatnia wizyta przebiegała zgodnie z protokołem pierwszego spotkania – ponownie została pobrana krew, pomiary antropometryczne oraz kwestionariusze żywieniowe. Nie zbierano ponownie kwestionariusza KOMPan w związku z podobieństwem odpowiedzi do FFQ-6.

5.2. Analiza statystyczna

Do oceny, czy zmienne pochodzą z populacji o rozkładzie normalnym, zastosowano test W Shapiro-Wilka, potwierdzający hipotezę normalności rozkładu. Istotne różnice między badanymi grupami oceniono za pomocą testu t-Studenta. $P < 0,05$ przyjęto jako próg istotności statystycznej. Dane przedstawiono jako średnią i odchylenie standardowe (SD). Analizę korelacji do obliczenia danych przeprowadzono testem Spearmana. Program Statistica 13.3 (Statsoft, Kraków, Polska).

Statystyki opisowe wykorzystano do określenia wyników analizy składu ciała i danych żywieniowych każdej grupy. Dla porównania obu grup wykorzystano test t dla zmiennych niezależnych. Do analizy odpowiedzi FFQ-6 i KOMPAN użyto tablice kontyngencji i dokładnego testu Fishera. Analizy statystyczne wykonano za pomocą pakietu stat R Studio.

6. Wyniki

6.1. Charakterystyka pacjentek

Do projektu włączono 50 pacjentów z pozytywną diagnozą FH, z czego 26 osób ukończyło pierwszą wizytę, zaś jedynie 11 kobiet ukończyło 6 miesięczną interwencję żywieniową (wiek 25-71, średnia 45.6 ± 13.9 ; średnie BMI $24.37 \pm 3.86 \text{ kg/m}^2$). Początkowo rekrutowano pacjentów obu płci, jednak mężczyźni rezygnowali ze współpracy na wczesnym etapie (pierwsza wizyta nie została w pełni ukończona, problem z pozyskaniem kwestionariuszy, wprowadzanie zmian w jadłospisie bez konsultacji z dietetykiem). Pozostałe osoby, które zrezygnowały z badania w trakcie podawały takie powody jak: brak zainteresowania kontynuacją współpracy dietetycznej; wprowadzenie nowej farmakoterapii; ciąża. Dodatkowo część pacjentek nie podejmowała kontaktu po otrzymaniu pierwszego

miesiąca jadłospisu. Następnie zrekrutowano 15 zdrowych kobiet do grupy kontrolnej, z czego 9 ukończyło projekt (średnia wieku 42.3 ± 8.2 ; średnie BMI $27.78 \pm 3.93 \text{ kg/m}^2$). Z grupy badanej wszystkie pacjentki przyjmowały statyny, zaś w grupie kontrolnej nie zarejestrowano przyjmowania leków obniżających poziom cholesterolu.

W celu poszerzenia analizy zebrane dane zostały porównane pomiędzy oraz w grupach przed i po interwencją dietetyczną. Opracowane dane pochodzą od pacjentek, które w pełni ukończyły cały projekt.

6.2. Pomiary antropometryczne

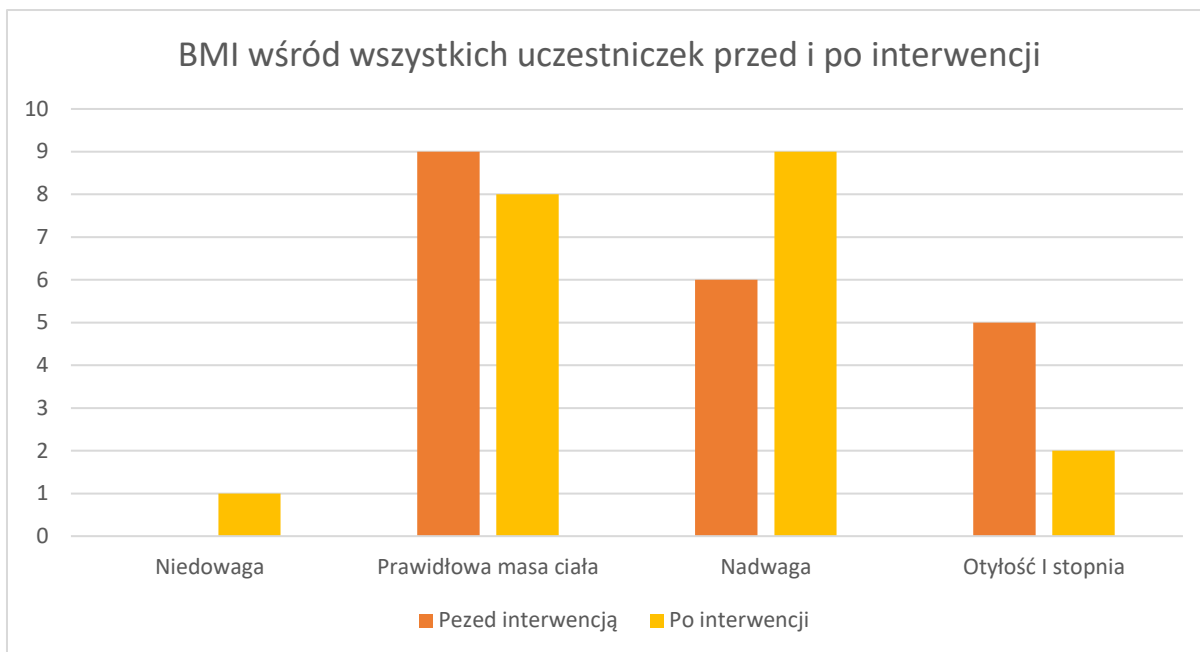
Na początku projektu pacjentki z grupy FH średnio ważyły mniej niż kobiety z grupy kontrolnej ($p=0.014$). Mniejsza masa ciała wiązała się również z mniejszą zawartością tkanki tłuszczowej w tej grupie ($p=0.011$) oraz mniejszym BMI ($p=0.040$). Przed rozpoczęciem interwencji żywieniowej grupa FH reprezentowała zgodne z normami wyniki pomiarów antropometrycznych, jednak zawartość tkanki tłuszczowej wyrażona w % przekraczała oczekiwane 20-30% (norma dla kobiet). Wśród osób z grupy kontrolnej zaobserwowano przesunięcie tych wyników w kierunku nadwagi (BMI powyżej 25,00).

Po 6 miesiącach pierwotne obserwacje zostały potwierdzone – grupa FH nadal reprezentowała niższą masę ciała oraz BMI niż grupa kontrolna. W obu grupach pacjentki zredukowały swoją masę ciała i obniżyły BMI w stosunku do pierwotnych wyników. Tabela 4 przedstawia podsumowanie danych z pomiarów antropometrycznych w obu grupach. Wykresy 1, 2 i 3 przedstawiają kolejno zmiany w BMI wśród wszystkich uczestniczek przed i po interwencją oraz w grupach FH i HV.

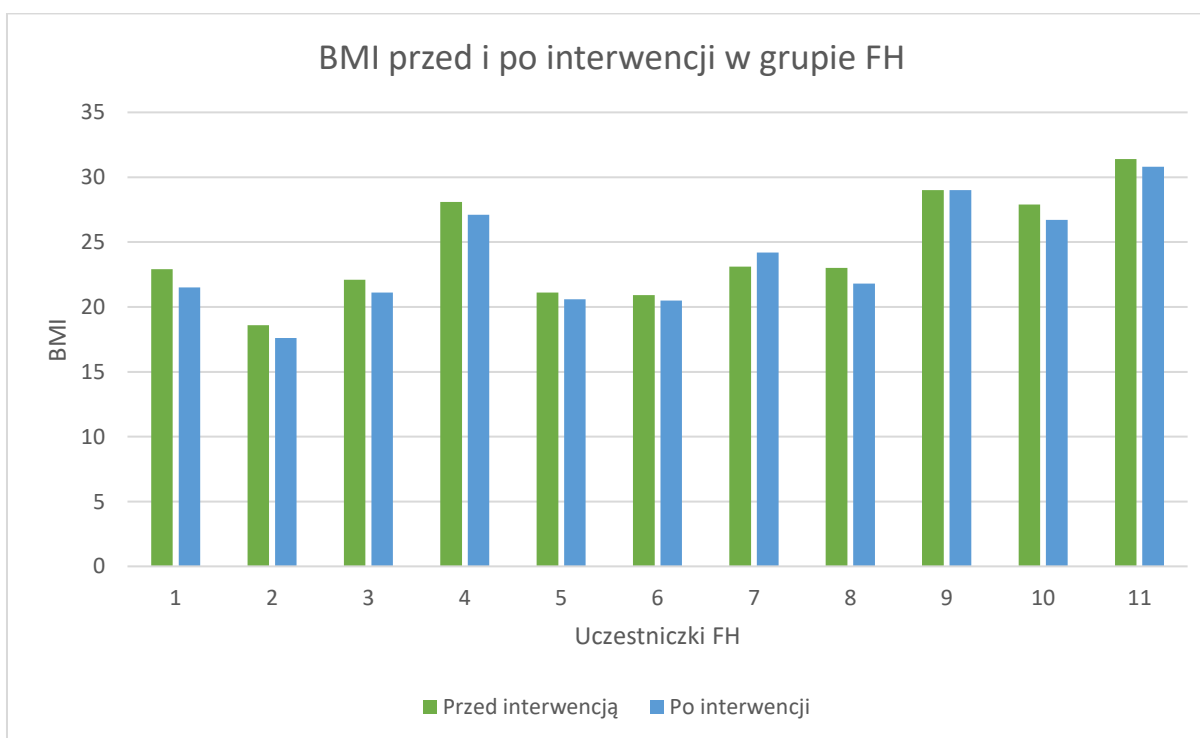
Tabela 4. Porównanie wieku oraz pomiarów antropometrycznych pomiędzy i w grupach przed i po interwencji żywieniowej

		Grupa kontrolna (HV) (n=9)	Grupa FH (n=11)	P (HV vs FH)
Wiek		42,3±8,2	45,6±13,9	0,279
Masa ciała [kg]	Przed	78,24±11,76	66,91±8,56	0,014*
	Po	74,94±9,81	64,20±8,52	0,011*
P (Przed vs po)		0,015*	0,004*	-
	Przed	31,11±7,10	22,53±7,37	0,011*

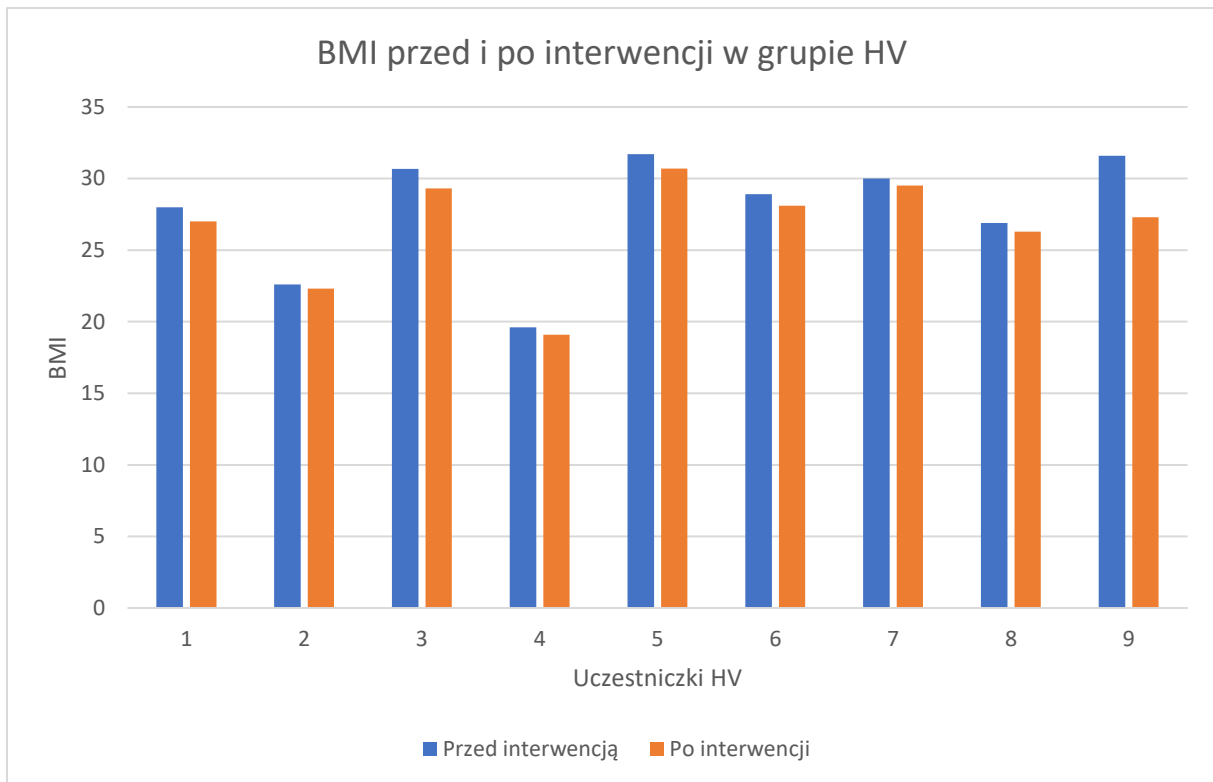
Masa tkanki tłuszczowej [kg]	Po	29,45±6,39	22,11±7,43	0,019*
P (Przed vs po)		0,053	0,257	-
Masa tkanki tłuszczowej [%]	Przed	39,34±5,23	33,87±7,93	0,054
	Po	38,92±5,38	33,72±8,24	0,069
P (Przed vs po)		0,237	0,439	-
Beztłuszczowa masa ciała [kg]	Przed	47,10±6,15	44,38±4,90	0,155
	Po	45,50±5,23	42,11±5,62	0,115
P (Przed vs po)		<0,001*	<0,001*	-
Beztłuszczowa masa ciała [%]	Przed	60,66±5,23	66,94±7,78	0,032*
	Po	61,07±5,38	63,81±10,56	0,255
P (Przed vs po)		0,237	0,105	-
Zawartość wody w organizmie[kg]	Przed	33,54±4,10	32,85±2,80	0,339
	Po	32,27±3,27	31,48±2,69	0,217
P (Przed vs po)		0,008*	0,001*	-
Zawartość wody w organizmie [%]	Przed	43,20±3,38	49,44±3,67	<0,001*
	Po	43,33±3,36	48,57±4,33	0,002*
P (Przed vs po)		0,364	0,328	-
BMI	Przed	27,78±3,93	24,37±3,86	0,040*
	Po	26,62±3,49	23,71±4,01	0,006*
P (Przed vs po)		0,011*	0,006*	-



Wykres 1. BMI wśród wszystkich uczestniczek przed i po interwencji



Wykres 2. BMI przed i po interwencji w grupie FH



Wykres 3. BMI przed i po interwencji w grupie HV

6.3. Profil lipidowy oraz glukoza

W obu grupach, przed rozpoczęciem projektu, zaobserwowano podwyższone stężenie całkowitego cholesterolu, frakcji LDL oraz triacylogliceroli. Co więcej, różnice pomiędzy pacjentkami FH a zdrowymi kobietami nie miały istotności statystycznej. Po interwencji żywieniowej, pacjentki FH prezentowały niższe stężenie cholesterolu LDL w porównaniu do grupy kontrolnej oraz do stanu przed projektem (bez istotności statystycznej) oraz niższe stężenie TC ($p=0,010$). W grupie zdrowych kobiet również uzyskano redukcję stężenia cholesterolu LDL, a także całkowitego. Tabela 5 przedstawia wyniki pomiarów profilu lipidowego oraz glukozy.

Tabela 5. Porównanie stężenia glukozy oraz parametrów profilu lipidowego pomiędzy i w grupach przed i po interwencji żywieniowej

		HV (n=9)	FH (n=11)	P (HV vs FH)
Glukoza [mg/dl]	Przed	89,06±16,40	85,13±6,94	0,503
	Po	86,18±8,60	91,02±10,90	0,339
P (Przed vs po)		0,341	0,083	-
TC [mg/dl]	Przed	214,13±58,75	209,49±39,60	0,844
	Po	182,73±16,72	169,02±28,90	0,278
P (Przed vs po)		0,095	0,010*	-
LDL-C [mg/dl]	Przed	155,50±39,29	198,46±63,65	0,128
	Po	188,04±43,73	165,02±56,88	0,378
P (Przed vs po)		0,083	0,115	-
HDL-C [mg/dl]	Przed	44,06±15,40	28,70±8,36	0,015*
	Po	22,22±13,43	31,91±8,90	0,083
P (Przed vs po)		0,004*	0,208	
TAG [mg/dl]	Przed	167,72±11,87	170,63±36,22	0,839
	Po	161,40±18,04	165,28±27,32	0,737
P (Przed vs po)		0,220	0,361	-

6.4. Dzienniczki żywieniowe i wywiady 24h

W celu poszerzenia analizy dzienniczków żywieniowych zastosowano dodatkowe porównanie do wartości odżywczej w jadłospisie interwencyjnym. Jadłospisy oceniono pod kątem zawartości następujących makro- i mikroskładników: węglowodany ogółem (wyrażone w gramach i % dostarczanej energii), białko, tłuszcze – w tym zawartość SFA, MUFA i PUFA, błonnik pokarmowy, cholesterol pokarmowy oraz kwasy omega-3 (EPA i DHA). Przeanalizowano również energetyczność dostarczonych dzienniczków.

Tabele 6, 7, 8 przedstawiają podsumowanie analizy dzienniczków żywieniowych i wywiadów 24-godzinnych.

6.4.1. Porównanie pomiędzy grupami

Największe różnice zaobserwowano w spożyciu tłuszczu oraz węglowodanów ogółem, a także SFA i MUFA. Grupa FH spożywała średnio więcej węglowodanów (ok. 52% dostarczonej energii), zaś zdrowe kobiety spożywały więcej tłuszczu (ok. 38% dostarczonej energii), co wpływało również na wyższą konsumpcję nasyconych i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych. W trakcie interwencji jedyne statystycznie istotne różnice zaobserwowano w spożyciu białka – pacjentki z grupy badanej spożywały go więcej niż osoby zdrowe (odpowiednio 77.44 ± 18.04 i 63.88 ± 13.50 ; $p=0.047$).

Tabela 6. Podsumowanie dzienników żywieniowych (przed interwencją) oraz wywiadów 24-h (po interwencji) pomiędzy grupami

	Przed interwencją			Po interwencji		
	FH (n=11)	HV (n=9)	P(HV vs FH)	FH (n=11)	HV (n=9)	P (HV vs FH)
Białko [%]	17,63±2,61	16,08±2,00	0,091	19,20±5,63	17,72±2,76	0,251
Białko [g]	69,16±10,36	76,90±22,68	0,175	77,44±18,04	63,88±13,50	0,047*
Tłuszcze [%]	31,86±6,13	38,12±4,53	0,012*	28,78±4,92	30,41±5,96	0,266
Tłuszcze [g]	55,62±12,36	84,15±33,91	0,012*	55,31±22,26	51,60±18,52	0,355
Węglowodany [%]	51,85±7,57	42,37±4,98	0,003*	53,58±4,94	51,75±7,13	0,265
Węglowodany [g]	204,03±36,40	214,70±51,48	0,307	226,97±71,39	197,44±29,06	0,142
Energia [kcal]	1572,98±126,70	1960,89±614,50	0,034*	1696,53±534,32	1468,64±290,37	0,145
Błonnik [g]	20,79±4,49	20,19±4,66	0,393	25,18±4,07	24,75±4,47	0,416
SFA [g]	18,65±5,40	32,67±15,08	0,007*	15,28±6,59	15,79±6,12	0,428
SFA[%]	10,68±2,70	14,42±3,12	0,007*	8,17±2,66	9,38±2,17	0,155
MUFA[g]	19,82±3,79	29,85±13,56	0,020*	18,03±5,90	13,94±9,84	0,145
MUFA[%]	11,34±1,76	13,45±2,63	0,028*	9,73±2,59	8,35±5,00	0,231
PUFA [g]	10,75±3,97	11,51±3,71	0,341	11,17±2,92	10,20±4,19	0,286
PUFA[%]	6,20±2,51	5,73±2,34	0,342	6,26±1,82	6,06±1,82	0,410
Cholesterol [mg]	252,43±111,31	278,14±126,91	0,326	190,70±83,33	170,81±82,04	0,309
EPA [mg]	0,12±0,10	0,13±0,15	0,439	0,24±0,26	0,34±0,31	0,245
DHA [mg]	0,24±0,14	0,19±0,22	0,290	0,51±0,56	0,64±0,51	0,316

EPA+DHA [mg]	0,36±0,23	0,32±0,36	0,392	0,75±0,80	0,97±0,82	0,287
-----------------	-----------	-----------	-------	-----------	-----------	-------

6.4.2. Porównanie w grupie FH

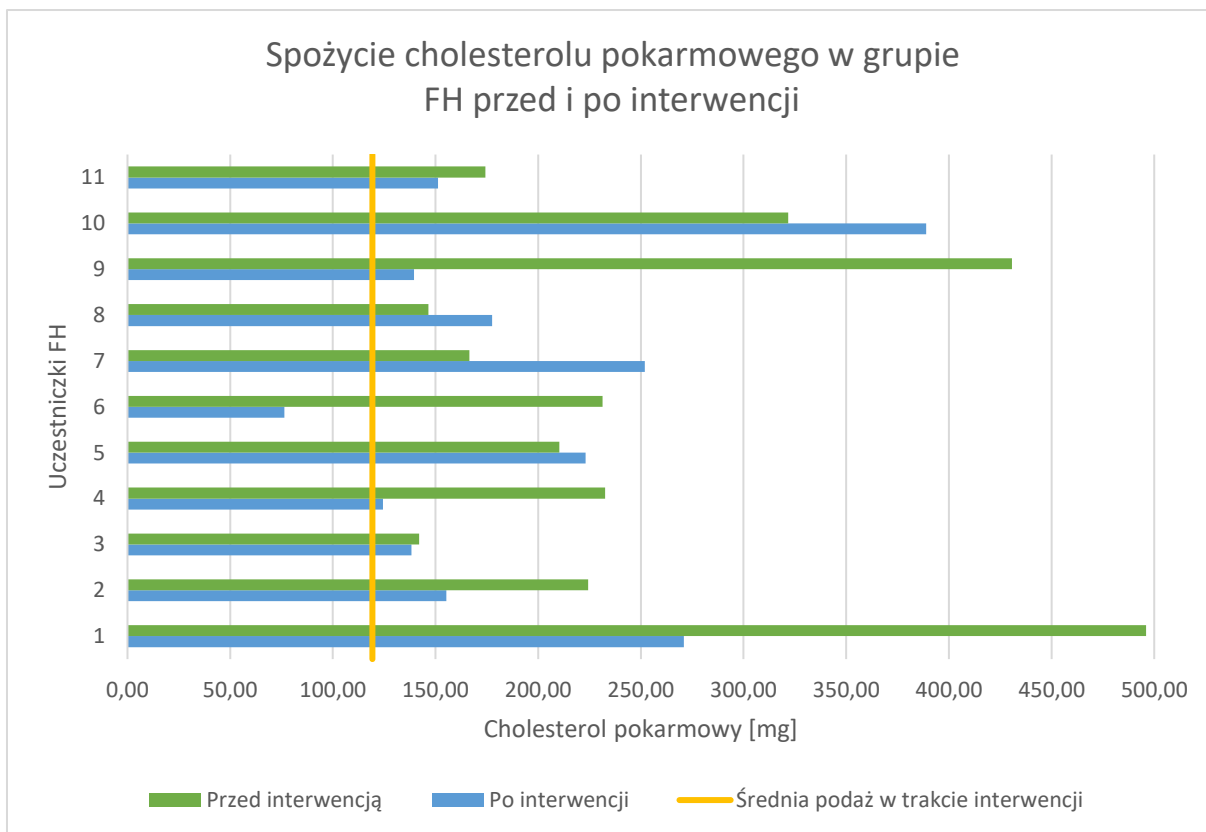
Sposób żywienia pacjentek w grupie FH nie różnił się znacząco przed i w trakcie projektu, jednak przed rozpoczęciem interwencji żywieniowej zaobserwowano istotne statystycznie różnice do jadłospisu projektowego. Grupa FH spożywała mniej białka, błonnika, PUFA oraz EPA i DHA, zaś więcej SFA i cholesterolu pokarmowego. W trakcie projektu zwiększyła się konsumpcja węglowodanów, błonnika, EPA i DHA. Wykresy 4 i 5 przedstawiają spożycie cholesterolu pokarmowego i SFA% w grupie FH przed i po interwencji żywieniowej z porównaniem do średniej podaży tych składników odżywczych w jadłospisie projektowym.

Tabela 7. Podsumowanie dzienniczków żywieniowych (przed interwencją) oraz wywiadów 24-h (po interwencji) w grupie FH oraz do średniej wartości w interwencji dietetycznej

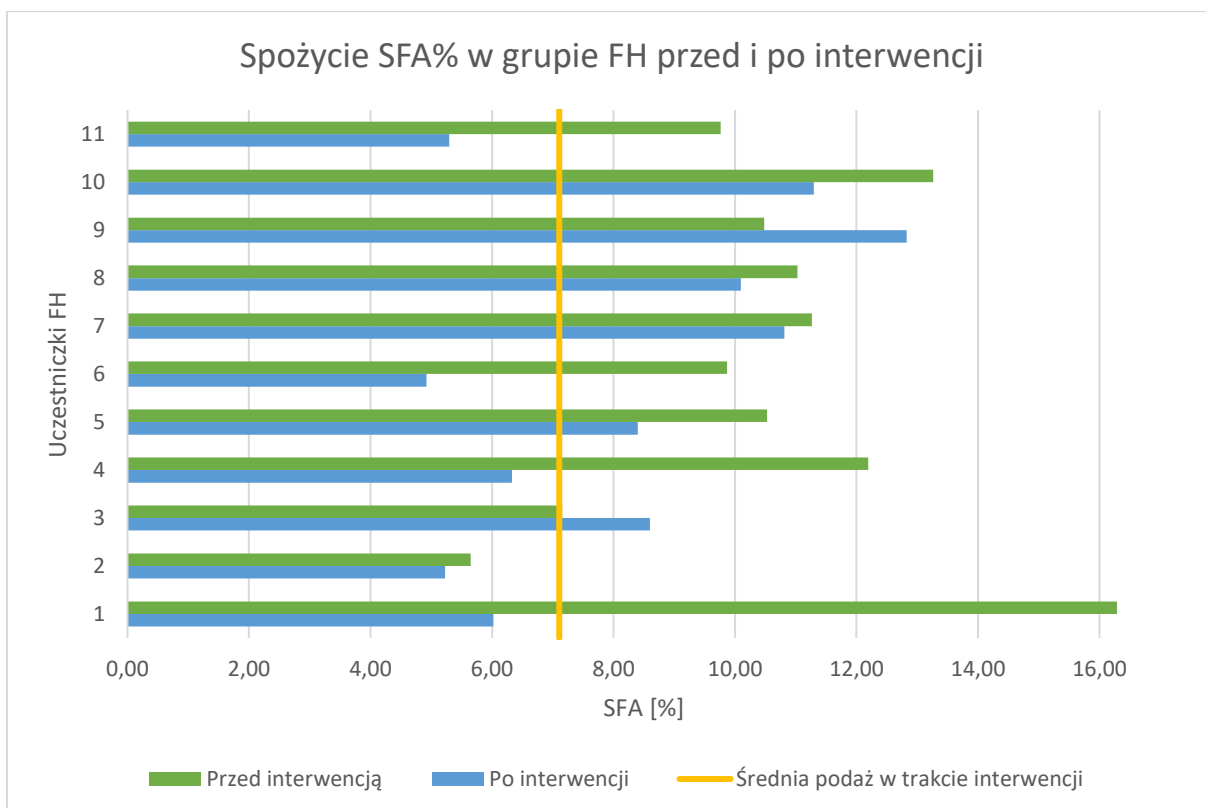
		Przed interwencją	Po interwencji	
	Średnia wartość w interwencji dietetycznej (DI)	FH (n=11)	FH (n=11)	P FH przed/po interwencji
Białko [%]	19,83±1,14	17,63±2,61	19,20±5,63	0,203
P DI vs FH		0,014*	0,368	-
Białko [g]	75,86±4,03	69,16±10,36	77,44±18,04	0,110
P DI vs FH		0,039*	0,396	-
Tłuszcze [%]	29,70±2,00	31,86±6,13	28,78±4,92	0,116
P DI vs FH		0,154	0,295	-
Tłuszcze [g]	50,65±4,54	55,62±12,36	55,31±22,26	0,479
P DI vs FH		0,126	0,265	-
Węglowodany [%]	50,47±1,71	51,85±7,57	53,58±4,94	0,239
P DI vs FH		0,292	0,042*	-
Węglowodany [g]	219,95±9,06	204,03±36,40	226,97±71,39	0,183
P DI vs FH		0,103	0,382	-
Energia [kcal]	1530,87±46,54	1572,98±126,70	1696,53±534,32	0,207
P DI vs FH		0,170	0,176	-
Błonnik [g]	31,12±2,80	20,79±4,49	25,18±4,07	0,015

P DI vs FH		0,000*	0,001*	-
SFA [%]	7,11±1,41	10,68±2,70	8,17±2,66	0,022
P DI vs FH		0,001*	0,139	-
SFA [g]	12,13±2,64	18,65±5,40	15,28±6,59	0,048
P DI vs FH		0,002*	0,066	-
MUFA [%]	11,26±0,88	11,34±1,76	9,73±2,59	0,097
P DI vs FH		0,447	0,500	-
MUFA [g]	19,15±1,53	19,82±3,79	18,03±5,90	0,214
P DI vs FH		0,304	0,287	-
PUFA [%]	8,09±0,75	6,20±2,51	6,26±1,82	0,477
P DI vs FH		0,021*	0,005*	-
PUFA [g]	13,75±1,29	10,75±3,97	11,17±2,92	0,405
P DI vs FH		0,021*	0,011*	-
Cholesterol [mg]	119,28±23,56	252,43±111,31	190,70±83,33	0,061
P DI vs FH		0,002*	0,012*	-
EPA [g]	0,47±0,14	0,12±0,10	0,24±0,26	0,073
P DI vs FH		0,000*	0,013*	-
DHA [g]	0,90±0,28	0,24±0,14	0,51±0,56	0,069
P DI vs FH		0,000*	0,035*	-
EPA + DHA [g]	1,37±0,40	0,36±0,23	0,75±0,80	0,063
P DI vs FH		0,000*	0,023*	-

P DI vs HV – Porównanie średnich wartości osiągniętych w jadłospisach interwencyjnych oraz danych zebranych z dzienników i wywiadów 24-h



Wykres 4. Spożycie cholesterolu pokarmowego w grupie FH przed i po interwencji oraz porównanie do średniej podaży w trakcie interwencji



Wykres 5. Spożycie SFA% w grupie FH przed i po interwencji oraz porównanie do średniej podaży w trakcie interwencji

6.4.3. Porównanie w grupie kontrolnej

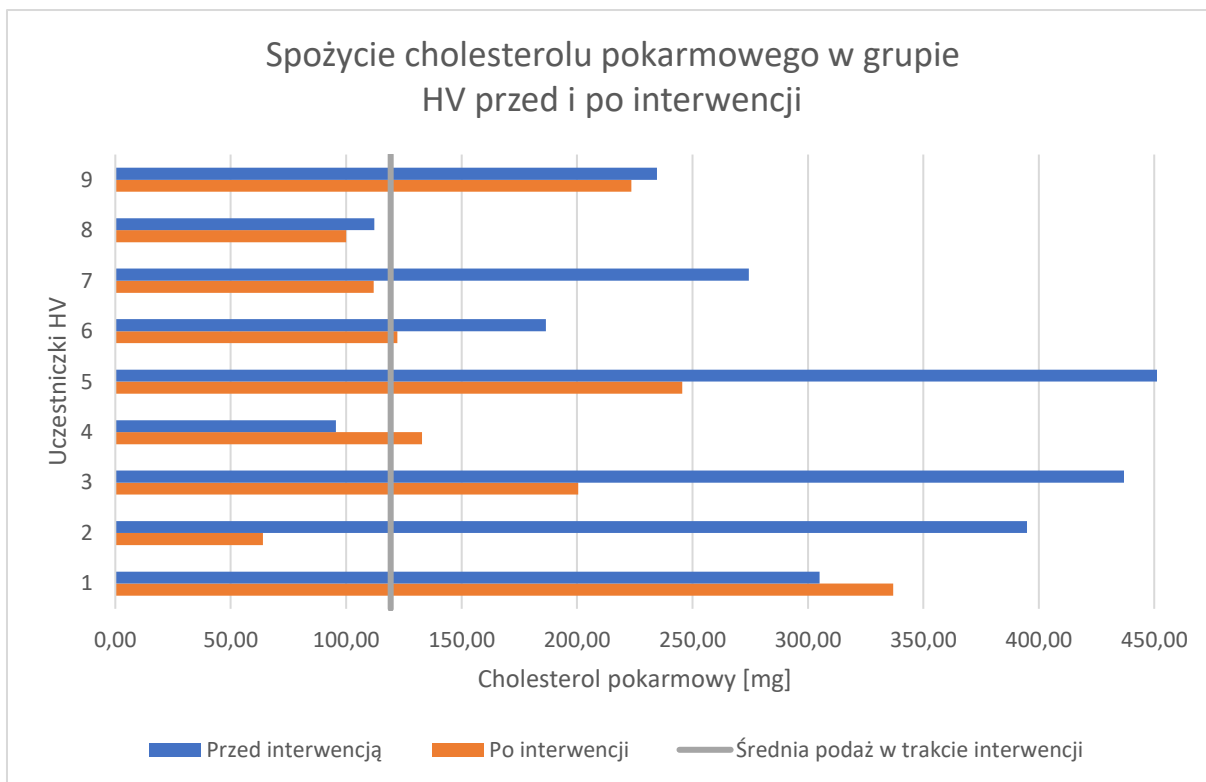
W grupie kontrolnej różnice pomiędzy rozpoczęciem a zakończeniem projektu były bardziej zauważalne – początkowo spożycie tłuszczu, energii, SFA, MUFA, cholesterolu pokarmowego było przewyższające przyjęte normy, zaś spożycie błonnika, węglowodanów, PUFA i kwasów omega-3 było znacząco niższe. Porównując dane przed i w trakcie interwencji zaobserwowano mniejsze spożycie tłuszczu, energii, SFA, cholesterolu oraz większe węglowodanów, EPA i DHA. Wykresy 6 i 7 przedstawiają spożycie cholesterolu pokarmowego i SFA% w grupie FH przed i po interwencji żywieniowej z porównaniem do średniej podaży tych składników odżywczych w jadłospisie projektowym.

Tabela 8. Podsumowanie dzienniczków żywieniowych (przed interwencją) oraz wywiadów 24-h (po interwencji) w grupie HV oraz do średniej wartości w interwencji dietetycznej

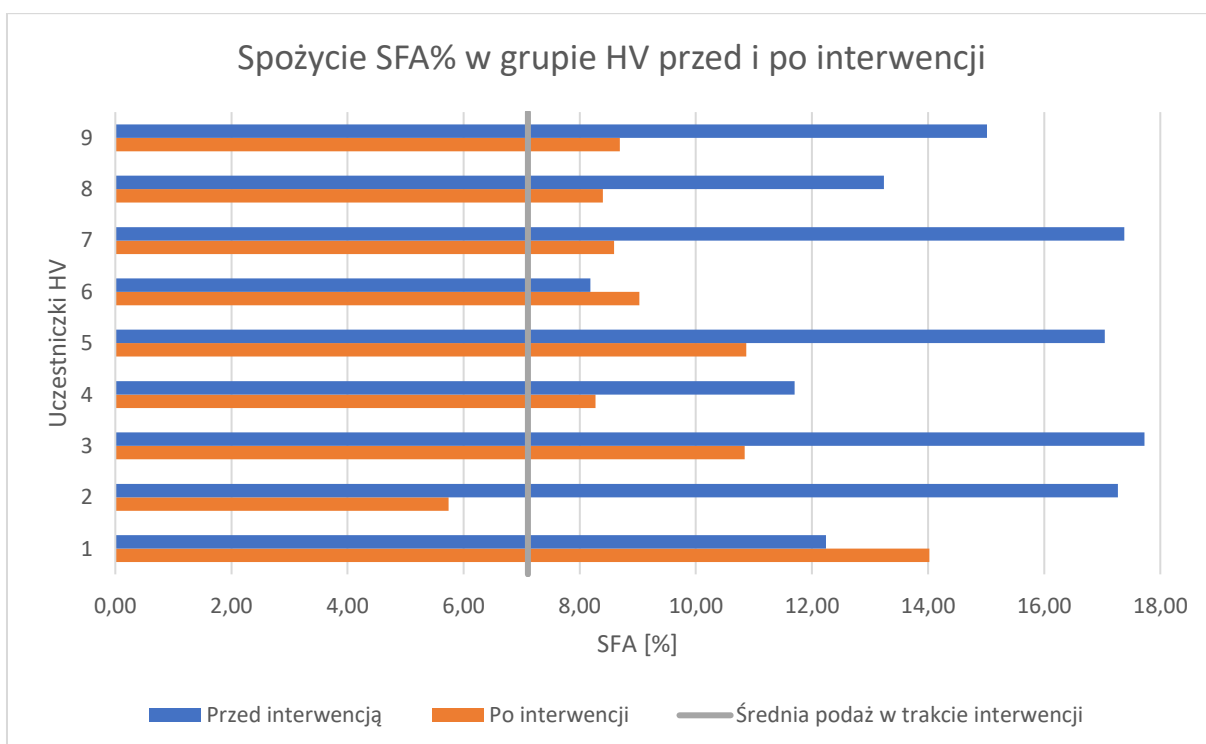
		Przed interwencją	Po interwencji	
	Średnia podaż w interwencji dietetycznej (DI)	HV (n=9)	HV (n=9)	P HV przed/po interwencji
Białko [%]	19,83±1,14	16,08±2,00	17,72±2,76	0,093
P DI vs HV		0,000*	0,034*	-
Białko [g]	75,86±4,03	76,90±22,68	63,88±13,50	0,081
P DI vs HV		0,451	0,019*	-
Tłuszcze [%]	29,70±2,00	38,12±4,53	30,41±5,96	0,004*
P DI vs HV		0,000*	0,377	-
Tłuszcze [g]	50,65±4,54	84,15±33,91	51,60±18,52	0,004*
P DI vs HV		0,012*	0,446	-
Węglowodany [%]	50,47±1,71	42,37±4,98	51,75±7,13	0,004*
P DI vs HV		0,001*	0,316	-
Węglowodany [g]	219,95±9,06	214,70±51,48	197,44±29,06	0,069
P DI vs HV		0,391	0,031*	-
Energia [kcal]	1530,87±46,54	1960,89±614,50	1468,64±290,37	0,008*
P DI vs HV		0,042*	0,282	-
Błonnik [g]	31,12±2,80	20,19±4,66	24,75±4,47	0,011*
P DI vs HV		0,000*	0,002*	-
SFA [%]	7,11±1,41	14,42±3,12	9,38±2,17	0,004*

P DI vs HV		0,000*	0,011*	-
SFA [g]	12,13±2,64	32,67±15,08	15,79±6,12	0,004*
P DI vs HV		0,002*	0,072	-
MUFA [%]	11,26±0,88	13,45±2,63	8,35±5,00	0,006*
P DI vs HV		0,024*	0,070	-
MUFA [g]	19,15±1,53	29,85±13,56	13,94±9,84	0,006*
P DI vs HV		0,028*	0,087	-
PUFA [%]	8,09±0,75	5,73±2,34	6,06±1,82	0,352
P DI vs HV		0,011*	0,007*	-
PUFA [g]	13,75±1,29	11,51±3,71	10,20±4,19	0,203
P DI vs HV		0,067	0,023*	-
Cholesterol [mg]	119,28±23,56	278,14±126,91	170,81±82,04	0,021*
P DI vs HV		0,004*	0,059	-
EPA [g]	0,47±0,14	0,13±0,15	0,34±0,31	0,068
P DI vs HV		0,000*	0,142	-
DHA [g]	0,90±0,28	0,19±0,22	0,64±0,51	0,034*
P DI vs HV		0,000*	0,110	-
EPA + DHA [g]	1,37±0,40	0,32±0,36	0,97±0,82	0,043*
P DI vs HV		0,000*	0,120	-

P DI vs HV – Porównanie średnich wartości osiągniętych w jadłospisach interwencyjnych oraz danych zebranych z dzienniczków i wywiadów 24-h



Wykres 6. Spożycie cholesterolu pokarmowego w grupie HV przed i po interwencji oraz porównanie do średniej podaży w trakcie interwencji



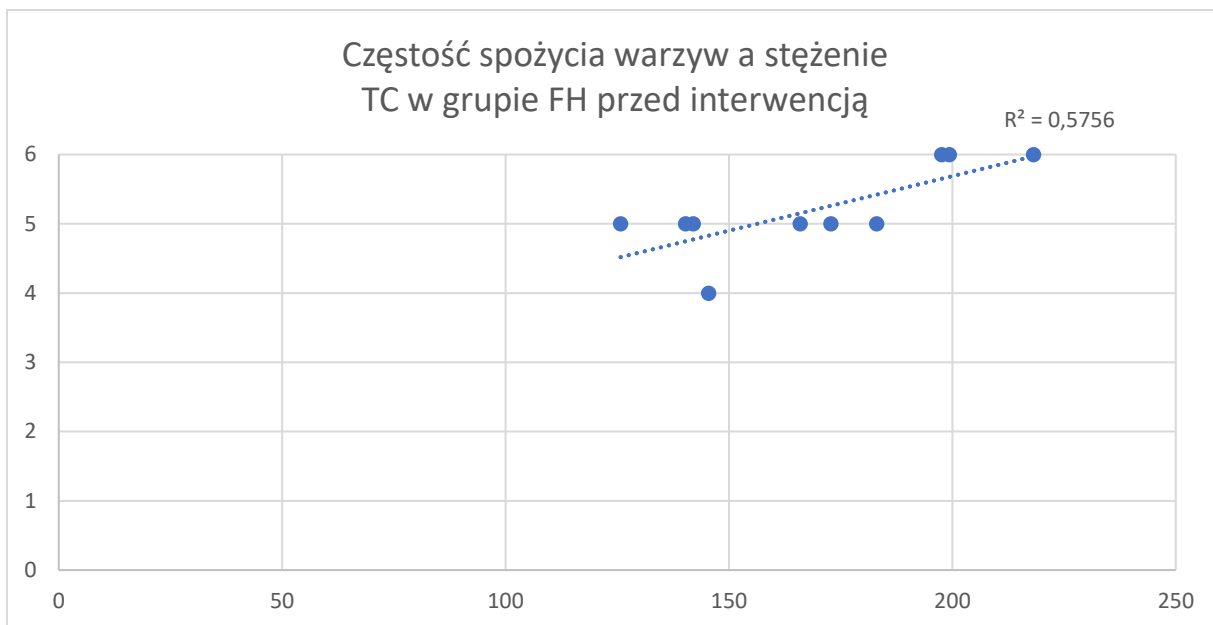
Wykres 7. Spożycie SFA% w grupie HV przed i po interwencji oraz porównanie do średniej podaży w trakcie interwencji

6.5. Kwestionariusze żywieniowe

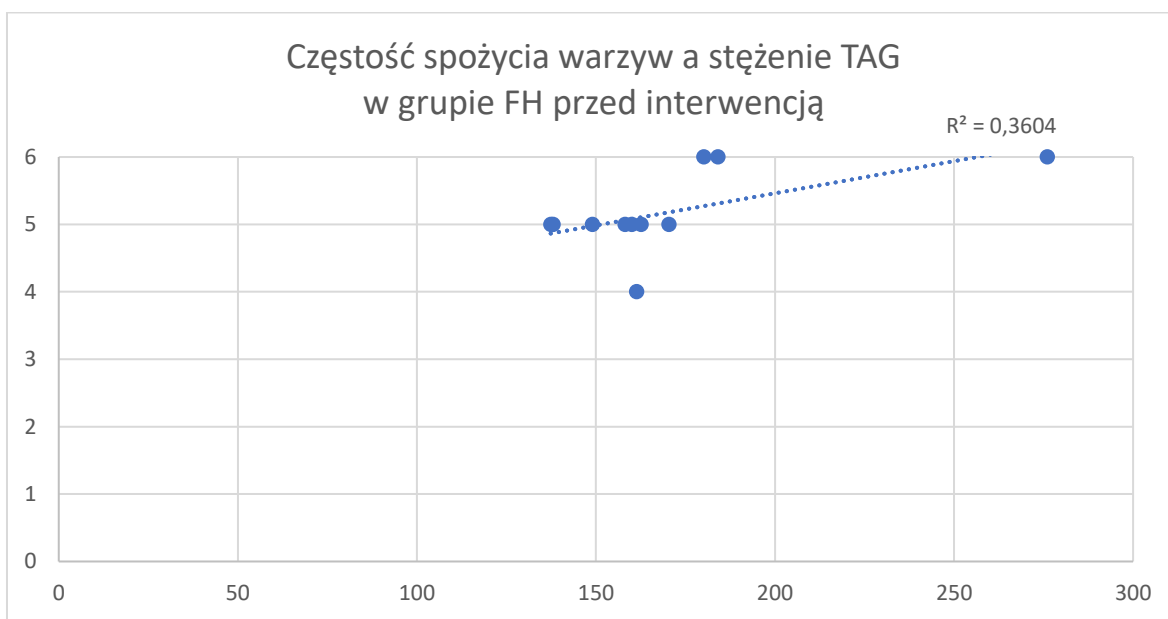
W projekcie wykorzystano dwa kwestionariusze żywieniowe – FFQ-6 oraz KOMPAN. Pierwszy z wymienionych posłużył do analizy częstości spożycia wybranych produktów żywieniowych (obecnych w diecie typu śródziemnomorskiego) i korelacji z wynikami oznaczeń profilu lipidowego. Porównania dokonano przed i po interwencji żywieniowej w obu grupach. W grupie badanej zaobserwowano, że poziomy cholesterolu całkowitego u pacjentów z FH przed interwencją były dodatnio skorelowane z częstym spożyciem oleju oraz ujemnie z częstszą podażą orzechów. Po interwencji zaobserwowano dodatnią korelację między spożyciem chudych ryb oraz stężeniem TAG. W grupie zdrowych ochotników zaobserwowano silne korelacje między spożyciem tłustych i chudych ryb oraz orzechów a stężeniem cholesterolu. Częstsze spożycie chudych ryb korelowało również dodatnio ze stężeniem LDL-C oraz HDL-C po interwencji dietetycznej. Tabela 9 przedstawia podsumowanie korelacji w grupie FH, zaś tabela 10 w grupie HV.

Tabela 9. Korelacje pomiędzy odpowiedziami FFQ-6 a stężeniami glukozy i parametrów profilu lipidowego przed i po interwencji w grupie FH

Grupa FH										
	Glukoza przed	Glukoza po	TC przed	TC po	LDL -C przed	LDL-C po	HDL -C przed	HDL-C po	TAG przed	TAG po
Pyt. 23 – Oleje, wszystkie rodzaje	-0,107	0,093	0,527	0,563	0,381	0,715	-0,075	0,108	0,318	0,416
Pyt. 29 – Owoce, wszystkie rodzaje	0,371	0,128	-0,211	0,783	-0,199	0,561	0,051	0,122	-0,292	0,525
Pyt. 40 – Warzywa, wszystkie rodzaje	-0,014	0,110	-0,313	0,785	-0,220	0,585	0,024	0,098	-0,530	0,525
Pyt. 50 – Orzechy, wszystkie rodzaje	-0,129	0,267	-0,393	0,565	-0,115	0,297	-0,519	0,023	-0,394	0,366
Pyt. 56 – Drób lub inne białe mięso(indyk, królik)	0,294	0,034	0,118	-0,223	0,217	-0,290	-0,012	0,088	0,028	0,160
Pyt. 58 – Chude ryby	-0,113	0,022	-0,263	0,586	-0,362	0,263	0,366	0,231	-0,245	0,681
Pyt. 59 – Tłuste ryby	-0,405	0,079	0,092	0,200	-0,100	0,367	0,264	0,189	-0,010	0,529



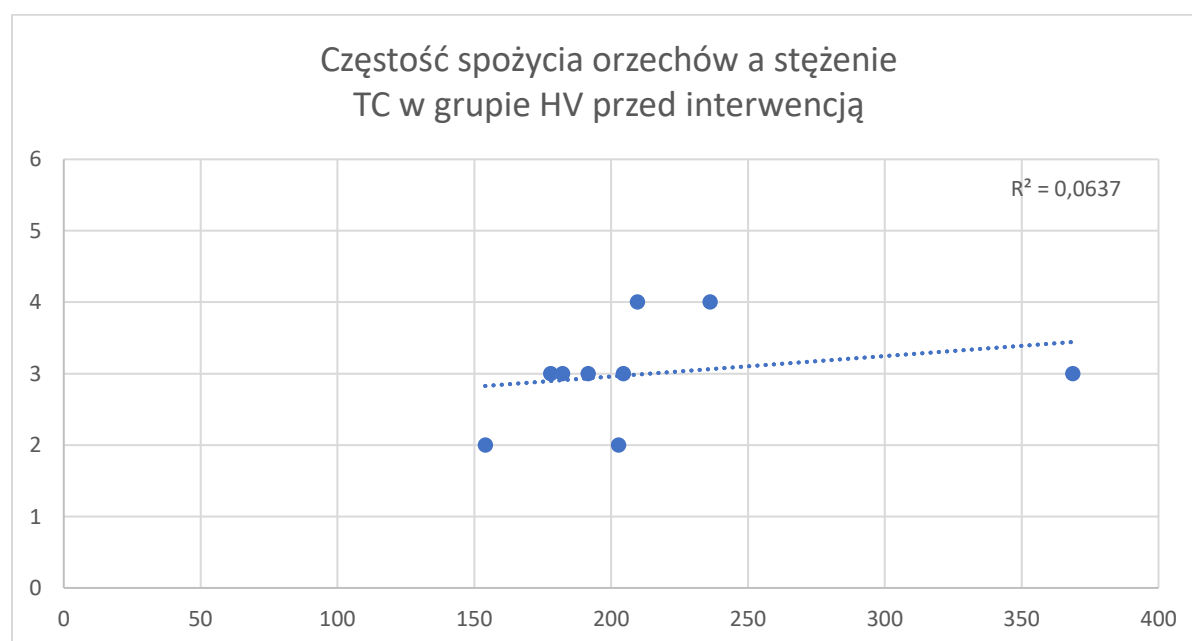
Wykres 8. Częstość spożycia warzyw a stężenie TC w grupie FH przed interwencją



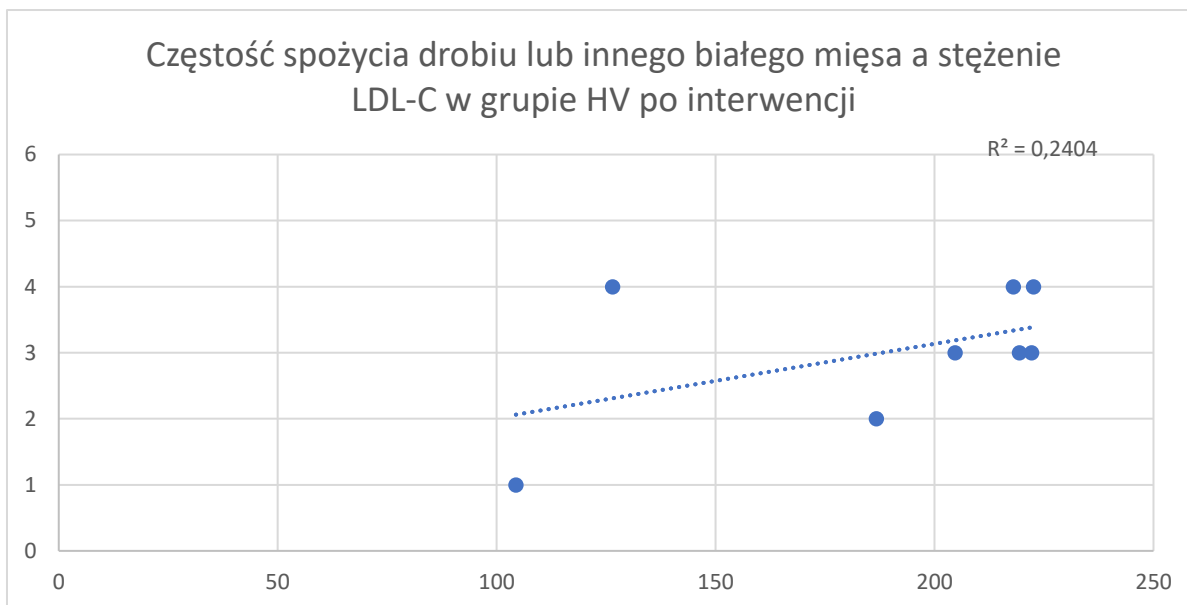
Wykres 9. Częstość spożycia warzyw a stężenie TAG w grupie FH przed interwencją

Tabela 10. Tabela 6 Podsumowanie dzienników żywieniowych (przed interwencją) oraz wywiadów 24-h (po interwencji) w grupie HV oraz do średniej wartości w interwencji dietetycznej

Grupa HV										
	Glukoza przed	Glukoza po	TC przed	TC po	LDL -C przed	LDL-C po	HDL -C przed	HDL-C po	TAG przed	TAG po
Pyt. 23 – Oleje, wszystkie rodzaje	-0,046	0,614	0,541	-0,098	0,144	0,054	0,430	0,325	0,000	0,700
Pyt. 29 – Owoce, wszystkie rodzaje	-0,252	0,776	0,611	0,470	0,642	0,350	0,740	0,520	0,383	0,856
Pyt. 40 – Warzywa, wszystkie rodzaje	0,063	0,566	0,678	0,480	0,561	-0,433	0,596	0,815	0,059	0,473
Pyt. 50 – Orzechy, wszystkie rodzaje	0,089	0,518	0,859	0,818	0,140	0,491	0,731	0,544	0,444	0,504
Pyt. 56 – Drób lub inne białe mięso(indyk, królik)	0,022	0,663	0,472	0,466	0,596	0,676	0,103	0,204	0,751	0,723
Pyt. 58 – Chude ryby	0,353	0,234	0,806	0,684	0,678	-0,421	0,149	0,762	0,320	0,246
Pyt. 59 – Tłuste ryby	0,431	0,636	0,820	0,072	-0,283	-0,150	0,341	0,535	0,319	0,680



Wykres 10. Częstość spożycia orzechów a stężenie TC w grupie HV przed interwencją



Wykres 11. Częstość spożycia drobiu lub innego białego mięsa a stężenie LDL-C w grupie FH po interwencją

Przeanalizowano również najczęściej i najrzadziej spożywane produkty w obu grupach w porównaniu do zaleceń Instytutu Żywności i żywienia. Przyjęto następującą metodykę porównawczą: dla najczęściej występujących produktów częstość powinna wynosić przynajmniej 4 („Kilka razy w tygodniu”; „Codziennie”; „Kilka razy dziennie”), zaś dla najrzadziej spożywanych grup żywnościowych powinno to być poniżej 2 („Raz w miesiącu lub rzadziej” oraz „Nigdy lub prawie nigdy”). Następnie założono, że odpowiedzi powinny pojawić się u ponad 50% respondentów (w grupie FH u więcej niż 6 osób, zaś w grupie HV powyżej 5). Tabele 11 i 12 przedstawiają porównanie pomiędzy grupami oraz przed i po interwencją żywieniową

Tabela 11. Lista najczęściej spożywanych produktów żywnościowych przed i po interwencji w obu grupach

	Najczęściej spożywane produkty żywnościowe	
	Przed interwencją	Po interwencji
FH (n=11)	Mleko Pieczywo razowe Olej, wszystkie rodzaje Owoce, wszystkie rodzaje Jabłka i gruszki Warzywa, wszystkie rodzaje	Mleko Twarogi naturalne Pieczywo razowe Olej Owoce wszystkie rodzaje Banany

	<p>Warzywa żółto-pomarańczowe (np. marchew, papryka)</p> <p>Warzywa zielone liściaste</p> <p>Pomidory</p> <p>Warzywa takie jak ogórek</p> <p>Warzywa korzeniowe i pozostałe</p> <p>Ziemniaki</p> <p>Wędliny wysokogatunkowe</p> <p>Mięso drobiowe i z królika</p>	<p>Jabłka i gruszki</p> <p>Warzywa wszystkie rodzaje</p> <p>Warzywa żółto-pomarańczowe (np. marchew, papryka)</p> <p>Warzywa zielone liściaste</p> <p>Pomidory</p> <p>Warzywa takie jak ogórek</p> <p>Warzywa korzeniowe i pozostałe</p>
HV (n=9)	<p>Czekolady, cukierki czekoladowe i batony czekoladowe</p> <p>Herbatniki i ciastka</p> <p>Mleko</p> <p>Sery (np. żółte, pleśniowe)</p> <p>Masło</p> <p>Olej</p> <p>Pieczywo razowe</p> <p>Owoce, wszystkie rodzaje</p> <p>Kiwi i cytrusy</p> <p>Warzywa, wszystkie rodzaje</p> <p>Pomidory</p> <p>Ziemniaki</p>	<p>Mleko</p> <p>Twarogi naturalne</p> <p>Pieczywo razowe</p> <p>Olej</p> <p>Owoce wszystkie rodzaje</p> <p>Kiwi i cytrusy</p> <p>Banany</p> <p>Jabłka i gruszki</p> <p>Warzywa wszystkie rodzaje</p> <p>Warzywa żółto-pomarańczowe (np. marchew, papryka)</p> <p>Warzywa zielone liściaste</p> <p>Pomidory</p> <p>Warzywa takie jak ogórek</p> <p>Warzywa korzeniowe i pozostałe</p> <p>Orzechy</p>

Tabela 12. Lista najrzadziej spożywanego produktów żywnościowych przed i po interwencji w obu grupach

	Najrzadziej spożywane produkty żywnościowe	
	Przed interwencją	Po interwencji
FH (n=11)	<p>Cukier</p> <p>Cukierki nie czekoladowe</p> <p>Lody i budyń</p> <p>Przekąski słone</p> <p>Napoje mleczne słodzone</p> <p>Twarożki smakowe</p> <p>Gotowe śniadaniowe produkty zbożowe</p> <p>Masło</p> <p>Margaryna w kostkach</p>	<p>Cukier</p> <p>Czekolady, cukierki czekoladowe i batony</p> <p>Cukierki nie czekoladowe</p> <p>Herbatniki i ciastka</p> <p>Lody i budyń</p> <p>Przekąski słone</p> <p>Napoje mleczne słodzone</p> <p>Twarożki smakowe</p> <p>Sery</p>

	<p>Śmietana, śmietanka Inne tłuszcze zwierzęce Majonez i dressingi Owoce tropikalne Awokado Słodkie przetwory owocowe i owoce kandyzowane Ziarna np. dyni, sezamu Wyroby wędliniarskie i mięso narządowe Mięso czerwone Dziczyzna Soki owocowe i nektary owocowe Soki warzywne i warzywno-owocowe Napoje energetyzujące Słodzone napoje typu Fanta, Cola Piwo Wino Wódka i alkohole wysokoprocentowe</p>	<p>Jaja i potrawy z jaj Pieczywo rafinowane Kasze droбноziarniste Gotowe śniadaniowe produkty zbożowe Maśło Margaryna w kostkach Śmietana, śmietanka Inne tłuszcze zwierzęce Majonez i dresingi Owoce tropikalne pozostałe Awokado Oliwki Słodkie przetwory owocowe i owoce kandyzowane Ziemniaki Kiełbasy Wyroby wędliniarskie i narządowe Mięso czerwone Dziczyzna Soki owocowe i nektary owocowe Soki warzywne i warzywno-owocowe, Napoje energetyzujące Słodzone napoje Piwo Wino i drinki Wódka i napoje wysokoprocentowe</p>
HV (n=9)	<p>Cukier Miód Napoje mleczne słodzone Twarożki smakowe Gotowe śniadaniowe produkty zbożowe Margaryna w kostkach Śmietana, śmietanka Inne tłuszcze zwierzęce (np. smalec) Owoce tropikalne Banany Awokado Oliwki Owoce suszone</p>	<p>Cukier Cukierki nie czekoladowe Herbatniki i ciastka Lody i budyń Przekąski sone Napoje mleczne słodzone Twarożki smakowe Gotowe śniadaniowe produkty zbożowe Margaryna w kostkach Śmietana, śmietanka Inne tłuszcze zwierzęce Majonez i dresingi Owoce tropikalne pozostałe</p>

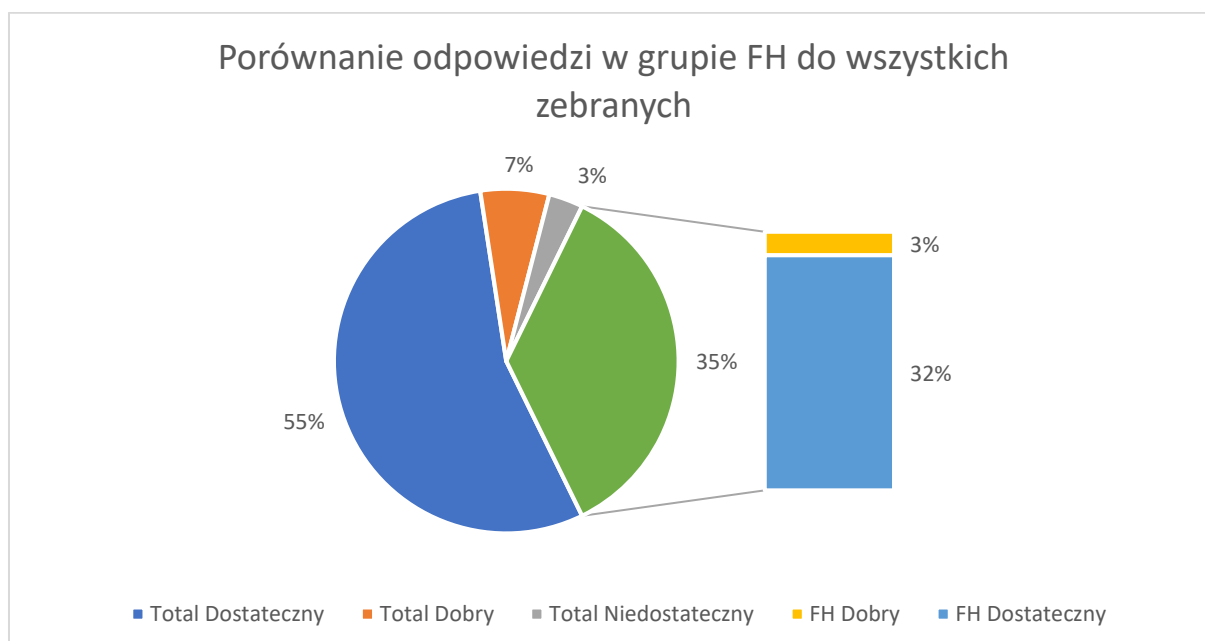
	Słodkie przetwory owocowe Świeże nasiona roślin strączkowych i w puszcze Suche nasiona roślin strączkowych Ziarna np. dyni, sezamu, słonecznika Wyroby wędliniarskie i mięso narządowe Dziczyzna Soki warzywne i warzywno-owocowe Napoje energetyzujące Słodzone napoje typu Cola Piwo Wódka i alkohole wysokoprocentowe	Słodkie przetwory owocowe i owoce kandyzowane Kiełbasy Wędliny wysokogatunkowe Wyroby wędliniarskie i narządowe Mięso czerwone Dziczyzna Soki owocowe i nektary owocowe Soki warzywne i warzywno-owocowe, Napoje energetyzujące Słodzone napoje Piwo Wódka i napoje wysokoprocentowe
--	--	--

Kwestionariusz KOMPAN został wykorzystany do porównania odpowiedzi wraz z FFQ-6 oraz zweryfikowania poziomu wiedzy żywieniowej pacjentów. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy odpowiedziami dot. częstości spożycia produktów żywieniowych.

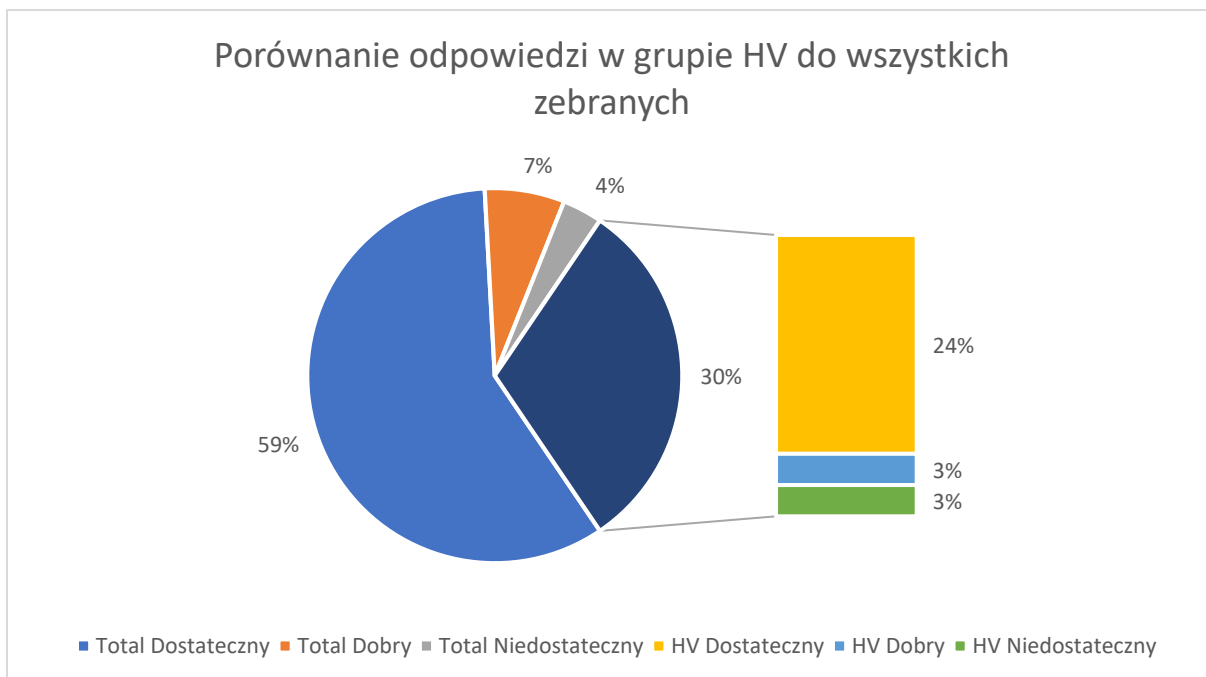
Zauważono, że w obu grupach większość badanych uzyskała ocenę dostateczną (10-16 punktów); jedna osoba z grupy HV i jedna osoba z grupy FH uzyskała ocenę dobrą (powyżej 17 punktów), a jedna osoba z grupy HV uzyskała ocenę niedostateczną zaledwie 8 punktami. Dodatkowo, zweryfikowano poprawność odpowiedzi w wybranych 5 pytaniach – 59, 60, 61, 65 i 70 – sprawdzających wiedzę na temat profilaktyki chorób układu krążenia. Tylko jedno pytanie zebrło w większości błędne odpowiedzi, jednak w grupie FH żaden z badanych nie odpowiedział poprawnie. W tabeli 13 przedstawiono rozkład procentowy poprawnych i błędnych odpowiedzi w obu grupach.

Tabela 13. Odpowiedzi na pytania 59, 60, 61, 65, 70 w obu grupach i rozkład procentowy poprawnych i błędnych odpowiedzi

KOMPAN Pytania	FH (n=11)		HV (n=9)	
	Poprawne odpowiedzi %	Nieprawidłowe odpowiedzi %	Poprawne odpowiedzi %	Nieprawidłowe odpowiedzi %
59. Duże spożycie soli chroni przed nadciśnieniem tętniczym.	83%	17%	89%	11%
60. Ograniczenie potraw tłustych w diecie pomaga zapobiegać chorobom układu krążenia.	100%	0%	89%	11%
61. Częste spożywanie tłustych ryb morskich przyspiesza rozwój miażdżycy.	92%	8%	89%	11%
65. Olej i oliwa zawierają dużo cholesterolu.	100%	0%	78%	22%
70. W podrobach występują znaczne ilości „złego” cholesterolu LDL.	0%	100%	33%	57%



Wykres 12. Porównanie odpowiedzi w grupie FH do wszystkich uzyskanych



Wykres 13. Porównanie odpowiedzi w grupie HV do wszystkich uzyskanych

7. Dyskusja

Przedstawiona rozprawa doktorska jest obecnie pierwszym opisanym podejściem wdrożenia długotrwałej interwencji żywieniowej bazującej na diecie typu śródziemnomorskiego wśród osób z hipercholesterolemią rodzinną jako wsparcie tradycyjnej farmakoterapii w Polsce. Dodatkowo, jest to pierwsza próba oceny świadomości oraz sposobu żywienia pacjentów z FH.

Pomimo częstego występowania choroby oraz powszechności powikłań FH związanych z rozwojem chorób układu krążenia, temat dietoterapii w FH jest niedostatecznie poznany [86, 87, 88]. Dostępne publikacje naukowe w obszarze niniejszej pracy opisywały badania prowadzone podczas krótkiego czasu oraz na ograniczonej liczbie pacjentów [87]. Co więcej, część z nich dotyczyła interwencji żywieniowej wdrożonej wśród dzieci, co odbiegało od założeń projektu. W związku z tym, propozycja założeń interwencji w badaniu została stworzona na podstawie rekomendacji istotnych stowarzyszeń zajmujących się przeciwdziałaniem rozwojowi CVD [62, 86, 87, 90].

Pierwotnym celem badania była ocena wpływu diety śródziemnomorskiej z kontrolowaną podażą kwasów omega-3 na profil lipidowy pacjentów z hipercholesterolemią

rodzinną, jednak został on rozszerzony o część ewaluacyjną stanu sposobu żywienia tej grupy. Finalnie, założono rekrutację 50 chorych, lecz w następstwie braku zainteresowania pacjentów oraz rezygnacją z projektu w trakcie jego trwania, postanowiono porównać wyniki do zdrowych ochotników. Grupa kontrolna miała stanowić potwierdzenie założenia o pozytywnym wpływie diety śródziemnomorskiej na profil lipidowy u osób bez obciążeń genetycznych oraz stanowiła interesujący punkt porównawczy w ocenie świadomości żywieniowej z grupą FH.

Najważniejszym etapem w projekcie była interwencja żywieniowa oparta na zasadach diety śródziemnomorskiej. Celem diety było uzyskanie poprawy wyników profilu lipidowego, szczególnie obniżenie stężenia LDL-C oraz TC, stąd wybór założeń był ściśle oparty na tych kryteriach. Istotną kwestią wdrożenia proponowanego jadłospisu była łatwość przełożenia diety na warunki polskie, ze względu na ryzyko braku zainteresowania projektem przez uczestników oraz trudności związane z koniecznością poświęcenia wysokich nakładów środków pieniężnych i czasowych na realizację proponowanych założeń.

Zaletą diety śródziemnomorskiej jest podobieństwo niektórych przepisów do nowoczesnej kuchni polskiej, możliwość korzystania z sezonowych warzyw i owoców oraz prozdrowotny aspekt diety. Założenia teoretyczne projektu były modelowane na podstawie zaleceń EAS oraz rekomendacji żywieniowych dla Polski tj. ograniczenie podaży cholesterolu pokarmowego do 200 mg/dzień oraz energii pochodzącej z nasyconych kwasów tłuszczowych do 7%. Przyjęto również, że ograniczenie węglowodanów prostych z jednoczesnym zapewnieniem prawidłowej podaży błonnika, będzie miało również korzystny wpływ na wyrównanie profilu lipidowego. Celem jadłospisu było utrzymanie wysokiej podaży kwasów tłuszczowych omega-3 (EPA+DHA) na poziomie przynajmniej 1g/dzień, w związku z potencjalnym działaniem obniżającym cholesterol całkowity i wpływającym na cholesterol frakcji HDL. Efekt ten miał być osiągnięty wysokim spożyciem ryb oraz przetworów rybnych, stąd zastosowanie MD wydawało się najlepszym możliwym rozwiązaniem. Propozycja długotrwałego projektu dietetycznego została podjęta ze względu na budowanie wsparcia terapeutycznego dla pacjentów FH oraz możliwości dalszych projektów badawczych związanych z oznaczeniem zawartości kwasów omega-3 w erytrocytach.

W opisywanym badaniu plan żywieniowy opierał się na diecie śródziemnomorskiej z pewnymi modyfikacjami – należy tutaj podkreślić brak promowania spożycia alkoholu (wina) oraz czerwonego mięsa. Chcąc osiągnąć wysoką zgodność z proponowanym planem

żywieniowym zachowano w posiłkach sezonowe owoce i warzywa oraz olej rzepakowy zamiast oliwy z oliwek, gdyż ten pierwszy jest w Polsce bardziej popularny i ma podobny skład odżywczy jak oliwa z oliwek [85]. Skupiono się na utrzymaniu jakości diety poprzez włączenie: posiłków roślinnych z sezonowymi warzywami i owocami; potrawy przygotowywane z olejem o wysokiej zawartości MUFA i PUFA; ryby morskie, takie jak łosoś, makrela, tuńczyk i śledź; produkty o wysokiej zawartości błonnika pokarmowego (jak płatki owsiane, pieczywo pełnoziarniste, kasze gruboziarniste). Przed przekazaniem jadłospisów dla uczestników projektu zweryfikowano pokrycie założeń z zasadami prowadzenia diety typu śródziemnomorskiego w celu utrzymania jak największej autentyczności [83]. Wykorzystano do tego skalę PREDMIED, która jest powszechnie stosowana w różnych badaniach do oceny przestrzegania MD [65].

Rekrutacja do projektu została głównie adresowana do osób zainteresowanych długotrwałym projektem dietetycznym, do czego wykorzystano współpracę z Krajowym Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej w Gdańsku (grupa FH) oraz ogłoszenia w mediach społecznościowych (grupa kontrolna). Dobór osób badanych był losowy po wcześniejszym ustaleniu z lekarzem prowadzącym, którzy pacjenci mogą być potencjalnymi odbiorcami projektu. Jako kryterium włączenia nie określono oczekiwań względem masy i składu ciała, stąd pierwsza różnica pomiędzy grupami to wartość BMI oraz zawartość tkanki tłuszczowej przed rozpoczęciem projektu. Uczestniczki z grupy FH prezentowały średnie BMI na poziomie 24.37 ± 3.86 , zaś zdrowe kobiety osiągały średnio BMI 27.78 ± 3.93 . Analizując wartości wskaźnika BMI można zaobserwować, że w FH przeważała normalna masa ciała, zaś w grupie HV nadwaga. Zwiększona zawartość tkanki tłuszczowej wskazuje na możliwość występowania zaburzeń metabolicznych, zaś u osób z nadwagą i otyłością obserwuje się zaburzony profil lipidowy, co również zostało zaobserwowane w projekcie [91, 92]. Pomimo różnicy w masie ciała i BMI, w obu grupach zauważono podwyższony poziom cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL. W grupie FH, wszystkie pacjentki przyjmowały inhibitory reduktazy HMG-CoA, jednak nie osiągały wyznaczonych celów terapeutycznych. W grupie zdrowych osób, uczestniczki nie miały świadomości o wynikach swojego profilu lipidowego, nie były pod opieką kardiologa oraz żadna z kobiet nie przyjmowała leczenia farmakologicznego.

Analiza profilu lipidowego w obu grupach przed i po interwencji żywieniowej wykazała obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego wśród zdrowych uczestniczek oraz frakcji LDL

w obu grupach. Zaobserwowano również niższe stężenie LDL-C u pacjentek FH po 6 miesiącach diety w porównaniu do zdrowych osób (odpowiednio 159.22 ± 58.70 oraz 188.03 ± 46.74 , $p=0.040$). Co więcej, pacjentki FH utrzymały poziom frakcji HDL na podobnym poziomie co na początku projektu, zaś u osób z grupy HV stężenie zostało istotnie statystycznie zredukowane. O ile, w grupie FH nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia stężenia TC, o tyle interesujące są zmiany w jego frakcjach. Z perspektywy mechanizmu choroby, szczegółowo opisanego we wstępie pracy, obniżenie poziomu LDL-C przy wsparciu wdrożenia zmian w sposobie żywienia, wydaje się dużym sukcesem badawczym, wartym powtórzenia wśród kolejnych grup pacjentów.

W porównaniu do dostępnych publikacji w tym obszarze, proponowany w niniejszej pracy jadłospis różnił się założeniami dietetycznymi kładąc nacisk na dostarczenie wysokiej jakości tłuszczów, nie wprowadzając diet ubogotłuszczowych lub stosowaniu suplementów zawierających PUFA omega-3 lub sterole i stanole roślinne [93-98]. Podobne założenia zostały opisane w badaniu poświęconym jakości spożywanej diety i modyfikacji stosunku SFA do PUFA wśród 20 pacjentów z różnymi typami hiperlipoproteinemii [99]. Wśród jednej grupy pacjentów zaobserwowano obniżenie cholesterolu LDL o 9% stosując dietę z wyższą zawartością PUFA, jednak ogólny wniosek badaczy nie wskazywał na konieczność stosowania diety o modyfikowanej zawartości tłuszczu. Co więcej, prowadzona interwencja żywieniowa trwała jedynie 3 tygodnie podczas pobytu pacjentów na oddziale metabolicznym, co może sugerować, że oprócz żywienia szpitalnego, pacjenci dojadali inne produkty żywnościowe.

W innym opisanym badaniu, weryfikowano skuteczność diety nisko- i wysokotłuszczowej na profil lipidowy i stężenie steroli u pacjentów z FH [100]. Podczas 4 miesięcy przeprowadzono dwa rodzaje interwencji żywieniowej – pierwsza dieta określona jako niskotłuszczowa (LFD) zawierała ok. 27% energii pochodzącej z tłuszczu, w tym 8% z SFA. Drugi etap interwencji opierał się na diecie wysokotłuszczowej (HFD) z odpowiednio 38% i 14% dostarczanej energii. Obie interwencje trwały po 8 tygodni. Do projektu włączono 19 osób z potwierdzoną diagnozą FH oraz przyjmujące leki obniżające cholesterol (simwastatynę). LFD znacząco obniżyła poziom latosterolu w osoczu (-22%), cholesterolu (-6%), cholesterolu LDL (-6%) i cholesterolu HDL (-7%) w porównaniu z HFD. Redukcje stężenia latosterolu i cholesterolu LDL w osoczu u pacjentów podczas LFD były istotnie skorelowane ($r = 0,522$, $n=19$, $P < 0,05$). Wyniki te sugerują, że LFD może nasilać obniżenie syntezy cholesterolu

wywołany leczeniem simwastatyną, przyczyniając się do zmniejszenia stężenia LDL-C i TC w osoczu. W porównaniu do niniejszego projektu, czas trwania pojedynczej interwencji był krótszy, jednak wprowadzenie HDF do uzyskania dodatkowych danych było interesującym zabiegiem. Z perspektywy doświadczenia zebranego podczas trwania interwencji dietetycznej, wydaje się, że dodatkowe pobranie próbek krwi w trakcie trwania projektu (np. po 8-12 tygodniach) mogłoby wpłynąć na końcową liczbę pacjentów, którzy dotarli do części badania, gdyż zaobserwowano, że część uczestniczek rezygnowało z projektu po ok. 1,5 miesiąca od przystąpienia.

Kolejny cel przedstawionego projektu to szczegółowa ocena sposobu żywienia pacjentów z FH w porównaniu do zdrowych osób. Postawiono hipotezę, że pierwsza grupa ma wyższą świadomość żywieniową oraz lepszy sposób żywienia, ze względu na prawdopodobne kontakty ze specjalistami klinicznymi i dostęp do ekspertów zdrowia publicznego. Podobne założenia przyjęto w badaniu Arroyo-Olivares et al., w którym porównano pacjentów FH ze zdrowymi krewnymi, aby przeanalizować różnice w ich stylu życia [99]. Dane zebrane od prawie 3000 pacjentów z FH i 1000 zdrowych krewnych wykazały różnice w spożyciu energii, tłuszczu ogółem i SFA. Ponadto grupa FH wyróżniała się poziomem aktywności fizycznej (umiarkowanej wśród 64,7% FH vs 55,4% zdrowych kobiet). Podsumowując, osoby z FH częściej spożywały więcej warzyw, oliwy z oliwek, ryb, odtłuszczonych produktów mlecznych i ograniczały produkty będące źródłem SFA i TFA – przetwory piekarnicze i czerwone mięso [101].

Pierwsza obserwacja dot. wyższej świadomości żywieniowej oraz zdrowszego trybu życia w grupie pacjentów FH została poczyniona przy porównaniu masy ciała, zawartości tkanki tłuszczowej ogółem oraz wskaźnika BMI. Po 6-miesięcznej interwencji żywieniowej w obu grupach zauważono zmiany w składzie ciała, w tym redukcję beztłuszczowej masy ciała oraz zawartości wody. Celem projektu nie była redukcja masy ciała, a wdrożenie jakościowego sposobu żywienia, jednak prawdopodobnie pojawiły się inne czynniki wpływające na fluktuację masy ciała. Po pierwsze, w badaniu założono podaż energii na poziomie 1500-1600 kcal, z przekonaniem, że część pacjentek będzie dojadać własne przekąski. Potencjalnie, pacjentki, które ukończyły interwencję żywieniową, przestrzegały diety zgodnie z rekomendacjami. Z drugiej strony, możliwe wydaje się nieprawidłowe zarządzanie przygotowaniem posiłków lub spożywanie porcji mniejszych niż w przepisie, co wiąże się

z ryzykiem mniejszego spożycia białka oraz energii. W związku z tym, że jadłospis był przygotowany na bazie roślinnych przepisów, prawdopodobne jest, że zmniejszenie ilości spożywanego posiłku, zredukowało również spożycie roślinnego białka. Ostatnim elementem, który mógł wpłynąć na zawartość FFM i WM to brak regularnej aktywności fizycznej. Każda z uczestniczek była zachęcana do podejmowania wysiłku łącznie z propozycjami rodzajów ćwiczeń, jednak bez rezultatów.

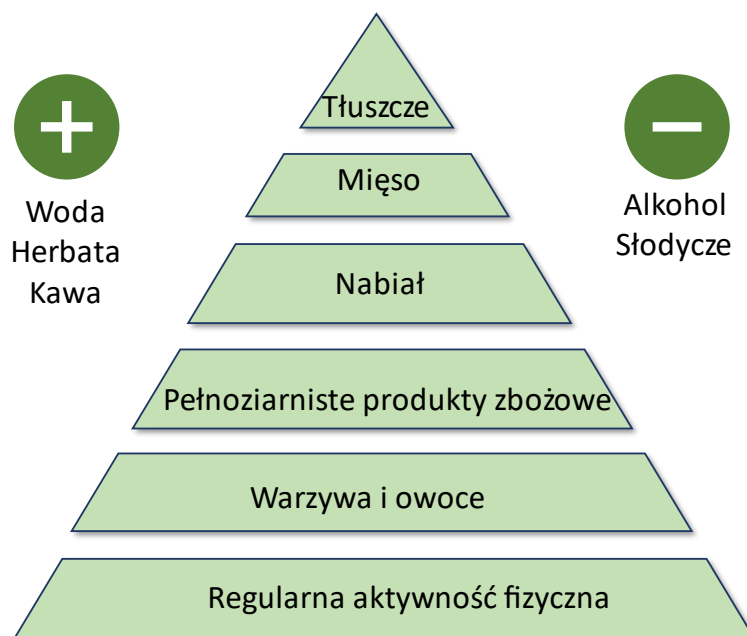
Analiza dzienniczków żywieniowych również wykazała różnice pomiędzy grupami, z korzyścią dla pacjentek FH. Wśród grupy badanej zaobserwowano niższe spożycie tłuszczu, energii, SFA oraz wyższe węglowodanów ogółem. Zawartość makroskładników w diecie pacjentek była zbliżona do rekomendowanych norm tj. 45-60% węglowodanów, 20-30% tłuszczu oraz 10-15% białka, co może świadczyć o większym zbilansowaniu spożywanych posiłków [102]. Przy rekrutacji do projektu uczestniczki były pytane o sposób żywienia oraz czy aktualnie stosują jakąś dietę – żadna z kobiet z obu grup nie potwierdziła zmiany nawyków żywieniowych. W związku z tym wydaje się prawdopodobne, że zwiększone spożycie tłuszczów w grupie osób zdrowych wynika z nieprawidłowych wyborów żywieniowych a nie stosowania diety wysokotłuszczowej. Nie można jednak uznać, że dieta pacjentek FH była wysokiej jakości, szczególnie zwracając uwagę na obniżone spożycie błonnika (20.79 ± 4.49 ; rekomendowane spożycie powyżej 25g/dzień), niższą normę spożycia białka oraz podwyższoną konsumpcję SFA i cholesterolu pokarmowego. Niektóre badania sugerują wprowadzenie diet o wysokiej zawartości białka w celu promowania utraty tkanki tłuszczowej, jednak nie ma dowodów na to, że należy to promować wśród osób z FH [103]. Ponieważ głównymi źródłami białka i najłatwiejszymi do przygotowania są produkty pochodzenia zwierzęcego, mogą one być również źródłem cholesterolu i nasyconych kwasów tłuszczowych w diecie. Wytyczne EAS sugerują ograniczenie spożycia SFA w diecie (mniej niż 10%) i zastąpienie ich PUFA, co może być łatwiejsze do osiągnięcia w przypadku białka pochodzenia roślinnego [87]. Właściwe spożycie błonnika jest potrzebne nie tylko do utrzymania prawidłowego stanu mikrobiomu jelitowego, ale może również odgrywać ważną rolę w metabolizmie cholesterolu. Badania sugerują, że dieta z dużą zawartością błonnika pokarmowego lub niskim indeksem glikemicznym może poprawiać metabolizm cholesterolu poprzez dwa mechanizmy: ogranicza uwalnianie insuliny z trzustki oraz zwiększa syntezę żółci w wątrobie [104]. Posiłki bogate w węglowodany proste szybko zwiększają wydzielanie insuliny, która jest jednym z czynników

regulujących 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA, potrzebnego w syntezie cholesterolu. Dlatego wprowadzanie złożonych posiłków z dużą ilością błonnika ogranicza szybkie i stałe wydzielanie insuliny [105]. Zwiększone spożycie błonnika rozpuszczalnego może przyczynić się do wiązania cząsteczek cholesterolu w świetle jelita cienkiego, co hamuje jego wchłanianie. Ponadto rozpuszczalny błonnik wpływa na ekstrakcję kwasów żółciowych z kałem, indukując wychwyty cholesterolu przez wątrobę w kierunku syntezy żółci [106]. O ile, ograniczenie podaży nasyconych kwasów tłuszczowych jest wskazane w rekomendacjach dla ludności Polski na poziomie możliwie niskim, który umożliwia zapewnienie prawidłowej wartości odżywczej jadłospisu, o tyle ograniczenie cholesterolu pokarmowego nie jest powszechnie rekomendowane [89, 102]. W wytycznych EAS zaleca się ograniczenie cholesterolu do 300 mg/dzień u osób z podwyższonym stężeniem cholesterolu we krwi, jednak w późniejszych rekomendacjach pojawia się zdanie stwierdzające, że za ograniczeniem SFA będzie również podążało ograniczenie DC [62, 87].

W opisywanym badaniu jednym z założeń była kontrolowana podaż kwasów PUFA omega-3 (EPA+DHA) na poziomie minimum 1 g dziennie. Ponieważ rola tych związków w zapobieganiu chorobom sercowo-naczyniowym jest nadal badana, pojawiają się sugestie, że wprowadzenie posiłków zawierających ryby może nawet w 16% zmniejszyć ryzyko choroby wieńcowej [107]. Wydaje się, że spożywanie przynajmniej 1 porcji ryby tygodniowo, może przynosić zadawalające efekty. W niniejszym projekcie utrzymanie tak wysokiej podaży EPA i DHA w diecie oznaczało zamianę potraw zawierających mięso na potrawy zawierające tłuste ryby morskie (np. łosoś, tuńczyk, makrela) oraz stosowanie w ograniczonych ilościach ryb wędzonych czy puszkowanych. Średnio, w każdym tygodniu diety dostarczono $1,37 \pm 0,40$ g tych kwasów, co znacznie przewyższa rekomendowaną normę spożycia tj. 250 mg/dzień. Spożycie PUFA omega-3 w obu grupach przed rozpoczęciem projektu było w granicach rekomendowanych poziomów (FH 0.36 ± 0.23 ; HV 0.32 ± 0.36).

Do analizy sposobu żywienia wykorzystano również walidowane kwestionariusze żywieniowe – FFQ-6 i KOMPAN [80, 81]. Bazując na FFQ-6 zostały ocenione najczęściej i najrzadziej wybierane produkty żywnościowe w obu grupach. Przyjęto punkty odcięcia na skali odpowiednio przynajmniej 4 i 2, które wskazują na wybór danych produktów „kilka razy w tygodniu” oraz „raz w miesiącu lub rzadziej”. Nie wykluczono również wyborów odpowiadających za „codziennie”, „kilka razy dziennie” oraz „nigdy lub prawie nigdy”.

Szczególnie istotną wydawała się ocena wyborów żywieniowych przed rozpoczęciem interwencji żywieniowej, ponieważ na tym etapie była to ewaluacja świadomości i wiedzy dietetycznej, zaś po 6 miesiącach projektu prawdopodobieństwo odpowiedzi zgodnie z otrzymanym jadłospisem, było wysokie, jednak potrzebne do oceny zmian w trakcie czasu trwania projektu. Zebrane dane zostały porównane do zaleceń Instytutu Żywności i Żywienia (obecnie Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny) opracowanych w formie piramidy żywieniowej [78]. Pomimo dostępności nowego modelu zaleceń dietetycznych (od 2020 roku, Talerz Zdrowia) do porównania wykorzystano model piramidowy, ze względu na jego wykorzystanie do edukacji uczestniczek projektu.



Rycina 2. Rekomendacje żywieniowe wg. Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny opracowane w formie piramidy spożycia (opracowanie własne)

W grupie FH zaobserwowano większą zgodność z rekomendacjami IŻŻ – do często wybieranych produktów zaliczono mleko; pieczywo razowe; owoce; warzywa; wędliny wysokogatunkowe; mięso drobiowe i z królika oraz oleje roślinne. Grupa zdrowych

uczestniczek wskazała takie produkty jak czekolady, cukierki i czekoladowe batony; herbatniki i ciastka; masło; oleje roślinne; pieczywo razowe; owoce i warzywa. Na tej podstawie można określić, że wybory grupy FH umożliwiają zbudowanie zbilansowanego jadłospisu, zaś w grupie kontrolnej konieczne jest wdrożenie edukacji żywieniowej. W najrzadziej wybieranych produktach w grupie badanej również pojawiały się te pokarmy, które zwyczajowo są uznawane za „niezdrowe” oraz niekorzystne dla osób z nieprawidłowym profilem lipidowym np. tłuszcze zwierzęce, czerwone mięso, dziczyzna, przetworzone produkty wędliniarskie oraz tłusty nabiał. Co ciekawe, lista produktów rzadko wybieranych przez grupę kontrolną była podobna do tej z grupy FH i obejmowała także produkty, które powinny pojawiać się w urozmaiconej diecie tj. świeże i suche nasiona roślin strączkowych, awokado, ziarna np. dyni, sezamu czy suszone owoce. Po interwencji żywieniowej zaobserwowano wyrównanie najczęściej wybieranych produktów pomiędzy obiema grupami – jedyna różnica to pojawienie się orzechów w grupie kontrolnej. Uzyskanie tak podobnych wyników po interwencji, może świadczyć o przynajmniej częściowej zgodności pacjentów z otrzymanym jadłospisem. Dodatkowo wskazuje to na skuteczność edukacji żywieniowej w grupie zdrowych uczestniczek. Co ciekawe, u żadnej z grup nie zaobserwowano deklaracji o częstszym spożyciu ryb – u większości wskazana częstość spożycia ryb to „kilka razy w miesiącu”, co może się przekładać na spożywanie ryb raz w tygodniu.

Kwestionariusz KOMPAN posłużył do oceny wiedzy żywieniowej uczestniczek badania, wykorzystując zawarte w nim pytania 55-79. Sprawdzone ogólny poziom wiedzy w grupach na podstawie zaproponowanego schematu oceny – wynik powyżej 17 punktów świadczy o dobrej znajomości zasad prawidłowego żywienia, kolejno 9-16 określa dostateczny poziom, zaś poniżej 8 respondenci posiadają nieprawidłową wiedzę żywieniową. Tylko dwie osoby w obu grupach otrzymały powyżej 17 punktów, większość uczestników udzieliła odpowiedzi na dostatecznym poziomie (FH=10, HV=7), zaś jedna zdrowa uczestniczka zebrała jedynie 8 punktów. Z perspektywy tematyki rozprawy doktorskiej oceniono również poziom prawidłowych odpowiedzi na pytania weryfikujące wiedzę związaną z profilaktyką chorób układu krążenia. Stan wiedzy żywieniowej pomiędzy obiema grupami był wyrównany, z przeważającą większością prawidłowych odpowiedzi. Jedynie pytanie nr 70 "W podrobach występują znaczne ilości „złego” cholesterolu LDL." zebrało większość błędnych wskazań.

Porównując uzyskane wyniki, obie grupy posiadały podstawową wiedzę na temat profilaktyki chorób układu krążenia.

Nie znaleziono badań wśród pacjentów z FH, u których zastosowano kwestionariusz KOMPAN, natomiast w pracy Bieniek-Welendy i wsp. oceniono wiedzę żywieniową osób z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) [108]. Zaangażowano 100 pacjentów hospitalizowanych i poddanych koronarografii, angioplastyce lub wybranych do wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych. Co ciekawe, tylko 6,9% pacjentów uzyskało około 17-25 punktów i ocenę „dobrą”, 74,3% uzyskało ocenę „dostateczną”, a reszta (18,8%) „niezadowolającą”. W niniejszym badaniu grupa FH uzyskała ocenę „dostateczną” i „dobrą” (odpowiednio 91% i 9%), a grupę HV „dobrą”, „dostateczną” i „niezadowolającą” (odpowiednio 11%, 77% i 11%). W porównaniu z badaniem Bieniek-Welenda, uczestnicy nie uzyskali najniższej oceny, co może mieć związek ze stanem zdrowia badanej grupy. Pacjenci z OZW byli hospitalizowani z powodu dolegliwości sercowo-naczyniowych, co sugeruje, że ich styl życia mógł się przyczynić do rozwoju schorzenia. Niestety w publikacji nie udostępniono informacji na temat profilu lipidowego, wywiadu medycznego i rodzinnego, co stwarza prawdopodobieństwo występowania hipercholesterolemii rodzinnej wśród niektórych przypadków.

Kolejno, oceniono możliwe korelacje pomiędzy grupami produktów żywnościowych a profilem lipidowym i stężeniem glukozy w obu grupach. W grupie HV spożycie chudych ryb było dodatnio skorelowane ze stężeniem cholesterolu LDL i HDL po interwencji, zaś wyższa podaż orzechów, tłustych i chudych ryb silnie korelowały dodatnio ze stężeniem TC. Co ciekawe, nie zaobserwowano podobnych obserwacji w grupie FH. Sala-Vila i wsp. zaobserwowali pozytywny wpływ EPA w surowicy u osób z FH – osoby z wyższymi stężeniami EPA miały mniejszy aterogenny profil lipoprotein [109]. Spożycie ryb i owoców morza oceniono za pomocą FFQ, bez wprowadzania interwencji żywieniowej. Co więcej, pacjenci nie przyjmowali żadnych suplementów oleju rybiego, co wskazuje, że regularne lub codzienne spożywanie ryb może mieć wpływ nie tylko na poziom TAG, ale także na wielkość cząstek LDL i HDL. Mniejsze cząsteczki LDL i większe HDL mogą mieć znaczenie w obniżaniu ryzyka CVD [110, 111]. Niestety publikacja nie przedstawiała dodatkowych danych na temat ogólnego odżywiania pacjentów – ponieważ badania prowadzono w Hiszpanii, niektórzy z uczestników mogli być na tradycyjnej diecie śródziemnomorskiej, która zawiera różne korzystne związki aktywne. Wpływ spożycia ryb i zmian w cząsteczkach lipoprotein zaobserwowano również

u zdrowych osób dorosłych [112]. Spożycie różnych produktów rybnych oceniono za pomocą FFQ, a następnie uczestników podzielono na grupy w zależności od ilości spożywanych posiłków (nisko- i wysokokonsumpcyjnie). Zaobserwowano, że osoby dorosłe, które spożywały więcej niż 223 g ryb tygodniowo (mediana spożycia 294 g/tydzień), miały wyższe stężenie dużych cząstek HDL (XL-HDL) w porównaniu z osobami, które spożywały mniej niż 107 g/tydzień (mediana spożycia 58 g /tydzień). W praktyce spożycie 230 g ryb tygodniowo odpowiada 1-2 porcjom, co jest zdecydowanie możliwe do osiągnięcia i obserwowane w populacji ogólnej. W 2020 roku średnie roczne spożycie ryb w Polsce wyniosło około 13 kg, co przekłada się na 250 g ryb tygodniowo [113].

Przestrzeganie diety przez uczestniczki badania było weryfikowane przy zastosowaniu wywiadów 24 godzinnych, nie zastosowano jednak dodatkowych narzędzi do oceny pokrycia spełnienia założeń (np. wcześniej wspomnianej skali PREDIMED). Inną z proponowanych metod, podobną do PREDIMED, jest kwestionariusz opracowany przez Martinez-Gonzalez i wsp. opierająca się na kilku pytaniach i obejmująca częstość spożywania produktów żywnościowych takich jak oliwa z oliwek, rośliny strączkowe, ryby [114]. Im wyższy skumulowany wynik, tym bardziej możliwe jest przestrzeganie MD. W przedstawionej rozprawie doktorskiej, plan diety opierał się na diecie śródziemnomorskiej, jednak wprowadzono pewne zmiany – zmniejszono ilość białka pochodzenia zwierzęcego, które zostało pokryte przez ryby i białe mięso, takie jak kurczak, indyk. Nie uwzględniono wina w diecie ze względu na możliwe implikacje etyczne – w Polsce podejmowane są działania mające na celu ograniczenie spożycia alkoholu, więc zalecenie jednego kieliszka czerwonego wina dziennie mogło zostać negatywnie odebrane przez część uczestników badania [115]. Ponadto niektóre badania sugerują, że ilość związków polifenolowych w winie jest zbyt niska do osiągnięcia znaczenia kardioprotekcyjnego i aby to osiągnąć, należy oceniać ogólne spożycie [116].

W badaniu Antoniazzi i wsp. skupiono się na zwyczajach żywieniowych pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną z Brazylii i Hiszpanii oraz ich profilach lipidowych i markerach stanu zapalnego [117, 118]. Główną różnicą między obiema grupami było przestrzeganie diety śródziemnomorskiej. Należy podkreślić, że dla pacjentów z Hiszpanii (SP) MD była dietą tradycyjną, która stosowano na co dzień, zaś dla pacjentów z Brazylii (BR) MD stanowiła wdrożenie nowych zasad żywieniowych. Analiza makro- i mikroelementów w diecie wykazała,

że grupa SP spożywała istotnie mniej energii, kwasów tłuszczowych trans i cholesterolu w diecie, jednak ogólne spożycie tłuszczu oraz SFA, MUFA i PUFA było wyższe niż u pacjentów z BR. Zaobserwowano, że wyższe spożycie błonnika, MUFA, PUFA wiąże się z niższym stężeniem LDL-C ($p < 0,001$), a niekorzystny efekt zaobserwowano przy większym spożyciu białka, kwasów tłuszczowych trans i cholesterolu w diecie [117]. Podobną obserwację poczyniono w przypadku zmian poziomów Apo-B i hsCRP. W celu pogłębienia analizy żywieniowej oceniono przestrzeganie diety śródziemnomorskiej i porównano stężenia LDL-C i hsCRP [118]. Zastosowano kwestionariusz porównawczy, jak wspomniano wcześniej – kilkanaście pytań dotyczących produktów żywnościowych i częstotliwości ich spożycia [114]. Pacjenci z grupy SP uzyskali więcej punktów niż pacjenci z BR, stąd też ich adherencja była wyższa. Dla porównania, w grupie BR uzyskano słabą i umiarkowaną zgodność z dietą MD, a osoby z grupy SP umiarkowaną i wysoką. Obie grupy różniły się istotnie pod względem spożywania oliwy z oliwek, ryb lub skorupiaków, spożycia masła oraz przygotowania posiłków z dodatkiem sofrito (przyprawy zawierającej oliwę z oliwek, czosnek i pomidory). Większe przestrzeganie diety MD było odwrotnie proporcjonalne do poziomów hs-CRP i ApoB, ale nie LDL-C [116]. Dietę śródziemnomorską można określić jako dietę wysokotłuszczową z większą podażą MUFA, PUFA oraz ograniczonym dostarczaniem SFA i TFA, co praktycznie przekłada się na wprowadzenie do diety dużych ilości oliwy z oliwek, orzechów i ryb [119]. W różnych badaniach zaobserwowano, że spożycie 10 g tego tłuszczu dziennie koreluje z obniżeniem względnego ryzyka CVD o 30% wśród pacjentów z grup wysokiego ryzyka [120]. W niniejszym badaniu zaproponowano naprzemienne stosowanie oleju rzepakowego z oliwą z oliwek, ze względu na podobną zawartość MUFA i PUFA, a dla części badanych był on bardziej dostępny [85]. Przestrzeganie diety MD analizowano również w badaniu wśród FH i zdrowych krewnych – zaobserwowano, że chorzy z rozpoznaniem częściej stosują dietę śródziemnomorską niż zdrowi członkowie ich rodzin [101].

Wprowadzenie diety typu śródziemnomorskiego wśród populacji polskiej było również opisywane w innych badaniach [121]. W badaniu Bajerskiej et al. celem nadrzędnym była kontrola parametrów metabolicznych u kobiet w okresie post menopauzalnym stosujących MD oraz typową dietę dla obszaru centralnej Europy (CED). Dieta typu śródziemnomorskiego dostarczała 37% energii z tłuszczów (20% MUFA, 9% PUFA, 8% SFA), 18% z białek i 45% z węglowodanów. Podstawę jadłospisów stanowiły produkty używane w MD takie jak oliwa

z oliwek oraz orzechy. Dla porównania dieta CED dostarczała 27% energii z tłuszczu (10% MUFA, 9% PUFA, 8% SFA), tyle samo białka co MD oraz 55% węglowodanów. Zwrócono również uwagę na dostarczenie produktów bogatych w błonnik takich jak płatki owsiane czy jęczmienne, rośliny strączkowe (groch i fasola), warzywa korzeniowe i krzyżowe oraz popularne owoce (jabłka, śliwki). Stosunek błonnika rozpuszczalnego do nierozpuszczalnego wyniósł w MD 20/80, zaś w CED 35/65. Podaż energii była zaplanowana na ok. 600 kcal deficytu w obu dietach. Interwencje żywieniowe trwały 16 tygodni, zaś projekt ukończyło 130 kobiet (63 MED, 67 CED). Do analizy wybrano parametry antropometryczne (masa ciała, obwód pasa, tkanka tłuszczowa trzewna) oraz stężenie profilu lipidowego, glukozy oraz insuliny. Uczestniczki badania miały również dokonywane pomiary ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Badania były dokonywane przed rozpoczęciem i po zakończeniu interwencji żywieniowej. W obu grupach uzyskano efekt redukcji masy ciała i poprawy wyników antropometrycznych, bez istotnie statystycznych różnic. Podobne obserwacje zauważono w redukcji stężenia TC, glukozy, TG oraz ciśnienia krwi. Co ciekawe w pracy podkreślono, że dieta CED jest łatwiejszym sposobem żywienia do implementacji niż MD, ze względu na wykorzystanie dostępnych i znanych produktów spożywczych. Faktycznie, sukces diety typu śródziemnomorskiego jest uzależniony od stopnia zgodności jej stosowania, na co zwracają uwagę niektórzy badacze podkreślając, że MD może być różna od zwyczajów kulinarnych i kulturowych [76, 122]. W opisywanej rozprawie doktorskiej celem było ułożenie jadłospisu zgodnie z zasadami diety śródziemnomorskiej, jednak możliwej do wdrożenia w warunkach polskich. Poza głównymi założeniami dotyczącymi jakości spożywanych tłuszczu, starano się również utrzymać wysoką podaż błonnika pokarmowego. Średnia podaż tego składnika w diecie wyniosła 31,12g/dzień co jest zgodne z zaleceniami IŻŻ dla populacji polskiej. W jadłospisach stosowano wcześniej wymienione płatki owsiane, warzywa strączkowe oraz pieczywo pełnoziarniste. Dodatkowo, dieta zawierała produkty bogate w rozpuszczalną frakcję błonnika, jednak nie zweryfikowano faktycznej zawartości w jadłospisach. Ciekawe wydaje się również porównanie deficytu energetycznego oraz redukcji masy ciała - zespół Bajerskiej zaobserwował w obu grupach średnią redukcję na poziomie 7,6 kg (w ciągu 16 tygodni) przy deficycie zaledwie 600 kcal/dzień od rekomendowanej podaży energii. W przedstawionej rozprawie doktorskiej redukcja wyniosła 3,3 kg w grupie osób zdrowych i 2,71 kg w grupie FH przy utrzymaniu diety normokalorycznej przez 24 tygodnie. Uzyskane wyniki są bardziej zbliżone do tych obserwowanych w innych badaniach poświęconych MD [123]. Dwie meta-analizy poświęcone

efektom MD na zdrowie metaboliczne wykazały, że wprowadzenie diety śródziemnomorskiej powoduje nieznaczną redukcję masy ciała, ok. 1,72-1,75 kg, jednak przy dodatkowym zastosowaniu redukcji spożywanej energii obserwuje się obniżenie masy ciała o ok. 2,97 kg [76, 123].

Prozdrowotny charakter diety śródziemnomorskiej jest wykorzystywany w różnych badaniach naukowych, powiązanych głównie z profilaktyką chorób metabolicznych (cukrzyca, otyłość, choroby układu krążenia), ale również jako wsparcie żywieniowe dla pacjentów nowotworowych [124, 125, 126]. Publikacje, opisujące wpływ MD na różne parametry zdrowia metabolicznego, wykorzystywały również zastosowanie edukacji pacjentów lub dostarczaniu części posiłków, jednak nie protokołu żywieniowego [89]. Ciekawym badaniem wydaje się opisana przez Papadaki i wsp. przeprowadzona 6 miesięczna interwencja żywieniowa oparta na interaktywnej stronie internetowej poświęconej tematyce MD. Kobiety przypisane do grupy interwencyjnej miały dostęp do porad dietetycznych na specjalnie przygotowanej stronie oraz informację zwrotną o swoim sposobie żywienia, zaś grupa kontrolna utrzymywała racjonalną dietę, jednak bez większych zmian do standardowych nawyków dietetycznych. Pomimo niekonwencjonalnego podejścia, w grupie MD zaobserwowano obniżenie stężenia cholesterolu LDL z 119 mg/dl do 114 mg/dl, zaś w grupie kontrolnej poziom LDL-C nie uległ zmianie [76]. W przedstawionej rozprawie doktorskiej podjęto decyzję o zastosowaniu diety śródziemnomorskiej w obu grupach, zaś jedynym czynnikiem różnicującym miało być potwierdzenie diagnozy FH. Po pierwsze dostarczyło to dodatkowych informacji na temat wpływu MD na profil lipidowy osób zdrowych, u których występowało podwyższone stężenie LDL-C. W grupie zdrowej średnie stężenie cholesterolu wyniosło przed interwencją 209,61 mg/dl przewyższając średnie stężenie w grupie FH (167,02 mg/dl, bez istotności statystycznej). Zdrowe uczestniczki nie były pod opieką kardiologa oraz nie przyjmowały leków obniżających poziom cholesterolu, stąd wdrożenie interwencji żywieniowej mogło być korzystne dla niektórych osób. Kolejnym aspektem zastosowania tego samego protokołu dietetycznego, to trudność przygotowania jadłospisu, który odbiegałby od pierwotnych założeń, jednak nie wprowadzałby dodatkowych zmiennych do oceny. W przypadku interwencji żywieniowych opartych na stosowaniu suplementów lub specjalnie przygotowanych posiłków można zastosować wprowadzenie placebo, co nie było możliwe przy prowadzeniu pełnego poradnictwa dietetycznego i ułożonych jadłospisów. Ostatecznie należy również podkreślić,

że wszystkie uczestniczki projektu posiadały pewny stopień świadomości żywieniowej oraz były zainteresowane zdrowym stylem życia, stąd wprowadzenie jadłospisów "placebo" mogłoby zostać zauważone przez uczestniczki.

Obszar dietoterapii wśród pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną jako wsparcie tradycyjnego leczenia pozostaje jedną z rekomendacji, jednak badania interwencyjne nadal nie dostarczają praktycznych rozwiązań. Pomimo skuteczności farmakoterapii w FH, wdrożenie odpowiedniego sposobu żywienia może przynieść korzyści dla pacjentów, którzy chorują na dodatkowe schorzenia (cukrzyca, nadciśnienie, otyłość) oraz tych, którzy z różnych powodów nie mogą przyjmować leków (podeszły wiek i nietolerancje dawek statyn, ciąża, dzieci). Dodatkowo należy podkreślić, że nawet 50% pacjentów przyjmujących leki obniżające stężenie cholesterolu nie osiąga swoich celów terapeutycznych [127]. Dostępne badania można podzielić na te oparte na faktycznej interwencji żywieniowej, konsultacjach dietetycznych oraz stosowaniu suplementów lub żywności fortyfikowanej (do których zalicza się fitosterole, frakcje błonnika rozpuszczalnego oraz kwasy omega-3). Interwencje żywieniowe wśród osób z FH modyfikujące jedynie makro- i mikroskładniki diety nie są często weryfikowane, co więcej ograniczają się do małej grupy chorych [94, 97, 99, 128]. Badanie Friday'a et al. zostało przeprowadzone w grupie 5 osób z FH (2 kobiety, 3 mężczyzn, nieleczeni statynami) oraz 5 osób zdrowych (1 kobieta, 4 mężczyzn). Protokół dietetyczny uwzględniał stosowanie diet o wysokiej zawartości SFA, omega-6 i omega-3, co zostało osiągnięte poprzez przygotowanie posiłków na maśle, oleju słonecznikowym lub oleju z łososia. Uczestnicy stosowali każdą z diet przez 3 tygodnie, z dodatkowym 3 tygodniowym okresem przerwy pomiędzy zmianą jadłospisów. W porównaniu do diety opartej na maśle, diety z olejem słonecznikowym oraz olejem z łososia znacząco wpłynęły na obniżenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL oraz ApoB, co zostało również zauważone wśród zdrowych uczestników badania. Olej z łososia zredukował również stężenie HDL-C oraz TG [128]. Kolejne badanie, przeprowadzone ponownie na małej grupie chorych (5 osób) weryfikowało wpływ diety o różnej zawartości białka i węglowodanów na profil lipidowy [94]. Postawiono hipotezę badawczą, że dieta wysokobiałkowa (27% dostarczanej energii) stosowana razem z cholestyraminą (lek wiążący kwasy żółciowe) skutecznie obniża poziom LDL-C u pacjentów z FH. Jako jadłospis kontrolny posłużyła dieta dostarczająca 10% energii z białka. Obie interwencje trwały po 4-5 tygodni, przed rozpoczęciem i skończeniu każdej pobrano krew.

Niestety nie zaobserwowano oczekiwanej redukcji stężenia TC oraz LDL-C, jednak zauważono redukcję stężenia TG u osób na diecie wysokobiałkowej. W następnym badaniu obserwowano zależność pomiędzy cholesterolem pokarmowym oraz fitosterolami a stężeniem cholesterolu we krwi u FH [97]. Porównano wpływ jadalospisów dostarczających 150 mg DC oraz 280-300 mg na dzień z różną podażą steroli roślinnych (poniżej 0,5g/dzień vs powyżej 2,5g/dzień) u 30 osób z FH. Każda z interwencji trwała po 4 tygodnie, zaś całościowy udział jednego uczestnika badania trwał 16 tygodni. Pomimo zastosowania fitosteroli oraz różnej zawartości DC nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy stężeniami LDL-C, TC i HDL-C. W przedstawionej rozprawie doktorskiej pełen projekt zakończyło 11 kobiet z FH, co jest porównywalne do innych badań interwencyjnych. Kolejno można wskazać podobieństwo założeń tj. modyfikacja jakości spożywanych tłuszczów oraz manipulacja dostarczanych makroskładników. Wyróżniający dla niniejszego badania był czas trwania projektu, który był zdecydowanie dłuższy niż w powyższych wymienionych publikacjach, jednak uważa się że interwencja trwająca 4 tygodnie jest wystarczająca do oceny zmian w profilu lipidowym [89].

Zdecydowana większość badań poświęconych dietoterapii w FH dotyczy wpływu wybranych suplementów na parametry gospodarki lipidowej. Popularność takich interwencji wynika z możliwości prowadzenia eksperymentu w warunkach kontrolowanych. Szczególnie dużo uwagi poświęca się sterolom roślinnym i rozpuszczalnej frakcji błonnika, jednak niektóre z publikacji dotyczą również zwiększonej podaży kwasów omega-3 [96, 98, 129]. Jedno ze starszych doniesień naukowych dotyczyło wpływu oleju rybiego na hamowanie rozwoju zmian miażdżycowych u osób z HeFH. Szesnastu uczestników przyjmowało krzyżowo przez 4 tygodnie kapsułki z olejem rybim lub oliwą z oliwek (6g/dzień). Nie stwierdzono żadnych istotnie statystycznych zmian w stężeniu LDL-C, TC, HDL-C oraz apoA oraz apoB w przypadku obu interwencji [129]. Co ciekawe, inne doniesienia wykazały rozbieżne wyniki, jak w badaniu Chan i wsp. w którym suplementacja 4g/dzień kwasów omega-3 przez 16 tygodni przy jednoczesnym zachowaniu farmakoterapii statynami, wpłynęła na redukcję stężenia ApoB oraz TG, jednak nie LDL-C [98]. Z kolei publikacja Hande et al. przedstawia najciekawsze wyniki suplementacji omega-3 pod względem poprawy parametrów profilu lipidowego [96]. W projekcie wzięło udział 34 pacjentów z FH leczonych statynami, którzy w losowej kolejności, byli leczeni przez 3 miesiące dużą dawką n-3 PUFA (2 g, x2) i 3 miesiące placebo (oliwa z oliwek,

2 g x2), z zachowaniem 3-miesięcznego okresu przerwy. Celem interwencji było zweryfikowanie wpływu omega-3 na funkcje śródbłonna, wykorzystując do tego tonometrię tętnic obwodowych, co nie zostało zauważone. Grupa spożywająca PUFA omega-3 zredukowała stężenie LDL-C, TC oraz TG, co może wskazywać na potencjał hipolipemizujący kwasów omega-3 u pacjentów z FH. W opisywanej rozprawie doktorskiej podaż EPA i DHA była zapewniona na poziomie przynajmniej 1g/dzień, dostarczanych jedynie z produktów spożywczych. W związku z zainteresowaniem dietą typu śródziemnomorskiego, która obfituje w ryby i owoce morza, postawienie takiego celu żywieniowego wydawało się być możliwym do spełnienia. Dodatkowo, doniesienia dotyczące PUFA n-3 potwierdzają pozytywny wpływ na stężenie TG oraz HDL-C, jednak brakuje jednoznacznych przesłanek o tej samej zależności z LDL-C. Pierwotnie w planach pracy doktorskiej było oznaczenie Indeksu Harrisa czyli stosunku kwasów omega-3 do innych lipidów w erytrocytach, ponieważ niektóre badania wskazują na zmniejszone ryzyko chorób układu krążenia w populacjach mających wysoki IH [130]. Długość trwania interwencji żywieniowej również była uzależniona od zapewnienia odpowiedniego czasu do nasycenia erytrocytów PUFA n-3. Niestety, w związku z przyrostową rekrutacją uczestników do projektu, wyznaczenie odpowiedniej liczby prób do opracowania metody było trudne, jednak ocena tych zależności nadal pozostaje w dalszych planach naukowych.

W opisywanej pracy doktorskiej nie weryfikowano wpływu steroli roślinnych oraz rozpuszczalnej frakcji błonnika pokarmowego. Program dietetyczny, który został wykorzystany do opracowania jadłospisów oraz do oceny sposobu żywienia uczestników badania, nie posiada w swojej bazie danych dotyczących tych składników odżywczych. Korzystanie ze źródeł literaturowych, które często opierają się na amerykańskich produktach, powoduje znaczne niedoszacowanie zawartości fitosteroli i błonnika rozpuszczalnego, stąd podjęto decyzję o nie monitorowaniu ich spożycia. Bazując na doniesieniach niektórych publikacji, większość produktów spożywczych bogatych w błonnik zawiera ok. 1/3 frakcji rozpuszczalnej i 2/3 nierozpuszczalnej, stąd przy średnim spożyciu błonnika na poziomie 31,12g/dzień można oszacować, że frakcja rozpuszczalna stanowiła ok. 10g [131]. Efekt redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL jest osiągalny przy spożyciu 5-10 g/dzień, co wydaje się możliwym do osiągnięcia przy prawidłowo zbilansowanej diecie [132]. Aby osiągnąć ten cel z wykorzystaniem fitosteroli, należy wprowadzić do jadłospisu przynajmniej 2 g na dzień,

co jest trudne do osiągnięcia z produktów spożywczych, co potwierdzają niektóre doniesienia wskazujące, że w diecie osób wszystkożernych obserwuje się spożycie na poziomie 263mg/dzień, zaś wśród wegan nawet 428mg/dzień [133]. W Polsce najpopularniejszymi produktami żywnościowymi będą fortyfikowane margaryny, o czym uczestnicy zostali poinformowani. Jeżeli przed rozpoczęciem interwencji smarowano pieczywo masłem, to w trakcie projektu należało je zamienić na margarynę z dodatkiem fitosteroli roślinnych. Żadna z uczestniczek nie deklarowała takiej potrzeby, co więcej dla niektórych osób kupno takiego produktu kojarzyło się z niezdrowym wyborem i pojawiła się deklaracja sprzeciwu korzystania z takich rozwiązań. Należy również podkreślić, że finansowanie projektu było niewystarczające na zakup suplementów oraz placebo w celu zapewnienia uczestnikom dodatkowej suplementacji. Celem projektu było zaprojektowanie diety, która dostarczałaby najważniejszych składników odżywczych mających potencjalne działanie profilaktyczne CVD, co wydawało się bardziej korzystne dla pacjentów FH niż utrzymanie standardowego sposobu żywienia i wsparcie suplementami.

W protokole żywieniowym jednym z ważniejszych założeń było utrzymanie wysokiej jakości spożywanych tłuszczów oraz ograniczenie podaży cholesterolu pokarmowego. Zalecenia ekspertów z NLA wskazują na konieczność ograniczenia spożycia DC do 200 mg/dzień u osób z grupy ryzyka rozwoju chorób układu krążenia, jednak część badań podkreśla, iż nie ma jednoznacznej korelacji pomiędzy cholesterolem dietetycznym a stężeniem cholesterolu LDL we krwi [87, 134]. Co więcej, niektóre z doniesień łączą wyższe spożycie jajek z wyższymi poziomami cholesterolu HDL. Jako główne źródła cholesterolu można wymienić szeroką grupę produktów odzwierzęcych, jednak najwyższą zawartość będą miały jaja kurze, podroby oraz owoce morza [135]. W opisywanym podejściu żywieniowym ograniczono podaż jaj do minimum - średnio 1 jajo na tydzień, co wg. niektórych badaczy może być zbyt rygorystycznym podejściem [136]. Jaja kurze stanowią najlepsze źródło białka, dostarczając pełnej puli aminokwasów egzogennych, oraz składników odżywczych takich jak luteina czy cholina. Powszechnie jaja są uważane za żywność o wysokiej wartości odżywczej, stąd ograniczenie tego produktu w diecie może wiązać się z sprzeciwem i nie zrozumieniem pacjenta. Z drugiej strony znajomość patofizjologii hipercholesterolemii rodzinnej nie pozwalała na dopuszczenie większych poziomów cholesterolu pokarmowego w diecie - uważa się, że osoby z FH mogą mieć hiperabsorpcję jelitową cholesterolu, co może wpływać

na stężenie LDL-C we krwi [137]. Jest to istotne w szerszym ujęciu metabolizmu cholesterolu w organizmie - stężenie jest uzależnione od absorpcji cholesterolu egzogenego i syntezy endogennej oraz skuteczności mechanizmów eliminacyjnych (synteza kwasów żółciowych oraz wydalanie z kałem) [138]. Złożoność procesu oraz dodatkowe obciążenie genetyczne wśród tej grupy pacjentów nie pozwala na udzielenie jednoznacznej odpowiedzi czy wyższa podaż cholesterolu będzie niosła ze sobą wyższe ryzyko chorób układu krążenia. Należy jednak podkreślić, że cholesterol pokarmowy często występuje w produktach zawierających wysoką zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych, a te będą wpływały na podwyższenie stężenia LDL-C [137]. Niektóre badania podkreślają również istotność ogólnego sposobu żywienia – w populacjach Azjatyckich zwiększona podaż cholesterolu pokarmowego nie jest związana z wyższym ryzykiem CVD czy śmiertelnością, jednak w Stanach Zjednoczonych dodatkowe spożycie 300 mg cholesterolu na dzień zwiększa ryzyko wymienionych sytuacji o odpowiednio 17 i 18% [139]. Co więcej, zupełne ograniczenie cholesterolu w diecie nie przekłada się na obniżenie LDL-C we krwi, co jest obserwowane wśród wegan, którzy w stosunku do osób spożywających produkty zwierzęce, mają niższy poziom LDL-C o jedynie 13%, gdyż u tych osób synteza cholesterolu wzrasta nawet o 35% [140]. Warto również podkreślić, że jednoczesne obniżenie podaży i syntezy cholesterolu, będzie najlepszą metodą obniżenia stężenia cholesterolu w organizmie, co jest jednoznaczne z wprowadzeniem zmian żywieniowych i leków hipolipemizujących [138]. W przypadku konieczności wprowadzenia jaj do jadłospisu osoby z hipercholesterolemią rodzinną rekomenduje się wcześniejszy monitoring profilu lipidowego (np. kilkukrotne pomiary w ciągu tygodnia przez miesiąc) i weryfikacja zmian stężenia po wprowadzeniu docelowej liczby jaj lub produktów bogatych w cholesterol [137].

Charakter genetyczny hipercholesterolemii rodzinnej jest istotny ze względu na występowanie schorzenia wśród nawet kilku osób w jednej rodzinie. Wydaje się, że odpowiednia edukacja i wsparcie żywieniowe będzie dodatkową wartością nie tylko dla pojedynczego pacjenta, lecz dla całej rodziny. Efekt wpływu diety oraz poradnictwa żywieniowego na redukcję czynników ryzyka CVD u rodzin z FH został przedstawiony w badaniu Kinnear et al. [141]. Do projektu zaangażowano 21 rodzin z potwierdzoną diagnozą FH - dzieci w wieku 10-18 lat wraz z rodzicami. Interwencja żywieniowa obejmowała takie zalecenia jak obniżenie spożycia SFA, TFA, cholesterolu pokarmowego oraz tłuszczu ogółem oraz zwiększenie podaży MUFA, PUFA, błonnika pokarmowego. Przez czas trwania projektu uczestnicy byli pod

kontrolą diety, który weryfikował przestrzeganie zaleceń przez dzieci i rodziców. Po 12 tygodniach interwencji zaobserwowano redukcję stężenia LDL-C u dzieci i dorosłych odpowiednio o 8 i 10%. Porównywalne rezultaty można zaobserwować u osób, które poza standardową terapią statynami, stosują dodatkowo leki hamujące jelitowe wchłanianie cholesterolu [142]. W przedstawionej rozprawie doktorskiej redukcja cholesterolu frakcji LDL wyniosła ok. 4,67% w grupie FH oraz 10,29% w grupie osób zdrowych. Siłą badania Kinnear et al. było wdrożenie interwencji dla całej rodziny chorego, stąd przestrzeganie diety mogło być na wyższym poziomie niż w niniejszym projekcie. Uczestniczki badania, pytane o wsparcie wśród najbliższych często podkreślały, że rodzina nie stosuje tego samego jadłospisu, co wymuszało na nich przygotowanie kilku rodzajów posiłków zamiast jednego. Co więcej, większość uczestniczek stosowało tradycyjny model żywienia to znaczy z obecnością produktów pełnotłustych i mięsa, stąd pomimo deklaracji, faktyczny sposób żywienia mógł odbiegać od rekomendowanej diety.

Niniejsze badanie zawierało pewne ograniczenia, które należy rozważyć przy projektowaniu kolejnych prób badawczych. Po pierwsze liczba uczestników z hipercholesterolemią rodzinną była relatywnie mała, aby móc w sposób jednoznaczny ekstrapolować wyniki na populację chorych w Polsce. Nie jest to jedynie przeszkoda w tej pracy, co zostało opisane powyżej, jednak przy tak częstym występowaniu FH w społeczeństwie, na początku planowanie pracy badawczej wydawało się możliwe pozyskanie większej liczby chętnych. Wstępnie projekt zakładał równy udział obu płci i tak wstępnie była prowadzona rekrutacja chorych, jednak wraz z trwaniem interwencji wszyscy mężczyźni rezygnowali z udziału lub nie stosowali się do przekazanych zaleceń, dlatego wszystkie analizy zostały wykonane na próbach zebranych od kobiet. Jako możliwości dla dalszych można przywołać porzucony wcześniej pomysł oznaczenia Indeksu Harrisa w erytrocytach, a także wdrożenie interwencji żywieniowej z kontrolowaną podażą fitosteroli lub rozpuszczalnej frakcji błonnika pokarmowego.

8. Wnioski

W opisywanym badaniu wykazano, że dieta typu śródziemnomorskiego z kontrolowaną podażą kwasów tłuszczowych omega-3 wpływa na parametry profilu lipidowego u kobiet z hipercholesterolemią rodzinną, oraz w większym stopniu u zdrowych kobiet z podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL. Co więcej, wykazano również, że pacjentki FH miały wyższą świadomość żywieniową oraz lepsze nawyki żywieniowe niż grupa kontrolna, o czym świadczą zebrane dane z dzienniczków dietetycznych, wywiadów 24 godzinnych i kwestionariuszy. Dodatkowo, projekt wykazał, że jest możliwym wprowadzenie diety typu śródziemnomorskiego w polskich warunkach, która spełnia potrzeby odżywcze osób z grupy wysokiego ryzyka chorób układu krążenia.

Podsumowując, wsparcie dietetyka oraz wdrożenie zmian jakościowych w sposobie żywienia osób chorych na hipercholesterolemię rodzinną może mieć znaczenie w osiągnięciu istotnych celów terapeutycznych, szczególnie wśród pacjentów stosujących farmakoterapię.

9. Streszczenie

Wprowadzenie: Zdrowy tryb życia wraz ze zbilansowaną dietą jest jednym z najważniejszych czynników prewencji różnych chorób, takich jak choroby układu krążenia. Szczególnie istotne jest wsparcie pacjentów z grup wysokiego ryzyka np. obciążeni hipercholesterolemią rodzinną. Obecnie brakuje praktycznych informacji, jaki rodzaj żywienia będzie najbardziej korzystny dla osób z FH, jednak część towarzystw naukowych zaleca stosowanie zmian jakościowych w diecie np. wprowadzając dietę typu śródziemnomorskiego.

Materiały i metodyka: W projekcie zaplanowano 6-miesięczną interwencję żywieniową opartą na zasadach diety śródziemnomorskiej oraz dodatkowych założeniach: ograniczenie podaży SFA poniżej 7% dostarczanej energii oraz cholesterolu pokarmowego poniżej 200 mg/dzień; podaż PUFA omega-3 na poziomie minimum 1g/dzień. Przed i po rozpoczęciu interwencji dietetycznej zebrano dane dot. sposobu żywienia (dzienniczek żywieniowy, wywiady 24-h, kwestionariusze spożycia), pomiary antropometryczne oraz próbki krwi. Dane zostały porównane w grupach i między grupami przed i po interwencji.

Wyniki: Do badania zrekrutowano 50 osób z FH, z czego 11 kobiet ukończyło pełną interwencję. Następnie badaniem objęto 15 osób zdrowych kobiet, z których 9 dokończyło projekt. Przed wdrożeniem diety zaobserwowano różnice pomiędzy grupami w masie ciała, zawartości tkanki tłuszczowej oraz BMI. Grupa zdrowych uczestniczek charakteryzowała się wyższym stężeniem LDL-C niż pacjentki z FH. Zauważono różnice w sposobie żywienia – grupa FH spożywała mniej energii, tłuszczu ogółem i SFA oraz więcej węglowodanów i MUFA. Po 6-miesięcach diety zaobserwowano obniżenie stężenia LDL-C w obu grupach. Sposób żywienia pomiędzy osobami z FH i HV wyrównał się – pacjentki FH spożywały więcej białka niż zdrowe uczestniczki. W badaniu zauważono również korelacje pomiędzy częstością spożycia niektórych pokarmów a parametrami profilu lipidowego – w grupie badanej zaobserwowano, że poziomy cholesterolu całkowitego u pacjentów z FH przed interwencją były dodatnio skorelowane z częstym spożyciem oleju oraz ujemnie z częstszą podażą orzechów. Po interwencji zaobserwowano dodatnią korelację między spożyciem chudych ryb oraz stężeniem TAG. W grupie zdrowych ochotników zaobserwowano silne korelacje między spożyciem tłustych i chudych ryb oraz orzechów a stężeniem cholesterolu. Częstsze spożycie

chudych ryb korelowało również dodatnio ze stężeniem LDL-C oraz HDL-C po interwencji dietetycznej.

Wnioski: Dieta śródziemnomorska może stanowić wsparcie tradycyjnego sposobu leczenia u pacjentów z FH. Edukacja żywieniowa tych osób powinna przedstawiać praktyczne zastosowanie najważniejszych rekomendacji. Dieta typu śródziemnomorskiego jest możliwa do wdrożenia wśród polskich pacjentów z FH, jednak należy utrzymać dostępność i sezonowość lokalnych produktów spożywczych. Wymagane są również badania pośród innych grup chorych – mężczyzn, seniorów lub dzieci.

Słowa kluczowe: dieta śródziemnomorska, hipercholesterolemia rodzinna, PUFA omega-3, cholesterol pokarmowy

10. Abstract

Introduction: A healthy lifestyle together with a balanced diet is one of the most important factors in the prevention of various diseases, such as cardiovascular diseases. It is particularly important to support patients from high-risk groups, e.g. with familial hypercholesterolemia. Currently, there is no practical information on what type of nutrition will be most beneficial for people with FH, however, some scientific societies recommend qualitative changes in the diet, e.g. by introducing a Mediterranean-type diet.

Materials and methodology: The project planned a 6-month nutritional intervention based on the principles of the Mediterranean diet and additional assumptions: limiting the supply of SFA below 7% of the energy supplied and dietary cholesterol below 200 mg/day; supply of omega-3 PUFA at a minimum level of 1g/day. Data on dietary habits (food diary, 24-hour interviews, intake questionnaires), anthropometric measurements, and blood samples were collected before and after the initiation of the dietary intervention. Data were compared within groups and between groups before and after the intervention.

Results: Fifty people with FH were recruited for the study, of whom 11 women completed the full intervention. Then, 15 healthy women were included in the study, 9 of whom completed the project. Before the implementation of the diet, differences between the groups in body weight, body fat and BMI were observed. The group of healthy participants was characterized by a higher concentration of LDL-C than patients with FH. Differences in the diet were noted - the FH group consumed less energy, total fat and SFA, and more carbohydrates and MUFA. After 6 months of the diet, a decrease in LDL-C was observed in both groups. The diet between people with FH and HV was equal - FH patients consumed more protein than healthy participants. The study also noted correlations between the frequency of consumption of certain foods and the parameters of the lipid profile - in the study group it was observed that the levels of total cholesterol in patients with FH before the intervention were positively correlated with frequent consumption of oil and negatively with more frequent supply of nuts. After the intervention, a positive correlation was observed between consumption of lean fish and TAG levels. In a group of healthy volunteers, strong correlations were observed between the consumption of fatty and lean fish and nuts and the concentration of cholesterol. More frequent consumption of lean fish also positively correlated with the concentration of LDL-C and HDL-C after dietary intervention

Conclusions: A Mediterranean diet may support traditional treatment in patients with FH. Nutritional education of these people should present the practical application of the most important recommendations. A Mediterranean-type diet is possible to implement among Polish patients with FH, but the availability and seasonality of local food products should be maintained. Studies in other groups of patients - men, seniors or children - are also required.

Key words: Mediterranean diet, familial hypercholesterolaemia, omega-3 PUFA, dietary cholesterol

11. Treść informacji o badaniu i zgody pacjenta

INFORMACJA DLA PACJENTA O BADANIACH

Tytuł badania: Wpływ diety śródziemnomorskiej z kontrolowaną podażą kwasów omega-3 na profil lipidowy pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną.

Szanowna Pani/Szanowny Panie

Choroby układu krążenia stanowią w Polsce 46% przyczyn zgonów. Do chorób układu krążenia zalicza się miażdżycę, chorobę niedokrwienną serca, w tym zawał mięśnia sercowego, a także udar. Są one spowodowane m.in. zaburzonym profilem lipidowym, gdzie za najbardziej aterogenne uważa się podwyższone stężenie cholesterolu frakcji LDL. Na stężenie cholesterolu LDL wpływa m.in. nieodpowiednie nawyki żywieniowe, brak aktywności fizycznej oraz nadmierna masa ciała. Dieta obfita w przetworzone produkty (tzw. gotowe do spożycia lub żywność typu fast-food), słodzone napoje gazowane, słodkie, gotowe półprodukty oraz w tłuszcze pochodzenia zwierzęcego (np. smalec) prowadzi do podwyższenia stężenia cholesterolu LDL. Aktualne zalecenia żywieniowe dla pacjentów cierpiących na hipercholesterolemię rodzinną skupiają się głównie, na jakości spożywanych tłuszczów – w szczególności tych pochodzących z tłustych ryb morskich czy roślin oleistych oraz na ograniczeniu przetworzonych produktów spożywczych na rzecz świeżych i sezonowych, a także wprowadzeniu pełnoziarnistych produktów zbożowych.

Celem niniejszego badania jest ocena wpływu diety typu śródziemnomorskiego o szczególnym zwróceniu uwagi na kontrolowaną zawartość kwasów tłuszczowych oraz bogatej w pełnoziarniste produkty zbożowe na profil lipidowy pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną. Projekt ten może przyczynić się do ustalenia szczegółowych zaleceń żywieniowych wpływających na skuteczne obniżanie cholesterolu LDL wraz z prowadzoną farmakoterapią.

Przebieg badania:

Pierwsza wizyta u dietetyka zostanie ustalona telefonicznie (bądź mailowo). W trakcie ustalania terminu spotkania zostanie Pani/Pan poproszona o przygotowanie się na pierwszą wizytę tj. prowadzenie 3-dniowego dzienniczka żywieniowego (jest to spis wszystkich spożywanych produktów oraz napoi w ciągu 3 dni z uwzględnieniem szacunkowej gramatury lub miar domowych oraz pór spożywania posiłków).

Spotkanie 1 – TERMIN USTALANY TELEFONICZNIE / MAILOWO

Podczas pierwszej konsultacji z dietetykiem zostanie wykonana analiza dzienniczka spożycia; 24-godzinny wywiad żywieniowy (szczegółowy jadłospis z dnia poprzedzającego wizytę); kwestionariusz FFQ (kwestionariusz częstości spożycia produktów żywnościowych); kwestionariusz SGA (kwestionariusze służące do oceny stanu odżywienia); waga z bioimpedancją (pomiar masy i składu ciała za pomocą nieinwazyjnej metody z użyciem specjalistycznej wagi); pomiary antropometryczne (pomiar wysokości ciała, obwodu talii i bioder, obwodu ramienia i łydki, grubości fałdów skórno-tłuszczowych); oznaczenie profilu lipidowego, wybranych markerów stanu zapalnego (np. CRP), stężenia kwasów tłuszczowych, glukozy we krwi (pobranie dodatkowo 5 ml krwi przez wykwalifikowany personel); edukacja żywieniowa pacjenta (wskazówki żywieniowe, ułożenie spersonalizowanej diety)

Spotkanie 2-7 TERMINY USTALANE TELEFONICZNIE/MAILOWO

Podczas kolejnych spotkań zostanie przeprowadzona edukacja żywieniowa pacjenta oraz ułożone kolejne jadłospisy.

Spotkanie 8 – TERMIN USTALONY PO 6 MIESIĄCACH OD PIERWSZEJ WIZYTY

Podczas ostatniego spotkania zostaną dokonana analiza wszystkich parametrów ocenianych w czasie wizyty nr 1.

W ramach udziału w badaniu oferujemy Panu/-i bezpłatnie:

- stałą opieką dietetyka
- pomiary składu ciała z użyciem nowoczesnego urządzenia,
- oznaczenia pełnego profilu lipidowego, glukozy, markerów stanu zapalnego oraz stężenia wybranych kwasów tłuszczowych
- indywidualnie dopasowane jadłospisy,
- edukację żywieniową dostosowaną do potrzeb pacjenta

Ewentualne niedogodności, na które może Pan/-i być narażony/-a w związku z procedurami wymaganymi w omawianym badaniu:

- pobranie krwi: na badanie należy stawić się na rano i na czczo (co najmniej 8 h po ostatnim posiłku). Czasami po pobraniu krwi na rękę może się pojawić siniak.
- pomiar za pomocą analizatora składu ciała, obwodu talii i bioder, ramienia i łydki oraz grubości fałdów skórno-tłuszczowych: w celu wykonania jak najdokładniejszych pomiarów poprosimy Pana/ią o rozebranie się do bielizny. Jeśli taka sytuacja będzie Pana/-ią krępowała, może Pan/-i poprosić, aby zważyć Pana/-ią w lekkiej odzieży, a grubości fałdów zmierzyć przy nieznacznie podciągniętym ubraniu.
- Dzienniczek żywieniowy: należy dokładnie i kompletnie zapisywać posiłki i napoje spożywane przez okres 3-ech dni
- kwestionariusze i testy: związane są z poświęceniem przez Pana/-ią pewnej ilości czasu
- zgłaszanie się na planowane wizyty: związane jest z koniecznością poświęcenia przez Pana/-ią pewnej ilości czasu.

Ja niżej podpisany/a

.....
imię i nazwisko drukowanymi literami

wyrażam zgodę na udział w badaniu oceniającym wpływ diety śródziemnomorskiej z kontrolowaną podażą kwasów omega-3 na profil lipidowy.

Tym samym zgadzam się na ocenę laboratoryjną profilu lipidowego, glukozy, markerów stanu zapalnego oraz stężeń wybranych kwasów tłuszczowych, analizę składu ciała za pomocą wagi z bioimpedancją oraz wypełnienie kwestionariuszy dotyczących stanu odżywienia i sposobu żywienia. Miałem/am możliwość zadania wszelkich pytań oraz w pełni wyjaśniono mi naturę i cel prowadzonych badań.

Wyrażam zgodę, aby dla kontroli poprawności wykonania badania klinicznego, badacze mieli wgląd w moją dokumentację medyczną (dane dotyczące mego stanu zdrowia) pod warunkiem, że są one związane z badaniem.

Zostałem/am poinformowany/a, że moje dane osobowe nie zostaną ujawnione, a informacje uzyskane podczas badania pozostaną poufne. Zgadzam się jednak na to, by były one przedmiotem opracowań dokonywanych przez osoby uczestniczące w badaniu za zasadzie pełnej poufności. Wyrażam zgodę na przetwarzanie danych w tym badaniu zgodnie z ustawą z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (tekst jednolity z 2002 r. Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Zostałem/am poinformowany/a, że w każdej chwili, bez żadnych konsekwencji mogę zrezygnować z udziału w badaniu, a zgromadzone do tej pory dane mogą zostać wykorzystane i przetwarzane jako część bazy danych badania.

Zostałem/am również poinformowany/a że osobą odpowiedzialną za prowadzenie wyżej wymienionych badań jest mgr Anna Wojda, z którą mogę kontaktować się osobiście, bądź telefonicznie pod numerem 607181872 dr hab. med. Zdzisław Kochan, Kierownik Zakładu Higieny Żywności GUMed oraz dr n. med. Krzysztof Chlebus

Rozumiem, że otrzymam podpisany i opatrzony datą egzemplarz niniejszego dokumentu, który składa się z 3 stron.

..... Gdańsk.....

Podpis pacjenta

Data

Osoba uzyskująca zgodę na badanie

Oświadczam, że omówiłam przedstawione badanie z pacjentem/pacjentką używając zrozumiałych, możliwie prostych sformułowań oraz udzieliłam wyjaśnień dotyczących istoty i znaczenia badania.

..... Gdańsk.....

Podpis badacza

Data

12. Bibliografia

1. World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. Geneva, Switzerland. World Heart Federation. 2023. (<https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/World-Heart-Report-2023.pdf>, dostęp 10.07.2023)
2. Timmis A, Vardas P, Townsend N, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021 [published correction appears in Eur Heart J. 2022 Feb 04;:]. Eur Heart J. 2022;43(8):716-799. doi:10.1093/eurheartj/ehab892
3. Eurostat, Cardiovascular Diseases Statistics https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics#Deaths_from_cardiovascular_diseases (dostęp 10.07.2023)
4. Główny Urząd Statystyczny 2015, Statystyka zgonów i umieralności z powodu chorób układu krążenia <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/statystyka-zgonow-i-umieralnosci-z-powodu-chorob-ukladu-krzenia,22,1.html> [dostęp z dnia 10.07.2023]
5. Wojtyniak B., Goryński P. et al. Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania 2022, pod redakcją Bogdana Wojtyniaka i Pawła Goryńskiego, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2022, [dostęp online 10.07.2023]
6. Olvera Lopez E, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2022.
7. Spannbaauer A, Berwecki A, Ridan T, Mika P, Chwała M. Atherosclerotic ischaemia of the lower limbs – what the physiotherapist and the nurse should know. Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne/Surgical and Vascular Nursing. 2017;11(4):117-127.
8. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Nature. 2011;473(7347):317-325. doi:10.1038/nature10146
9. Aziz M, Yadav KS. Pathogenesis of Atherosclerosis. Med Clin Rev. 2016, 2:22. doi:10.21767/2471-299X.1000031
10. Hong YM. Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. Korean Circ J. 2010 Jan;40(1):1-9. doi: 10.4070/kcj.2010.40.1.1. Epub 2010 Jan 27. PMID: 20111646; PMCID: PMC2812791.
11. Sata M, Saiura A, Kunisato A, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. Nat Med. 2002;8(4):403-409. doi:10.1038/nm0402-403
12. Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature. 2000;407(6801):233-241. doi:10.1038/35025203
13. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, et al. Risk Assessment for Cardiovascular Disease With Nontraditional Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018;320(3):272-280. doi:10.1001/jama.2018.8359

14. Sardarinia M, Akbarpour S, Lotfaliany M, et al. Risk Factors for Incidence of Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality in a Middle Eastern Population over a Decade Follow-up: Tehran Lipid and Glucose Study. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167623. Published 2016 Dec 8. doi:10.1371/journal.pone.0167623
15. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care*. 2013;40(1):195-211. doi:10.1016/j.pop.2012.11.003
16. Casas R, Castro-Barquero S, Estruch R, Sacanella E. Nutrition and Cardiovascular Health. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3988. Published 2018 Dec 11. doi:10.3390/ijms19123988
17. Nouh F, Omar M, Younis M. Risk Factors and Management of Hyperlipidemia. *Asian J Cardiol Res*. 2019;2(1):1–10. <https://doi.org/10.9734/AJCR/2019/45449>
18. García-Giustiniani D, Stein R. Genetics of Dyslipidemia. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(5):434-438. doi:10.5935/abc.20160074
19. Bahakim NO, Al-Ghamdi SH, Alyahya HF, Alburayk KB, Mahzari YI, Aldawsari AM. Awareness among the general population about lipid profile screening in individuals over 20 years old in Alriyadh, Saudi Arabia. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2019;4:e126-e133. Published 2019 May 31. doi:10.5114/amsad.2019.85652
20. Peters SA, Singhatteh Y, Mackay D, Huxley RR, Woodward M. Total cholesterol as a risk factor for coronary heart disease and stroke in women compared with men: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;248:123-131. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.016
21. Duncan MS, Vasan RS, Xanthakis V. Trajectories of Blood Lipid Concentrations Over the Adult Life Course and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: Observations From the Framingham Study Over 35 Years. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(11):e011433. doi:10.1161/JAHA.118.011433
22. Bryła, M.; Maciak, A.; Marcinkowski, J.T.; Maniecka-Bryła, I. Programy profilaktyczne w zakresie chorób układu krążenia przykładem niwelowania nierówności w stanie zdrowia. *Probl. Hig. Epidemiol*. 2009, 90, 6–17.
23. World Health Organization. Regional Office for Europe. (2012). Social inequalities in health in Poland. World Health Organization. Regional Office for Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/107306> [dostęp 10.07.2023]
24. Chlebus K, Cybulska B, Gruchała M, et al. Prevalence, diagnosis, and treatment of familial hypercholesterolaemia in outpatient practices in Poland. *Kardiol Pol*. 2018;76(6):960-967. doi:10.5603/KP.a2018.0053
25. Alonso R, Perez de Isla L, Muñiz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL, Mata P. Familial Hypercholesterolaemia Diagnosis and Management. *Eur Cardiol*. 2018;13(1):14-20. doi:10.15420/ecr.2018:10:2

26. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, et al. Management of familial heterozygous hypercholesterolemia. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123(1-2):7-10.
27. Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, Galicia-Garcia U, Ostolaza H, Martin C. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3426. Published 2018 Nov 1. doi:10.3390/ijms19113426
28. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4255]. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
29. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci.* 2021;17(6):1447-1547. Published 2021 Nov 8. doi:10.5114/aoms/141941
30. Ibrahim S, Defesche JC, Kastelein JJP. Beyond the Usual Suspects: Expanding on Mutations and Detection for Familial Hypercholesterolemia. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021;21(9):887-895. doi:10.1080/14737159.2021.1953985
31. Ademi Z, Watts GF, Pang J, et al. Cascade screening based on genetic testing is cost-effective: evidence for the implementation of models of care for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2014;8(4):390-400. doi:10.1016/j.jacl.2014.05.008
32. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24):e013225. doi:10.1161/JAHA.119.013225
33. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet.* 2001;357(9251):165-168. doi:10.1016/S0140-6736(00)03587-X
34. Mickiewicz A, Chmara M, Futema M, et al. Efficacy of clinical diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia genetic testing in Poland. *Atherosclerosis.* 2016;249:52-58. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.025
35. Pajak A, Szafraniec K, Polak M, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia: a meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci.* 2016;12(4):687-696. doi:10.5114/aoms.2016.59700
36. Vaezi Z, Amini A. Familial Hypercholesterolemia. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556009/>

37. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769-1818. doi:10.1093/eurheartj/ehr158
38. Benito-Vicente A, Uribe KB, Jebari S, Galicia-Garcia U, Ostolaza H, Martin C. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3426. Published 2018 Nov 1. doi:10.3390/ijms19113426
39. Totoń-Żurańska J, Wołkow P, Kapusta M, et al. Targeted sequencing of a gene panel in patients with familial hypercholesterolemia from Southern Poland. *Pol Arch Intern Med.* 2023;133(6):16417. doi:10.20452/pamw.16417
40. Pelczarska A, Jakubczyk M, Jakubiak-Lasocka J, et al. The cost-effectiveness of screening strategies for familial hypercholesterolaemia in Poland. *Atherosclerosis.* 2018;270:132-138. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.036
41. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society [published correction appears in *Eur Heart J.* 2020 Dec 14;41(47):4517]. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478-90a. doi:10.1093/eurheartj/eh273
42. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association [published correction appears in *Circulation.* 2015 Dec 22;132(25):e397]. *Circulation.* 2015;132(22):2167-2192. doi:10.1161/CIR.0000000000000297
43. Wijers M, Kuivenhoven JA, van de Sluis B. The life cycle of the low-density lipoprotein receptor: insights from cellular and in-vivo studies. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26(2):82-87. doi:10.1097/MOL.0000000000000157
44. Pejic RN. Familial hypercholesterolemia. *Ochsner J.* 2014;14(4):669-672.
45. Lambert CT, Sandesara P, Isidioso I, et al. Current Treatment of Familial Hypercholesterolaemia. *Eur Cardiol.* 2014;9(2):76-81. doi:10.15420/ecr.2014.9.2.76
46. Kotyla PJ. Plejotropowe działanie inhibitorów 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (statyn). Potencjał leczniczy w układowych chorobach tkanki łącznej. *Annales Academiae Medicae Stetinensis.* 2014;60:39–46.
47. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326(7404):1423. doi:10.1136/bmj.326.7404.1423

48. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(10):398-402. doi:10.1016/j.medcli.2017.11.030
49. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(20):2395-2410. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.071
50. Kozłowski D. Opcje terapeutyczne u chorych wymagających leczenia statynami – jak postępować? *Geriatrics* 2013; 7: 243-251
51. Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, Sarna S. Baseline serum cholestanol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. Finnish 4S Investigators. *BMJ*. 1998;316(7138):1127-1130. doi:10.1136/bmj.316.7138.1127
52. Pasierski T. Ezetimib — lek stwarzający nowe możliwości obniżenia stężenia cholesterolu *Folia Cardiologica Excerpta* 2009, tom 4, supl. A, 29–30
53. Couture P, Lamarche B. Ezetimibe and bile acid sequestrants: impact on lipoprotein metabolism and beyond. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(3):227-232. doi:10.1097/MOL.0b013e3283613a55
54. Barylski M. The role of atorvastatin and ezetimibe in contemporary lipid-lowering therapy – time for combination treatment *Pediatr Med Rodz* 2018, 14 (4), p. 361–368. DOI: 10.15557/PiMR.2018.0045
55. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
56. Davidson MH. A systematic review of bile acid sequestrant therapy in children with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(2):76-81. doi:10.1016/j.jacl.2011.01.005
57. Szostak B., Machaj F., Rosik J., Pawlik A. Ograniczenie ekspresji PCSK9 nowym sposobem zwalczania hipercholesterolemii *Farmacja Współczesna*, 2018, 11, 215-219
58. Janikowski K., Lelonek M. Inhibitory PCSK9 — nowa terapia hipolipemizująca *Folia Cardiologica* 2015 tom 10, nr 3, strony 178–182 DOI: 10.5603/FC.2015.0032
59. Chlebus K, Cybulska B, Dobrowolski P, et al. Effectiveness and safety of PCSK9 inhibitor therapy in patients with familial hypercholesterolemia within a therapeutic program in Poland: Preliminary multicenter data. *Cardiol J*. 2022;29(1):62-71. doi:10.5603/CJ.a2022.0003
60. Hreńczuk M., Piątek T., Różga J., Małkowski P. Leczenie pozaustrojowe hipercholesterolemii — aspekt opieki pielęgniarskiej *Forum Nefrologiczne* 2018, tom 11, nr 3 DOI: 10.5603/rdatf.60284
61. Makino H, Koezuka R, Tamanaha T, et al. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein Apheresis. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(8):679-687. doi:10.5551/jat.RV17033
62. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11):e649-e650] [published correction appears in *Circulation*.

- 2020 Jan 28;141(4):e60] [published correction appears in *Circulation*. 2020 Apr 21;141(16):e774]. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678
63. Diab A, Dastmalchi LN, Gulati M, Michos ED. A Heart-Healthy Diet for Cardiovascular Disease Prevention: Where Are We Now?. *Vasc Health Risk Manag*. 2023;19:237-253. Published 2023 Apr 21. doi:10.2147/VHRM.S379874
64. Nestle M. Mediterranean diets: historical and research overview. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(6 Suppl):1313S-1320S. doi:10.1093/ajcn/61.6.1313S
65. Mattavelli E, Olmastroni E, Bonofiglio D, Catapano AL, Baragetti A, Magni P. Adherence to the Mediterranean Diet: Impact of Geographical Location of the Observations. *Nutrients*. 2022;14(10):2040. Published 2022 May 13. doi:10.3390/nu14102040
66. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA*. 2004;292(12):1433-1439. doi:10.1001/jama.292.12.1433
67. Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, et al. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(1):50-60. doi:10.1016/j.pcad.2015.04.003
68. Guasch-Ferré M, Babio N, Martínez-González MA, et al. Dietary fat intake and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in a population at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1563-1573. doi:10.3945/ajcn.115.116046
69. Papadaki A, Nolen-Doerr E, Mantzoros CS. The Effect of the Mediterranean Diet on Metabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials in Adults. *Nutrients*. 2020;12(11):3342. Published 2020 Oct 30. doi:10.3390/nu12113342
70. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9(10):1063. Published 2017 Sep 26. doi:10.3390/nu9101063
71. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on Health Outcomes of a Mediterranean Diet With No Restriction on Fat Intake: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):491-500. doi:10.7326/M16-0361
72. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(3):318-326. doi:10.1093/gerona/glx227
73. Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative effects on cardiovascular risk factors and coronary heart disease risk of replacing partially hydrogenated vegetable oils with other fats and oils. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63 Suppl 2:S22-S33. doi:10.1038/sj.ejcn.1602976

74. Jenkins DJ, Jones PJ, Lamarche B, et al. Effect of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods given at 2 levels of intensity of dietary advice on serum lipids in hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;306(8):831-839. doi:10.1001/jama.2011.1202
75. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(10):768-780. doi:10.1038/nrc1189
76. Papadaki A, Thanasoulas A, Pound R, Sebire SJ, Jago R. Employees' Expectations of Internet-Based, Workplace Interventions Promoting the Mediterranean Diet: A Qualitative Study. *J Nutr Educ Behav*. 2016;48(10):706-715.e1. doi:10.1016/j.jneb.2016.08.003
77. Liyanage T, Ninomiya T, Wang A, et al. Effects of the Mediterranean Diet on Cardiovascular Outcomes-A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0159252. Published 2016 Aug 10. doi:10.1371/journal.pone.0159252
78. Jarosz M., Rychlik E., Stoś K., et al. Normy żywienia dla populacji Polski i ich zastosowanie Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, 2020
79. Serra-Majem L, Tomaino L, Dernini S, et al. Updating the Mediterranean Diet Pyramid towards Sustainability: Focus on Environmental Concerns. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):8758. Published 2020 Nov 25. doi:10.3390/ijerph17238758
80. Wadolowska, Lidia. (2005). Validation of food frequency questionnaire-FFQ Reproducibility assessment. *Bromat. Chem. Toksykol.* 38. 27-33.
81. Jeżewska-Zychowicz, M.; Gawęcki, J.; Wądołowska, L et al. Kwestionariusz Do Badania Poglądów i Zwyczajów Żywnościowych Oraz Procedura Opracowania Danych; Wydawnictwo Komitetu Nauki o Żywieniu Człowieka Polskiej Akademii Nauk: Warszawa, Poland, 2014; pp. 21–33.
82. Szponar L., Wolnikcka K., Rychlik E. Album fotografii produktów i potraw, Instytut Żywności i Żywienia 2000
83. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, et al. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the PREDIMED trial. *PLoS One*. 2012;7(8):e43134. doi:10.1371/journal.pone.0043134
84. Fotograficzna baza produktów spożywczych z podanymi miarami domowymi <http://www.ilewazy.pl/>
85. Zintegrowany system danych, zapewniający rozszerzone informacje dotyczące profili składników odżywczych <https://fdc.nal.usda.gov/>
86. Wytyczne PTL/KLRWP/PTK/PTDL/PTD/PTNT diagnostyki i leczenia zaburzeń lipidowych w Polsce 2021 Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce Rok 2021, tom 7, nr 3 Strony: 113–222

87. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [published correction appears in Eur Heart J. 2022 Nov 7;43(42):4468]. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
88. Diamond DM, Alabdulgader AA, de Lorgeril M, et al. Dietary Recommendations for Familial Hypercholesterolaemia: an Evidence-Free Zone. *BMJ Evid Based Med.* 2021;26(6):295-301. doi:10.1136/bmjebm-2020-111412
89. Barkas F, Nomikos T, Liberopoulos E, Panagiotakos D. Diet and Cardiovascular Disease Risk Among Individuals with Familial Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(8):2436. Published 2020 Aug 13. doi:10.3390/nu12082436
90. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2 [published correction appears in J Clin Lipidol. 2016 Jan-Feb;10(1):211. Underberg, James A [added]]. *J Clin Lipidol.* 2015;9(6 Suppl):S1-122.e1. doi:10.1016/j.jacl.2015.09.002
91. Chowdhury, M. , Akter, K. , Bhuiyan, S. et al.(2020) Evaluation of Lipid Profile in Obese and Non-Obese Hypertensive Adult Patients Attended in Medicine Department of a Medical College Hospital of Bangladesh. *World Journal of Cardiovascular Diseases,* 10, 520-544. doi: 10.4236/wjcd.2020.108052.
92. Jiménez JM, Carbajo MA, López M, et al. Changes in Lipid Profile, Body Weight Variables and Cardiovascular Risk in Obese Patients Undergoing One-Anastomosis Gastric Bypass. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):5858. Published 2020 Aug 13. doi:10.3390/ijerph17165858
93. Neil HA, Meijer GW, Roe LS. Randomised controlled trial of use by hypercholesterolaemic patients of a vegetable oil sterol-enriched fat spread. *Atherosclerosis.* 2001;156(2):329-337. doi:10.1016/s0021-9150(00)00653-5
94. Wolfe BM, Giovannetti PM. High protein diet complements resin therapy of familial hypercholesterolemia. *Clin Invest Med.* 1992;15(4):349-359.
95. Ketomäki A, Gylling H, Miettinen TA. Non-cholesterol sterols in serum, lipoproteins, and red cells in statin-treated FH subjects off and on plant stanol and sterol ester spreads. *Clin Chim Acta.* 2005;353(1-2):75-86. doi:10.1016/j.cccn.2004.10.008
96. Hande LN, Thunhaug H, Enebakk T, et al. Addition of marine omega-3 fatty acids to statins in familial hypercholesterolemia does not affect in vivo or in vitro endothelial function. *J Clin Lipidol.* 2019;13(5):762-770. doi:10.1016/j.jacl.2019.08.004
97. Fuentes F, López-Miranda J, García A, et al. Basal plasma concentrations of plant sterols can predict LDL-C response to sitosterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(4):495-501. doi:10.1038/sj.ejcn.1602731

98. Chan DC, Pang J, Barrett PH, et al. ω -3 Fatty Acid Ethyl Esters Diminish Postprandial Lipemia in Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(10):3732-3739. doi:10.1210/jc.2016-2217
99. Gustafsson IB, Boberg J, Karlström B, Lithell H, Vessby B. Similar serum lipoprotein reductions by lipid-lowering diets with different polyunsaturated:saturated fat values. *Br J Nutr.* 1983;50(3):531-537. doi:10.1079/bjn19830124
100. Chisholm A, Sutherland W, Ball M. The effect of dietary fat content on plasma noncholesterol sterol concentrations in patients with familial hypercholesterolemia treated with simvastatin. *Metabolism.* 1994;43(3):310-314. doi:10.1016/0026-0495(94)90098-1
101. Arroyo-Olivares R, Alonso R, Quintana-Navarro G, et al. Adults with familial hypercholesterolaemia have healthier dietary and lifestyle habits compared with their non-affected relatives: the SAFEHEART study. *Public Health Nutr.* 2019;22(8):1433-1443. doi:10.1017/S1368980018003853
102. Jarosz M., Rychlik E., Stoś K., et al. Normy żywienia dla populacji Polski i ich zastosowanie Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, 2020
103. Longland TM, Oikawa SY, Mitchell CJ, Devries MC, Phillips SM. Higher compared with lower dietary protein during an energy deficit combined with intense exercise promotes greater lean mass gain and fat mass loss: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(3):738-746. doi:10.3945/ajcn.115.119339
104. Gunness P, Gidley MJ. Mechanisms underlying the cholesterol-lowering properties of soluble dietary fibre polysaccharides. *Food Funct.* 2010;1(2):149-155. doi:10.1039/c0fo00080a
105. Burg JS, Espenshade PJ. Regulation of HMG-CoA reductase in mammals and yeast. *Prog Lipid Res.* 2011;50(4):403-410. doi:10.1016/j.plipres.2011.07.002
106. McRae MP. Dietary Fiber Is Beneficial for the Prevention of Cardiovascular Disease: An Umbrella Review of Meta-analyses. *J Chiropr Med.* 2017;16(4):289-299. doi:10.1016/j.jcm.2017.05.005
107. Zheng J, Huang T, Yu Y, Hu X, Yang B, Li D. Fish consumption and CHD mortality: an updated meta-analysis of seventeen cohort studies. *Public Health Nutr.* 2012;15(4):725-737. doi:10.1017/S1368980011002254
108. Bieniek-Walenda J., Brończyk-Puzoń A., Jagielski P. Evaluation of nutrition knowledge using the komPAN questionnaire in acute coronary syndrome patients hospitalized in an invasive cardiology unit A preliminary report *Folia Cardiologica* 2020 tom 15, nr 1, strony 1–5 DOI: 10.5603/FC.2020.0012
109. Sala-Vila A, Cofán M, Mateo-Gallego R, Cenarro A, Civeira F, Ros E. Eicosapentaenoic acid in serum phospholipids relates to a less atherogenic lipoprotein profile in subjects with

- familial hypercholesterolemia. *J Nutr Biochem.* 2013;24(9):1604-1608. doi:10.1016/j.jnutbio.2013.01.011
110. Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. [Updated 2021 Jan 19]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>
111. Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21(4):305-311. doi:10.1097/MOL.0b013e32833b7756
112. Hustad KS, Rundblad A, Ottestad I, Christensen JJ, Holven KB, Ulven SM. Comprehensive lipid and metabolite profiling in healthy adults with low and high consumption of fatty fish: a cross-sectional study [published correction appears in *Br J Nutr.* 2022 Jul 28;128(2):367-368]. *Br J Nutr.* 2021;125(9):1034-1042. doi:10.1017/S0007114520002305
113. Hryszko K. Fish market. State and prospects, 2021 Institute of Agricultural and Food Economics - National Research Institute ISSN: 1732-5889
114. Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(11):1550-1552. doi:10.1038/sj.ejcn.1602004
115. Najwyższa Izba Kontroli, Informacja o wynikach kontroli Ograniczenie spożycia alkoholu, 2020 Warszawa [dostęp 10.07.2023]
116. Muñoz-Bernal ÓA, Coria-Oliveros AJ, de la Rosa LA, et al. Cardioprotective effect of red wine and grape pomace. *Food Res Int.* 2021;140:110069. doi:10.1016/j.foodres.2020.110069
117. Antoniazzi L, Arroyo-Olivares R, Bittencourt MS, et al. Association of dietary components with dyslipidemia and low-grade inflammation biomarkers in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia from different countries. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(12):1622-1625. doi:10.1038/s41430-019-0529-3
118. Antoniazzi L, Arroyo-Olivares R, Bittencourt MS, et al. Adherence to a Mediterranean diet, dyslipidemia and inflammation in familial hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(7):2014-2022. doi:10.1016/j.numecd.2021.04.006
119. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review. *Nutrients.* 2015;7(11):9139-9153. Published 2015 Nov 5. doi:10.3390/nu7115459
120. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Retraction and Republication: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-

- 90 [retraction of: *N Engl J Med.* 2013 Apr 4;368(14):1279-90]. *N Engl J Med.* 2018;378(25):2441-2442. doi:10.1056/NEJMc1806491
121. Bajerska J, Chmurzynska A, Muzsik A, et al. Weight loss and metabolic health effects from energy-restricted Mediterranean and Central-European diets in postmenopausal women: A randomized controlled trial [published correction appears in *Sci Rep.* 2019 Oct 31;9(1):16077]. *Sci Rep.* 2018;8(1):11170. Published 2018 Jul 24. doi:10.1038/s41598-018-29495-3
122. Moore SE, McEvoy CT, Prior L, et al. Barriers to adopting a Mediterranean diet in Northern European adults at high risk of developing cardiovascular disease. *J Hum Nutr Diet.* 2018;31(4):451-462. doi:10.1111/jhn.12523
123. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and weight loss: meta-analysis of randomized controlled trials. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011;9(1):1-12. doi:10.1089/met.2010.0031
124. Skouroliahou M, Grosomanidis D, Massara P, et al. Serum antioxidant capacity, biochemical profile and body composition of breast cancer survivors in a randomized Mediterranean dietary intervention study. *Eur J Nutr.* 2018;57(6):2133-2145. doi:10.1007/s00394-017-1489-9
125. Misciagna G, Del Pilar Díaz M, Caramia DV, et al. Effect of a Low Glycemic Index Mediterranean Diet on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(4):404-412. doi:10.1007/s12603-016-0809-8
126. Osella AR, Colaianni G, Correale M, et al. Irisin Serum Levels in Metabolic Syndrome Patients Treated with Three Different Diets: A Post-Hoc Analysis from a Randomized Controlled Clinical Trial. *Nutrients.* 2018;10(7):844. Published 2018 Jun 28. doi:10.3390/nu10070844
127. Roy G, Boucher A, Couture P, Drouin-Chartier JP. Impact of Diet on Plasma Lipids in Individuals with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Review of Randomized Controlled Nutritional Studies. *Nutrients.* 2021;13(1):235. Published 2021 Jan 15. doi:10.3390/nu13010235
128. Friday KE, Failor RA, Childs MT, Bierman EL. Effects of n-3 and n-6 fatty acid-enriched diets on plasma lipoproteins and apolipoproteins in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb.* 1991;11(1):47-54. doi:10.1161/01.atv.11.1.47
129. Balestrieri GP, Maffi V, Sleiman I, et al. Fish oil supplementation in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Recenti Prog Med.* 1996;87(3):102-105.
130. Harris WS. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: a case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacol Res.* 2007;55(3):217-223. doi:10.1016/j.phrs.2007.01.013

131. Lattimer JM, Haub MD. Effects of dietary fiber and its components on metabolic health. *Nutrients*. 2010;2(12):1266-1289. doi:10.3390/nu2121266
132. Sima P, Vannucci L, Vetvicka V. β -glucans and cholesterol (Review). *Int J Mol Med*. 2018;41(4):1799-1808. doi:10.3892/ijmm.2018.3411
133. Jaceldo-Siegl K, Lütjohann D, Sirirat R, Mashchak A, Fraser GE, Haddad E. Variations in dietary intake and plasma concentrations of plant sterols across plant-based diets among North American adults. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(8):10.1002/mnfr.201600828. doi:10.1002/mnfr.201600828
134. Fernandez ML, Murillo AG. Is There a Correlation between Dietary and Blood Cholesterol? Evidence from Epidemiological Data and Clinical Interventions. *Nutrients*. 2022;14(10):2168. Published 2022 May 23. doi:10.3390/nu14102168
135. Carson JAS, Lichtenstein AH, Anderson CAM, et al. Dietary Cholesterol and Cardiovascular Risk: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(3):e39-e53. doi:10.1161/CIR.0000000000000743
136. Fernandez ML. Rethinking dietary cholesterol. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(2):117-121. doi:10.1097/MCO.0b013e32834d2259
137. Quintão ECR. Does eating eggs matter?. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(2):152-156. doi:10.20945/2359-3997000000464
138. Stellaard F. From Dietary Cholesterol to Blood Cholesterol, Physiological Lipid Fluxes, and Cholesterol Homeostasis. *Nutrients*. 2022;14(8):1643. Published 2022 Apr 14. doi:10.3390/nu14081643
139. Zhao B, Gan L, Graubard BI, Männistö S, Albanes D, Huang J. Associations of Dietary Cholesterol, Serum Cholesterol, and Egg Consumption With Overall and Cause-Specific Mortality: Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Circulation*. 2022;145(20):1506-1520. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057642
140. Lütjohann D, Meyer S, von Bergmann K, Stellaard F. Cholesterol Absorption and Synthesis in Vegetarians and Omnivores. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(6):e1700689. doi:10.1002/mnfr.201700689
141. Kinnear FJ, Lithander FE, Searle A, et al. Reducing cardiovascular disease risk among families with familial hypercholesterolaemia by improving diet and physical activity: a randomised controlled feasibility trial. *BMJ Open*. 2020;10(12):e044200. Published 2020 Dec 28. doi:10.1136/bmjopen-2020-044200
142. Pisciotta L, Fasano T, Bellocchio A, et al.. Effect of ezetimibe coadministered with statins in genotype-confirmed heterozygous FH patients. *Atherosclerosis* 2007;194:e116–22