



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΥΓΕΙΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



"ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΛΟΙΠΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ"

ΓΚΡΙΝΙΑ ΣΤΥΛΙΑΝΗ

Βιοχημικός & 3^οετής Φοιτήτρια Ιατρικής

**Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την
απόκτηση του Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Θρόμβωση και
Αντιθρομβωτική Αγωγή»**

ΛΑΡΙΣΑ, Ιούνιος 2025

Επιβλέπων:

N. ΡΟΥΣΑΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. N. ΡΟΥΣΑΣ

2. Κ. ΠΑΠΠΑΣ

3. Α. ΞΑΝΘΟΠΟΥΛΟΣ

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

Smoking and other risk factors of coronary artery disease

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές για τις γνώσεις που μας παρείχαν κατά την διάρκεια του μεταπτυχιακού όπως επίσης και τον κ. Ρούσα που ασχολήθηκε και ήταν ο επιβλέπων της εργασίας μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η στεφανιαία νόσος συγκαταλέγεται στις βασικές αιτίες θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο. Η κυριότερη παθολογική διαδικασία που οδηγεί στην εμφάνισή της είναι η δημιουργία και η συσσώρευση αθηρωματικής πλάκας στα στεφανιαία αγγεία της καρδιάς. Η νόσος εκδηλώνεται με ποικίλες μορφές, όπως η σταθερή ή χρόνια στηθάγχη, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, η καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος. Η εμφάνισή της σχετίζεται με ένα εύρος παραγόντων κινδύνου, οι οποίοι διακρίνονται σε τροποποιήσιμους (που μπορούν να ελεγχθούν ή να περιοριστούν) και μη τροποποιήσιμους (όπως η ηλικία ή το φύλο). Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στους τροποποιήσιμους παράγοντες, όπως η αυξημένη αρτηριακή πίεση, ο σακχαρώδης διαβήτης και οι διαταραχές των λιπιδίων. Ξεχωριστή αναφορά αξίζει στο κάπνισμα, καθώς αποτελεί σημαντικό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, συμβάλλοντας καθοριστικά σε ένα μεγάλο ποσοστό των θανάτων από καρδιαγγειακές παθήσεις — περίπου το ένα τρίτο αυτών.

Σκοπός: Η παρούσα ανασκόπηση αποσκοπεί στην εξέταση των παραγόντων που συμβάλλουν στην εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου, με ιδιαίτερη έμφαση στον ρόλο του καπνίσματος. Στόχος είναι η αναλυτική παρουσίαση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών μέσω των οποίων το κάπνισμα επηρεάζει την ανάπτυξη της νόσου, η αξιολόγηση των συνεπειών από τη χρήση νέων μορφών καπνικών προϊόντων, καθώς και η διερεύνηση των επιπτώσεων της παθητικής έκθεσης στον καπνό. Επιπλέον, αναδεικνύονται τα θετικά αποτελέσματα που μπορεί να επιφέρει η διακοπή του καπνίσματος σε άτομα που ήδη πάσχουν από στεφανιαία νόσο.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed με χρήση καθορισμένων λέξεων-κλειδιών, στην ελληνική και αγγλική γλώσσα. Εφαρμόστηκαν προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού για την επιλογή των σχετικών μελετών.

Συμπεράσματα: Το κάπνισμα αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος και ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Η παρουσία του σε συνδυασμό με άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών, ενισχύοντας

τον συνολικό κίνδυνο με πολλαπλασιαστικό τρόπο. Οι ενεργοί καπνιστές διατρέχουν τουλάχιστον διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών καρδιολογικών συμβαμάτων, όπως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιακή ανεπάρκεια, σε σύγκριση με όσους δεν καπνίζουν.

Επιπρόσθετα, ακόμη και η περιορισμένη κατανάλωση τσιγάρων, όπως και η έκθεση σε παθητικό κάπνισμα, σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η επιβάρυνση αυξάνεται αναλογικά με τον αριθμό των τσιγάρων και τη χρονική διάρκεια του καπνίσματος. Αντίθετα, η διακοπή της καπνιστικής συνήθειας έχει αποδειχθεί ότι μειώνει αισθητά τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα δείχνουν ότι και τα νέα προϊόντα καπνού, όπως τα ηλεκτρονικά τσιγάρα, επιδρούν αρνητικά στη λειτουργία του ενδοθηλίου, στη σκληρία των αγγείων και στον μακροπρόθεσμο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων. Συνεπώς, τα ηλεκτρονικά τσιγάρα δεν πρέπει να θεωρούνται ασφαλή για το καρδιαγγειακό σύστημα. Κρίνεται απαραίτητο να συνεχιστεί η έρευνα προκειμένου να καθοριστεί αν η μακροχρόνια χρήση αυτών των προϊόντων είναι λιγότερο επιβλαβής συγκριτικά με το παραδοσιακό κάπνισμα.

Λέξεις-κλειδιά: “στεφανιαία νόσος”, “ισχαιμική καρδιοπάθεια”, “κάπνισμα”, “αθηροσκλήρωση”, “παράγοντες κινδύνου”, “αθηρωματική νόσος”, “αθηρωματική πλάκα”, “τσιγάρο”, “ηλεκτρονικό τσιγάρο”, “παθητικό κάπνισμα”, “διακοπή καπνίσματος”.

ABSTRACT

Introduction: Coronary artery disease is one of the main causes of death worldwide. The main pathological process that leads to its occurrence is the creation and accumulation of atherosclerotic plaque in the coronary arteries of the heart. The disease manifests itself in various forms, such as stable or chronic angina, acute coronary syndromes, heart failure, and sudden cardiac death. Its occurrence is associated with a range of risk factors, which are divided into modifiable (which can be controlled or limited) and non-modifiable (such as age or gender). Emphasis is given to modifiable factors, such as elevated blood pressure, diabetes mellitus, and lipid disorders. Smoking deserves special mention, as it is a significant and independent risk factor, contributing decisively to a large percentage of deaths from cardiovascular diseases — approximately one third of them.

Purpose: This review aims to examine the factors that contribute to the occurrence of coronary heart disease, with particular emphasis on the role of smoking. The aim is to present in detail the pathophysiological mechanisms through which smoking influences the development of the disease, to evaluate the consequences of the use of new forms of tobacco products, as well as to investigate the effects of passive exposure to smoke. In addition, the positive effects that smoking cessation can have on individuals who already suffer from coronary heart disease are highlighted.

Methodology: A systematic search was performed in the PubMed database using defined keywords, in Greek and English. Predefined inclusion and exclusion criteria were applied to select relevant studies.

Conclusions: Smoking is recognized as an independent and strong risk factor for the development of coronary heart disease. Its presence in combination with other aggravating factors significantly increases the likelihood of cardiovascular complications, enhancing the overall risk in a multiplicative manner. Active smokers are at least twice as likely to develop serious cardiac events, such as acute myocardial infarction, stroke and heart failure, compared to non-smokers.

In addition, even limited cigarette consumption, as well as exposure to passive smoking, are associated with increased cardiovascular risk. The burden increases proportionally with the number of cigarettes and the duration of smoking. On the contrary, quitting smoking has been shown to significantly reduce the risk of cardiovascular events.

The latest scientific data show that new tobacco products, such as electronic cigarettes, also negatively affect endothelial function, vascular stiffness and the long-term risk of coronary events. Therefore, electronic cigarettes should not be considered safe for the cardiovascular system. It is necessary to continue research to determine whether long-term use of these products is less harmful compared to traditional smoking.

Keywords: “coronary heart disease”, “coronary artery disease”, “ischemic heart disease”, “smoking”, “atherosclerosis”, “risk factors”, “atheromatous disease”, “atheromatic plaque”, “cigarette”, “electronic cigarette”, “passive smoking”, “smoking cessation”.

Περιεχόμενα	
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
1.1 Στεφανιαία Νόσος.....	10
1.2 Δημιουργία αθηρωματικής πλάκας	11
1.3 Περισσότεροι μηχανισμοί πρόκλησης ισχαιμικής καρδιοπάθειας....	14
1.4. Στηθάγχη και σταθερή στεφανιαία νόσος.....	17
1.5 Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομα.....	19
1.5.1 ΑΣΤΑΘΗΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗ ΚΑΙ NSTEMI.....	19
1.5.2. OEM ΚΑΙ STEMI.....	21
1.6. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου.....	23
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	28
2.1 Σκοπός της μελέτης	28
2.2 Μεθοδολογία αναζήτησης	29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	31
3.1 Κάπνισμα και στεφανιαία νόσος.....	31
3.2 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί επίδρασης στην στεφανιαία νόσο ..	35
3.2.1 Αγγειακή βλάβη: Δυσλειτουργία, Βλάβη και Επιδιόρθωση του Ενδοθηλίου.....	35
3.2.2 Κάπνισμα και θρόμβωση.....	38
3.2.3 Κάπνισμα και φλεγμονή.....	41
3.2.4 Κάπνισμα και οξειδωτικό στρες.....	43

3.2.5 Ισορροπία Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος και κάπνισμα.....	44
3.2.6. Ηλεκτροφυσιολογία και κάπνισμα.....	45
3.2.7. Νικοτίνη και καρδιαγγειακό σύστημα.....	46
3.3 Παθητικό κάπνισμα και στεφανιαία νόσος.....	47
3.4 Ηλεκτρονικό τσιγάρο και στεφανιαία νόσος.....	49
3.5 Προϊόντα θερμαινόμενου καπνού και καρδιαγγειακά συμβάματα....	53
3.6 Οφέλη διακοπής καπνίσματος στο καρδιαγγειακό σύστημα.....	54
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : Συζήτηση.....	60
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : Συμπεράσματα.....	61
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : Σύνοψη.....	63
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: Προτάσεις για μελλοντική έρευνα.....	64
Βιβλιογραφία	66

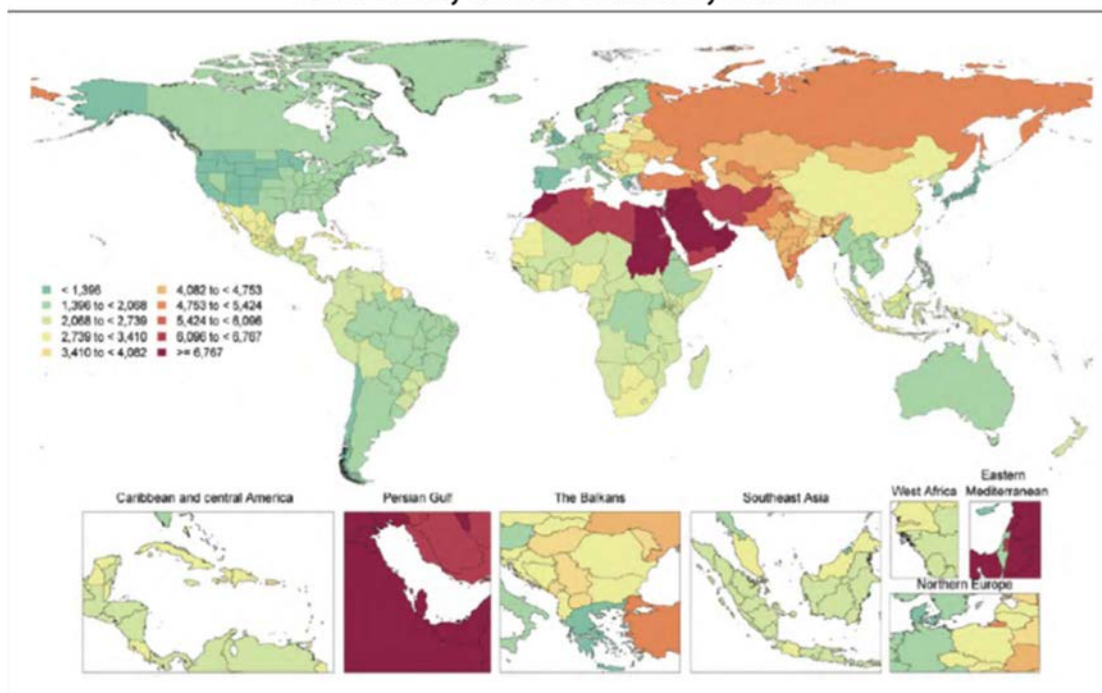
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Στεφανιαία Νόσος

Η στεφανιαία νόσος ή αλλιώς ισχαιμική καρδιοπάθεια επηρεάζει παγκοσμίως περίπου 126 εκατομμύρια ανθρώπους, δηλαδή το 1,72% του παγκόσμιου πληθυσμού. Το 2021 σημειώθηκαν 9 εκατομμύρια θάνατοι, ενώ ένα συνεχώς αυξανόμενο ποσοστό ατόμων με μη θανατηφόρα στεφανιαία νόσο ζει με χρόνιες αναπηρίες και πολύ μειωμένη ποιότητα ζωής. Η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου συνεχώς αυξάνεται, όχι μόνο λόγω του αυξημένου επιπολασμού της παχυσαρκίας, του διαβήτη και του μεταβολικού συνδρόμου αλλά και της γήρανσης του πληθυσμού καθώς τις τελευταίες δύο δεκαετίες υπήρξε μια απότομη αύξηση της γήρανσης του παγκόσμιου πληθυσμού. (1) Το οικονομικό αντίκτυπο της νόσου προέρχεται από νοσηλείες, διαδικασίες επαναγγείωσης, επείγουσες επισκέψεις σε κλινικές και συνταγογραφούμενες θεραπείες φαρμάκων. Σύμφωνα με την World Heart Federation το παγκόσμιο κόστος της στεφανιαίας νόσου το 2010 ανερχόταν σε περίπου 863 δισεκατομμύρια US\$ και εκτιμάται ότι θα ανέβει πάνω από 1 τρισεκατομμύριο US\$ έως το 2030. Οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα από τις γυναίκες και η επίπτωση της νόσου τυπικά ξεκινά την τέταρτη δεκαετία της ζωής και αυξάνεται με την ηλικία και για τα δύο φύλα. Η ευρεία ομάδα των ασθενών με στεφανιαία νόσο περιλαμβάνει ασθενείς που είναι ασυμπτωματικοί (με ή χωρίς σιωπηλή ισχαιμία), ασθενείς με σταθερή ή ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου και ασθενείς που παρουσιάζουν αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. (2)

Age-standardized global prevalence rates of IHD per 100 000, both sexes, 2021.



Circulation. 2024;149:e347–e913.

1.2 Δημιουργία αθηρωματικής πλάκας

Η ισχαιμική καρδιοπάθεια χαρακτηρίζεται από ανισορροπία μεταξύ της ενεργειακής κατάστασης του μυοκαρδίου και της στεφανιαίας ροής αίματος και οφείλεται σε διάφορες συνθήκες. Κύρια αιτία εμφάνισης της νόσου είναι η **αθηροσκλήρωση**, αλλά και η **στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία**, η **φλεγμονή** και ο **αγγειόσπασμος** μπορούν να συμβάλλουν στην πολύπλευρη και πολύπλοκη παθοφυσιολογία της ισχαιμικής καρδιοπάθειας. (3)

Η διαδικασία της **αθηροσκλήρωσης** ξεκινά σε νεαρή ηλικία. Είναι νόσος του έσω αγγειακού χιτώνα, στην οποία μπορεί να εμπλέκεται όλο το αγγειακό σύστημα από την αορτή έως τις στεφανιαίες αρτηρίες και χαρακτηρίζεται από εσωτερικές πλάκες. Ο σχηματισμός αυτών των πλακών ξεκινά με την εναπόθεση μικρών κρυστάλλων χοληστερόλης στον έσω χιτώνα του αγγείου. Τα οξειδωμένα μόρια LDL πυροδοτούν την έκφραση μορίων προσκόλλησης

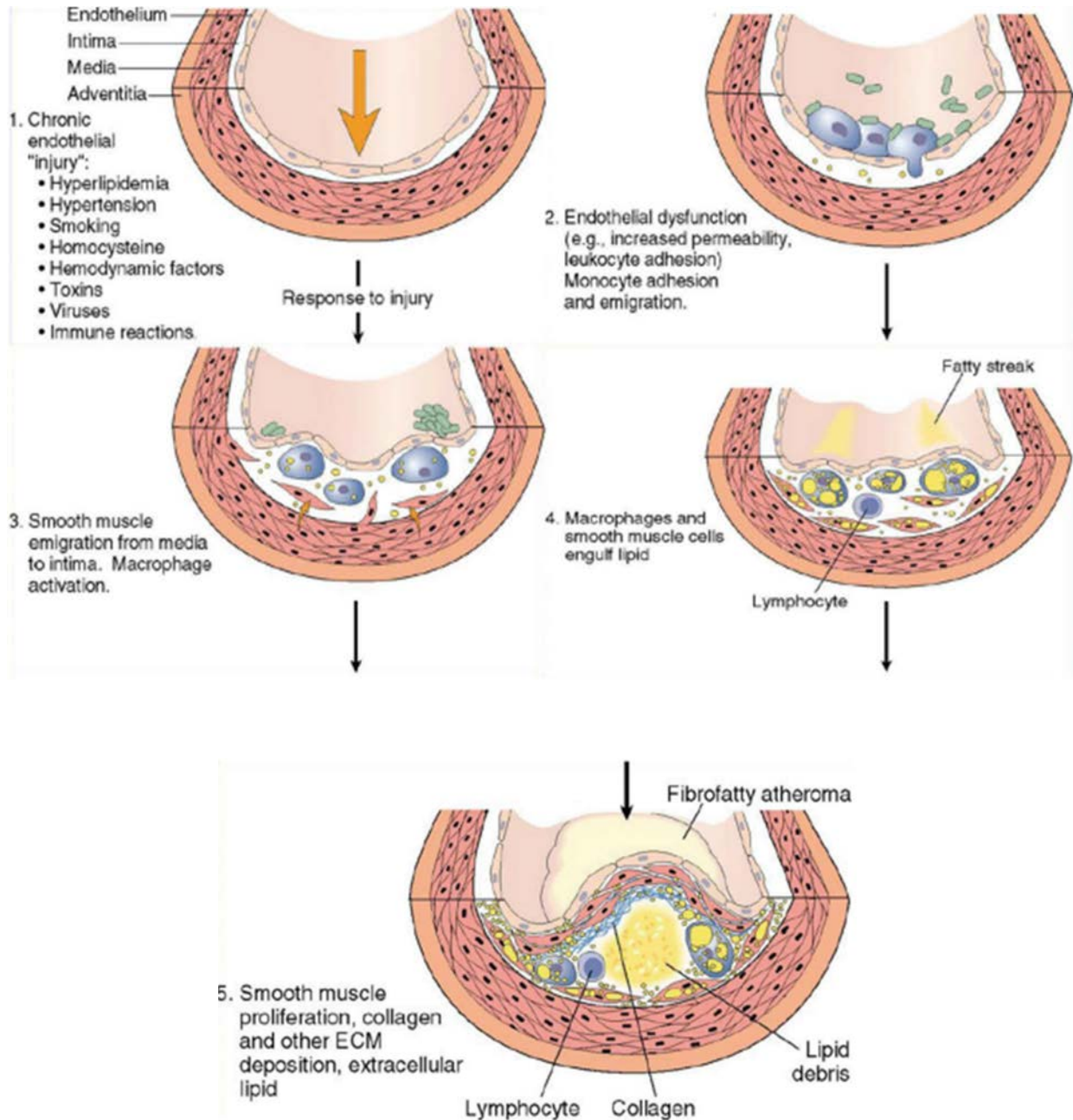
στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία συντελούν στην συγκόλληση μακροφάγων που κυκλοφορούν στο αίμα με το ενδοθήλιο του τοιχώματος των αγγείων. Τα μακροφάγα μεταναστεύουν κάτω από τον έσω χιτώνα και φαγοκυτταρώνουν τα οξειδωμένα μόρια LDL σχηματίζοντας αφρώδη κύτταρα, η συσσώρευση των οποίων αντιπροσωπεύει την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης.

Η ρήξη αυτών των αφρώδων κυττάρων απελευθερώνει διάφορες προφλεγμονώδεις ουσίες που προωθούν την συγκέντρωση μακροφάγων αλλά και Τ λεμφοκυττάρων, ενώ παράλληλα και αυξητικοί παράγοντες προάγουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και των ινοβλαστών με τελικό αποτέλεσμα την δημιουργία μιας ινώδους κάψας που καλύπτει έναν πυρήνα πλούσιο σε λιπίδια.

Σημαντικό ρόλο στην δημιουργία και εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας διαδραματίζουν οι διαταραχές στην ενδοθηλιακή σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου και της προστακυκλίνης, που αποτελούν αγγειοδιασταλτικές ουσίες. Η απώλεια αυτών των παραγόντων προκαλεί διαταραχή της αγγειακής ομοιόστασης και αποτελεί προθρομβωτική κατάσταση. Αιμοπετάλια προσκολλώνται σε αυτές τις περιοχές αγγειακού τραυματισμού και κολλαγόνο συντίθεται από ινοβλάστες. Κυτοκίνες που απελευθερώνονται από τα Τ λεμφοκύτταρα παρεμποδίζουν την σύνθεση των ινοβλαστών και μεταλλοπρωτεϊνάσες που προκύπτουν από τη ρήξη των αφρώδων κυττάρων αδυνατίζουν την ινώδη κάψα.

Όταν η πλάκα τελικά ρήγνυται, το αίμα εκτίθεται στο κολλαγόνο και στα λιπίδια πυροδοτώντας διαδικασίες θρόμβωσης. Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και συναθροίζονται στο σημείο της φλεγμονής απελευθερώνοντας αγγειοσυσπαστικές ουσίες για το σχηματισμό τοπικού θρόμβου. Ο συνδυασμός της αγγειοσύσπασης με τον νεοσχηματισμένο θρόμβο μπορεί να προκαλέσει σημαντικό περιορισμό στην αιματική ροή προκαλώντας μυοκαρδιακή ισχαιμία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί και σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η πλήρης απόφραξη του αγγείου θα προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρπασση του διαστήματος ST (STEMI), ενώ η ατελής απόφραξη προκαλεί συμπτωματική ισχαιμία και μικρότερης έκτασης

έμφραγμα του μυοκαρδίου, έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI) ή τα σύνδρομα της ασταθούς στηθάγχης. (4–8)



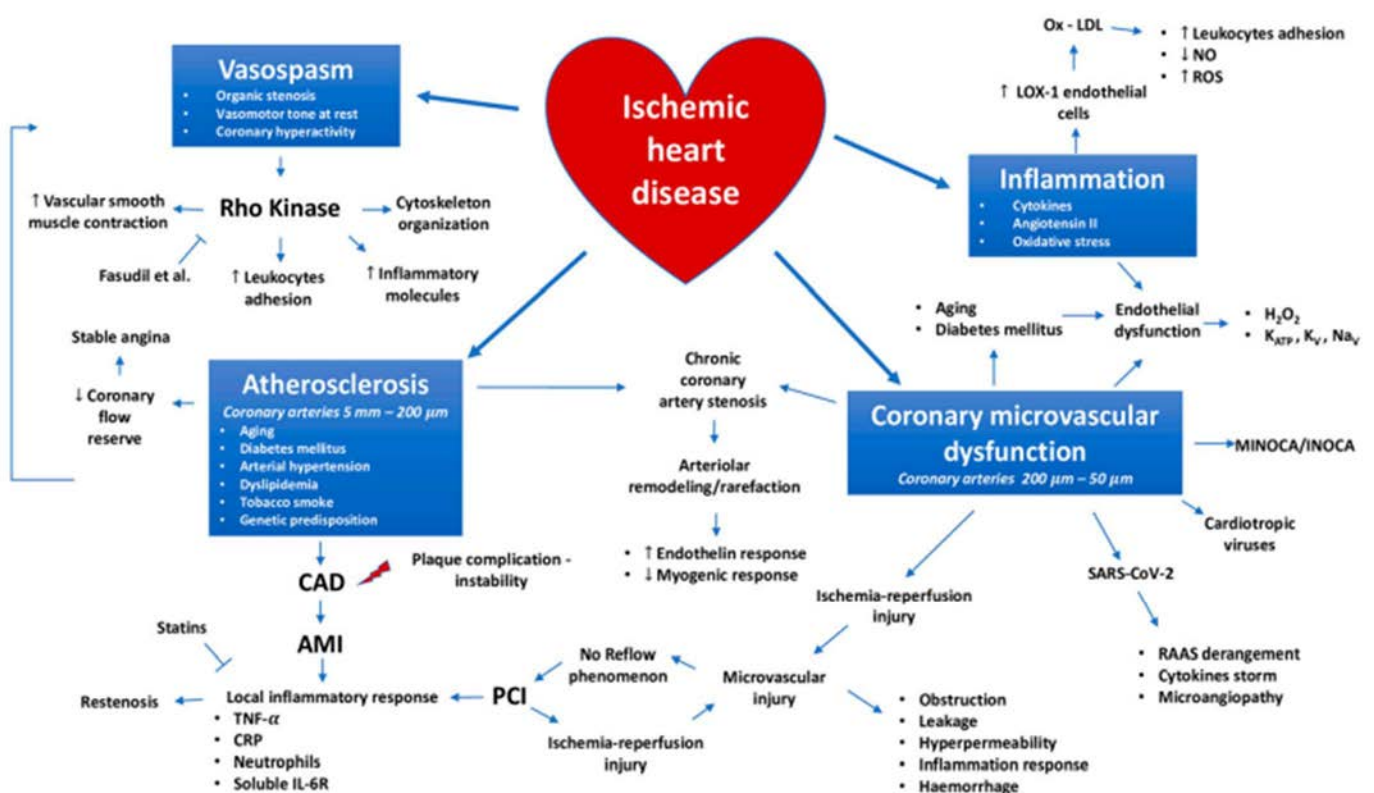
Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Doudi, M., Baradaran, A., & Nasri, H. (2014). Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. In *International Journal of Preventive Medicine* (Vol. 5, Issue 8). www.ijpm.ir

1.3. Περισσότεροι μηχανισμοί πρόκλησης ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας

Η πλειονότητα των μελετών εξισώνει τη στεφανιαία νόσο με την απόφραξη που περιορίζει τη ροή σε μεγάλου-μεσαίου μεγέθους στεφανιαίες λόγω αθηρωματικών πλακών. Ωστόσο, κλινικά και αγγειογραφικά ευρήματα υποδηλώνουν μια πολύπλευρη παθοφυσιολογία για την ισχαιμική καρδιοπάθεια και μόνο ορισμένες περιπτώσεις προκαλούνται από σοβαρές ή επιπλεγμένες αθηρωματικές πλάκες. Πριν από αρκετά χρόνια, προτάθηκε ότι η ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί να προκαλείται από σπασμούς των στεφανιαίων αρτηριών και ο **αγγειόσπασμος** μιας από τις κύριες στεφανιαίες αρτηρίες μπορεί να προκαλέσει πλήρη απόφραξη. Οι στεφανιαίες αρτηρίες μπορούν να προσαρμόσουν την παροχή αίματος σε διαφορετικές συνθήκες φόρτισης είτε με αγγειοσυστολή είτε με αγγειοδιαστολή. Σε ασθενείς με VSA, μπορεί να εμφανιστεί μη φυσιολογική αγγειοσυσπαστική απόκριση. Αν και η παθογένεια του σπασμού της στεφανιαίας αρτηρίας δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί, έχουν ενοχοποιηθεί διαφορετικοί παθογόνοι μηχανισμοί, όπως υπεραντιδραστικότητα αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ανεπάρκεια μαγνησίου, φλεγμονή χαμηλού βαθμού, αλλοιωμένη απόκριση του αυτόνομου νευρικού συστήματος και οξειδωτικό στρες — μεταβλητές που θα μπορούσαν να τροποποιηθούν από γενετικούς παράγοντες.(9) Το 1959, ο Prinzmetal περιέγραψε ένα σύνδρομο στηθάγχης με ηλεκτροκαρδιογραφική ανύψωση του τμήματος ST, απουσία στεφανιαίας απόφραξης . Η στηθάγχη "Prinzmetal" προκαλείται από παροδικό αγγειόσπασμο με οξεία μείωση της παροχής αίματος στο στεφανιαίο και όχι από αύξηση της μεταβολικής ζήτησης του μυοκαρδίου. (10)

Επίσης γνωρίζουμε πως υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα λευκοκύτταρα δεν ενεργοποιούνται από το ενδοθήλιο. Ωστόσο, η **φλεγμονή** αλλάζει την αλληλεπίδραση μεταξύ του ενδοθηλίου και των λευκοκυττάρων, οδηγώντας σε ενδοθηλιακή έκφραση των μορίων προσκόλλησης που συνδέονται με τα λευκοκύτταρα, διατηρώντας και ενισχύοντας μια τοπική φλεγμονώδη απόκριση. Επιπλέον, η τοπική φλεγμονή παράγει ορισμένα πρωτεολυτικά ένζυμα καθιστώντας την ινώδη κάψα επιρρεπή σε ρήξη. Η προσαρμοστική ανοσολογική απάντηση φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής βλάβης και στις κλινικές εκδηλώσεις της.

Τέλος, τις τελευταίες δεκαετίες, **δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας** και δομής έχουν περιγράψει ως ένας σχετικός παθογόνος μηχανισμός για τη στεφανιαία νόσο. Αυτό το φάσμα των ανωμαλιών δεν περιλαμβάνει το αθήρωμα, το οποίο εμφανίζεται στις επικαρδιακές αρτηρίες, αλλά εντούτοις είναι πιθανό να μεγεθύνεται από την παρουσία αθηροσκλήρωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Αυτές οι αλλαγές οδηγούν σε μικροαγγειακή απόφραξη με στένωση του αυλού των ενδομυϊκών αρτηριδίων και τριχοειδών αγγείων και τριχοειδική αραίωση, συχνά στο πλαίσιο της αυξημένης μάζας της αριστερής κοιλίας. Ενδείξεις μικροαγγειακής αναδιαμόρφωσης έχουν αναφερθεί σε ορισμένες αλλά όχι σε όλες τις μελέτες και συνδέονται σταθερά με παράγοντες κινδύνου, όπως ο διαβήτης, η υπέρταση και η νεφρική δυσλειτουργία ή ενδείξεις διάχυτης επικαρδιακής αθηροσκλήρωσης. (11) Η συγκεκριμένη παθοφυσιολογία έχει να κάνει με διαταραχές του ενδοθηλίου και την πρόκληση αγγειοδιαστολής. Παρατηρείται αύξηση στη στεφανιαία αντίσταση και αδυναμία αύξησης της στεφανιαίας ροής όταν απαιτείται από αυξημένες ενεργειακές ανάγκες. Φαίνεται πως αυτός ο μηχανισμός πάσχει συχνότερα στις γυναίκες, ενώ τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν στην ηρεμία αλλά και σε άσκηση ή στρες.(3)



Severino, P., D'amato, A., Pucci, M., Infusino, F., Adamo, F., Birtolo, L. I., Netti, L., Montefusco, G., Chimenti, C., Lavalle, C., Maestrini, V., Mancone, M., Chilian, W. M., & Fedele, F. (2020). Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: From plaque activation to microvascular dysfunction. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 21, pp. 1–30). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21218118>

1.4. Στηθάγχη και σταθερή στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία νόσος είναι μία φλεγμονώδους φύσης ασθένεια με κλινικές εκδηλώσεις την εμφάνιση **στηθάγχης** είτε σταθερή είτε ασταθή, **οξέα στεφανιαία σύνδρομα**, **καρδιακή ανεπάρκεια** ή και **αιφνίδιο καρδιακό θάνατο** (12). Τα διάφορα κλινικά σύνδρομα σχετίζονται με την εμφάνιση ισχαιμίας που προκύπτει από την ανισορροπία μεταξύ προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου στα στεφανιαία αγγεία.

Η συνηθέστερη κλινική εκδήλωση ισχαιμίας είναι η εμφάνιση στηθάγχης, που περιγράφεται ως προκάρδιο συσφιγκτικό βάρος ή δυσφορία με βαθμό έντασης που ποικίλει. Όπως σε κάθε ιστό, η μειωμένη προσφορά οξυγόνου προκαλεί την ανάπτυξη συνθηκών αναερόβιας γλυκόλυσης, αυξημένης παραγωγής γαλακτικού οξέος, κυτταρικής οξέωσης και διαταραχές στην ομοιόσταση του ασβεστίου, παράγοντες που ελαττώνουν την συσπαστικότητα και τη χάλαση. Η ελάττωση της συσπαστικότητας οδηγεί σε διαταραχές της τοιχωματικής κίνησης των τμημάτων που ισχαιμούν και η παθολογική χάλαση ελαττώνει την κοιλιακή ενδοτικότητα, με αποτέλεσμα την αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Η ισχαιμία άρα και η στηθάγχη εμφανίζονται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο σε συνθήκες αύξησης των ενεργειακών αναγκών (πχ σε άσκηση ή συναισθηματική φόρτιση), αφού αντανakλά και αύξηση της ζήτησης οξυγόνου. Η στεφανιαία ροή αυξάνει μέσω αγγειοδιαστολής. Όταν υπάρχει αθηρωματική νόσος προκαλείται ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και επομένως ελάττωση της αγγειοδιασταλτικής ικανότητας του ενδοθηλίου. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε συνδυασμό με τον περιορισμό της ροής λόγω της στένωσης προκαλούν ισχαιμία. Όσο περισσότερο αυξάνουν οι ανάγκες σε οξυγόνο, το μυοκάρδιο περιφερικά της στένωσης αδυνατεί να αυξήσει τη ροή πέρα από κάποια όρια, έτσι διαταράσσεται το ισοζύγιο μεταξύ προσφοράς και ζήτησης και έχουμε την πρόκληση μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

Η στηθάγχη εμφανίζεται σε διάφορες μορφές είτε σε σταθερές είτε ασταθείς με την έκφραση των συμπτωμάτων να είναι τυπικά παρόμοια. Αναφέρεται οπισθοστερνική δυσφορία είτε ως πίεση είτε ως βάρος, ενώ ο ασθενής μπορεί να περιγράψει και διάφορες αντανakλάσεις αλλά και συνοδά συμπτώματα όπως δύσπνοια, αδυναμία, επιγαστραλγία ή ναυτία. Υπάρχουν

και περιπτώσεις σιωπηρής ισχαιμίας ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη από ετών. Η διάρκεια της στηθαγχικής κρίσης ποικίλει ανάλογα την έκταση του μυοκαρδίου που πάσχει. Η στηθάγχη προσπάθειας που είναι και το σήμα κατατεθέν της ύπαρξης στεφανιαίας νόσου υφίεται με την ανάπαυση ή την ελάττωση της έντασης της άσκησης. Στη σταθερή στηθάγχη τα επεισόδια πυροδοτούνται και επιδεινώνονται με την άσκηση, με την έκθεση στο κρύο ή με συναισθηματικό στρες, διαρκούν λίγα λεπτά και υφίονται με ανάπαυση ή νιτρώδη. Το ΗΚΓ ηρεμίας των ασθενών συνήθως είναι φυσιολογικό ή μη διαγνωστικό, ενώ κατά τη διάρκεια του επεισοδίου παρατηρούμε κατάσπαση του ST διαστήματος. Η θεραπεία των ασθενών αυτών είναι πολυεπίπεδη. Συμβουλεύουμε τον ασθενή να τροποποιήσει τους παράγοντες κίνδυνου και τον τρόπο ζωής του, ενώ η φαρμακολογική θεραπεία αποσκοπεί στον έλεγχο των συμπτωμάτων και την επίτευξη ενός ικανοποιητικού λειτουργικού επιπέδου. Μια επιλογή αποτελεί και η επαναγγείωση αλλά δεν φάνηκε να αυξάνει σημαντικά το προσδόκιμο ζωής των ασθενών. Όσον αφορά για τη φαρμακολογική θεραπεία βασιζόμαστε στα αντιαιμιπεταλικά, στους β-αναστολείς, στα νιτρώδη και σε αναστολείς ασβεστίου. Αυτά τα φάρμακα διορθώνουν τις διαταραχές ισοζυγίου προσφοράς – ζήτησης στην αιματική ροή στη στεφανιαία κυκλοφορία. (13,14)

1.5. Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομο

Η χρόνια σταθερή στηθάγχη μπορεί να εξελιχθεί σε μια πιο επιθετική μορφή της νόσου, που ονομάζεται οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και περιλαμβάνει την ασταθή στηθάγχη, NSTEMI & STEMI. Η ασταθής στηθάγχη αντιπροσωπεύει τη νεοεμφανιζόμενη στηθάγχη στην ηρεμία ή στην άσκηση αλλά και μια αύξηση στη συχνότητα των επεισοδίων, ιδιαίτερα στην ηρεμία. Το ΟΣΣ (που εκδηλώνεται ως STEMI, NSTEMI ή έμφραγμα του μυοκαρδίου) διαφοροποιείται από την ασταθή στηθάγχη λόγω μεγαλύτερης χρονικά διάρκειας των συμπτωμάτων, χαρακτηριστικών ΗΚΓ μεταβολών και την παρουσία αυξημένων βιοδεικτών στο αίμα. Η ασταθής στηθάγχη μπορεί να είναι προάγγελος εμφράγματος μυοκαρδίου και μετά τη διάγνωση της ο ασθενής υποβάλλεται σε προσεκτική θεραπεία. (15)

1.5.1 ΑΣΤΑΘΗΣ ΣΤΗΘΑΓΧΗ ΚΑΙ NSTEMI

Το 1/3 των ασθενών που υφίστανται οξεία στεφανιαία σύνδρομα εμφανίζουν NSTEMI. Το NSTEMI είναι συχνότερο σε διαβητικούς, σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια ή χρόνια ρευματοπάθεια. Είναι συνήθως το αποτέλεσμα της ρήξης της αθηρωματικής πλάκας και της θρόμβωσης που προκαλεί υπολική απόφραξη της αρτηρίας. Η σοβαρότητα του επεισοδίου ισχαιμίας και του εμφράγματος εξαρτάται από το βαθμό απόφραξης του αγγείου. Ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Η σημασία της έγκαιρης και ακριβούς διάγνωσης είναι θεμελιώδης, με πρωταρχικό το ρόλο του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Η ύπαρξη ανύψωσης του ST διαστήματος σε πολλαπλές απαγωγές σημαίνει STEMI, μεγαλύτερη έκταση ισχαιμίας και ανάγκη για ταχεία επαναιμάτωση. Η ασταθής στηθάγχη ή το NSTEMI οφείλονται σε υπολική απόφραξη κάποιου στεφανιαίου αγγείου λόγω θρόμβου, που συνεπάγεται ελάττωση της αιματικής ροής. Η χαρακτηριστική ΗΚΓ εικόνα εδώ είναι αυτής της κατάσπασης του διαστήματος ST. Παρ' όλα αυτά στο 50% των περιπτώσεων δεν το αρχικό ΗΚΓ δεν εμφανίζει κάποια μεταβολή και απαιτούνται πολλαπλά ΗΚΓ σε σειρά για να τεθεί διάγνωση. Πολύ μεγάλη είναι και η σημασία των βιοδεικτών στη διάγνωση του

οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, αφού η νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων απελευθερώνει συγκεκριμένους βιοδείκτες η παρουσία των οποίων τεκμηριώνει την παρουσία εμφράγματος. Ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος βιοδείκτης σήμερα είναι η τροπονίνη και η κρεατινική κινάση (CK). Στην αρχική εκτίμηση ενός ασθενούς με πιθανό οξύ στεφανιαίο σύνδρομο πρέπει να συμπεριλάβουμε και άλλες παθολογικές δυνητικά θανατηφόρες καταστάσεις όπως η πνευμονική εμβολή και ο αορτικός διαχωρισμός. Οι ασθενείς που αναφέρουν πρωτοεμφανιζόμενο προκάρδιο άλγος χρειάζονται προσεκτική παρακολούθηση με καταγραφή των αιμοδυναμικών παραμέτρων τους, με πολλαπλά ΗΚΓ και επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των βιοδεικτών τους. Γίνεται σταδιοποίηση τους βάση score όπως το TIMI και το GRACE. Οι ασθενείς υψηλότερου κινδύνου έχει φανεί πως ωφελούνται από μια επιθετική προσέγγιση με συνδυασμένη αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και διενέργεια στεφανιογραφίας εντός 24-72 ωρών και αγγειοπλαστική (PCI) ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) εάν ενδείκνυται. Η χρήση της κατάλληλης θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της θνητότητας κατά 10% και των υποτροπών κατά 20-40%. Αντιθέτως, οι ασθενείς χαμηλότερου κινδύνου μπορούν να αντιμετωπιστούν πιο συντηρητικά. Οι ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα πρέπει να λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη (ή πρασουγρέλη σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε στεφανιογραφία) λόγω της ρήξης της αθηρωματικής πλάκας και της υποκείμενης θρόμβωσης. Στην περίπτωση εμφάνισης συμπτωματολογίας ο ασθενής μπορεί να λάβει νιτρώδη και β-αναστολείς, μειώνοντας έτσι την καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση άρα και τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Επιπλέον η ηπαρίνη είτε ως μη κλασματοποιημένη είτε ως χαμηλού μοριακού βάρους, φαίνεται να ελαττώνει την πιθανότητα ισχαιμικών επιπλοκών σε ασθενείς με NSTEMI. Η ηπαρίνη ενεργοποιεί την αντιθρομβίνη, αναστέλλοντας το σχηματισμό και τη δραστηριότητα της θρομβίνης. (15)

1.5.2. OEM ΚΑΙ STEMI

Η εμμένουσα ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί να προκαλέσει μυοκαρδιακή νέκρωση, δηλαδή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στην περίπτωση του STEMI το έμφραγμα οφείλεται στην ολική απόφραξη μιας μεγάλης επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας οπότε και προκαλείται εκτεταμένη διατοιχωματική μυοκαρδιακή νέκρωση. Οι μισοί από τους ασθενείς που πεθαίνουν από οξύ ΕΜ καταλήγουν εντός της 1^{ης} ώρας από την έναρξη των συμπτωμάτων τους πριν προλάβουν να λάβουν θεραπεία. Το 30% όλων των ΕΜ είναι STEMI και είναι η πιο επικίνδυνη μορφή με την υψηλότερη θνητότητα, στην οποία υπάρχει άμεση ανάγκη επείγουσας θεραπευτικής επέμβασης. Οι ασθενείς με οξύ ΕΜ αναφέρουν συνήθως προκάρδιο άλγος, έχουν ΗΚΓ αλλαγές με ανάσπαση του ST σε όμορες απαγωγές ή LBBB και εμφανίζουν αυξημένους βιοδείκτες (τροπονίνη ή CK-MB).

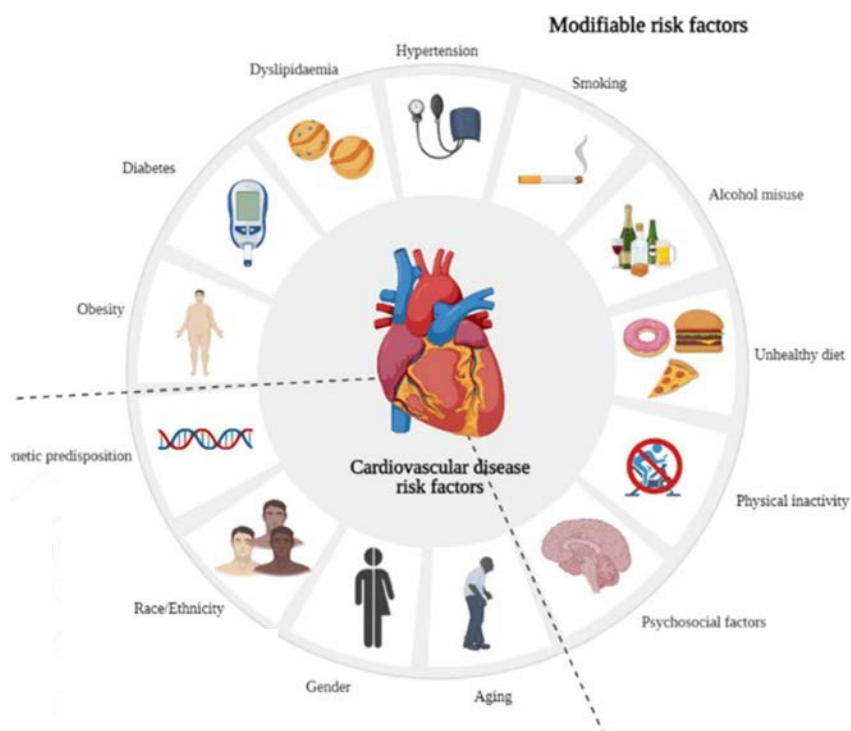
Η διαφορική διάγνωση του STEMI βασίζεται στην κλινική παρουσίαση και τις συνοδές ΗΚΓ μεταβολές αν και κάποιες καταστάσεις περιπλέκουν την εικόνα λόγω παρόμοιας ΗΚΓ εμφάνισης. Για παράδειγμα η πρώιμη επαναπρόλωση, το σύνδρομο Takotsubo, η οξεία μυοκαρδίτιδα και η οξεία περικαρδίτιδα έχουν εικόνα ανάσπασης του ST. Γι' αυτό και όταν έρθει κάποιος ασθενής στο νοσοκομείο με προκάρδιο άλγος και ανάσπαση του ST πρέπει να διενεργείται άμεσα στεφανιογραφία για να τεθεί η διάγνωση όποια και αν είναι αυτή. (16)

Η χρονική αλληλουχία είναι εξαιρετικά σημαντική στην παθολογία του ΕΜ. Πειραματικές και κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η απόφραξη του αγγείου οδηγεί σε ισχαιμία και νέκρωση με κατεύθυνση από το ενδοκάρδιο προς το επικάρδιο. Η αποκατάσταση της αιματικής ροής εντός 6 ωρών συνοδεύεται από ελάττωση του συνολικού εμφράκτου και βελτίωση της θνητότητας. Επομένως, όσο ταχύτερη η διάνοιξη της στενωμένης αρτηρίας τόσο καλύτερο για τον ασθενή. Με τη διάγνωση του STEMI πρέπει να αποφασίζεται και η βέλτιστη θεραπευτική επαναγγείωση, ανάλογα το νοσοκομείο και τις αποστάσεις. Εάν το νοσοκομείο διαθέτει επανδρωμένο αιμοδυναμικό εργαστήριο, ο ασθενής υποβάλλεται άμεσα σε στεφανιογραφία και αγγειοπλαστική. Αυτή η μέθοδος πλεονεκτεί της θροβόλυσης

επιτυγχάνοντας χαμηλότερη συνολική θνησιμότητα και μειώνει τον κίνδυνο για νέο, μη θανατηφόρο ΕΜ, όταν τηρηθεί αυστηρά συγκεκριμένο χρονοδιάγραμμα. Αν ο ασθενής δεν μπορεί να μεταφερθεί στο αιμοδυναμικό εργαστήριο εντός 2 ωρών από την 1^η εκτίμηση του στα επείγοντα θα πρέπει να χορηγείται θρομβόλυση με rt-PA εντός 30 λεπτών. (17)

1.6. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου

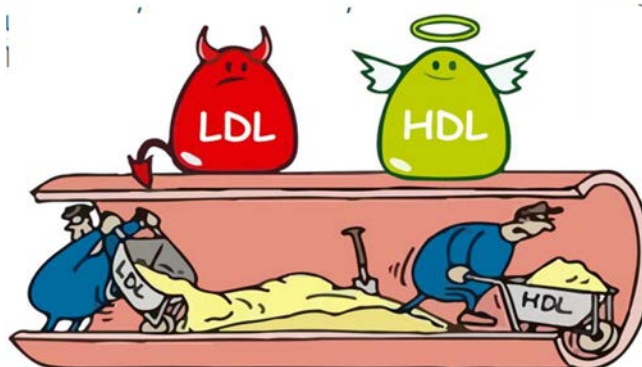
Η μελέτη Framingham (1948) ήταν η πρώτη που μελέτησε τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Από τότε έως και σήμερα υπήρξαν πολλές άλλες μελέτες κοόρτης συνέχισαν την έρευνα καταλήγοντας στην ομαδοποίηση όλων των παραγόντων σε 2 κατηγορίες: Τους τροποποιήσιμους και μη-τροποποιήσιμους παράγοντες. Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται η ηλικία, η εθνικότητα και το φύλο καθώς φαίνεται οι άντρες να εμφανίζουν ΣΝ σε νεαρότερη ηλικία από τις γυναίκες αλλά η επίπτωση της νόσου αυξάνει και στα 2 φύλα παράλληλα με την ηλικία. Η γήρανση αντιπροσωπεύει έναν φυσιολογικό μηχανισμό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την παθολογία και παθοφυσιολογία της στεφανιαίας νόσου όχι μόνο γιατί σχετίζεται με τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου της νόσου (σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) αλλά και επειδή καθορίζει πληθώρα αλλαγών στις στεφανιαίες αρτηρίες και στο μικροαγγειακό σύστημα. Σημαντικός επίσης προδιαθεσικός παράγοντας είναι το θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης ΣΝ (δηλαδή πριν τα 55 για τους άντρες και πριν τα 65 για τις γυναίκες). Η ύπαρξη πολλών προδιαθεσικών παραγόντων αυξάνει τον κίνδυνο **αθροιστικά** οπότε δεδομένου ότι οι παραπάνω παράγοντες δεν μπορούν να μεταβληθούν απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στον εντοπισμό και την αντιμετώπιση των τροποποιήσιμων παραγόντων.



Οι σημαντικότεροι τροποποιήσιμοι παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου είναι η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, το μεταβολικό σύνδρομο, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή, η κατανάλωση αλκοόλ και φυσικά το κάπνισμα η εμπλοκή του οποίου θα μελετηθεί εκτενέστερα σε επόμενο μέρος της συγκεκριμένης εργασίας.

Το **μεταβολικό σύνδρομο** απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή καθώς περίπου το 25% του πληθυσμού τουλάχιστον των ΗΠΑ εμπίπτει στα κριτήρια του. Για την ύπαρξη του απαιτείται η παρουσία τουλάχιστον τριών από τα παρακάτω κριτήρια: περιφέρεια μέσης μεγαλύτερη από 101 εκ. για τους άντρες και 88 εκ. για τις γυναίκες, τριγλυκερίδια πάνω από 150 mg/dl, HDL μικρότερη από 40 mg/dl για τους άντρες και 50 για τις γυναίκες, αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 130/85mm/Hg και γλυκόζη νηστείας πάνω από 110 mg/dl. Τα παραπάνω αποτελούν σημαντικό στόχο στα πλαίσια πρόληψης της νόσου.

Η **δυσλιπιδαιμία**, ειδικότερα η αυξημένη LDL, παίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου. Έχει παρατηρηθεί πως η HDL έχει προστατευτικό ρόλο καθώς αναλαμβάνει τη μεταφορά μορίων λιπιδίων από το αγγειακό τοίχωμα στο ήπαρ, όπου και θα αποδομηθούν. Όσο υψηλότερα τα επίπεδα της HDL τόσο πιο μειωμένες οι πιθανότητες εμφάνισης ΣΝ. Τα αυξημένα τριγλυκερίδια του ορού αποτελούν σημαντικό παράγοντα ΣΝ και σχετίζονται με χαμηλές τιμές HDL. Ποικίλες μελέτες έδειξαν πως φάρμακα που μειώνουν την LDL, μειώνουν ταυτόχρονα και την πιθανότητα εμφάνισης ΣΝ και των επιπλοκών της.



Η **υπέρταση**, η οποία χαρακτηρίζεται από συστολική πίεση μεγαλύτερη από 140 mm/Hg ή διαστολική πίεση πάνω από 90 mm/Hg, αυξάνει και αυτή την πιθανότητα εμφάνισης ΣΝ. Η παθοφυσιολογία βασίζεται στον τραυματισμό του αγγειακού τοιχώματος μέσω μηχανικού στρες στο έδαφος του οποίου σχηματίζονται αθηρωματικές πλάκες. Όσο μεγαλύτερη η υπέρταση τόσο πιο αυξημένος ο κίνδυνος για εμφάνιση ΣΝ. Και σε αυτή την περίπτωση ο αποτελεσματικός έλεγχος της αντανάκλας και μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΝ. (18)

Ο **σακχαρώδης διαβήτης**, ο οποίος συχνά συνδυάζεται και με άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως τα υψηλά τριγλυκερίδια, η χαμηλή HDL και η υπέρταση, αυξάνουν την επίπτωση της ΣΝ στους διαβητικούς ασθενείς. Δεν έχει καταστεί ακόμα σαφές αν ο αποτελεσματικός έλεγχος της υπεργλυκαιμίας σημαίνει και μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αλλά σίγουρα η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη απαιτεί τον έλεγχο όλων των συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου. (18)

Η **παχυσαρκία** ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) σχετίζεται με όλους τους παράγοντες που αναφέρονται παραπάνω, καθώς οι παχύσαρκοι άρρωστοι φαίνεται να φέρουν πολλές συνοσηρότητες αλλά και η ίδια η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Σαφώς, η εντόπιση και ο τύπος της περίσσειας του λιπώδους ιστού επηρεάζουν τον κίνδυνο, με χαρακτηριστικό παράδειγμα την κοιλιακή παχυσαρκία που αποτελεί κίνδυνο για άντρες και γυναίκες. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) και της θνησιμότητας, το λεγόμενο «παράδοξο της παχυσαρκίας», το οποίο αναμένουμε να διευκρινιστεί. (19)

Πολυάριθμες κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει το όφελος της **συχνής αερόβιας άσκησης** στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΝ, σε ασυμπτωματικούς αλλά και σε ήδη νοσούντες. Επιπροσθέτως, η **κατανάλωση αλκοόλ**, σχετίζεται με την ΣΝ με 2 τρόπους. Παρατηρήθηκε πως 30-60γρ αλκοόλ την ημέρα μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ αυξάνοντας τα επίπεδα HDL, αλλά κατάχρηση μεγαλύτερων ποσοτήτων αλκοόλ ευνοεί την ανάπτυξη υπέρτασης, που αποτελεί αποδεδειγμένο

παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΣΝ. Φυσικά δεν αποκλείεται και η συμμετοχή άλλων μηχανισμών στην συγκεκριμένη παθολογία. (20)

Ένας ακόμη παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου είναι η **υπερουριχαιμία**, η οποία αποδείχθηκε πως τα αυξημένα επίπεδα του ουρικού οξέος συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα θανάτου λόγω ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας και ιδιαίτερα στις γυναίκες. (21) Η υπερουριχαιμία ορίζεται ως η περίσσεια ουρικού ορού συγκέντρωση που υπάρχει στο σώμα. Το ουρικό οξύ ορού είναι το προϊόν του μεταβολισμού των πουρινών, το οποίο όταν υπάρχει σε συγκέντρωση μεγαλύτερη από 6,8 mg/dl, προκαλεί υπερουριχαιμία. Μελέτες έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ υπερουριχαιμίας και κινδύνου στεφανιαίας νόσου. Εκτεταμένη έρευνα βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη για τον προσδιορισμό της συσχέτισης της υπερουριχαιμίας με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Πολλοί εύλογοι μηχανισμοί που σχετίζονται με αυτή τη συσχέτιση έχουν προταθεί που δηλώνουν τη συμμετοχή του ουρικού οξέος στη διέγερση του πολλαπλασιασμού των λείων κυττάρων των αγγείων, τη μείωση της παραγωγής και δραστηριότητας αγγειακού μονοξειδίου του αζώτου και επίσης μπορεί να συνδέεται με αντίσταση στην ινσουλίνη.

Παράλληλα, μελέτες έχουν συσχετίσει διάφορες **γενετικές μεταλλαγές** με την εμφάνιση ισχαιμικής καρδιοπάθειας και συγκεκριμένα η παραλλαγή CXCL12 φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου μέσω της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης και πάχυνσης, ενώ η παραλλαγή WDR12 σχετίζεται με χαμηλότερη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας. (22) Επίσης πολυμορφισμοί των ιντερλευκινών IL8/ IL18 έχουν συσχετιστεί με αυξημένο ρίσκο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. (23)

Το **ψυχοκοινωνικό στρες** που περιλαμβάνει και την εργασιακή καταπόνηση έχει βρεθεί ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΣΝ. Η εργασιακή πίεση έχει οριστεί ως ο συνδυασμός υψηλών απαιτήσεων εργασίας και χαμηλού ελέγχου στην εργασία. Σε μια μελέτη case-control του INTERHEART, η εργασιακή καταπόνηση αναφέρθηκε ότι σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες. Έχει επίσης προταθεί από ορισμένες μελέτες ότι η επίδραση της εργασιακής πίεσης στους

νεότερους υπαλλήλους ήταν υψηλότερη από ό,τι στους παλαιότερους εργαζομένους.(24)

Ένας από τους νεότερους παράγοντες κινδύνου που έχουν σημειωθεί για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου είναι η **έλλειψη Βιταμίνης D**, κατάσταση παγκοσμίως επικρατούσα. Ο προτεινόμενος μηχανισμός που συνδέει την υποβιταμίνωση D με την ανάπτυξη ισχαιμικής καρδιοπάθειας εμπλέκει πολλούς παράγοντες. Η βιταμίνη D διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική ανάπτυξη, την επιδιόρθωση του DNA, την κυτταρική διαφοροποίηση, την απόπτωση και το οξειδωτικό στρες. Ο σχηματισμός πλάκας και η σταθερότητα της θεωρείται ότι επηρεάζονται από τα επίπεδα της βιταμίνης D, καθώς το αυξημένο πάχος του έσω χιτώνα και η ασβεστοποίηση των στεφανιαίων αρτηριών έχει αποδειχθεί ότι συνδέονται με ανεπάρκεια αυτής. Η βιταμίνη D αναστέλλει επίσης την ανάπτυξη αφρωδών κυττάρων από τα μακροφάγα, τη θρόμβωση, την πρόσληψη χοληστερόλης από τα μακροφάγα, διευκολύνει τη μεταφορά λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL), βελτιώνει την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου και βοηθά την αγγειακή επιδιόρθωση, τα οποία αποδεικνύονται προστατευτικά έναντι καρδιαγγειακών συμβάντων όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα χαμηλά επίπεδα της κυκλοφορούσας βιταμίνης D έχουν συνδεθεί με πολλά καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος (CAD), η ισχαιμική καρδιακή νόσος, το εγκεφαλικό επεισόδιο και η καρδιακή ανεπάρκεια (25).

Πρόσφατες μελέτες επικεντρώνονται στην εξερεύνηση της σχέσης μεταξύ ύπνου και καρδιαγγειακής νόσου. Ο **ύπνος** επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της σωματικής και ψυχικής υγείας ενός ατόμου, αλλά και από περιβαλλοντικούς (όπως η φωτορύπανση και ηχορύπανση) και κοινωνικούς παράγοντες (όπως η εργασία σε βάρδιες). Οι βραχυπρόθεσμες διακοπές ύπνου μπορεί να επηρεάσουν την απόδοση και να οδηγήσουν σε κίνδυνο ατυχημάτων, αλλά οι μακροπρόθεσμες διαταραχές του μπορεί να οδηγήσουν σε κακή υγεία και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Απαιτούνται στρατηγικές δημόσιας υγείας για να αυξηθεί η συνειδητοποίηση της σημασίας των υγιεινών συνηθειών ύπνου και να βελτιωθεί η διάγνωση και μετέπειτα η θεραπεία των διαταραχών ύπνου (26).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Σκοπός της μελέτης

Η ισχαιμική καρδιοπάθεια αποτελεί κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως. Για αυτό και οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της έχουν μελετηθεί εκτενώς με σκοπό τον περιορισμό της. Πιο συγκεκριμένα, υπάρχουν 2 κατηγορίες παραγόντων, οι τροποποιήσιμοι και οι μη-τροποποιήσιμοι. Και τα δύο είδη παραγόντων αναλύθηκαν στο κομμάτι της εισαγωγής, με εξαίρεση το κάπνισμα που αποτελεί και έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου και θα αναλυθεί παρακάτω. Η κάκιστη αυτή συνήθεια, έχει συσχετιστεί με εκατομμύρια θανάτους ετησίως, όχι μόνο από καρδιαγγειακά συμβάντα αλλά και με άλλες παθολογίες όπως διάφοροι τύποι καρκίνου (π.χ. του πνεύμονα, της ουροδόχου κύστης κ.α.) αλλά και με παθογένεια στο αναπνευστικό σύστημα όπως εμφάνιση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, άσθματος κ.α.

Σκοπός λοιπόν της παρούσας ανασκόπησης, είναι η διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου με λεπτομερέστερη αναφορά στο κάπνισμα και την στεφανιαία νόσο. Πιο συγκεκριμένα, θα ακολουθήσει ανάλυση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στους καπνιστές, θα μελετηθούν οι επιπτώσεις των νέων προϊόντων καπνού σε σχέση με την νόσο, οι κίνδυνοι του παθητικού καπνίσματος αλλά και τα οφέλη της διακοπής του καπνίσματος σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

2.2. Μεθοδολογία αναζήτησης

Επιλέχθηκαν μελέτες μετά από ενδελεχή ανασκόπηση στη μηχανή αναζήτησης του PubMed, με τη χρήση των σχετικών ιατρικών όρων στην αγγλική γλώσσα. Λέξεις κλειδιά στην αναζήτηση ήταν οι παρακάτω: “coronary heart disease”, “coronary artery disease”, “ischemic heart disease”, “smoking”, “atherosclerosis”, “risk factors”, “atheromatous disease”, “atheromatic plaque”, “cigarette”, “electronic cigarette”, “passive smoking”, “smoking cessation”. Οι λέξεις κλειδιά τοποθετήθηκαν είτε μεμονωμένα είτε σε διαφορετικούς συνδυασμούς με την χρήση των παραγόντων OR/AND. Επιπλέον, άρθρα επιλέχθηκαν από τις αναφορές πρόσφατων συστηματικών ανασκοπήσεων στο συγκεκριμένο θέμα. Τοποθετήθηκε χρονικό φίλτρο αναζήτησης από το 2015-2025. Στα κριτήρια ένταξης συμπεριλήφθηκαν άρθρα δημοσιευμένα σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά, άρθρα με επίσημη μετάφραση στην αγγλική ή ελληνική γλώσσα ανεξαρτήτως από την αρχική γλώσσα έκδοσης, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετά-αναλύσεις, αλλά και μελέτες με μεγάλο αριθμό δείγματος. Απορρίφθηκαν άρθρα με διαφορετική γλώσσα δημοσίευσης από την αγγλική και ελληνική, έτος δημοσίευσης διαφορετικό του 2015 έως και σήμερα, μελέτες με μικρό αριθμό δείγματος, άρθρα με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα όπως επίσης και άρθρα τα οποία δεν υπήρχε ελεύθερη πρόσβαση.

Η αναζήτηση με την χρησιμοποίηση των παραπάνω ιατρικών όρων (Mesh) ανέδειξε ένα σύνολο 235 άρθρων εκ των οποίων αφαιρέθηκαν τα 110 λόγω μη συμβατού με το θέμα τίτλου και περίληψης. Από την ανασκόπηση των 125 εναπομεινάντων άρθρων και με βάση τα κριτήρια συμπερίληψης και αποκλεισμού αποκλείστηκαν εκ νέου 70 λόγω μη προσβασιμότητας, επανάληψης, αμφισβητούμενων αποτελεσμάτων και μελετών με μικρό αριθμό δείγμα ατόμων. Τέλος, χρησιμοποιήθηκαν 55 άρθρα τα οποία μελετήθηκαν για την εκπόνηση της παρούσης εργασίας.

ΕΝΤΟΠΙΣΤΗΚΑΝ ΜΕΣΩ ΒΑΣΕΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

N=235



ΑΠΟΡΡΙΦΘΗΚΑΝ ΒΑΣΗ ΤΙΤΛΟΥ/ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ

N=110



ΆΡΘΡΑ ΓΙΑ ΠΛΗΡΗ ΑΝΑΓΝΩΣΗ

N=125



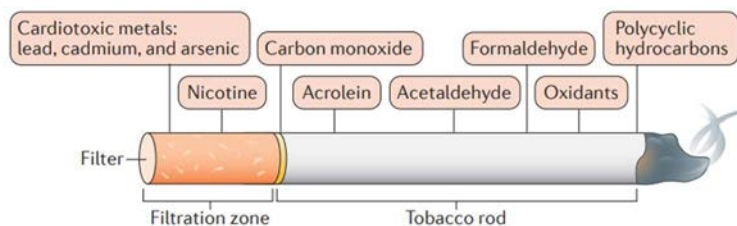
**ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΗΚΑΝ ΛΟΓΩ ΕΠΑΝΑΛΗΨΗΣ / ΜΗ
ΠΡΟΣΒΑΣΙΜΟΤΗΤΑΣ**

N=70



**ΤΕΛΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΗΚΑΝ
ΣΤΗΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

N=55



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Κάπνισμα και στεφανιαία νόσος

Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το κάπνισμα είναι υπεύθυνο για το 10% όλων των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Προκαλεί περίπου 6 εκατομμύρια θανάτους ετησίως σε όλο τον κόσμο ενώ περίπου το 10% αυτών των θανάτων προκαλούνται από την έκθεση στο παθητικό κάπνισμα. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν υποστηρίξει την υπόθεση ότι το κάπνισμα αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και θανατηφόρων στεφανιαίων παθήσεων. Ακόμη και το παθητικό κάπνισμα ευθύνεται για 30% αυξημένο κίνδυνο αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου, κάτι λιγότερο από το ήμισυ της αύξησης του κινδύνου στους ενεργούς καπνιστές που είναι περίπου 80%. Κατά μέσο όρο, οι καπνιστές χάνουν 10 χρόνια ζωής σε σύγκριση με άτομα που δεν καπνίζουν ποτέ, ενώ έχει αποδειχθεί πως ακόμη και το κάπνισμα μόνο ενός τσιγάρου καθημερινά αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Οι άνθρωποι που καπνίζουν μόνο 1 τσιγάρο την ημέρα έχουν το 50% του αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου από αυτούς που καπνίζουν 20 τσιγάρα την ημέρα, όμως ακόμα και αυτός ο κίνδυνος στους καπνιστές χαμηλής κατανάλωσης είναι πολύ μεγάλος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του καπνίσματος τσιγάρων κατέδειξαν σχέση δόσης-απόκρισης με καρδιαγγειακές παθήσεις αλλά η σχέση είναι μη γραμμική για τη στεφανιαία νόσο, για την οποία ο κίνδυνος αυξάνεται μετά από έκθεση ακόμη και σε χαμηλό επίπεδο καπνού. Κατά συνέπεια, κανένα επίπεδο καπνίσματος δεν είναι ασφαλές όσον αφορά την στεφανιαία νόσο σύμφωνα με την μελέτη INTERHEART. (27) Μέτα-ανάλυση 75 μελετών (συμπεριλαμβανομένων 2.4 εκατομμυρίων ατόμων) έδειξε πως οι γυναίκες καπνίστριες παρουσιάζουν 25% μεγαλύτερο ρίσκο για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε σχέση με τους άνδρες καπνιστές.(28)

Το κάπνισμα είναι ο πιο αινιγματικός και πολύπλοκος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, επειδή είναι ένα μείγμα χημικών ενώσεων που είτε συνδέονται με σωματίδια αερολύματος είτε ελεύθερα στην αέρια φάση. Έχει υπολογιστεί ότι ο καπνός του τσιγάρου περιέχει περισσότερες από 7.000 χημικές ενώσεις από πολλές διαφορετικές κατηγορίες, συμπεριλαμβανομένων τουλάχιστον 72 καρκινογόνων. Οι Fowles et al. το 2003 προσπάθησαν να συνδέσουν τις χημικές ενώσεις με την τοξικότητα και μελέτησαν τον κίνδυνο για χρόνια νόσο, συσχετίζοντας το 1,3-βουταδιένιο με τον κίνδυνο καρκίνου και το κυανιούχο αρσενικό με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Λίγοι καπνιστές γνωρίζουν ότι αμμωνία, αρσενικό, μόλυβδος, υδράργυρος και ραδιενεργά στοιχεία περιέχονται στα τσιγάρα, οι περισσότεροι από αυτούς γνωρίζουν μόνο για το μονοξείδιο του άνθρακα και τη νικοτίνη. Τα συστατικά που είναι σημαντικά καρδιαγγειακά τοξικά στον καπνό του τσιγάρου περιλαμβάνουν το μονοξείδιο του άνθρακα, τη νικοτίνη, τα οξειδωτικά (όπως τα οξείδια του αζώτου και τις ελεύθερες ρίζες), το υδροκυάνιο, το αρσενικό και την ακρολεΐνη. Τόσο το μονοξείδιο του άνθρακα όσο και το υδροκυάνιο παρεμβαίνουν στην ικανότητα του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο (Εθνικό Συμβούλιο Ερευνών των Εθνικών Ακαδημιών, 2008; Υπουργείο Υγείας και Ανθρωπίνων Υπηρεσιών των ΗΠΑ, 2014). Οι μηχανισμοί που διέπουν την καρδιαγγειακή τοξικότητα του αρσενικού και της ακρολεΐνης δεν είναι καλά κατανοητοί, αλλά τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι αυτές οι τοξικές ουσίες βλάπτουν τις αρτηρίες και παρεμβαίνουν στη φυσιολογική λειτουργία των αιμοφόρων αγγείων (Perez et al., 2013; Stea et al., 2014). Η νικοτίνη και το αρσενικό υπάρχουν στον ίδιο τον καπνό, ενώ άλλα αναφερόμενα καρδιαγγειακά τοξικά σχηματίζονται κυρίως κατά την καύση του τσιγάρου (29). Το ακόμη χειρότερο είναι η χαμηλή ευαισθητοποίηση του κοινού για τις ανθυγιεινές συνέπειες του καπνίσματος.

Άλλες ουσίες που περιλαμβάνονται στα τσιγάρα, όπως η νικοτίνη, η πίσσα και το μονοξείδιο του άνθρακα, συμβάλλουν στην ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου μέσω της αύξησης του καρδιακού ρυθμού και της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, της φλεγμονής, του σχηματισμού θρόμβων ενδοθηλιακής βλάβης και της μείωσης των επιπέδων λιποπρωτεϊνών υψηλής

πυκνότητας χοληστερόλης στον ορό. Το 2004 μια έκθεση του Surgeon General απαρίθμησε έξι κύριους παθογενετικούς μηχανισμούς καρδιακής νόσου που προκαλείται από το κάπνισμα:

(I) ενδοθηλιακή βλάβη,

(II) προθρομβωτική δράση,

(III) φλεγμονή,

(IV) μη φυσιολογικός μεταβολισμός λιπιδίων,

(V) αυξημένη ζήτηση οξυγόνου και αίματος στο μυοκάρδιο και

(VI) μειωμένη παροχή αίματος στο μυοκάρδιο.

Η χρήση προϊόντων καπνού επηρεάζει πολλαπλές μορφές καρδιαγγειακής νόσου καθώς και τους κύριους παράγοντες κινδύνου της. Εκτός από την επίδραση του καπνίσματος στην στεφανιαία νόσο ως ανεξάρτητος παράγοντας, γνωρίζουμε ότι επηρεάζει παράλληλα πολλούς από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Ως εκ τούτου, για την αξιολόγηση των καρδιαγγειακών επιδράσεων των προϊόντων καπνού, είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη όχι μόνο οι αλλαγές σε άλλους μηχανισμούς που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την καρδιαγγειακή υγεία, όπως η φλεγμονή, η πήξη και το οξειδωτικό στρες αλλά και στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. (30)

Το κάπνισμα έχει άμεσες καρδιαγγειακές επιδράσεις στην **αρτηριακή πίεση**. Ακόμη και σύντομες (<15 λεπτά) διάρκειες καπνίσματος έχουν ως αποτέλεσμα αύξηση του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και της αορτικής δυσκαμψίας. Ορισμένες από αυτές τις επιδράσεις μπορεί να αποδοθούν στη νικοτίνη, καθώς η έκθεση στη νικοτίνη, είτε μέσω του καπνίσματος είτε μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης, οδηγεί σε οξείες (εντός 5 έως 10 λεπτών) αυξήσεις τόσο της αρτηριακής πίεσης όσο και της καρδιακής συχνότητας.

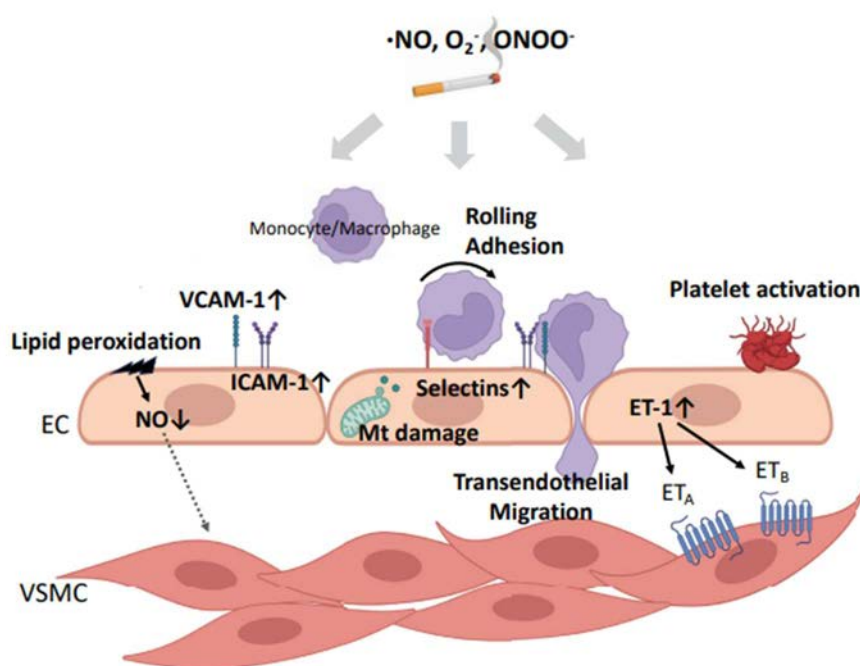
Παράλληλα, το κάπνισμα διαταράσσει το **μεταβολισμό των λιπιδίων** και των λιποπρωτεϊνών και σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων ολικής

χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και LDL και μείωση των επιπέδων HDL. Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης στον ορό έχουν αναφερθεί ότι είναι 3% υψηλότερα στους σημερινούς καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές, ενώ εν ενεργεία καπνιστές βρέθηκαν να έχουν 5,7% χαμηλότερα επίπεδα HDL από τους μη καπνιστές. Τα επίπεδα της LDL είναι σταθερά υψηλότερα στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Μια μελέτη ανέφερε 1,7% υψηλότερα επίπεδα LDL στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, με θετική γραμμική τάση μεταξύ των επιπέδων LDL και της δόσης καπνίσματος. Το κάπνισμα συνδέεται σταθερά με υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Μια μετα-ανάλυση 13 μελετών έδειξε ότι οι καπνιστές είχαν κατά μέσο όρο 9,1% υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με τους μη καπνιστές.

Τέλος, η **αντίσταση στην ινσουλίνη** είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Τα άτομα με διαβήτη έχει βρεθεί ότι έχουν τον ίδιο κίνδυνο για ένα οξύ καρδιαγγειακό επεισόδιο με άτομα που έχουν ήδη έμφραγμα του μυοκαρδίου. Το κάπνισμα εύφλεκτων τσιγάρων έχει αναφερθεί ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για διαβήτη τύπου 2 (T2D) και ο εκτιμώμενος κίνδυνος διαβήτη στους καπνιστές είναι περίπου 50%.

3.2. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί επίδρασης στην στεφανιαία νόσο

3.2.1. Αγγειακή βλάβη: Δυσλειτουργία, Βλάβη και Επιδιόρθωση του Ενδοθηλίου



Ishida M, Sakai C, Kobayashi Y, Ishida T. Cigarette Smoking and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Vol. 31, Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. Japan Atherosclerosis Society; 2024. p. 189–200.

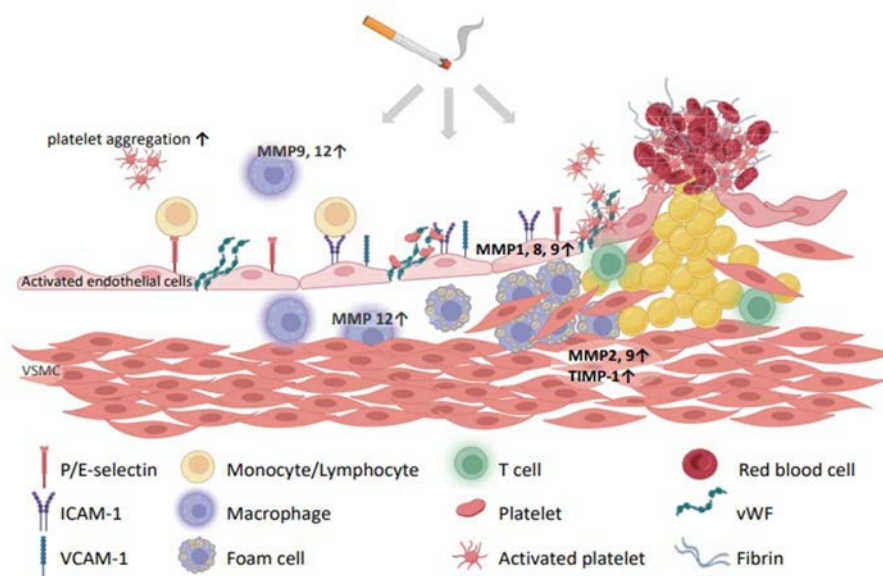
Η **ενδοθηλιακή δυσλειτουργία** θεωρείται το πρώτο βήμα στην αγγειακή νόσο. Τα συστατικά του καπνού του τσιγάρου προκαλούν ενδοθηλιακή βλάβη και δυσλειτουργία πολύ πριν από τα κλινικά γεγονότα. Το υγιές ενδοθήλιο παράγει αγγειοδιασταλτικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένου του μονοξειδίου του αζώτου (NO), της προστακυκλίνης και του υπερπολωτικού παράγοντα που προέρχεται από το ενδοθήλιο. Όταν το ενδοθήλιο τραυματίζεται, η σύνθεση και η βιοδραστικότητα αυτών των αγγειοδιασταλτικών διαταράσσεται και η ισορροπία μεταξύ αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσταλτικών παραγόντων καταστρέφεται. (31) Η **λειτουργία του ενδοθηλίου** μπορεί να εκτιμηθεί με τη

μέτρηση της διαστολής που προκαλείται από τη ροή (**FMD**), της αγγειοδιαστολής που προκαλείται από την αυξημένη διατμητική τάση, ένα ερέθισμα για την απελευθέρωση ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου (NO). Ο μειωμένος FMD προβλέπει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και ο FMD μειώνεται με την ηλικία. Το κάπνισμα τσιγάρων μειώνει έντονα τον FMD και η ενδοθηλιακή λειτουργία βλάπτεται επίσης από την έκθεση στη νικοτίνη. Ωστόσο, η βλάβη που προκαλείται από τη νικοτίνη μεμονωμένα είναι μικρότερη από αυτή του καπνίσματος ενός τσιγάρου με αντίστοιχη περιεκτικότητα σε νικοτίνη, γεγονός που υποδηλώνει ότι πρόσθετα συστατικά καπνού συμβάλλουν σε δυσμενείς ενδοθηλιακές επιδράσεις. (33) Σε μελέτες καπνίσματος τσιγάρων, οι μειώσεις του FMD συνοδεύονται από αυξήσεις των ROS και των φλεγμονωδών δεικτών. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι ο FMD είναι χαμηλότερος στους χρόνιους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Οι αντιοξειδωτικές θεραπείες βελτιώνουν τον FMD στους καπνιστές υποδηλώνοντας τη συμβολή του οξειδωτικού στρες. Η διακοπή του καπνίσματος βελτιώνει τον FMD, υποδεικνύοντας ότι θα μπορούσε να αποτελεί έναν ευαίσθητο δείκτη βελτιώσεων στην αγγειακή λειτουργία μετά τη διακοπή του καπνίσματος.

Εκτός από τη μέτρηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η υγεία του ενδοθηλίου θα μπορούσε επίσης να αξιολογηθεί με τη μέτρηση των κυκλοφορούντων επιπέδων **EPC** (Ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα). Αυτά τα κύτταρα αντιπροσωπεύουν έναν σπάνιο πληθυσμό κυκλοφορούντων αιμοσφαιρίων (<0,1-1% των λευκοκυττάρων) υπολεμφοκυτταρικού μεγέθους που διαθέτουν αντιγόνα κυτταρικής επιφάνειας που αναγνωρίζουν αυτά τα κύτταρα ως βλαστικά και ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο αριθμός των EPC, επομένως, χρησιμεύει ως υποκατάστατο της ενδοθηλιακής υγείας, του δυναμικού επιδιόρθωσης του ενδοθηλίου και του δυναμικού επαναγγείωσης και μπορεί να είναι χρήσιμο για την αξιολόγηση του ενδοθηλιακού τραυματισμού που προκαλείται από προϊόντα καπνού. Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι το κάπνισμα τσιγάρων μειώνει τα επίπεδα του EPC στην κυκλοφορία και επηρεάζει τις αγγειογενετικές τους ιδιότητες. Οι καπνιστές με προ υπάρχουσα στεφανιαία νόσο έχουν χαμηλότερα επίπεδα EPC. Ο αριθμός των EPC στους ελαφριούς (< 20 τσιγάρα/ημέρα) και στους βαρείς ($\geq$ 20 τσιγάρα/ημέρα)

καπνιστές είναι χαμηλότερος από ό,τι στους μη καπνιστές, ενώ το ελαφρύ κάπνισμα μειώνει επίσης τον αριθμό των EPC. Το κάπνισμα μπορεί επίσης να βλάψει τις λειτουργίες EPC, όπως ο πολλαπλασιασμός, η μετανάστευση, η διαφοροποίηση, η πρόσφυση και η ικανότητα σχηματισμού σωλήνων. Αυτές οι επιδράσεις συνοδεύονται από ενισχυμένο οξειδωτικό στρες. Ο αριθμός και η λειτουργία EPC συσχετίζονται θετικά με τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών στο πλάσμα και τα επίπεδα NOx, και τα δύο αυτά μειώνονται στους καπνιστές. (32–35)

3.2.2. Κάπνισμα και θρόμβωση



g. 3. Cigarette smoke-induced atherothrombosis

Ishida, M., Sakai, C., Kobayashi, Y., & Ishida, T. (2024). Cigarette Smoking and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. In *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* (Vol. 31, Issue 3, pp. 189–200). Japan Atherosclerosis Society. <https://doi.org/10.5551/jat.RV22015>

Μεταξύ των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, οι καπνιστές έχουν υψηλότερη συχνότητα θρόμβωσης από τους μη καπνιστές και έχει αναφερθεί ότι το 75% των περιπτώσεων αιφνίδιου καρδιακού θανάτου λόγω οξείας αθηροθρόμβωσης ήταν καπνιστές. Εδώ και αρκετό καιρό, έχει αναφερθεί αυξημένη τάση για συσσώρευση αιμοπεταλίων και πήξη αίματος σε άτομα που εκτίθενται στον καπνό του τσιγάρου. (32) Τα αιμοπετάλια είναι ευέλικτα κύτταρα του αίματος που ρυθμίζουν την αιμόσταση και ελέγχουν την απώλεια αίματος μετά από αγγειακό τραυματισμό. Κατά την ενεργοποίησή τους, τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν αρκετά συστατικά που είναι αποθηκευμένα στα κοκκία τους, όπως ο παράγοντας αιμοπεταλίων 4 (PF4), το Δ-διμερές, το ινωδογόνο, οι σελεκτίνες και η ομοκυστεΐνη. Η έκθεση των σελεκτινών στα αιμοπετάλια έχει ως αποτέλεσμα την αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια συνδέονται με το ινωδογόνο του πλάσματος μέσω υποδοχέων κυτταρικής επιφάνειας κυρίως της

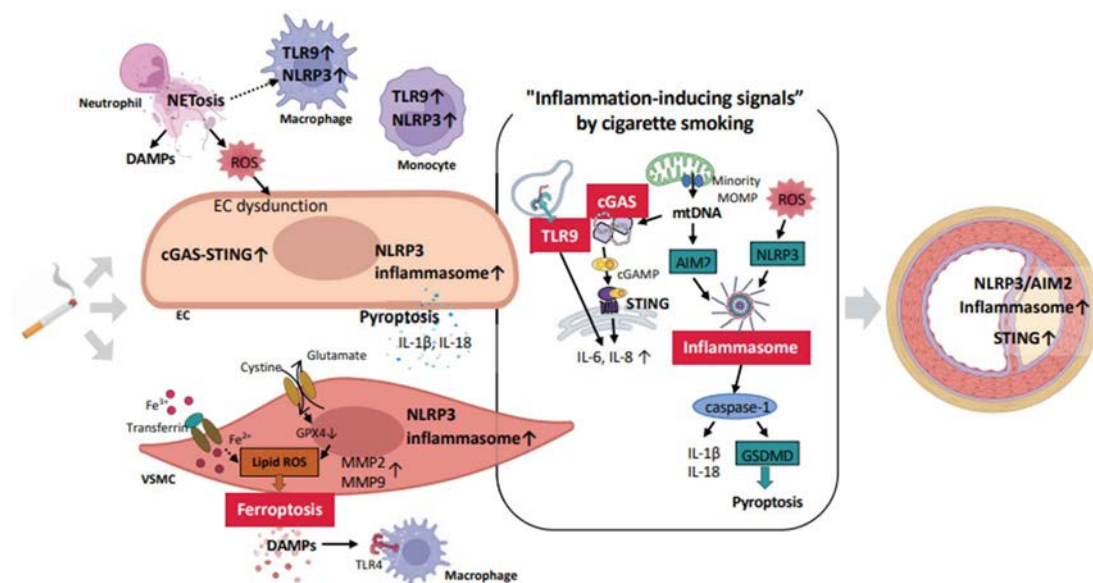
ιντεγκρίνης, GPIIb/IIIa. Αυτή η αλληλεπίδραση μεσολαβεί στη συσσώρευση αιμοπεταλίων και στο σχηματισμό θρόμβων. Η υπερβολική και επίμονη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων συμβάλλει στη φλεγμονή και στην ανάπτυξη αθηροθρόμβωσης. Το κάπνισμα και η ένταση του καπνίσματος συνδέονται έντονα με **αυξημένους δείκτες θρομβογένεσης στην κυκλοφορία**, συμπεριλαμβανομένων των Δ-διμερών, του ινωδογόνου και της ομοκυστεΐνης. Επιπλέον, το χρόνιο κάπνισμα αυξάνει τα κυκλοφορούντα επίπεδα θρομβοποιητίνης (TPO), η οποία μεσολαβεί στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και στην προσκόλληση αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων για την προώθηση της θρόμβωσης. Δεδομένου του κρίσιμου ρόλου της θρόμβωσης στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καθώς και του εγκεφαλικού, οι αυξήσεις που προκαλούνται από το κάπνισμα σε αυτούς τους δείκτες υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Συνολικά, τόσο οι μελέτες σε ζώα όσο και τα δεδομένα σε ανθρώπους υποδηλώνουν ότι τα περισσότερα προϊόντα καπνού, συμπεριλαμβανομένου του καπνού του τσιγάρου, καθώς και τα νέα και αναδυόμενα προϊόντα καπνού, όπως τα ηλεκτρονικά τσιγάρα και ο ναργιλές, θα μπορούσαν να προκαλέσουν ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.

Η αθηροθρόμβωση προκύπτει από την αλληλεπίδραση μεταξύ της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (με αποτέλεσμα τη συσσώρευση αιμοπεταλίων) και ενός καταρράκτη κυκλοφορούντων πρωτεολυτικών αντιδράσεων που έχουν ως αποτέλεσμα την **παραγωγή ινώδους**. Τα αιμοπετάλια και το ινώδες μαζί συνθέτουν τον αρτηριακό θρόμβο. Η φλεγμονή προάγει την αθηροθρόμβωση και το κάπνισμα συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα πληθώρας κυκλοφορούντων φλεγμονωδών δεικτών στους ανθρώπους (δηλαδή λευκοκύτταρα, CRP, ομοκυστεΐνη, ιντερλευκίνη-6, παράγοντας νέκρωσης όγκου). Αυτές οι αυξήσεις είναι δόσοεξαρτώμενες και επανέρχονται σε επίπεδα που δεν διακρίνονται από τους μη καπνιστές εντός 5 ετών από τη διακοπή του καπνίσματος. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και η προσταγλανδίνη I₂ (PGI₂) παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και είναι καθοριστικής σημασίας για τη διατήρηση της στεφανιαίας ροής αίματος αναστέλλοντας την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Το κάπνισμα αναστέλλει το περιοριστικό του ρυθμού ένζυμο παραγωγής NO - συνθάση NO. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα κυκλοφορίας NO.

Επιπλέον, τα αιμοπετάλια από τους καπνιστές παράγουν λιγότερο NO και ανταποκρίνονται λιγότερο σε δράσεις κατά της ενεργοποίησης / κατά της συσσώρευσης που προκαλούνται από το NO. Ο ιστικός παράγοντας, μια άφθονη γλυκοπρωτεΐνη που κανονικά περιορίζεται σε κύτταρα που δεν έρχονται σε άμεση επαφή με το αίμα, εκτίθεται στο αίμα όταν ο ιστός είναι κατεστραμμένος και είναι κύριο διεγερτικό της θρόμβωσης. Το κάπνισμα σχετίζεται με αύξηση του κυκλοφορούντος παράγοντα ιστού, αυξημένη ενδοθηλιακή έκφραση του ιστικού παράγοντα και μεγαλύτερα επίπεδα ιστικού παράγοντα στις ανθρώπινες αθηρωματικές πλάκες.

Το κάπνισμα συσχετίζεται επίσης με προθρομβωτικές αλλαγές στη συγκέντρωση και την κατάσταση ενεργοποίησης **πολλαπλών παραγόντων πήξης** στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα ιστού von Willebrand, του ινωδογόνου, του παράγοντα XIIIa, του αναστολέα ενεργοποιητή πλασμίνης 1 και του ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου. Το κυκλοφορούν ινωδογόνο είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για οξεία καρδιαγγειακά συμβάντα και το κάπνισμα, ένας ισχυρός και δοσοεξαρτώμενος καθοριστικός παράγοντας των επιπέδων ινωδογόνου. Στους καπνιστές, η ινωδόλυση εμποδίζεται και η ενδοθηλιακή παραγωγή του ενεργοποιητή πλασμινογόνου των ιστών μειώνεται. Η ινωδόλυση αναστέλλεται περαιτέρω δευτερογενώς σε μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση στην ποσότητα και τη δραστηριότητα του αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου 1. Τα προϊόντα της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων που προκαλούν ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (αιμοπεταλιακός παράγοντας 4, παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, θρομβίνη) είναι υψηλότερα στους καπνιστές. Αιμοπετάλια από καπνιστές έχουν υψηλότερη έκφραση P2Y₁₂, έναν βασικό υποδοχέα για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Τέλος, το ιξώδες του αίματος συνδέεται θετικά με αθηροθρομβωτικά επεισόδια και αυξάνεται με το κάπνισμα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, ανεξάρτητα από άλλους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Οι μεσολαβητές της σχέσης μεταξύ του καπνίσματος και του ιξώδους του αίματος περιλαμβάνουν υψηλότερο αιματοκρίτη, ινωδογόνο, λευκοκύτταρα και συσσώρευση κυττάρων του αίματος μεταξύ των καπνιστών. (33,34)

3.2.3. Κάπνισμα και φλεγμονή



Ishida, M., Sakai, C., Kobayashi, Y., & Ishida, T. (2024). Cigarette Smoking and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. In *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* (Vol. 31, Issue 3, pp. 189–200). Japan Atherosclerosis Society. <https://doi.org/10.5551/jat.RV22015>

Η φλεγμονώδης αντίδραση είναι αναπόσπαστο μέρος της ανάπτυξης και εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης. Μεταξύ των καπνιστών, έχει αναφερθεί αύξηση στα ουδετερόφιλα, τα λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Οι καπνιστές εμφανίζουν επίσης σημαντικά αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών στον ορό, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α και η ιντερλευκίνη (IL)-1β. Ο καπνός του τσιγάρου έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί την έκφραση μορίων προσκόλλησης στις επιφάνειες των ενδοθηλιακών κυττάρων και την απελευθέρωση κυτοκινών που προάγουν την αθηροσκλήρωση όπως η IL-6 και η IL-8. (32) Το **οξειδωτικό στρες** και η ανοδική ρύθμιση των **φλεγμονωδών κυτοκινών**, που προκαλούνται και οι δύο από αντιδραστικά είδη οξυγόνου στον καπνό του τσιγάρου, θεωρείται ότι παίζουν κρίσιμους ρόλους στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μειώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του NO. Ειδικότερα, το ανιόν υπεροξειδίου μειώνει τη διαθεσιμότητα του NO μέσω του σχηματισμού υπεροξυνιτρώδους, που προκαλεί επίσης την οξείδωση λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας. (36) Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες ενισχύουν τη διαδικασία της αθηροσκληρωτικής αλλαγής, η οποία οδηγεί σε

δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Μεταβολές στα αγγειακά φλεγμονώδη προφίλ και στα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης παρατηρούνται σταθερά σε καπνιστές σε σύγκριση με μη καπνιστές και μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Τα φλεγμονώδη προφίλ που είχαν προηγουμένως αποδειχθεί ότι είναι βιοδείκτες της καρδιαγγειακής νόσου και διαπιστώθηκε σταθερά ότι είναι υψηλότερα στους σημερινούς καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές περιλαμβάνουν την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και την ιντερλευκίνη-6 (IL-6). (37) Τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης και οι χημειοκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη στρατολόγηση των λευκοκυττάρων σημείων μόλυνσης και τραυματισμού. Πρόσφατη ανάλυση της υπογραφής microRNA του καπνίσματος τσιγάρων βρέθηκε ότι σχετίζεται με συστημικούς φλεγμονώδεις δείκτες και συσχετίζεται με την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην ανοσολογική λειτουργία, παρέχοντας περαιτέρω υποστήριξη στην ιδέα ότι το κάπνισμα προκαλεί μια κατάσταση χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού.

3.2.4. Κάπνισμα και οξειδωτικό στρες

Στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από ελεύθερες ρίζες εμφανίζεται ως κρίσιμη φάση. Οι ελεύθερες ρίζες θα μπορούσαν να προκύψουν στο καπνό των τσιγάρων από: (1) την αέρια φάση του τσιγάρου (2) μεταναστευτικά ή *in situ*-διεγερμένα ουδετερόφιλα και μακροφάγα και (3) φυσικά μέσα που παράγουν δραστικά είδη οξυγόνου (ROS) όπως η μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων (ETC), προερχόμενη από ενδοθηλιακή συνθάση νιτρικού οξειδίου (eNOS) και οξειδάση ξανθίνης. Το κυτταρικό οξειδωτικό στρες αυξάνεται λόγω της αλληλεπίδρασης μεταξύ των ελεύθερων ριζών όπως το υπεροξείδιο και το NO, το οποίο δημιουργεί υπεροξυνιτρώδη. Η ενίσχυση του οξειδωτικού στρες μετατοπίζει την κυτταρική σταθερότητα σε προαθηρογονική και προθρομβωτική κατάσταση χωρίς την προστατευτική επίδραση του NO. Ένας αριθμός από τις ανωμαλίες που αναφέρθηκαν παραπάνω, όπως προφλεγμονώδεις συνέπειες στο αγγειακό τοίχωμα, προθρομβωτικές επιδράσεις όπως αυξημένη αντιδραστικότητα αιμοπεταλίων, μειωμένη ενδογενής ινωδόλυση, υπεροξείδωση λιπιδίων (LPO) και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μπορούν όλα να εξηγηθούν από το αυξημένο οξειδωτικό στρες. Επιπλέον, οι προαθηρογόνες, προθρομβωτικές και προφλεγμονώδεις ιδιότητες του καπνού του τσιγάρου έχει βρεθεί ότι αυξάνουν ή αναστρέφουν αντιοξειδωτικά ή θεραπείες που μειώνουν το οξειδωτικό στρες ή αυξάνουν τη διαθεσιμότητα NO(38). Υπάρχουν πολλά στοιχεία για την επιβλαβή επίδραση του καπνίσματος και της νικοτίνης σε σχέση με την επίδραση στο οξειδωτικό στρες σε διάφορα συστήματα οργάνων. Οι αντιοξειδωτικές ουσίες έχει αποδειχθεί ότι εξασθενούν ή αναστρέφουν αυτές τις επιδράσεις, τουλάχιστον εν μέρει. Αυτό το οξειδωτικό στρες και άλλοι παράγοντες οδηγούν σε καρδιακή αναδιαμόρφωση(39)

3.2.5. Ισορροπία Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος και κάπνισμα

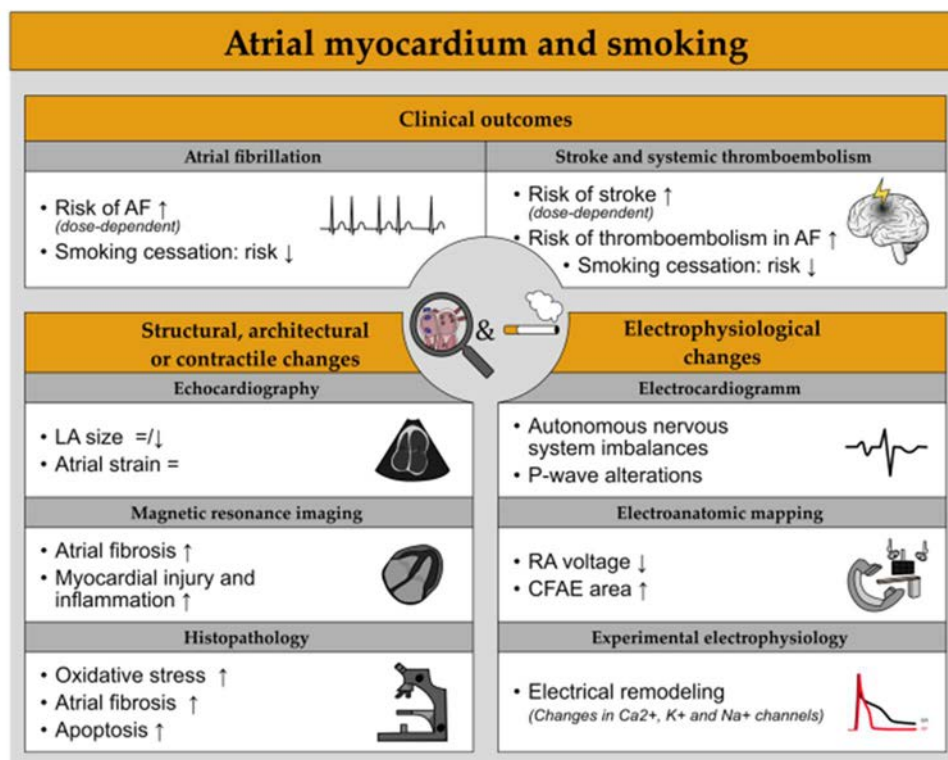
Το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό σκέλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος γενικά έχουν αντίθετες επιρροές στην καρδιαγγειακή ομοιόσταση. Η μακροχρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού προάγει την καρδιακή υπερτροφία και την αρνητική αναδιαμόρφωση διεγείροντας τη μεταγωγή σήματος με τη μεσολάβηση των αδρενεργικών υποδοχέων και αυξάνοντας τον καρδιακό φόρτο εργασίας. Η συμπαθητική ενεργοποίηση προάγει επίσης ένα πλήθος παθογόνων διεργασιών, όπως αρρυθμία, ισχαιμία του μυοκαρδίου, οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, θρόμβωση, αθηροσκλήρωση, μειωμένη καρδιακή αναγεννητική ικανότητα και μειωμένη καρδιακή μηχανική απόδοση, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν την καρδιακή νόσο. Σε αντίθεση με τη συμπαθητική ενεργοποίηση, η παρασυμπαθητική κυριαρχία θεωρείται γενικά ωφέλιμη, αν και οι απότομες αυξήσεις του τόνου του πνευμονογαστρικού μπορεί να προάγουν την κολπική ή κοιλιακή μαρμαρυγή και την καρδιακή ανακοπή.

Τα προϊόντα καπνού μπορούν να προκαλέσουν κυριαρχία του συμπαθητικού μέσω πολλών οδών, συμπεριλαμβανομένης της διέγερσης των αυτόνομων νευρώνων από τη νικοτίνη, της ενεργοποίησης των ερεθιστικών υποδοχέων, της αποφρακτικής άπνοιας ύπνου, της στέρησης νικοτίνης, του κεντρικού οξειδωτικού στρες και των αντισταθμιστικών αντανάκλαστικών στην αγγειακή δυσλειτουργία - και πολλά από αυτά ταυτόχρονα. Η νικοτίνη διεγείρει τη συμπαθητική διέγερση διεγείροντας την απελευθέρωση κατεχολαμινών μέσω της ενεργοποίησης των νικοτινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης στα τερματικά μεταγαγγλιακά συμπαθητικά νεύρα και στους μυελούς των επινεφριδίων. Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου προκαλεί επίσης οξειδωτικό στρες στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το οποίο μπορεί να μεσολαβεί στις υπερτασικές και συμπαθητικές επιδράσεις του, καθώς το αυξημένο υπεροξείδιο στον εγκέφαλο πυροδοτεί άμεσα την κυριαρχία του συμπαθητικού και την υπέρταση. Ο καπνός του τσιγάρου, η νικοτίνη, η ακρολεΐνη και τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) ενεργοποιούν επίσης προσαγωγές ίνες του πνευμονογαστρικού πόρου που κατοικούνται με ευαίσθητους στην καψαΐκίνη υποδοχείς που συνδέονται με αυτόνομες αποκρίσεις.

3.2.6. Ηλεκτροφυσιολογία και κάπνισμα

Το κάπνισμα έχει συνδεθεί με αρρυθμία και αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) που συνάδουν με την οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου. Σε άνδρες με άτυπο πόνο στο στήθος και καμία ή ελάχιστη ένδειξη για στεφανιαία νόσο (ΣΝ), οι έκτοποι παλμοί αυξήθηκαν κατά το κάπνισμα και την πρώτη ώρα μετά, με τις υπερκοιλιακές αρρυθμίες να αυξάνονται σημαντικά και τους κοιλιακούς πρόωρους παλμούς να έχουν την τάση να αυξάνονται. Το κάπνισμα μείωσε σημαντικά την μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού σε αυτά τα άτομα και αντιστοιχούσε επίσης με ισχαιμικές αλλαγές ST-T στο 10% των συμμετεχόντων.

Ohlrogge, A. H., Frost, L., & Schnabel, R. B. (2022). Harmful Impact of Tobacco Smoking and Alcohol Consumption on the Atrial Myocardium. In *Cells* (Vol. 11, Issue 16). MDPI.
<https://doi.org/10.3390/cells11162576>



3.2.7. Νικοτίνη και καρδιαγγειακό σύστημα

Στον καπνό του τσιγάρου, υπάρχουν περίπου 4.000 ταυτοποιημένα συστατικά, αν και μόνο μερικά έχουν διερευνηθεί μεμονωμένα. Μια τέτοια μεταβλητή είναι το μονοξείδιο του άνθρακα (CO), ωστόσο οι επιπτώσεις του στην αθηροθρομβωτική πάθηση ήταν διφορούμενες. Προηγούμενη έρευνα πρότεινε ότι το CO μπορεί να είναι υπεύθυνο για καρδιαγγειακές αλλαγές που σχετίζονται με το κάπνισμα. Ωστόσο, πιο πρόσφατα ευρήματα δείχνουν ότι το CO του καπνού του τσιγάρου είναι μια ασυνήθιστη πηγή θρόμβου ή αθηροσκλήρωσης. Ο πιο μελετημένος παράγοντας είναι η παρουσία νικοτίνης στον καπνό του τσιγάρου. Αν και η νικοτίνη έχει ουσιαστικό αντίκτυπο στις αλλαγές στην καρδιακή συχνότητα, στο στρες του αίματος και στην καρδιακή παροχή που προκαλείται από το κάπνισμα, η εμπλοκή της σε αθηροθρομβωτική νόσο που σχετίζεται με τον καπνό του τσιγάρου εξακολουθεί να συζητείται. Η έκθεση μόνο στη νικοτίνη δηλώθηκε ότι δεν προκαλεί διακύμανση, αύξηση ή μείωση στην παροχή NO ή EDV. Ενώ οι υψηλές δόσεις νικοτίνης υποστηρίζουν αθηρογόνες βελτιώσεις σε πολλά μοντέλα, οι περισσότερες υπάρχουσες έρευνες δείχνουν ότι η νικοτίνη έχει ελαφρά επίδραση στην εμφάνιση ή εξάπλωση της αθηροσκλήρωσης σε συγκεντρώσεις συγκρίσιμες με εκείνες του επιπέδου του καπνιστή στο αίμα. Ομοίως, στο πλαίσιο του καπνίσματος, η νικοτίνη δεν φαίνεται να έχει καμία επίδραση στα θρομβοαιμοστατικά χαρακτηριστικά όπως τα αιμοπετάλια ή το t-PA, το PAI-1 ή το ινωδογόνο. Τα αποτελέσματα της νικοτίνης φαίνεται να προκαλούνται από τη διέγερση των νικοτινικών υποδοχέων ακετυλοχολίνης (nAChRs), που βρίσκονται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και σε άλλα όργανα του σώματος που αποτελούν συστατικό του παρασυμπαθητικού αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται με τις αδρενεργικές επιδράσεις της νικοτίνης που έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένο καρδιακό ρυθμό, αυξημένη ινότροπη κατάσταση, αυξημένη στεφανιαία μικροαγγειακή αντίσταση και μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη(40).

3.3 Παθητικό κάπνισμα και στεφανιαία νόσος

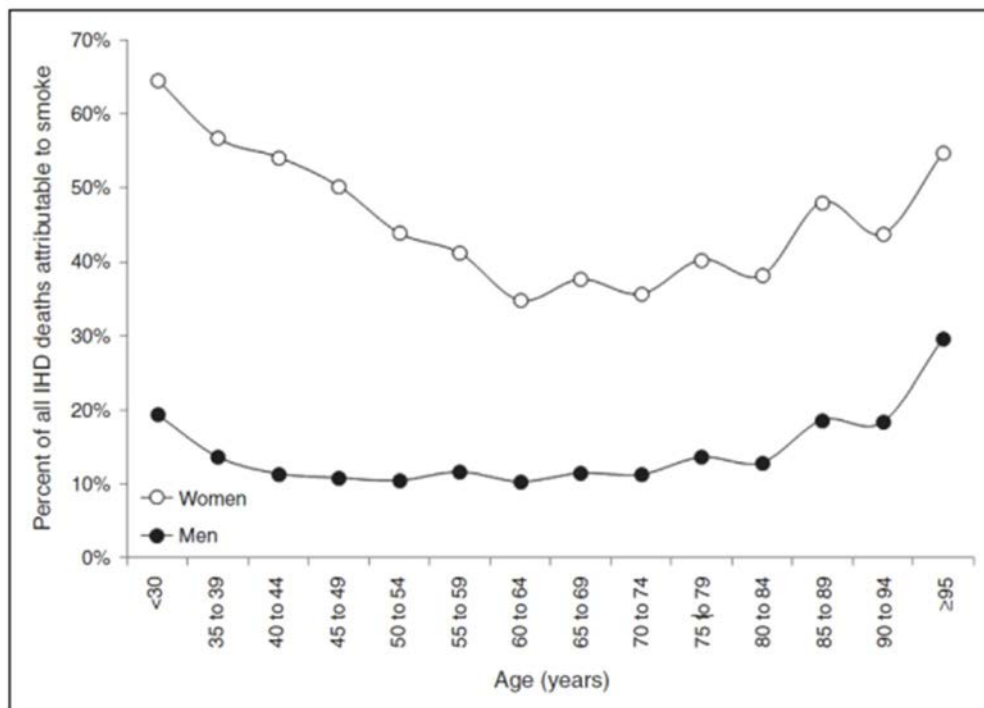
Ο λεγόμενος «παθητικός καπνός» είναι ο καπνός του τσιγάρου που γεμίζει εστιατόρια, γραφεία και άλλους κλειστούς χώρους όταν οι άνθρωποι καίνε προϊόντα καπνού. Οι μη καπνιστές που εκτίθενται στο παθητικό κάπνισμα έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Μια μετα-ανάλυση έδειξε μια αύξηση 25-30% στον κίνδυνο ΣΝ που προκαλείται από την έκθεση στο παθητικό κάπνισμα. Δεν υπάρχει ασφαλές επίπεδο έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα και η νομοθεσία για την απαγόρευση του καπνίσματος στην Ιαπωνία έχει μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Ειδικότερα, η συχνότητα εμφάνισης τους μειώθηκε κατά 15% μετά τη νόμιμη απαγόρευση του καπνίσματος σε όλους τους δημόσιους χώρους, συμπεριλαμβανομένων των μπαρ. (41).

Έχουν διεξαχθεί αρκετές έρευνες με έμφαση στο παθητικό κάπνισμα και τον αντίκτυπό του σε διάφορες πτυχές των καρδιαγγειακών νοσημάτων, οι οποίες έχουν δείξει τη συσχέτισή του με τη στεφανιαία νόσο μεταξύ ατόμων (μη καπνιστών) που είχαν ζήσει με καπνιστή.

Έχουν εντοπιστεί αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων το παθητικό κάπνισμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, συμπεριλαμβανομένης της καρβοξυαιμοσφαιριναιμίας, της αυξημένης συσσώρευσης αιμοπεταλίων, της βλάβης στο αρτηριακό ενδοθήλιο και της μειωμένης HDL χοληστερόλης. Το παθητικό κάπνισμα μπορεί επίσης να σχετίζεται με αυξημένο πάχος της εσωτερικής στιβάδας της κοινής καρωτιδικής αρτηρίας. (42) Αρκετά συστατικά του παθητικού καπνίσματος (π.χ. καρβονύλια και σωματίδια) έχουν επιδείξει σημαντικές τοξικές καρδιαγγειακές επιδράσεις. Έχει επίσης αποδειχθεί από τους Frey et al. ότι ακόμη και μια μικρή περίοδος έκθεσης στο παθητικό κάπνισμα (30 λεπτά) σε χώρο όπου επιτρέπεται το κάπνισμα, έχει επιζήμια επίδραση στη λειτουργία του ενδοθηλίου με αυξημένο κίνδυνο για οξέα στεφανιαία επεισόδια και νοσηλεία (41)

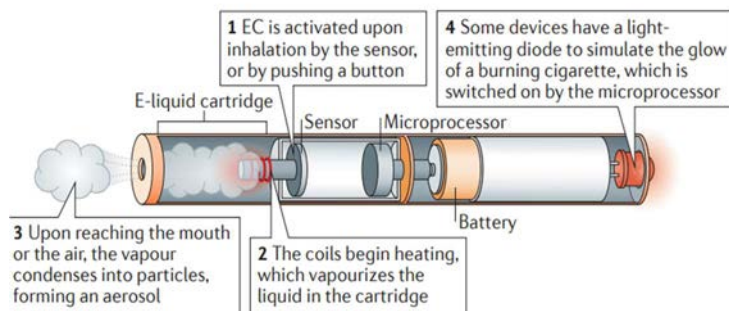
Σύμφωνα με τα στοιχεία της βάσης δεδομένων Global Health Data Exchange (GHDX) για το έτος 2017, οι θάνατοι από στεφανιαία νόσο που σχετίζονταν με το ενεργητικό ή παθητικό κάπνισμα ανήλθαν σε 1,516 εκατομμύρια στους άνδρες, δηλαδή το 30,9% όλων των σχετικών θανάτων, και

σε 0,480 εκατομμύρια στις γυναίκες, ποσοστό 11,9%. Από αυτούς, οι θάνατοι που αποδόθηκαν αποκλειστικά στο παθητικό κάπνισμα ήταν 183.000 για τους άνδρες (12,1% των θανάτων από στεφανιαία νόσο σχετιζόμενων με το κάπνισμα) και 196.000 για τις γυναίκες (40,8%). Αυτό υποδηλώνει ότι οι γυναίκες διατρέχουν πάνω από πέντε φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να χάσουν τη ζωή τους από ισχαιμική καρδιοπάθεια λόγω παθητικού καπνίσματος, συγκριτικά με τους άνδρες. (43)



Ηλικιακή και φυλετική κατανομή του ποσοστού των θανάτων από στεφανιαία νόσο οφειλόμενη στο παθητικό κάπνισμα.

(Πηγή: Lippi G, Sanchis-Gomar F. Secondhand smoke and ischaemic heart disease: demographic characteristic of a worldwide healthcare problem. Eur J Prev Cardiol. 2020 Dec;27(19):2385-2386. doi: 10.1177/2047487319879532. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31648524.



3.4 Ηλεκτρονικό τσιγάρο και στεφανιαία νόσος

Το 2019, περισσότεροι από 10 εκατομμύρια ενήλικες στις ΗΠΑ ανέφεραν ότι έκαναν χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου (περίπου το ένα τρίτο του αριθμού των ενηλίκων καπνιστών). Περισσότερο ανησυχητικές είναι ακόμα οι εκτιμήσεις για τους εφήβους που ατμίζουν: το 22% των μαθητών γυμνασίου και 9,4% των μαθητών γυμνασίου αναφέρουν καθημερινή χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου.

Τα ηλεκτρονικά τσιγάρα εισήχθησαν στην Κίνα το 2003 ως συσκευές διανομής νικοτίνης και αναπτύχθηκαν με σκοπό να προσφέρουν στον καπνιστή την ικανοποίηση των συμβατικών τσιγάρων καπνού χωρίς επιβλαβείς επιπτώσεις στην υγεία. Σχεδιάστηκαν με δύο πρωταρχικούς στόχους: (α) να παρέχουν εισπνεόμενη νικοτίνη που μιμείται τη χρήση και την ικανοποίηση που σχετίζεται με τα συμβατικά τσιγάρα και (β) να ελαχιστοποιούν τους δυσμενείς κινδύνους για την υγεία που συνδέονται με το κάπνισμα.

Αν και τα ηλεκτρονικά τσιγάρα είναι λιγότερο επιβλαβή από τα συμβατικά τσιγάρα, η αξιολόγηση των πιθανών οφελών και κινδύνων παραμένει ακόμη αμφιλεγόμενη. Αυτά τα προϊόντα μπορεί να έχουν κάποια αξία για τους καπνιστές που διαφορετικά δεν θα μπορούσαν να το κόψουν (Carronnetto et al. 2012). Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες δείχνουν επίσης ότι υψηλά ποσοστά Αμερικανών (CDC 2013)και Κορεατών (Lee et al. 2014) μαθητών γυμνασίου που χρησιμοποιούν ηλεκτρονικά τσιγάρα καπνίζουν επίσης καπνό.(44)

Τα ηλεκτρονικά τσιγάρα είναι συσκευές με μπαταρίες που θερμαίνουν ένα υγρό που περιέχει νικοτίνη μέχρι το σημείο εξάτμισης, δημιουργώντας ένα αεροζόλ.(23) Η τοξικότητα των αερολυμάτων ηλεκτρονικού τσιγάρου διέπεται τόσο από την ίδια την τοξικότητα του ηλεκτρονικού τσιγάρου που χρησιμεύει ως πηγή αερολύματος όσο και από την τοξικότητα των χημικών ουσιών που

παράγονται όταν το ηλεκτρονικό υγρό εξατμίζεται από την επαφή με το πηνίο θέρμανσης.

Επί του παρόντος, δεν έχουμε πλήρη κατανόηση των συνεπειών στην υγεία που σχετίζονται με τη χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου. Η αξιολόγηση του πλήρους φάσματος των επιπτώσεων στην υγεία θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη όχι μόνο την εγγενή τοξικότητα των ηλεκτρονικών τσιγάρων αλλά και την τοξικότητά τους σε σχέση με εκείνη των συμβατικών τσιγάρων που σχεδιάστηκαν να αντικαταστήσουν. Μέχρι σήμερα, οι περισσότερες μελέτες έχουν αξιολογήσει τις οξείες επιπτώσεις του ατμίσματος και οι μακροπρόθεσμες συνέπειες της χρήσης του ηλεκτρονικού τσιγάρου είναι απίθανο να γίνουν πλήρως κατανοητές για χρόνια. Αυτό που περιπλέκει περαιτέρω είναι η πιθανή πρόσθετη (ή συνεργατική) τοξικότητα που προκύπτει από τη χρήση δύο ή περισσότερων μοναδικών προϊόντων καπνού. (45)

Τόσο τα μη προσαρμοσμένα όσο και τα προσαρμοσμένα μοντέλα των συνδυασμένων δεδομένων έδειξαν ότι οι πιθανότητες εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι περίπου 1,7 για τους καθημερινούς χρήστες ηλεκτρονικών τσιγάρων σε σύγκριση με άτομα που δεν είχαν χρησιμοποιήσει ποτέ ηλεκτρονικό τσιγάρο, υποδηλώνοντας ότι η επίδραση ήταν ανεξάρτητη από την κατάσταση καπνίσματος τσιγάρου (ποτέ, πρώην, μερικές μέρες, καθημερινά), δημογραφικούς παράγοντες και άλλες καταστάσεις υγείας. (46)

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο καπνός του τσιγάρου έχει σοβαρές καρδιαγγειακές παρενέργειες που οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυξημένο οξειδωτικό στρες και αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Υπάρχουν επίσης σοβαρές ενδείξεις ότι οι ατμοί του ηλεκτρονικού τσιγάρου είναι λιγότερο τοξικοί από τον καπνό του τσιγάρου. Παρόλα αυτά, το κάπνισμα ηλεκτρονικού τσιγάρου αυξάνει την αρτηριακή πίεση, προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αυξάνει το αγγειακό και εγκεφαλικό οξειδωτικό στρες. (47)

Μόνο μία μελέτη παρατήρησης έχει αναφέρει ότι η καθημερινή χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου σχετίζεται ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η έκθεση σε ηλεκτρονικά τσιγάρα επηρεάζει αρνητικά τόσο την ενδοθηλιακή λειτουργία όσο

και την αρτηριακή σκληρία, δύο ευρέως χρησιμοποιούμενα υποκατάστατα του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ένα ενδιαφέρον εύρημα της μετα-ανάλυσης δημοσιευμένης βιβλιογραφίας μας είναι ότι το κάπνισμα ηλεκτρονικού τσιγάρου οδηγεί σε οξεία αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης μετά την έκθεση, αλλά η μετάβαση από το κάπνισμα στη χρόνια χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου μπορεί να επηρεάσει ευεργετικά την αρτηριακή πίεση. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι τα ηλεκτρονικά τσιγάρα θα μπορούσαν να μειώσουν το καρδιαγγειακό φορτίο του καπνίσματος όταν χρησιμοποιούνται ως εναλλακτικές λύσεις στο συμβατικό κάπνισμα, αλλά σίγουρα αυτό είναι ένα ζήτημα που πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω, ειδικά επειδή η χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου έχει συνδεθεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η νικοτίνη που περιέχεται στο ηλεκτρονικό τσιγάρο συνδέεται με νικοτινικούς χολινεργικούς υποδοχείς που βρίσκονται στον εγκέφαλο, τα αυτόνομα γάγγλια, τα επινεφρίδια και τη νευρομυϊκή σύναψη και ενισχύει την απελευθέρωση διαφόρων νευροδιαβιβαστών, όπως η επινεφρίνη, η νορεπινεφρίνη, η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη και η βασοπρεσσίνη. Παρ' όλα αυτά, σε μεγάλες κλινικές δοκιμές, η θεραπεία υποκατάστασης νικοτίνης (π.χ. με τη μορφή τσίχλας νικοτίνης) δεν επηρέασε αρνητικά την αιμοδυναμική του αίματος ή τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων. Έτσι, οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στην αγγειακή λειτουργία και την αιμοδυναμική θα μπορούσαν να σχετίζονται με άλλες ουσίες που περιλαμβάνονται στα ηλεκτρονικά τσιγάρα και απελευθερώνονται με τη θέρμανση, όπως βαρέα μέταλλα ή άλλες άγνωστες. Αντίθετα με τις οξείες επιπτώσεις των ηλεκτρονικών τσιγάρων, η μετάβαση από το τακτικό κάπνισμα στη χρόνια χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου επηρέασε ευεργετικά την αρτηριακή πίεση στη συγκεντρωτική ανάλυση των τριών διαθέσιμων μελετών για αυτό το θέμα. Δεδομένης της καθιερωμένης αρνητικής επίδρασης του καπνίσματος στις οξείες αγγειοσυσπαστικές και ταχυκαρδιακές αντιδράσεις και στην αρτηριακή σκληρία, η παρατηρούμενη μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά από μακροχρόνια μείωση του καπνίσματος ή αποχή και μετάβαση σε ηλεκτρονικά τσιγάρα δεν αποτελεί έκπληξη. Φυσικά, αυτό το εύρημα δεν υποδηλώνει ότι το ηλεκτρονικό τσιγάρο θα πρέπει να διατίθεται στην αγορά ως καρδιαγγειακό ασφαλές προϊόν. Πρώτον, τα ηλεκτρονικά τσιγάρα δεν είναι φαρμακολογικά ελεγχόμενα προϊόντα. Επιπλέον, πολλά ζητήματα σχετικά με τις μακροπρόθεσμες

καρδιαγγειακές επιπτώσεις του ηλεκτρονικού τσιγάρου παραμένουν αναπάντητα και τα στοιχεία υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο ρήξης πλάκας και οξέων στεφανιαίων συνδρόμων με τη χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου. Ωστόσο, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων που σχετίζονται με τη χρόνια χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου προέρχεται από μία μόνο έκθεση μελέτης και αυτό το εύρημα πρέπει να επιβεβαιωθεί σε άλλες κλινικές μελέτες. Η μελλοντική κλινική έρευνα στον τομέα μπορεί επίσης να διευκρινίσει εάν ο καρδιαγγειακός κίνδυνος που σχετίζεται με το ηλεκτρονικό τσιγάρο είναι χαμηλότερος σε σύγκριση με το συμβατικό κάπνισμα, το οποίο φέρει καλά μελετημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τέλος, οι επιπτώσεις των ηλεκτρονικών τσιγάρων σε άλλα όργανα, όπως οι πνεύμονες, θα πρέπει επίσης να σταθμιστούν σωστά για να αντιμετωπιστεί το ζήτημα της συνολικής ασφάλειας των ηλεκτρονικών τσιγάρων. Συνεπώς, μέχρι να υπάρξουν πιο τεκμηριωμένα και ποιοτικά δεδομένα, τα ηλεκτρονικά τσιγάρα δεν θα πρέπει να θεωρούνται ασφαλή για την καρδιαγγειακή υγεία. (48)

3.5. Προϊόντα θερμαινόμενου καπνού και καρδιαγγειακά συμβάματα

Τα θερμαινόμενα προϊόντα καπνού ή Heated Tobacco Products (HTPs), heat-not-burn (HnB) προϊόντα είναι συσκευές που λειτουργούν με μπαταρία και θερμαίνουν τον καπνό σε μέγιστο 350°C, σε σύγκριση με τους 600°C όταν καίγεται ένα συμβατικό τσιγάρο. Προς το παρόν, τρεις καπνοβιομηχανίες προωθούν αυτά τα προϊόντα υποστηρίζοντας ότι, επειδή τα φύλλα του καπνού μόνο θερμαίνονται και δεν καίγονται, τα προϊόντα αυτά είναι λιγότερο επιβλαβή από τα συμβατικά τσιγάρα καπνού. Ωστόσο, το κύριο αερόλυμα του θερμαινόμενου καπνού περιέχει την ίδια ακρολεΐνη, φορμαλδεΰδη, βενζαλδεΰδη, ακεναφθυλένιο, νικοτίνη, μονοξείδιο του άνθρακα και σωματίδια που είναι επιβλαβή συστατικά του συμβατικού καπνού του τσιγάρου. Δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαθέσιμα στοιχεία που δείχνουν ότι τα θερμαινόμενα προϊόντα καπνού είναι λιγότερο επιβλαβή από τα συμβατικά προϊόντα καπνού. (49) Οι τρέχουσες μελέτες υποδεικνύουν ότι τα προϊόντα καπνού HnB έχουν τη δυνατότητα να αποτελέσουν προϊόν μειωμένου κινδύνου για τη δημόσια υγεία σε σύγκριση με τα παραδοσιακά τσιγάρα, ειδικά όταν λαμβάνονται έμμεσα υπόψη οι πιθανές επιπτώσεις στις χρόνιες ασθένειες που παραδοσιακά συνδέονται με τη χρήση παραδοσιακών τσιγάρων (δηλαδή, καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνος, ΧΑΠ). Παρ' όλα αυτά, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διαπιστωθεί εάν αυτό το δυναμικό είναι πιθανό να υλοποιηθεί. Επιπλέον, δεδομένου ότι τα HnB είναι σχετικά νέα προϊόντα (κυκλοφορούν στην αγορά εδώ και πέντε χρόνια), οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις τους είναι ακόμη άγνωστες. Παρόλο βέβαια που είναι καινούργια στην αγορά, κερδίζουν όλο και μεγαλύτερη δημοτικότητα και έχουν ήδη σχεδόν φτάσει στο επίπεδο δημοτικότητας του ηλεκτρονικού τσιγάρου στην κοινωνία σε παγκόσμια κλίμακα. (50)

3.6 Οφέλη διακοπής καπνίσματος στο καρδιαγγειακό σύστημα

Το κάπνισμα είναι ένας αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (ASCVD) και καθορίζει το 20% των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα στις Ηνωμένες Πολιτείες, επομένως η διακοπή του καπνίσματος συνιστάται ανεπιφύλακτα για τη μείωση της επιβάρυνσης της καρδιαγγειακής νόσου. Αλλά η χρονική πορεία μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου μετά τη διακοπή του καπνίσματος δεν έχει καθοριστεί, όταν συγκρίνουμε τους καπνιστές με τους μη καπνιστές. Πολλοί υπολογιστές καρδιαγγειακού κινδύνου δεν κάνουν διαφορές μεταξύ των ατόμων που κάπνιζαν για μερικά χρόνια της ζωής τους και των ατόμων που δεν κάπνισαν ποτέ. Το ASCVD Risk Estimator Plus κάνει διάκριση μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών, αλλά αναφέρει ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των «πρώην καπνιστών» γίνεται πανομοιότυπος με τον κίνδυνο των ατόμων που δεν κάπνισαν ποτέ μετά από 5 χρόνια . Αλλά αυτή η δήλωση δεν είναι καλά αποδεδειγμένη και η χρονική πορεία μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου μετά τη διακοπή του καπνίσματος δεν είναι καλά καθορισμένη. Αυτή η αβεβαιότητα μπορεί να οδηγήσει σε υποτίμηση του κινδύνου μεταξύ των πρώην καπνιστών. Στην Έρευνα National Health Interview Survey, το κάπνισμα συσχετίστηκε αιτιολογικά με το ASCVD ακόμη και σε νέους και αυτός είναι ο λόγος που η κύρια σύσταση είναι η αποχή από πολύ μικρή ηλικία. Ωστόσο, η διακοπή του καπνίσματος εξακολουθεί να είναι ευεργετική για τη μείωση του υπερβολικού κινδύνου ακόμη και μεταξύ των ηλικιωμένων. Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι Duncan et al. αξιολόγησε τη σχέση μεταξύ των ετών από τη διακοπή του καπνίσματος και των συμβάντων καρδιαγγειακής νόσου αναδρομικά αναλύοντας προοπτικά δεδομένα που συλλέχθηκαν από πληθυσμό της Καρδιολογικής Μελέτης Framingham που δεν είχαν καρδιαγγειακή νόσο στην αρχή και παρακολουθήθηκαν έως τον Δεκέμβριο του 2015. Οι βαρείς καπνιστές (≥ 20 πακέτα-έτη) που διέκοψαν το κάπνισμα εμφάνισαν χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου μέσα σε 5 χρόνια σε σύγκριση με τους σημερινούς βαρείς καπνιστές και αυτή η μείωση ήταν σημαντική, επιβεβαιώνοντας το καρδιαγγειακό όφελος από τη διακοπή του καπνίσματος που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες. Η μελέτη έδειξε επίσης μια πολύ αργή μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου με την πάροδο του χρόνου. Οι πρώην βαρείς καπνιστές

έπαψαν να σχετίζονται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου μόνο μετά από 10 έως 15 χρόνια μετά τη διακοπή του καπνίσματος, σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (5-10 χρόνια στην πρώτη ομάδα που στρατολογήθηκε και ≥ 25 χρόνια στην ομάδα των απογόνων). Συμπεριλαμβανομένων πρώην καπνιστών με <20 πακέτα-έτη, ο κίνδυνος υπερβολικής καρδιαγγειακής νόσου έπαψε να είναι σημαντικός μέσα σε 10 έως 15 χρόνια από τη διακοπή, σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Αυτή η παρατήρηση υπογραμμίζει τη σημασία της διαστρωμάτωσης του κινδύνου κατά σωρευτικά πακέτα-έτη για να αποφευχθεί η υποεκτίμηση του κινδύνου μετά από 5 χρόνια διακοπής του καπνίσματος σε πρώην βαρείς καπνιστές. (51,52)

Σε μια μετα-ανάλυση που εξέτασε τη σχέση του καπνίσματος με τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα έδειξε ότι οι **νυν καπνιστές** έχουν **περίπου διπλάσιο κίνδυνο** να πεθάνουν από καρδιαγγειακές αιτίες σε σχέση με όσους δεν καπνίζουν ποτέ. Οι **πρώην καπνιστές** έχουν επίσης **αυξημένο κίνδυνο**, αλλά σε μικρότερο βαθμό – **σχεδόν 40% υψηλότερο** από τους μη καπνιστές. Ο συνολικός κίνδυνος φαίνεται να επιταχύνεται όσο περισσότερο συνεχίζεται το κάπνισμα. Συγκεκριμένα, **όσοι καπνίζουν αυτή τη στιγμή χάνουν περίπου 5,5 χρόνια ζωής**, ενώ οι πρώην καπνιστές χάνουν περίπου 2 χρόνια, σε σύγκριση με όσους δεν έχουν καπνίσει ποτέ.

Ο **υπερβολικός κίνδυνος** για καρδιαγγειακό θάνατο **αυξάνεται ανάλογα με την ποσότητα των τσιγάρων**. Όσοι καπνίζουν 20 ή περισσότερα τσιγάρα την ημέρα, διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο, με σχεδόν 2,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν από καρδιαγγειακά αίτια και μια μείωση του προσδόκιμου ζωής κατά περίπου 7 χρόνια.

Η αύξηση του κινδύνου είναι **αναλογική**: για κάθε **10 επιπλέον τσιγάρα** την ημέρα, ο κίνδυνος **αυξάνεται κατά περίπου 40%**.

Στους **πρώην καπνιστές**, ο κίνδυνος θνησιμότητας **μειώνεται σταθερά όσο περνούν τα χρόνια** από τη διακοπή του καπνίσματος. Για κάθε **10 χρόνια αποχής**, ο κίνδυνος μειώνεται περίπου **κατά 15%**.

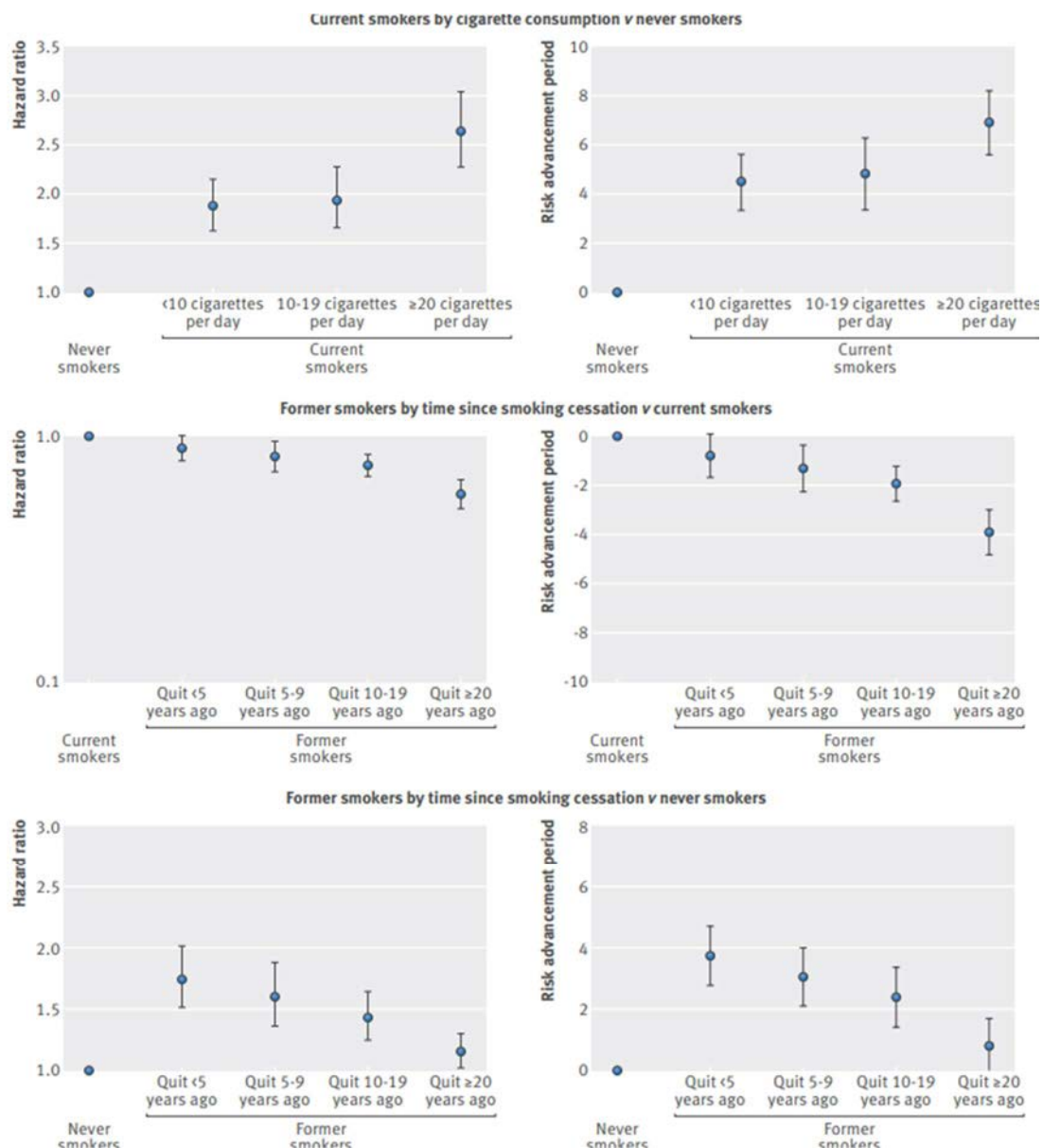
- Όσοι είχαν σταματήσει το κάπνισμα λιγότερο από 5 χρόνια πριν την παρακολούθηση, είχαν ήδη 10% χαμηλότερο κίνδυνο από αυτούς που

συνέχιζαν να καπνίζουν. Σε χρόνια ζωής, αυτό σημαίνει ότι ζούσαν σχεδόν 1 χρόνο περισσότερο από τους νυν καπνιστές.

- Όσοι είχαν σταματήσει για 5 έως 9 χρόνια, είχαν 16% χαμηλότερο κίνδυνο και περίπου 1,3 χρόνια περισσότερης ζωής.
- Όσοι είχαν σταματήσει για 10 έως 19 χρόνια, είχαν περίπου 22% χαμηλότερο κίνδυνο και 2 χρόνια περισσότερης ζωής.
- Όσοι είχαν σταματήσει για 20 ή περισσότερα χρόνια, είχαν σχεδόν 40% χαμηλότερο κίνδυνο και ζούσαν περίπου 4 χρόνια περισσότερο σε σχέση με όσους συνέχιζαν να καπνίζουν.

Ένα παρόμοιο μοτίβο παρατηρήθηκε όταν οι πρώην καπνιστές συγκρίθηκαν **όχι με τους νυν, αλλά με τους μη καπνιστές**. Εκεί, όσοι είχαν κόψει το κάπνισμα **πρόσφατα (λιγότερο από 5 χρόνια πριν)** είχαν **σχεδόν 75% υψηλότερο κίνδυνο** από τους μη καπνιστές, αλλά ο κίνδυνος αυτός **μειωνόταν σταδιακά**. Όσοι το είχαν διακόψει **πριν από 20 ή περισσότερα χρόνια**, είχαν **μόνο ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο** – περίπου **15% υψηλότερο** από κάποιον που δεν είχε καπνίσει ποτέ.

Αντίστοιχα, η απώλεια χρόνου ζωής σε αυτές τις περιπτώσεις κυμαινόταν από **περίπου 3,7 χρόνια** (στους πρώην καπνιστές που είχαν διακόψει πρόσφατα), μέχρι **λιγότερο από 1 χρόνο** (στους πρώην καπνιστές με πάνω από 20 χρόνια αποχής). (53)



Mons U, Muezzinler A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: Meta-analysis of Individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. The BMJ. 2015 Apr 20;350.

Τα στοιχεία λοιπόν δείχνουν ότι η διακοπή του καπνίσματος συσχετίστηκε με ένα τρίτο χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών εκβάσεων (καρδιαγγειακό θάνατο και μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα) από τη συνέχιση του καπνίσματος για άτομα με στεφανιαία νόσο. Επίσης για το μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και το μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, έχουν βρεθεί πάλι στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η διακοπή του καπνίσματος

συσχετίστηκε με ένα τρίτο χαμηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με το συνέχισή του καπνίσματος. (54)

Συμπερασματικά, οι οδηγίες κλινικής πρακτικής συνιστούν να αξιολογείται η χρήση καπνού σε όλες τις κλινικές συναντήσεις, να παρέχονται συμβουλές για διακοπή του καπνίσματος σε όλους τους καπνιστές και να διευκολύνεται και να ενθαρρύνεται η χρήση της φαρμακοθεραπείας διακοπής. Οι πρόσφατες καινοτομίες στη φαρμακοθεραπεία διακοπής περιλαμβάνουν τη συνδυασμένη χρήση, την εκτεταμένη χρήση, τη χρήση σε καπνιστές χωρίς κίνητρα για διακοπή και τη διερεύνηση μεμονωμένων παραγόντων για αντιστοίχιση θεραπείας. Η φαρμακοθεραπεία διακοπής συνδυασμού συνδυάζει φάρμακα που δρουν με διαφορετικούς μηχανισμούς ή/και έχουν διαφορετική φαρμακοκινητική. Συνδυασμός εμπλάστρου νικοτίνης (αργή απελευθέρωσης) με τσίχλα νικοτίνης, παστίλια, συσκευή εισπνοής ή το ρινικό σπρέι (ταχείας απελευθέρωσης) είναι πιο αποτελεσματικό από τη χρήση μεμονωμένων προϊόντων θεραπείας υποκατάστασης νικοτίνης (NRT) και εξίσου αποτελεσματικό με τη βαρενικλίνη. Η βουπροπιόνη με έμπλαστρο νικοτίνης είναι πιο αποτελεσματική από τη βουπροπιόνη μόνη της και η προσθήκη βουπροπιόνης σε συνδυασμό NRT βελτίωσε την αποτελεσματικότητα έναντι της συνδυασμένης NRT μόνης.

Τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε επίσης εκτίμηση για την παλιά (κυτισίνη) και ενθουσιασμός για τη νέα (ENDS) ως πιθανές μεθόδους αντιμετώπισης της παγκόσμιας επιδημίας καπνού, η πρώτη παρουσιάζει στοιχεία και η δεύτερη διανέμεται και προωθείται ευρέως, αν και χρειάζεται μεγαλύτερη έρευνα. Η κυτισίνη ένα φυτικό αλκαλοειδές με υψηλή συγγένεια για τον υποτύπο υποδοχέα νικοτινικής ακετυλοχολίνης $\alpha 4\beta$ ήτα, προέρχεται από το φυτό *Cytisus laburnum*. Η κυτισίνη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά για τη διακοπή του καπνίσματος πριν από περισσότερα από 50 χρόνια στην Ανατολική και Κεντρική Ευρώπη, πριν από την έγκριση οποιωνδήποτε βοηθημάτων διακοπής του καπνίσματος στον δυτικό κόσμο. Η φυσικά καλλιεργούμενη και φθηνά παραγόμενη κυτισίνη είναι από λιγότερο από το μισό έως το 1/20 του κόστους άλλων φαρμάκων διακοπής και, με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα αποτελεσματικότητας, θα πρέπει να θεωρείται βοήθημα

διακοπής παγκοσμίως, ειδικά όταν άλλες θεραπείες δεν είναι διαθέσιμες ή δεν είναι προσιτές. (55)

Η βοήθεια για τη διακοπή του καπνίσματος είναι θεμελιώδες στοιχείο της διαχείρισης του καρδιαγγειακού ασθενούς. Οι ειδικοί καρδιαγγειακών παθήσεων έχουν επαγγελματική υποχρέωση να βοηθήσουν στην έναρξη της θεραπείας διακοπής και να προωθήσουν τις προσπάθειες ελέγχου του καπνίσματος και μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην επίτευξη ενός μέλλοντος χωρίς κάπνισμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : Συζήτηση

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί πολυπαραγοντική πάθηση, με την παθογένεση της να επηρεάζεται από ένα σύνολο παραγόντων κινδύνου, τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών. Από την παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση καθίσταται σαφές πως το κάπνισμα διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και επιδείνωση της νόσου, όχι μόνο ως μεμονωμένος παράγοντας κινδύνου αλλά και ως ενισχυτικός παράγοντας σε συνδυασμό με άλλες επιβαρυντικές συνθήκες, όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το κάπνισμα συμβάλλει στην εμφάνιση ισχαιμικής καρδιοπάθειας είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό στρες, φλεγμονή και αυξημένη θρομβογένεση. Παράλληλα, παρατηρούνται σημαντικές μεταβολές στον λιπιδαιμικό προφίλ των καπνιστών, με αύξηση της LDL και μείωση της HDL χοληστερόλης. Τα δεδομένα αυτά τεκμηριώνουν ότι οι καπνιστές – ακόμη και αυτοί με ελαφριά κατανάλωση – εμφανίζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ η παθητική έκθεση στον καπνό επηρεάζει αρνητικά τη στεφανιαία λειτουργία με τρόπο ανάλογο.

Τα νεότερα καπνικά προϊόντα δεν θα πρέπει να θεωρούνται απαλλαγμένα από καρδιαγγειακούς κινδύνους. Αν και κάποιες έρευνες δείχνουν πιθανή καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος. Απαιτείται περαιτέρω μελέτη για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Τέλος, είναι ξεκάθαρο ότι η διακοπή του καπνίσματος προσφέρει άμεσα οφέλη, μειώνοντας σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου μέσα στα πρώτα πέντε χρόνια. Ωστόσο, ο κίνδυνος παραμένει αυξημένος σε σύγκριση με τα άτομα που δεν έχουν καπνίσει ποτέ, και απαιτούνται 10 έως 15 έτη πλήρους αποχής για την επαναφορά του κινδύνου στα επίπεδα των μη καπνιστών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : Συμπεράσματα

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την κυριότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως και ο αριθμός των ατόμων που θα προσβληθούν από αυτήν αναμένεται να αυξηθεί, εάν δεν υπάρξει σωστή διαχείριση των παραγόντων κινδύνου. Η ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των καπνιστών είναι καθοριστική, καθώς το κάπνισμα, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση, αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Υπολογίζεται ότι ευθύνεται για περίπου το ένα τρίτο των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια. Ο κίνδυνος αυξάνεται όσο μεγαλώνει η διάρκεια και η ένταση του καπνίσματος, ενώ μειώνεται αισθητά με τη διακοπή του.

Το κάπνισμα επηρεάζει την καρδιαγγειακή υγεία μέσω έξι βασικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών, οι οποίοι οδηγούν σε έντονο οξειδωτικό στρες και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Συγκεκριμένα, προκαλεί άμεση βλάβη στο ενδοθήλιο των στεφανιαίων αγγείων, μειώνοντας τη φυσιολογική ικανότητα αγγειοδιαστολής (FMD). Η σωματιδιακή ύλη που παράγεται από την καύση του τσιγάρου προάγει φλεγμονώδεις διεργασίες και αυξάνει την παραγωγή ελευθέρων ριζών, ενώ μειώνει την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO), απαραίτητου για την αγγειοδιαστολή. Επιπλέον, το κάπνισμα διαταράσσει τον μεταβολισμό των λιπιδίων, αυξάνει το καρδιαγγειακό έργο λόγω της νικοτίνης και μειώνει την οξυγόνωση των ιστών λόγω του μονοξειδίου του άνθρακα που δεσμεύει την αιμοσφαιρίνη.

Το παθητικό κάπνισμα αποτελεί επίσης σοβαρό παράγοντα κινδύνου, με τη σχέση δόσης-απόκρισης να είναι μη γραμμική, δηλαδή ακόμα και η έκθεση σε μικρές ποσότητες καπνού μπορεί να αυξήσει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Οι γυναίκες φαίνεται να είναι πιο ευάλωτες στις συνέπειες του παθητικού καπνίσματος σε σύγκριση με τους άνδρες.

Τα νεότερης γενιάς καπνικά προϊόντα δεν είναι απαλλαγμένα κινδύνων, καθώς συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και επηρεάζουν αρνητικά την αγγειοδιαστολή, όπως και τα παραδοσιακά τσιγάρα.

Τέλος, αν και φαίνεται πως πέντε χρόνια μετά τη διακοπή του καπνίσματος ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα πλησιάζει εκείνον των μη καπνιστών, δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή δεδομένα που να επιβεβαιώνουν πλήρως αυτόν τον ισχυρισμό. Παρόλα αυτά, είναι σαφές ότι η διακοπή καπνίσματος μειώνει τον κίνδυνο για νέα καρδιαγγειακά επεισόδια και τη συνολική θνητότητα. Αξίζει να σημειωθεί ότι όλοι οι καπνιστές, ανεξαρτήτως ηλικίας, διάρκειας καπνίσματος ή παρουσίας άλλων ασθενειών, ωφελούνται από τη διακοπή — ακόμη και αν αυτή γίνει μετά την εκδήλωση κάποιου καρδιαγγειακού συμβάματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 : Σύνοψη

Η παρούσα διατριβή είχε ως βασικό στόχο την εξέταση των παραγόντων κινδύνου που συμβάλλουν στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, δίνοντας ιδιαίτερη έμφαση στον ρόλο του καπνίσματος. Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μια γενική προσέγγιση της νόσου, με ανάλυση των κύριων αιτιολογικών παραγόντων, των μορφών κλινικής εκδήλωσης και των θεραπευτικών παρεμβάσεων που εφαρμόζονται.

Στο δεύτερο κεφάλαιο περιγράφεται η μεθοδολογική προσέγγιση που ακολουθήθηκε για την αναζήτηση της βιβλιογραφίας, καθώς και τα κριτήρια επιλογής των μελετών που συμπεριλήφθηκαν. Επιπλέον, παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής PRISMA, το οποίο απεικονίζει τη διαδικασία διαλογής των άρθρων.

Το τρίτο κεφάλαιο επικεντρώνεται στην ανάλυση των ευρημάτων, με εκτενή αναφορά στη σχέση του καπνίσματος με τη στεφανιαία νόσο. Παρουσιάζονται οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων επιδρά το κάπνισμα, οι συνέπειες της παθητικής έκθεσης στον καπνό, καθώς και τα τεκμηριωμένα οφέλη που προκύπτουν από τη διακοπή της καπνιστικής συνήθειας. Περιλαμβάνεται επίσης ανάλυση των επιπτώσεων των νέων καπνικών προϊόντων, όπως τα ηλεκτρονικά τσιγάρα, βάσει των τελευταίων ερευνητικών δεδομένων.

Τέλος, στα κεφάλαια τέσσερα και πέντε γίνεται συστηματική συζήτηση επί των αποτελεσμάτων και διατυπώνονται τα βασικά συμπεράσματα που προέκυψαν από τη μελέτη της βιβλιογραφίας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Παρά τον μεγάλο όγκο δεδομένων που αφορά τη συσχέτιση του καπνίσματος με τη στεφανιαία νόσο, υπάρχουν ακόμη τομείς που απαιτούν περαιτέρω μελέτη για την πλήρη κατανόηση της παθογένειας και των μακροχρόνιων επιπτώσεων.

- Μακροχρόνια επίδραση των νέων καπνικών προϊόντων
Η χρήση ηλεκτρονικών τσιγάρων και θερμαινόμενων προϊόντων καπνού αυξάνεται διαρκώς, ιδιαίτερα σε νεαρότερες ηλικίες. Απαιτούνται προοπτικές μελέτες μεγάλης διάρκειας, οι οποίες θα αξιολογούν τις επιπτώσεις τους στη στεφανιαία λειτουργία, τη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη συνολική πρόγνωση.
- Συγκριτική ανάλυση ενεργού και παθητικού καπνίσματος
Η επίδραση του παθητικού καπνίσματος στη στεφανιαία νόσο έχει αποδειχθεί επιβαρυντική, ωστόσο χρειάζεται μεγαλύτερη τεκμηρίωση σχετικά με τα ποσοτικά όρια έκθεσης και τη διαφορά κινδύνου μεταξύ των μορφών έκθεσης.
- Μελέτη του ρόλου της διακοπής καπνίσματος σε διαφορετικά στάδια της νόσου
Είναι σημαντικό να ερευνηθεί σε ποιο βαθμό και σε ποιο στάδιο της στεφανιαίας νόσου η διακοπή του καπνίσματος επιδρά περισσότερο στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ώστε να καθοδηγηθούν πιο στοχευμένες παρεμβάσεις.
- Κοινωνικοοικονομικοί και πολιτισμικοί παράγοντες στη συσχέτιση καπνίσματος-νόσου
Η επίδραση παραγόντων όπως η μόρφωση, το φύλο και οι πολιτισμικές συνήθειες στη σχέση μεταξύ καπνίσματος και στεφανιαίας νόσου παραμένει περιορισμένα μελετημένη και θα μπορούσε να αποδώσει σημαντικά ευρήματα.
- Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας παρεμβάσεων διακοπής καπνίσματος σε καρδιοπαθείς
Η ανάπτυξη και αξιολόγηση στοχευμένων προγραμμάτων διακοπής

καπνίσματος ειδικά για άτομα με καρδιαγγειακή νόσο θα μπορούσε να ενισχύσει σημαντικά τις στρατηγικές δευτερογενούς πρόληψης.

Βιβλιογραφία

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020 Jul 23;
2. Wang Editor M. Coronary Artery Disease: Therapeutics and Drug Discovery [Internet]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Available from: <http://www.springer.com/series/5584>
3. Severino P, D'amato A, Pucci M, Infusino F, Adamo F, Birtolo LI, et al. Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: From plaque activation to microvascular dysfunction. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–30.
4. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douadi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes [Internet]. Vol. 5, *International Journal of Preventive Medicine*. 2014. Available from: www.ijpm.ir
5. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. Vol. 276, *Journal of Internal Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 618–32.
6. Kowara M, Cudnoch-Jedrzejewska A. *Molecular Sciences Pathophysiology of Atherosclerotic Plaque Development-Contemporary Experience and New Directions in Research*. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms>
7. Wang L, Tang C. Targeting platelet in atherosclerosis plaque formation: Current knowledge and future perspectives. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–23.
8. Quillard T, Franck G, Mawson T, Folco E, Libby P. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques. Vol. 28, *Current Opinion in Lipidology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 434–41.
9. Picard F, Sayah N, Spagnoli V, Adjedj J, Varenne O. Vasospastic angina: A literature review of current evidence. Vol. 112, *Archives of Cardiovascular Diseases*. Elsevier Masson SAS; 2019. p. 44–55.
10. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. The who, what, why, when, how and where of vasospastic angina. Vol. 80, *Circulation Journal*. Japanese Circulation Society; 2016. p. 289–98.
11. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 72, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2018. p. 2625–41.
12. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. Vol. 234, *Journal of Cellular Physiology*. Wiley-Liss Inc.; 2019. p. 16812–23.

13. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: Pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. Vol. 104, Heart. BMJ Publishing Group; 2018. p. 284–92.
14. Manolis AJ, Collins P, López-Sendón J. Diagnosing and treating stable angina. a contemporary approach for practicing physicians. Future Cardiology. Taylor and Francis Ltd.; 2025.
15. Cohen M, Visveswaran G. Defining and managing patients with non-ST-elevation myocardial infarction: Sorting through type 1 vs other types. Vol. 43, Clinical Cardiology. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 242–50.
16. Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E. Updates on acute coronary syndrome: A review. Vol. 1, JAMA Cardiology. American Medical Association; 2016. p. 718–30.
17. Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, Omeludike EK, Alakwe-Ojimba CE, Obidigbo B, et al. Comprehensive review of ST-segment elevation myocardial infarction: Understanding pathophysiology, diagnostic strategies, and current treatment approaches. Vol. 102, Medicine (United States). Lippincott Williams and Wilkins; 2023. p. E35687.
18. Nicoll R, Zhao Y, Ibrahimi P, Olivecrona G, Henein M. Diabetes and hypertension consistently predict the presence and extent of coronary artery calcification in symptomatic patients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 17, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2016.
19. Wang ZJ, Zhou YJ, Galper BZ, Gao F, Yeh RW, Mauri L. Association of body mass index with mortality and cardiovascular events for patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 101, Heart. BMJ Publishing Group; 2015. p. 1631–8.
20. Zheng YL, Lian F, Shi Q, Zhang C, Chen YW, Zhou YH, et al. Alcohol intake and associated risk of major cardiovascular outcomes in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. BMC Public Health. 2015 Aug 12;15(1).
21. Li M, Hu X, Fan Y, Li K, Zhang X, Hou W, et al. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. Sci Rep. 2016 Jan 27;6.
22. Zabalza M, Subirana I, Lluís-Ganella C, Sayols-Baixeras S, De Groot E, Arnold R, et al. Association Between Coronary Artery Disease Genetic Variants and Subclinical Atherosclerosis: An Association Study and Meta-analysis. Rev Esp Cardiol. 2015 Oct 1;68(10):869–77.
23. Li F, Zhang Y, Wang Y, Cai X, Fan X. Cytokine Gene Variants as Predisposing Factors for the Development and Progression of Coronary Artery Disease: A Systematic Review. Vol. 14, Biomolecules. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
24. Gordon T, Karey E, Rebuli ME, Escobar YNH, Jaspers I, Chen LC. E-Cigarette Toxicology.

25. Balasubramanian A, Kunchala K, Shahbaz A, Kar A, Sankar J, Anand S, et al. Association of Vitamin D Deficiency as an Independent Risk Factor for Myocardial Infarction and Its Therapeutic Implications: A Systematic Review. *Cureus* [Internet]. 2025 Jan 13; Available from: <https://www.cureus.com/articles/327505-association-of-vitamin-d-deficiency-as-an-independent-risk-factor-for-myocardial-infarction-and-its-therapeutic-implications-a-systematic-review>
26. Miller MA, Howarth NE. Sleep and cardiovascular disease. Vol. 7, *Emerging Topics in Life Sciences*. Portland Press Ltd; 2023. p. 457–66.
27. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenkovi D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. Vol. 360, *BMJ* (Online). BMJ Publishing Group; 2018.
28. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, 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. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep 10;74(10):e177–232.
29. Morgan JC, Byron MJ, Baig SA, Stepanov I, Brewer NT. How people think about the chemicals in cigarette smoke: a systematic review. Vol. 40, *Journal of Behavioral Medicine*. Springer New York LLC; 2017. p. 553–64.
30. Kalkhoran S, Benowitz NL, Rigotti NA. Reprint of: Prevention and Treatment of Tobacco Use: JACC Health Promotion Series. Vol. 72, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2018. p. 2964–79.
31. Morris PB, Ference BA, Jahangir E, Feldman DN, Ryan JJ, Bahrami H, et al. Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes: Clinical Perspectives from the Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and Early Career Councils of the American College of Cardiology. Vol. 66, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2015. p. 1378–91.
32. Ishida M, Sakai C, Kobayashi Y, Ishida T. Cigarette Smoking and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Vol. 31, *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. Japan Atherosclerosis Society; 2024. p. 189–200.
33. Mallah MA, Soomro T, Ali M, Noreen S, Khatoon N, Kafle A, et al. Cigarette smoking and air pollution exposure and their effects on cardiovascular diseases. Vol. 11, *Frontiers in Public Health*. Frontiers Media SA; 2023.
34. Cardiovascular injury induced by tobacco products [Internet]. Available from: www.physiology.org/journal/ajpheart
35. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: Mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. Vol.

- 34, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2014. p. 509–15.
36. Aminuddin A, Cheong SS, Roos NAC, Ugusman A. Smoking and Unstable Plaque in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review of The Role of Matrix Metalloproteinases. Vol. 20, International Journal of Medical Sciences. Ivyspring International Publisher; 2023. p. 482–92.
37. Gallucci G, Tartarone A, Lerosé R, Lalinga AV, Capobianco AM. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. Vol. 12, Journal of Thoracic Disease. AME Publishing Company; 2020. p. 3866–76.
38. Jalali Z, Khademalhosseini M, Soltani N, Esmaeili Nadimi A. Smoking, alcohol and opioids effect on coronary microcirculation: an update overview. Vol. 21, BMC Cardiovascular Disorders. BioMed Central Ltd; 2021.
39. Ohlrogge AH, Frost L, Schnabel RB. Harmful Impact of Tobacco Smoking and Alcohol Consumption on the Atrial Myocardium. Vol. 11, Cells. MDPI; 2022.
40. Benowitz NL, Burbank AD. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. Vol. 26, Trends in Cardiovascular Medicine. Elsevier Inc.; 2016. p. 515–23.
41. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease. Vol. 83, Circulation Journal. Japanese Circulation Society; 2019. p. 1980–5.
42. Khoramdad M, Vahedian-azimi A, Karimi L, Rahimi-Bashar F, Amini H, Sahebkar A. Association between passive smoking and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Vol. 72, IUBMB Life. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 677–86.
43. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Secondhand smoke and ischaemic heart disease: demographic characteristic of a worldwide healthcare problem. Vol. 27, European Journal of Preventive Cardiology. SAGE Publications Inc.; 2020. p. 2385–6.
44. Hutzler C, Paschke M, Kruschinski S, Henkler F, Hahn J, Luch A. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. Arch Toxicol. 2014;88(7):1295–308.
45. Benowitz NL, Fraiman JB. Cardiovascular effects of electronic cigarettes. Vol. 14, Nature Reviews Cardiology. Nature Publishing Group; 2017. p. 447–56.
46. Alzahrani T, Pena I, Temesgen N, Glantz SA. Association Between Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction. Am J Prev Med. 2018 Oct 1;55(4):455–61.
47. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE, Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. Eur Heart J. 2020 Nov 1;41(41):4057–70.

48. Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Ioakeimidis N, Tsalamandris S, et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Jul 1;26(11):1219–28.
49. Hajat C, Stein E, Ramstrom L, Shantikumar S, Polosa R. The health impact of smokeless tobacco products: a systematic review. Vol. 18, *Harm Reduction Journal*. BioMed Central Ltd; 2021.
50. Ratajczak A, Jankowski P, Strus P, Feleszko W. Heat not burn tobacco product—a new global trend: Impact of heat-not-burn tobacco products on public health, a systematic review. Vol. 17, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2020.
51. Lloyd-Jones DM, Huffman MD, Karmali KN, Sanghavi DM, Wright JS, Peller C, et al. AHA/ACC Special Report Estimating Longitudinal Risks and Benefits From Cardiovascular Preventive Therapies Among Medicare Patients: The Million Hearts Longitudinal ASCVD Risk Assessment Tool A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology Lloyd-Jones DM et al AHA/ACC Special Report: The Million Hearts Longitudinal ASCVD Risk Assessment Tool Downloaded from. 2016; Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIR.0000000000000467/-/DC1>.
52. Mons U, Müezziner A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: Meta-analysis of Individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *The BMJ*. 2015 Apr 20;350.
53. Mons U, Müezziner A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M, et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: Meta-analysis of Individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *The BMJ*. 2015 Apr 20;350.
54. Wu AD, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Wahedi A, Hajizadeh A, Theodoulou A, et al. Smoking cessation for secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022 Aug 8;2022(8).
55. Prochaska JJ, Benowitz NL. Smoking cessation and the cardiovascular patient. Vol. 30, *Current Opinion in Cardiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 506–11.