



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ**



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΤΑ ΝΕΑ ΑΤΟΜΑ"

υπό

ΚΟΛΛΟΚΑ Β. ΑΓΓΕΛΟΥ

Ειδικευμένου Καρδιολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2022

Επιβλέπων:

**Ιωάννης Γουδέβενος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων.**

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Ιωάννης Γουδέβενος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων.
2. Κωνσταντίνος Παππάς, Δν/τής ΕΣΥ Καρδιολογίας ΠΓΝ. Ιωαννίνων
3. Καλλιρρόη Καλαντζή, Καρδιολόγος, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων.

Αναπληρωματικό μέλος:

Γρηγόριος Γιαμούζης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: «Myocardial infarction in young subjects»

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα πρώτα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Ιωάννη Γουδέβενο για την αμέριστη συμπαράστασή και βοήθεια του στην εκπλήρωση αυτής της μελέτης καθώς και όλους τους συντελεστές του μεταπτυχιακού προγράμματος και προπάντων τον Καθηγητή Αγγειοχειρουργικής Κ. Μιλτιάδη Ματσάγκα για την ευκαιρία που μου έδωσε να επιβεβαιώσω ότι όσο ζώ, μαθαίνω.

Περίληψη

Η επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου στους νέους ανθρώπους παρουσιάζει μια ανοδική τάση σε αντίθεση με τη πτωτική πορεία που συναντάται στις μεγαλύτερες ηλικίες. Φαίνεται ότι δεν πρόκειται για μια μονοδιάστατη νόσο αφού μέσα από τις συνεχείς μελέτες ενοχοποιούνται πολλοί παράγοντες υπεύθυνοι για την πρόοδο της νόσου. Οι παράγοντες μπορούν να διακριθούν σε τροποποιήσιμους και μη, ενώ φαίνεται και η σημασία της κληρονομικότητας καθώς και των υπερπηκτικών καταστάσεων που οδηγούν τους νέους στο πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Λέξεις- Κλειδιά: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, νέοι, παράγοντες κινδύνου, πρωτογενής πρόληψη.

Abstract

The incidence of myocardial infarction in young people shows an upward trend in contrast to the downward trend found in older ages. It seems that it is not a one-dimensional disease since through the continuous studies many factors responsible for the progression of the disease are blamed. The factors can be distinguished into modifiable and non-modifiable ones, while the importance of heredity as well as the hypercoagulable conditions that lead young people can be seen.

Key words: myocardial infarction, young, risk factors, primary prevention.

Πίνακας Περιεχομένων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.

1.1 ΤΟ ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΤΑ ΝΕΑ ΑΤΟΜΑ

1.2«ΤΑΣΕΙΣ» ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΤΑ ΝΕΑ ΑΤΟΜΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 ΣΤΟΧΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

2.3 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

2.4 ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

2.5 ΟΡΙΣΜΟΙ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΠΡΩΙΜΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ.

3.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΦΥΛΟ

3.3 ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

3.4 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

3.4.1 ΚΑΠΝΙΣΜΑ

3.4.2 ΧΡΗΣΗ ΟΥΣΙΩΝ

3.4.3 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

3.5 ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

3.6 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

3.7 ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΝΕΟΙ

3.8 ΥΠΟΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

3.9 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΤΟ ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΤΑ ΝΕΑ ΑΤΟΜΑ

Η σημαντική πρόοδος στη πρόληψη του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου και η χρήση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής έχουν οδηγήσει σε πτώση του δείκτη θνητότητας και της επίπτωσης εμφράγματος του μυοκαρδίου (1-3). Παρόλα αυτά, το ποσοστό εμφράγματος μυοκαρδίου μεταξύ των νέων ανθρώπων, ειδικά των γυναικών, δεν παρουσίασε την ίδια πτωτική πορεία όπως στους ηλικιωμένους (4). Αυτή η τάση που παρατηρείται στους νέους υπερθεματίζει τη σημασία για βελτιωμένη πρωτοπαθή και δευτεροπαθή πρόληψη μεταξύ των νέων ανθρώπων ειδικά από τη στιγμή που και οι παράγοντες κινδύνου και η πρόγνωση μπορούν να διαφέρουν από τους αντίστοιχους των πιο ηλικιωμένων(4,5,6,7).Επιπλέον οι οικονομικές και κοινωνικές συνέπειες από το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου στα νέα άτομα είναι απογοητευτικές λόγω και του μεγαλύτερου εύρους παραγωγικών χρόνων. Συνεπώς πρέπει να αναζητήσουμε ,στα νέα αυτά δεδομένα του εμφράγματος του μυοκαρδίου στους νέους , παράγοντες και καταστάσεις που μπορούν να συνεκτιμηθούν στα νέα δεδομένα για μελλοντική πρόληψη.

1.2«ΤΑΣΕΙΣ» ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΣΤΑ ΝΕΑ ΑΤΟΜΑ

Παρόλο τις πτωτικές τάσεις του ποσοστού εμφράγματος μυοκαρδίου ανάμεσα στο γενικό πληθυσμό, αυτή η τάση στα νέα άτομα φάνηκε να μην ήταν ανάλογη (4).

Η μελέτη παρακολούθησης ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities) βρήκε ότι το ποσοστό νέων ατόμων που έκαναν εισαγωγή για οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου σημείωσε σημαντική αύξηση από το 27% (1995-1999) στο 32% (2010-2014) (4). Η Partners YOUNG-MI Registry , μελέτη που εστίασε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου ηλικίας μέχρι 50 ετών, έδειξε σε μία περίοδο από το 2007 έως το 2016, μία σημαντική αύξηση των εισαγωγών ασθενών κάτω από 40 ετών της τάξης του 1,7%/χρόνο (P=0.022). (9)

Η μελέτη ARIC βρήκε ότι τα ποσοστά του εμφράγματος μυοκαρδίου σε νέους ανθρώπους ήταν ιδιαίτερα αυξημένα στις γυναίκες (4). Πιο ειδικά, η μελέτη έδειξε μια αύξηση των ποσοστών σε εισαγωγές νέων γυναικών με έμφραγμα μυοκαρδίου από το 21% της περιόδου 1995-1999 , στο 31% της περιόδου 2010-2014 (P<0.0001), δηλαδή

μια αύξηση της τάξεως του 10% σε σύγκριση με το αντίστοιχο 5% στους άνδρες(4). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε μια Πολωνική μελέτη καταγραφής ,η PL-ACS από το 2009 έως το 2013(10). Επιπλέον, η μελέτη ARIC έδειξε αύξηση της ετήσιας επίπτωσης των νοσηλειών στις γυναίκες ενώ σημειώθηκε αντιστοίχως μείωση σε αυτή των ανδρών(4). Αυτή η τάση που παρατηρήθηκε στη μελέτη μπορεί να εξηγηθεί από την υψηλότερη βαρύτητα των συν νοσηροτήτων και των παραγόντων κινδύνου σε νέες γυναίκες σε σχέση με τους νέους άνδρες(4). Παρόλ'αυτά , δεν υπήρχε διαφορά στη θνητότητα στον ένα χρόνο ανάμεσα στα δύο φύλα (8,11,12). Επιπλέον , δεδομένου ότι το 2% των οξέων εμφραγμάτων είναι νέες γυναίκες, μελετήθηκαν γυναίκες ηλικίας κάτω από 45 ετών από το 2007 ως το 2014 με θνητότητα στο 4%. Ο θάνατος προήλθε σε μεγαλύτερο ποσοστό σε αιφνίδιο θάνατο πριν φτάσουν στο νοσοκομείο και συμπτώματα σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας. Λιγότερο κοινό φαινόμενο ήταν η επαναιμάτωση με αγγειοπλαστική ενώ μεγαλύτερη συχνότητα παρατηρήθηκε σε ατελής επαναγγειώσεις. Θεραπευτικά, οι επιβίωσαντες , αντιμετωπίστηκαν σε μεγαλύτερη κλίμακα με β-αναστολείς και αναστολείς του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης. Ο ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας 30 ημερών θνητότητας είναι ακαταλληλότητα για στεφανιογραφία και αγγειοπλαστική (odds ratio [OR] 4,6 ,95% διάστημα εγκυρότητας [CL] 1.45-14.76,P=0.009) και καρδιακός θάνατος (OR 4.5 ,95% CI 1.5-18.3,P=0.04). Αύξηση κατά 5mmHg της συστολικής αρτηριακής πίεσης συνδυάστηκε με μειωμένη θνητότητα , OR 0.90, 95% CI 0.76.-0.97 σε ασθενείς χωρίς καρδιογενές shock και OR 0.69, 95% CI 0.61-0.78, P<0.0001 στην ομάδα με καρδιογενές shock. Προβλεπτικός παράγοντας θνητότητας σε ένα χρόνο ήταν η ακαταλληλότητα αγγειοπλαστικής (hazard ratio [HR] 84, 95% CI 1.6-43.1, P=0.01) και καρδιογενές shock (HR 6.97, % CI 1.39-34.7, P=0.01) .Αύξηση κατά 5% της συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας εμφάνισε μείωση θνητότητας κατά 60% (HR 0.40, 95% CI 0.26-0.63,P<0.0001) και μια αύξηση της συστολικής πίεσης 5 mmHg μείνε τη θνητότητα κατά 34% (HR 0.66, 95% CI 0.52-0.84,P=0.02) . Αξιοπρόσεκτο το γεγονός ότι και τα βραχεία και τα μακρά αποτελέσματα σε γυναίκες ηλικίας μικρότερη των 45 ετών μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και ανάσπαση του ST ήταν και τα δύο καλά. Ο δυνατότερος παράγοντα εκτίμησης και για τις 30-ημέρες και για 1-έτους θνητότητα ήταν η ακαταλληλότητα να υποβληθεί ο ασθενής σε αγγειοπλαστική ενώ υποθεραπευτικές δόσεις β-αναστολέων και αναστολέων του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης επηρέαζαν την αποτελέσματα μετα από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου στις νέες γυναίκες. Η υπόταση στην οξεία φάση του οξέος εμφράγματος

μυοκαρδίου αύξησε τη θνητότητα στις νέες γυναίκες ανεξάρτητα από το καρδιογενές shock.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι ενώ το ποσοστό νέων ανθρώπων που βίωσε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου αυξήθηκε, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το ποσοστό εισαγωγών για οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση ST (STEMI) μειώθηκε (71,7% έναντι 63,9%, $P=0.002$) ανάμεσα στους νέους ανθρώπους (ηλικία < 40 ετών) από το 2009 έως το 2013. Η υπόθεση στηρίζεται στην καλύτερη πρόληψη και στην ευρεία χρήση της υψηλής ευαισθησίας τροπονίνης (10).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Στόχος μελέτης

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί σήμερα το σημαντικότερο αίτιο θνητότητας και θνησιμότητας στο κόσμο. Μελέτες έχουν γίνει σε κάθε εξατομικευμένο επίπεδο της στεφανιαίας νόσου, αναλύοντας είτε την επιδημιολογία, είτε τα αίτια και τις κλινικές μορφές της καθώς και πάσης μορφής θεραπευτικές προσεγγίσεις ωστόσο, πολύ μεγάλο βάρος έχει δοθεί στη πρόληψη όλων των μορφών της στεφανιαίας νόσου, ειδικά στους παράγοντές εκείνους που μπορούν να βοηθήσουν στη πρόληψη και αντιμετώπιση των οξέων συμβάντων. Ειδική κατηγορία όλων αυτών των περιπτώσεων αποτελεί η τάση που υπάρχει στους νέους ανθρώπους, να αυξάνεται τα τελευταία χρόνια το ποσοστό του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου στα νέα άτομα παρά τις πολυάριθμες μελέτες που επιβεβαιώνουν την καθοδική τάση της επίπτωσης του οξέος εμφράγματος στις μεγαλύτερες ηλικίες. Αν και στη βιβλιογραφία επιβεβαιώνεται η αυξητική τάση για περισσότερα δεδομένα σε αυτή την ειδική κατηγορία, εν τούτοις κρίνεται σκόπιμο περαιτέρω διερεύνησης όλων των πτυχών της νόσου αφού είναι γεγονός ότι λόγω της πολυπαραγοντικότητας, αναβλύζουν συνεχώς νέα στοιχεία για τη πρόληψη και την κατανόηση της. Στόχος της μελέτης είναι να συγκεντρώσει μέσα από μια βιβλιογραφική αναφορά όλες τις παραμέτρους της νόσου και να βοηθήσει την κατανόηση του προβλήματος ειδικά στην πρωτογενή πρόληψη μέσα από την οποία μπορεί η ιατρική κοινότητα να επέμβει και να αλλάξει το ρου της ιστορίας της νόσου στους νέους ανθρώπους.

2.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Σύμφωνα με την πρόσφατη βιβλιογραφία , δεν υπάρχει ένας κοινός διεθνής ορισμός των νέων ατόμων με έμφραγμα μυοκαρδίου καθώς αναφέρονται ηλικίες από κάτω των 30 έως και κάτω των 60 ετών. Η παρούσα μελέτη θα εστιάσει στο ευρύτερο ηλικιακό φάσμα των νέων ατόμων με τα ηλικιακά όρια να ορίζονται από τους συγγραφείς των μελετών. Κριτήρια επιλογής των σχετικών άρθρων είναι μελέτες δημοσιευμένες σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά με σύστημα κριτών, η γλώσσα συγγραφής να είναι η ελληνική ή η αγγλική, οι λέξεις-κλειδιά να είναι σχετικές με το εννοιολογικό περιεχόμενο του τίτλου και του σκοπού της εργασίας και οι μελέτες να συσχετίζονται με τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, ελεγχόμενες δοκιμές, συσχετίσεως, συγχρονικές και τέλος, αναδρομικές. Στα κριτήρια Αποκλεισμού αναφερόμαστε σε τίτλους μη σχετικούς με το προς αναζήτηση αντικείμενο, το δείγμα μελετών να μην είναι ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ο τύπος των μελετών να μην ανήκει στον τύπο ερευνών που αναζητήθηκαν.

2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Η παρούσα μελέτη στηρίζεται σε μια βιβλιογραφική έρευνα από διεθνείς και εγχώριες αναφορές στους νέους ανθρώπους που βίωσαν ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου . Γίνεται ειδική αναφορά στους παράγοντες εκείνους που μπορούν να τροποποιηθούν κατά συνέπεια αναζητείται η πρωτογενής πρόληψη καθώς και ειδική αναφορά σε μη τροποποιήσιμους παράγοντες που συμβάλουν στη κατανόηση των μηχανισμών της νόσου ώστε να καλυφθεί όσο το δυνατόν μεγαλύτερο εύρος.

2.4 Εξαγωγή δεδομένων

Τα δεδομένα προκύπτουν από την αναφορά αποτελεσμάτων των διάφορων μελετών έχοντας θέσει σε σύγκριση την ομάδα των νέων ανθρώπων με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και τους διάφορους παράγοντες υπό μελέτη και την από την άλλη πλευρά ομάδες ελέγχου από τις τοπικές κοινωνίες καθώς και από το εθνικό σύστημα της εκάστοτε χώρας ελεύθερου ιστορικού στεφανιαίας νόσου.

2.5 Ορισμοί

Το 2018, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία παρουσίασε το ορισμό του εμφράγματος του μυοκαρδίου ταξινομώντας τον σε 4 κατηγορίες ανάλογα με τον παθογενετικό μηχανισμό, τις κλινικές και θεραπευτικές διαφορές τους. Στους νέους ανθρώπους χαρακτηριστικά είναι οι δύο πρώτες κατηγορίες οπού και αναλύονται εκτενώς στις διάφορες μελέτες. Τα κριτήρια ταξινόμησης είναι επομένως :

1. Τύπος 1 έμφραγμα μυοκαρδίου. Αύξηση ή/και πτώση με τουλάχιστον μιας υψηλής τιμής της τροπονίνης και ένα από τα ακόλουθα ,
 - Συμπτώματα οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας
 - Αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
 - Παθολογικό κύμα Q
 - Απεικόνιση απώλειας βιώσιμου μυοκαρδιακού ιστού ή νέες διαταραχές κινητικότητας τμήματος μυοκαρδιακού τοιχώματος
 - Θρόμβος στεφανιαίων αγγείων μετά από ενδοαγγειακή απεικόνιση ή βιοψία.
2. Τύπος 2 έμφραγμα μυοκαρδίου. Αύξηση ή/και πτώση με τουλάχιστον μιας υψηλής τιμής της τροπονίνης και διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ ανάγκης και προσφοράς οξυγόνου που δεν συσχετίζεται με στεφανιαία αθηροθρόμβωση και συνδυασμός με ένα από τα παρακάτω
 - Συμπτώματα οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας
 - Αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα
 - Παθολογικό κύμα Q
 - Απεικόνιση απώλειας βιώσιμου μυοκαρδιακού ιστού ή νέες διαταραχές κινητικότητας τμήματος μυοκαρδιακού τοιχώματος.

Ο τύπος 3 εμφράγματος μυοκαρδίου αναφέρεται σε αποδεικτικά ευρήματα μετά τον θάνατο του ασθενούς που επιβεβαιώνουν τη κατάληξη του ασθενούς λόγω στεφανιαίας νόσου και ο τύπος 4 αναφέρεται στις επιπλοκές από τις επεμβατικές μεθόδους του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου. Οι μελέτες για τους νέους ανθρώπους αναφέρονται στους τύπους 1 και 2 εμφράγματος μυοκαρδίου.

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

3.1 ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΠΡΩΙΜΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ.

Η αθηρωματική νόσος είναι μια προοδευτικά εξελισσόμενη νόσος με έναρξη από τα πρώτα χρόνια της ζωής του ανθρώπου(13). Η ηλικία φαίνεται ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στις εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου, επομένως η νόσος στα νέα άτομα είναι λιγότερο εκτεταμένη. Αγγειογραφικές μελέτες έδειξαν ότι το όριο αθηρωμάτωσης είναι χαμηλότερο στα νέα άτομα με μονοαγγειακή στεφανιαία νόσο , μικρότερο μήκος της ένοχης βλάβης και μικρότερο όγκο της αθηρωματικής πλάκας. (14,15).

Μελέτες εξάλλου δείχνουν ότι οι ασβεστώσεις και οι κρύσταλλοι χοληστερόλης , τα οποία συνδέονται με την εύθραυστη πλάκα, βρέθηκαν σε μικρότερο ποσοστό στους νέους ασθενείς.

Άλλες μελέτες πάλι, έδειξαν στις νέες γυναίκες, μεγαλύτερη ινώδης κάψα ,μικρότερο ποσοστό πλακών με λιπώδη πυρήνα και μικρότερο φορτίο ασβεστίου.(16) ενώ στους νέους άνδρες μεγαλύτερο όγκο πλακών με συχνότερα επεισόδια ρήξης.

Νόσος ενός αγγείου παρατηρείται από 38-58% των νέων ανθρώπων σε σχέση με τη πολυαγγειακή νόσο στους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς (17-20) ενώ ειδικά στην υποομάδα για νέους <35 ετών το ποσοστό ανεβαίνει στο 67% και η πολυαγγειακή νόσος από 8-14%. Μεταξύ των στεφανιαίων αγγείων, ο πρόσθιος κατιόντας κλάδος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας (LAD) , είναι το πιο συχνό ένοχο αγγείο ενώ το στέλεχος (LM) το λιγότερο πιθανό ενώ σε υποομάδα ασθενών <35-40 ετών , το στέλεχος αν ευρέθη στο 3%. (21,22). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι γυναίκες είναι πιο πιθανό να έχουν ένα ένοχο αγγείο και μη αποφρακτική στεφανιαία νόσο σε σχέση με τους άνδρες που παρατηρείται πιο συχνά πολυαγγειακή νόσος.

Μεταξύ των μη αποφρακτικών οξέων στεφανιαίων συμβάντων, ο επιπολασμός του MINOCA είναι στο 5-6 % ενώ στους νέους ανθρώπους είναι στο 10-20% (24,23). Διάγνωση MINOCA εξορισμού ,επιβάλλει τη παρουσία οξύ εμφράγματος μυοκαρδίου σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (25) ,αγγειογραφικά αποδεδειγμένη μη αποφρακτική στεφανιαία νόσος με ένοχη βλάβη σε επικαρδιακό αγγείο όχι >50% και όχι άλλες κλινικές νοσηρότητες που να δικαιολογούν την αιφνίδια έναρξη πχ. οξεία μυοκαρδίτιδα, takotsubo κτλ. Σε μια Καναδική μελέτη , ο επιπολασμός αγγίζει το 8,2% για ασθενείς <55 ετών ενώ στην VIRGO , μελετώντας ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και ηλικία μεταξύ 18-55 ετών , το MINOCA

έφθασε το 11,1% (26). Από τα αίτια MINOCA, ο επικαρδιακός στεφανιαίος σπασμός, δηλαδή η στιγμιαία ολική ή υφολική απόφραξη των στεφανιαίων (>90%), συνοδευόμενη από τυπική στηθάγχη και παρουσία ισχαιμικών αλλοιώσεων στο ΗΚΓ, είτε αυτόματα είτε μετά από πρόκληση κάποιου ερεθίσματος (ακετυλχολίνη, εργοταμίνη, υπεραερισμός) φθάνει το 20% στις περιπτώσεις νέων ανθρώπων(27). Η εμφβολή των στεφανιαίων αρτηριών καθώς και η θρόμβωση in situ, στη μελέτη VIRGO ως αίτιο για MINOCA στους νέους ανθρώπους, έφθασε το 4%.(26).

Ο αυτόματος διαχωρισμός των στεφανιαίων αγγείων δημιουργεί ένα ενδοτοιχωματικό αιμάτωμα που αποφράζει τον αυλό του αγγείου ενώ δεν έχει σχέση με ιατρογενή αίτια, ούτε σχετίζεται με τραύμα ή αρτηριοσκλήρυνση. Από τις βασικές αιτίες που προκαλούν αυτόματο διαχωρισμό να σημειώσουμε την ινομυική δυσπλασία, την εγκυμοσύνη, την ορμονική θεραπεία, νόσοι κολλαγόνου (πχ. Σύνδρομο Marfan, σύνδρομο Loeys-Diet, σύνδρομο Ehlers-Danlos), φλεγμονώδη νόσοι (πχ. Crohn, Lupus κτλ.) ενώ σε ποσοστό >50% των ασθενών αναφέρεται έντονη άσκηση, Valsalva, συναισθηματικό στρες, τοκετός, χρήση αναβολικών ή εξωγενών ορμονών (28,29). Ο αυτόματος διαχωρισμός απαντάται στο 90% σε νέες γυναίκες ενώ σε ασθενείς ηλικίας <50 ετών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, το ποσοστό φθάνει πάνω από 35%.(30,31). Αξίζει να αναφερθεί ότι ο αυτόματος διαχωρισμός αποτελεί επιπλοκή της εγκυμοσύνης στο 14,5-43% των γυναικών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με τις περισσότερες των περιπτώσεων να λαμβάνει χώρα μετά το τοκετό, ειδικά τη πρώτη εβδομάδα.(32, 33, 34).

3.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΦΥΛΟ

Σε μια μελέτη που χρησιμοποιήθηκαν ασθενείς από τη VIRGO και μια ομάδα ελέγχου από το εθνικό σύστημα υγείας (NHANES), οι Yuan-Lu et.al βρήκαν ότι το 85% των νέων ασθενών (ηλικίας μέσο όρο 48 ετών) παρουσίαζαν 7 παράγοντες κινδύνου για το πρώτο επεισόδιο οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου(35). Διαβήτης, κατάθλιψη, υπέρταση, κάπνισμα, θετικό κληρονομικό ιστορικό για στεφανιαία νόσο, χαμηλά εισοδήματα και υπερχοληστερολαιμία παρουσιάζονται με διαφορετικά ποσοστά ανάλογα με το φύλο. Επίσης, στην ίδια μελέτη, τόνισαν περαιτέρω τη σημασία του κληρονομικού ιστορικού διαπιστώνοντας την ισχυρή του επίπτωση ακόμα και όταν λείπουν οι υπόλοιποι παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, ισχυρή φαίνεται να είναι και η συσχέτιση της κατάθλιψης και του χαμηλού εισοδήματος καθιστώντας πλέον τους κοινωνικοοικονομικούς και ψυχοσωματικούς παράγοντες σημαντικές

μεταβλητές στην εμφάνιση οξέος συμβάντος του μυοκαρδίου στους νέους ανθρώπους, ειδικά στις γυναίκες (36). Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές, ως προς το φύλο μεταξύ των παραγόντων κινδύνου για οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου στους νέους ανθρώπους και ενώ έχει γίνει εκτενής αναφορά με πολυάριθμες μελέτες στις διαφορές του φύλου, υπάρχουν όλο και λιγότερα δεδομένα για τη σημασία της πρόληψης και του κινδύνου για μελλοντικό καρδιαγγειακό συμβάν μεταξύ των νέων ανθρώπων.(εικ.1)

Characteristics	Men (%) ^a		P value for difference between cases and controls	Women		P value for difference between cases and controls	P value for difference between men and women among cases
	Cases (n = 703)	Controls (n = 703)		Cases (n = 1561)	Controls (n = 1561)		
Sociodemographic characteristics							
Age, median (IQR), y	48 (43-52)	48 (43-52)	>.99	48 (44-52)	48 (44-53)	.90	.53
Race and ethnicity							
Hispanic	34 (4.8)	34 (4.8)		71 (4.5)	71 (4.5)		
Non-Hispanic							
Black	73 (10.4)	73 (10.4)	>.99	294 (18.8)	294 (18.8)	>.99	<.001
White	572 (81.4)	572 (81.4)		1133 (72.6)	1133 (72.6)		
Other ^b	24 (3.4)	24 (3.4)		63 (4.0)	63 (4.0)		
Married/living with a partner as if married	442 (62.9)	469 (66.7)	.15	836 (53.6)	973 (62.4)	<.001	<.001
Education							
Less than high school	3 (0.4)	122 (17.4)		20 (1.3)	255 (16.4)		
High school	282 (40.5)	175 (24.9)	<.001	627 (40.4)	347 (22.3)	<.001	.17
More than high school	411 (59.1)	406 (57.8)		904 (58.3)	957 (61.4)		
Annual household income, \$							
<10 000	86 (13.1)	40 (65.8)		304 (20.5)	103 (6.9)		
10 000-99 000	435 (66.0)	468 (68.2)	<.001	1031 (69.4)	1063 (70.9)	<.001	<.001
≥100 000	138 (20.9)	178 (25.9)		151 (10.2)	333 (22.2)		
Health insurance	536 (76.6)	528 (75.1)	.56	1236 (79.3)	12 474 (79.7)	.84	.16
Insurance covers prescription	502 (72.3)	504 (71.9)	.90	1171 (75.5)	1192 (76.6)	.52	.12
Comorbidities and CVD risk factors							
Hypertension	412 (58.6)	239 (34.0)	<.001	978 (62.7)	444 (28.5)	<.001	.075
Diabetes	161 (22.9)	84 (12.6)	<.001	580 (37.2)	151 (10.3)	<.001	<.001
Hypercholesterolemia	642 (91.3)	517 (76.9)	<.001	1275 (81.7)	1033 (70.2)	<.001	<.001
Obesity (BMI ≥30)	342 (48.6)	237 (35.1)	<.001	839 (53.7)	610 (40.6)	<.001	.03
High waist circumference (women, >88 cm; men, >102 cm)	297 (52.1)	310 (47.0)	.08	988 (81.1)	1008 (69.6)	<.001	<.001
Smoking status							
Never	212 (30.2)	352 (50.2)		453 (29.0)	871 (55.8)		
Former	123 (17.5)	158 (22.5)	<.001	236 (15.1)	311 (19.9)	<.001	.21
Current	367 (52.3)	191 (27.2)		872 (55.9)	378 (24.2)		
Live with anyone who smokes	248 (35.6)	142 (20.3)	<.001	626 (40.3)	297 (19.2)	<.001	.04
Regular alcohol intake	151 (21.9)	161 (22.9)	.72	161 (10.6)	181 (11.6)	.39	<.001
Physical activity							
Recommended	324 (46.6)	507 (72.1)		537 (34.7)	913 (58.5)		
Insufficient	181 (26.0)	87 (12.4)	<.001	470 (30.4)	268 (17.2)	<.001	<.001
Inactive	191 (27.4)	109 (15.5)		542 (34.9)	380 (24.3)		
History of congestive heart failure	9 (1.3)	5 (0.7)	.42	46 (2.9)	12 (0.8)	<.001	.025
Family history of premature MI	202 (30.3)	77 (11.3)	<.001	459 (30.9)	222 (14.5)	<.001	.842
Family history of diabetes	295 (42.8)	281 (40.7)	.45	819 (53.2)	650 (42.2)	<.001	<.001
Depression	140 (20.6)	51 (8.3)	<.001	588 (39.1)	165 (12.4)	<.001	<.001
Menopause before age 45 y	0	0	NA	91 (6.1)	48 (3.6)	.003	NA
Medication use							
Use of statin	129 (18.3)	92 (13.1)	.008	318 (20.4)	177 (11.3)	<.001	.29
Use of β-blocker	96 (13.7)	54 (7.7)	<.001	265 (17.0)	107 (6.9)	<.001	.05
Use of aspirin	119 (16.9)	5 (0.7)	<.001	288 (18.4)	8 (0.5)	<.001	.42

Abbreviations: BMI, body mass index, calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared; CVD, cardiovascular disease; MI, myocardial infarction.

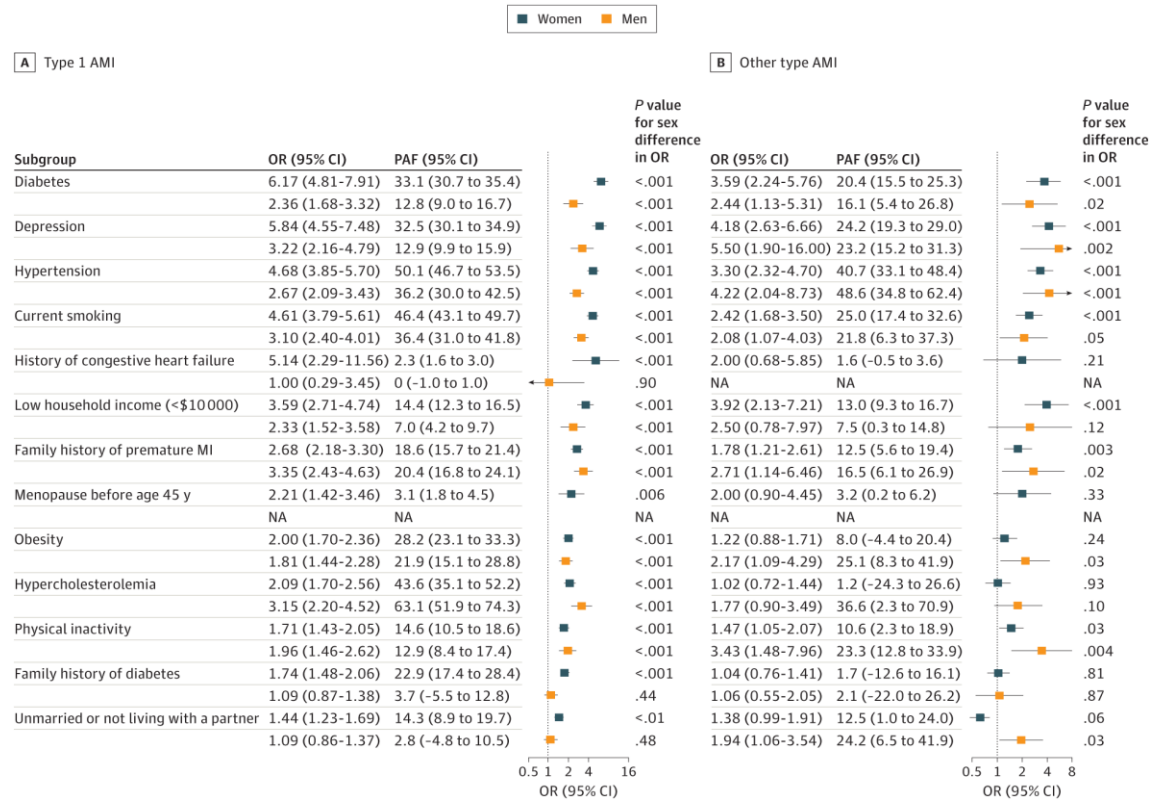
^b Other races include Asian individuals, Native American individuals, and individuals of other races.

^a All percentages were calculated by excluding missing, do not know, and patient refused.

Εικ.1 Yuan Lu .al JAMA Netw Open. 2022

Μέσα από την μελέτη αυτή επιβεβαιώθηκε ότι μεταξύ των νέων ανθρώπων που καπνίζουν, καταθλιπτικών και με χαμηλά εισοδήματα , οι δείκτες OR και PAF, ήταν ανώτεροι στις νέες γυναίκες. Στην ίδια μελέτη φάνηκαν επίσης σημαντικές διαφορές των προφίλ των παραγόντων κινδύνου και τη σύνδεσή τους με επιπλοκές από τους διαφορετικούς τύπους των οξέων εμφραγμάτων. Έδειξαν λοιπόν ότι ο τύπος 2 OEM ήταν πολύ πιο συχνός στις γυναίκες από ότι στους άνδρες και ειδικά στους αφρικανο-αμερικάνους όπως επίσης ότι το έμφραγμα μυοκαρδίου με μη αποφρακτική

στεφανιαία νόσο από αγγειογραφικές απεικονίσεις επικρατούν δυσανάλογα στις νέες γυναίκες από ότι στους άνδρες (11,3% έναντι 2,7 %) (Εικ.2).



Εικ.2 Yuan Lu et.al ,JAMA Netw Open. 2022

3.3 ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η ανησυχητική τάση για αυξημένα ποσοστά εμφράγματος μυοκαρδίου στους νέους ανθρώπους φαίνεται να έχει πολυπαραγοντικό υπόβαθρο. Πρωταρχικής σημασίας φαίνεται να έχει ρόλο η δυσχερής αναγνώριση καθώς και τα δεδομένα που αφορούν τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (37) κάτι το οποίο οδηγεί σε υποεκτίμηση των παραγόντων κατά συνέπεια και της στρατηγικής πρωτογενούς πρόληψης(38). Επιπρόσθετα ,κατά δεύτερο λόγο, υπάρχει αύξηση της επίπτωσης των διαφόρων τροποποιητικών παραγόντων κινδύνου σε αυτούς που υπέστησαν έμφραγμα μυοκαρδίου σε νεαρή ηλικία (4,5,7,8, 39- 41).

Παρόλο που το 80-90 % των ασθενών όλων των ηλικιών που βίωσε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου είχε τουλάχιστον έναν κοινό παραδοσιακό παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο πριν το συμβάν, εν τούτοις παρουσιάζει διαφορές στις επιμέρους ηλικιακές ομάδες (7,38). Συγκεκριμένα, η επίπτωση των τροποποιήσιμων και μη , παραγόντων κινδύνου και η σχέση τους με το μελλοντικό σύμβαμα μπορεί να ποικίλει στις διάφορες υποομάδες νέων ασθενών(4-6,9,39).

3.4 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

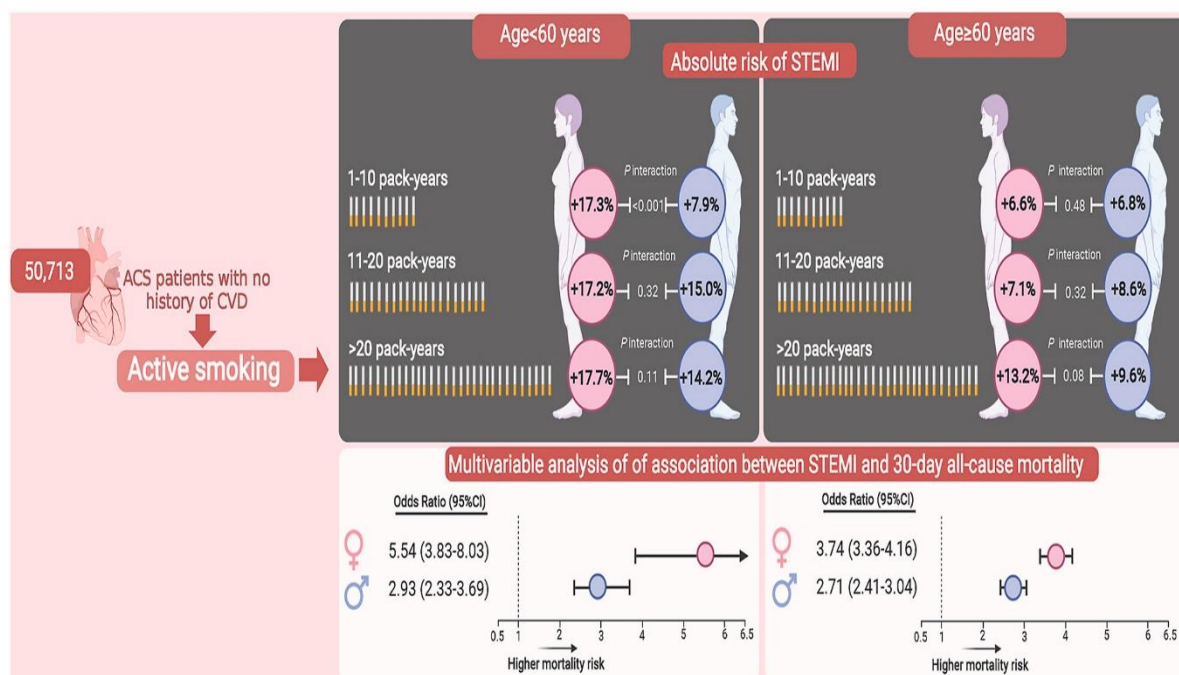
3.4.1 ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Το κάπνισμα παραμένει ένας από τους σημαντικότερους και με μεγαλύτερη επίπτωση, παράγοντες κινδύνου ,σε νέους ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου (7,10,42). Μια πρόσφατη μελέτη που περιλάμβανε νέους καπνιστές (18-49 ετών) άνδρες και γυναίκες, έδειξε αύξηση 9% και 13% αντίστοιχα του ποσοστού κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου σε σύγκριση με μη καπνιστές (incidence rate ratio : 8.60,95% confidence interval CI:10.33-16.66 στις γυναίκες)(42). Επιπλέον, οι νέοι καπνιστές είχαν το υψηλότερο ποσοστό κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου σε σχέση με τους καπνιστές όλων των λοιπών ηλικιών , προτείνοντας έτσι το κάπνισμα ως έναν ιδιαίτερα σημαντικό προγνωστικός παράγοντα κινδύνου για μελλοντικό έμφραγμα μυοκαρδίου στους νέους. Yandrapalli και συν. βρήκαν ,ανάμεσα σε 280736 νέων ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου , ότι το κάπνισμα (56.8%) , η δυσλιπιδαιμία (51.7%) και η υπέρταση (49.8%) ταξινομήθηκαν ως παράγοντες κινδύνου με τη μεγαλύτερη συχνότητα αντίστοιχα (7). Η ίδια μελέτη έδειξε επίσης ότι το κάπνισμα ,παρά τη πτωτική πορεία των ποσοστών στο γενικό πληθυσμό , είχε αύξηση από το 54.3% στο 60.3% τη περίοδο από το 2000 μέχρι το 2015 στους νέους ανθρώπους με έμφραγμα μυοκαρδίου, αν και υπάρχουν άλλες μελέτες που έδειξαν μικρή μείωση(4). Επιπλέον μια μελέτη από τη YOUNG-MI registry βρήκε ότι οι μετεμφραγματικοί ασθενείς που διέκοψαν το κάπνισμα είχαν σημαντική μείωση μακράς διάρκειας καρδιαγγειακό συμβάν σε σχέση με αυτούς που συνέχισαν να καπνίζουν.

Η πιθανότητα οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI) στους καπνιστές ,ήταν σαφώς μεγαλύτερη στους νέους και μέσης ηλικίας ασθενείς (<60 ετών) ενώ υπάρχει σύνδεση μεταξύ ηλικίας , φύλου και καπνίσματος με τα στοιχεία της μελέτης των Vasiljevic et.al να υποστηρίζουν μεγαλύτερα ποσοστά στις νέες γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες νέους καπνιστές(43). Στην ίδια μελέτη δεν διαπιστώθηκαν μεγάλες διαφορές στη ποσότητα των τσιγάρων μεταξύ αντρών και γυναικών στη κύρια ομάδα παρα μόνο σε μια υποομάδα που κάπνιζαν περισσότερα από 20 τσιγάρα ή λιγότερα από 10 και ήταν μεγαλύτερο το ρίσκο στις νέες γυναίκες.(εικ3.)

Η σημασία και η αξία της διακοπής του καπνίσματος ως τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου φαίνεται από τις μελέτες που εστιάζουν στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα

,από τη διακοπή του καπνίσματος σε νέους ασθενείς που έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου ,μετα από ένα έτος.



Εικ3. Vasiljevic et.al. Atherosclerosis 330 (2021) 43–51.

Οι ασθενείς εκείνοι που διέκοψαν το κάπνισμα και μελετήθηκαν μετά από ένα χρόνο αποχής από το τσιγάρο , είχαν μακροπρόθεσμα αποτελέσματα καρδιαγγειακού συμβάντος παρόμοια με εκείνα των μη καπνιστών. Συνέχιση καπνίσματος μετά από ένα οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου συνδυάζεται με αυξημένο ρίσκο θρόμβωσης του stent και επανέμφραγμα.(44- 46). Σε μια μελέτη των Amir et.al , παρατηρήθηκε δυο με τρεις φορές αυξημένο ρίσκο για ασταθή στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό στους νέους εμφραγματιείς μετα από ένα χρόνο χωρίς διακοπή του καπνίσματος σε σχέση με αυτούς που το διέκοψαν.(47).

3.4.2 ΧΡΗΣΗ ΟΥΣΙΩΝ

Η χρήση ουσιών , ιδιαίτερα μαριχουάνας και κοκαΐνης, επικρατεί σε νέους ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου (5, 48) . Μια μελέτη της YOUNG-MI βρήκε ότι το 10% των νέων ατόμων (<50 ετών) με έμφραγμα μυοκαρδίου σε περίοδο μελέτης από το 2000 έως το 2016 έκανε χρήση μαριχουάνας ή κοκαΐνης ενώ είχε συσχέτιση με αύξηση θνητότητας οποιασδήποτε αιτιολογίας (hazard ratio 1.99,p=0.001) και καρδιαγγειακής (hazard ratio 2.22, P=0.005) για μέση περίοδο παρακολούθησης 11,2 έτη (εικ.3). Η

χρήση κοκαΐνης βρέθηκε στο 4,7% των ασθενών και η μαριχουάνα στο 6,0% (5). Παλαιότερες μελέτες αναφέρουν ποσοστά της τάξης του 25% για χρήση κοκαΐνης ανάμεσα στους νέους ανθρώπους με έμφραγμα μυοκαρδίου. Ακόμα μια μελέτη από την YOUNG-MI βρήκε ότι οι ακόμα νεότεροι ασθενείς (ηλικία <40 ετών) είχαν ακόμα μεγαλύτερη επίπτωση κατάχρησης μαριχουάνας ή/και κοκαΐνης από την ηλικιακή ομάδα 40-50 (17.9 έναντι 9.3%, $P<0.001$) (9). Αυτά τα δεδομένα είναι ιδιαίτερα ανησυχητικά δεδομένου ότι η πλειοψηφία των νέων ατόμων δεν συνδυάζει τη χρήση μαριχουάνα ως παράγοντα κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου (5,48). Επιπλέον, τη περασμένη δεκαετία σημειώθηκε σημαντική αύξηση της χρήσης μαριχουάνας σε όλες τις ηλικίες ,ακόμα και στους νέους, γεγονός που εξηγείται σχεδόν εξολοκλήρου από την πρόσφατη νομιμοποίηση της μαριχουάνας στις ΗΠΑ(4,5,7,8,). Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι η χρήση της μαριχουάνας και η συσχέτιση της με το έμφραγμα μυοκαρδίου είναι αποδεδειγμένη από πολλές μελέτες (49-51).

Προσφάτως μελετήθηκε η τραμαδόλη (tramadol) ,ένα κεντρικώς δρών οπιοειδές αναλγητικό και η cannabis .Η τραμαδόλη είναι μη εκλεκτικός αμιγής αγωνιστής των μ , δ , και κ οπιοειδών υποδοχέων με υψηλότερη συγγένεια για τους μ υποδοχείς και η cannabis (Cannabis sativa, Cannabis indica, Cannabis ruderalis), ευρέως γνωστή από τη χρήση της ως Hash ή hashish , μελετήθηκαν σε ένα πληθυσμό νέων (95% άνδρες) ηλικίας κάτω από 45 ετών με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (STEMI και NSTEMI) όπου το 29,2% χρησιμοποιούσε τραμαδόλη και το 40,6% έκανε χρήση καπνού cannabis. Διενεργήθηκε στεφανιογραφία σε όλους τους ασθενείς όπου φάνηκε ότι το 56% από αυτούς που έκαναν χρήση τραμαδόλης, είχε ένοχο αγγείο τον πρόσθιο κατιόντα της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας (LAD) ενώ υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεγάλων θρόμβων στις στεφανιογραφίες με εκείνη την ομάδα που έκανε και χρήση τραμαδόλης και κάπνιζε cannabis. (52)(εικ.4)

		Heavy thrombus burden		P
		Negative	Positive	
Tramadol addiction	Negative	50 (66.7%)	10 (32.3%)	0.001
	Positive	25 (33.3%)	21 (67.7%)	
Hash (cannabis) smoking	Negative	43 (68.3%)	17 (39.5%)	0.003
	Positive	20 (31.7%)	26 (60.5%)	

Εικ4. Hazem Mansour, Anatol J Cardio2020 Nov

3.4.3 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Η επίπτωση της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί μεταξύ των νέων ανθρώπων. Yandrapalli και συν.(7) βρήκαν ότι ο παράγοντας κινδύνου με τη μεγαλύτερη αύξηση στην επίπτωση μεταξύ των νέων ανθρώπων ήταν η παχυσαρκία και αναφέρεται σε ένα ποσοστό αύξησης της τάξης του 98% σε μια περίοδο από το 2005 έως το 2015. Παρομοίως, αύξηση παρατηρήθηκε στην επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου στους νέους ανθρώπους με μερικές μελέτες να αναφέρουν ότι κοντά στους μισούς από τους νέους ασθενείς είχαν μεταβολικό σύνδρομο(53). Αυτό είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό λόγω του ότι στην ίδια μελέτη τα ποσοστά επανεμφράγματος ήταν υψηλότερα στους νέους διαβητικούς ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο σε σχέση με αυτούς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο και σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (53). Επιπλέον σε Ελληνική μελέτη υπό το καθηγητή κ. Γουδέβενο (54) έγινε προσπάθεια αξιολόγησης της σημασίας του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα σε ηλικία < 45 ετών όπου και απεδείχθη ότι το μεταβολικό σύνδρομο ήταν υψηλά συνδεδεμένο με OEM σε νέους ανθρώπους. Είναι επίσης γνωστό ότι η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου είναι μεταξύ 9-22% σε υγιείς ανθρώπους (54, 55) αλλά αυξάνεται δραματικά σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας ακόμα παράγοντας κινδύνου με υψηλή επίπτωση στους νέους ανθρώπους. Η μελέτη YOUNG-MI βρήκε ότι ένας στους πέντε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου είχε σακχαρώδη διαβήτη τη στιγμή της νοσηλείας και ότι η παρουσία διαβήτη σε αυτούς τους ασθενείς συνδεόταν, σε βάθος χρόνου, με όλων των αιτιών (hazard ratio 1.65, P=0.008) και καρδιαγγειακών (hazard ratio

2.10,P=0.004) θνητότητα(6). Σε αυτή τη μεγάλη μελέτη βρέθηκε ότι το 19% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη ήταν πρωτοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης (ΝΣΔ). Επιπλέον βρέθηκε ότι το 65% συνδυάστηκε με οποιοδήποτε καταληκτικό σημείο θανάτου ενώ διπλάσιο ήταν το ποσοστό για καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με μη διαβητικούς ασθενείς. Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας ήταν τριπλάσιος στον ένα χρόνο μετά το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.(56) . Να σημειωθεί επίσης ότι στην πολυετή μελέτη το ποσοστό θνησιμότητας νέων ανθρώπων με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και σακχαρώδη διαβήτη ήταν σαφώς μεγαλύτερο σε σχέση με τους γηραιότερους ασθενείς επιβεβαιώνοντας έτσι τη σημασία του σακχαρώδους διαβήτη ως έναν παράγοντα κινδύνου για τη έγκαιρη διάγνωση και άμεση αντιμετώπιση του.

Μια πρόσφατη μελέτη (57).έριξε μεγαλύτερο βάρος στη διερεύνηση του σακχαρώδους διαβήτη ειδικά σε παχύσαρκα άτομα αξιολογώντας καταστάσεις που ευνοούν την διαταραχή της γλυκόζης ως πρόληψη πιθανών μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβάντων . Ο Σακχαρώδης διαβήτης σε νέους ασθενείς με OEM και ανάσπαση του ST συνδυάστηκε με σοβαρή παχυσαρκία ,μεγαλύτερη πιθανότητα για υποξύ OEM καθώς και άλλα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σύγκριση με μη διαβητικούς ασθενείς. Επιπλέον μετρώντας την HbA1c σε κάθε ασθενή , έδειξε τρεις φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εύρεσης διαταραχής της γλυκόζης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Μία ακόμα πλευρά του σακχαρώδη διαβήτη είναι ο νεοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης . Πρωτοδιάγνωση σακχαρώδους διαβήτη είναι συχνό εύρημα μεταξύ νέων <55 ετών με ιστορικό οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου ενώ παρατηρείται με μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ των μη λευκών, παχύσαρκων και οικονομικά ασθενέστερων ασθενών. (58) Εντύπωση κάνει το γεγονός ότι λιγότερο από το 20% των ασθενών αυτής της ομάδας ξεκίνησε αγωγή για νεοεμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη ένα μήνα μετά το οξύ καρδιαγγειακό σύμβαμα ενώ δεν σχετίζεται με επιλοκές στο άμεσο μέλλον σε σχέση με τους ασθενείς με εγκατεστημένο σακχαρώδη διαβήτη πριν το καρδιαγγειακό επεισόδιο. Με αυτό το τρόπο υπερθεματίζεται η ανάγκη εργαστηριακής επαγρύπνησης μέσω της HbA1c ώστε να γίνεται γρηγορότερα η διάγνωση πρωτοεμφανιζόμενου σακχαρώδους διαβήτη με τη δυνατότητα άμεσης παρέμβασης και αντιμετώπισης.

Σημαντικά ευρήματα προκύπτουν από μια μελέτη που δείχνει ότι στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) , ο χρόνος εμφάνισης διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη

βαρύτητα της νόσου (59) . Έτσι , προκύπτει ότι αν η διάγνωση γίνει σε ηλικία μικρότερη των 10 ετών υπάρχει 30 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου στους άνδρες ενώ στις γυναίκες ειδικά ο κίνδυνος για καρδιαγγειακό σύμβαμα είναι 60 φορές μεγαλύτερος και για οξύ στεφανιαίο επεισόδιο 90 φορές μεγαλύτερος. Επιπλέον, εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 σε ηλικία μικρότερη των 10 ετών συνδυάζεται με 12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια. Τη κρισιμότητα του χρόνου εμφάνισης της νόσου δείχνει στην ίδια μελέτη η διαφορά κατά 128% εμφάνισης του ΣΔ1 σε ηλικία 1-10 και 25-30 ετών. Αυτή η μεγάλη διαφορά μεταφράζεται σε χαμένα χρόνια ζωής κατά 18 για διάγνωση πριν την ηλικία των 10 ετών και κατά 10 χρόνια σε εμφάνιση της νόσου ηλικίας 25-30 ετών.

3.5 ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Επιπρόσθετα των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου, σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση εμφράγματος μυοκαρδίου στους νέους ανθρώπους είναι οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνουν την υψηλή λιποπρωτεΐνη α (Lp(a), την οικογενή υπερχοληστερολαιμία και το πολυγονιαδιακό κίνδυνο που θα μπορούσε να είχε αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου σε νεαρότερη ηλικία (60-64). Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου μπορεί να είναι σημαντικοί στην πρόγνωση ενός μελλοντικού εμφράγματος μυοκαρδίου στους νέους ανθρώπους επειδή τα νέα άτομα έχουν λιγότερους παράγοντες κινδύνου από πιο ηλικιωμένες ομάδες ασθενών(5,9, 64)

Υψηλή Lp(a) παρατηρήθηκε σε νέα άτομα με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου με τουλάχιστον μία εκτίμηση ότι το 30% των ίδιων ασθενών εργαστηριακές τιμές Lp(a) υψηλότερες από την 80στη βαθμολόγηση (60). Πολλές μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν δείξει ότι η υψηλή τιμή της Lp(a) συνδέεται ανεξαρτήτως των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και εμφράγματος μυοκαρδίου (65, 66). Πρόσφατη μελέτη από την Ισλανδία, έδειξε λόγο απόδοσης 1.16 και 1.18 για στεφανιαία νόσο και έμφραγμα μυοκαρδίου αντιστοίχως ,για κάθε 50 nmol/l αύξηση της Lp(a) ($P < 0.0001$)(67). Επιπλέον η Lp(a) θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο για πρόβλεψη μελλοντικού συμβάματος σε ασθενείς που έχουν ήδη νοσήσει από έμφραγμα μυοκαρδίου(68). Οι Jin και συν. βρήκαν ότι ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου και προ διαβήτη ή διαβήτη, τα επίπεδα Lp(a) με τιμές μεγαλύτερες από 50 mg/dl είχαν υψηλότερη συσχέτιση με κίνδυνο μελλοντικού

στεφανιαίου συμβάματος (hazard ratio= 2.7,P<0.05 για προ διαβήτη και hazard ratio=3.5,P<0.05 για διαβήτη)(68). Καμία όμως από αυτές τις μελέτες δεν επικεντρώθηκε συγκεκριμένα στα νέα άτομα. Δεδομένο ότι τα επίπεδα της Lp(a) είναι γενετικά προκαθορισμένα και σταθερά στο χρόνο (69), τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να αναφέρονται γενικά στους νέους ανθρώπους. . Οι Hoefler et al. (70) μελετώντας μια ομάδα 1500 νέων στρατεύσιμων βρήκαν ότι οι γονείς τους με τιμές Lp(a) > 25 mg/dl είχαν 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου σε σχέση με αυτούς που είχαν τιμές Lp(a)< 25 mg/dl.

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία είναι ακόμα ένας πολύ δυνατός και με υψηλή επίπτωση, γενετικός παράγοντας κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου σε νεαρά άτομα(64,71). Μία ανάλυση από τη μελέτη καταγραφής YOUNG-MI βρήκε ότι σχεδόν 10% των νέων (<50 ετών) με έμφραγμα μυοκαρδίου είχε ήδη διαγνωσμένη οικογενή υπερχοληστερολαιμία προ του συμβάματος (64). Ανάμεσα στους νέους με οικογενή υπερχοληστερολαιμία , οι μισοί δεν ελάμβαναν αγωγή με υψηλή δόση στατίνη πριν το έμφραγμα μυοκαρδίου ,ενώ ένας στους τρεις ασθενής που νοσηλεύτηκε με έμφραγμα μυοκαρδίου , δεν έλαβε οδηγίες μετεμφραγματικά για υψηλές δόσεις θεραπεία με στατίνη, πιθανώς λόγω μη αναγνωρίσιμων παραγόντων κινδύνου ή υποεκτίμησης μελλοντικού καρδιαγγειακού συμβάματος(64). Αυτά τα ευρήματα είναι πολύ σημαντικά λαμβάνοντας υπόψη ότι πρόσφατες μελέτες που έγιναν συγκρίνοντας τα παιδιά ασθενών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία και τους ίδιους γονείς ασθενείς ,έδειξαν ότι οσα παιδιά είχαν ξεκινήσει υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνες στην εφηβεία τους, είχαν μικρότερη συχνότητα καρδιαγγειακής νόσου ή θανάτου μέχρι την ηλικία των 40 ετών , συγκρινόμενη με αυτήν των γονιών τους.(1 έναντι 26% αυτών που είχαν καρδιαγγειακή νόσο και 0 έναντι 7% που είχαν καρδιαγγειακό θάνατο έως την ηλικία των 40 ετών) (71). Όλα αυτά τα δεδομένα δείχνουν την αναγκαιότητα επιθετικής αντιλιπιδαιμικής αγωγής σε ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία για πρωτογενή πρόληψη.

Ο πολυγονιδιακός κίνδυνος απέκτησε πρόσφατα ερευνητικό ενδιαφέρον ως παράγοντας κινδύνου σε ασθενείς, ιδιαίτερα νέους, οι οποίοι έχουν γενετική προδιάθεση ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Ο πολυγονιδιακός έλεγχος στηρίζεται σε απευθείας ανάλυση του γενετικού υλικού, ιδιαιτέρως σε πολυμορφισμούς μονών νουκλεοτιδίων για κίνδυνο στεφανιαίας νόσου οι οποίοι παραμένουν αμετάβλητοι μέχρι τη γέννηση(72).

Το 1996 , Weiss EJ et col. μελετώντας το πολυμορφισμό PAI 1a/a2 της γλυκοπρωτεΐνης GIIIa και την επίδρασή του στο αγγειακό κίνδυνο στους νέους ανθρώπους έδειξε μεγαλύτερη συσχέτιση (73) κάτι όμως που δεν επιβεβαιώθηκε από τη μελέτη των Ridker et col. το 1999(74). Μια μετάλλαξη στη θέση -675(4G/5G πολυμορφισμός) συνδέθηκε με μεγαλύτερα επίπεδα PAI-1 με το αλληλίο 4G να υπάρχει σε μεγαλύτερη συγκέντρωση από το 5G.(75,76) ενώ οι Nikolopoulos et al. έδειξαν σε μια μετα-ανάλυση ότι το αλληλίο 4G όντως συσχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου(77). Μελέτες όμως από Ιρακινούς, Αιγυπτίους ,Ιταλούς και Φιλανδούς νέους ασθενείς είχαν αντίθετα αποτελέσματα.(78-81)

Πολλές μελέτες έχουν γίνει για τον πολυμορφισμό του G-455A του ινωδογόνου και την επίδραση του στους νέους ανθρώπους με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι μελέτες όμως δεν είχαν το ίδιο αποτέλεσμα και πολλές φορές αντικρουόμενα συμπεράσματα. Ενώ πρόσφατη μελέτη πάνω σε Ασιατικούς ασθενείς έδειξε το αυξημένο ρίσκο αυτού του πολυμορφισμού (82), δεν επιβεβαιώθηκε από Ιταλούς μελετητές (83). Το 2009 οι Rallidis et col.(84) σε μελέτη στον ελληνικό πληθυσμό νέων ανθρώπων κάτω από 35 ετών και οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση ST , ανέδειξαν το «προστατευτικό ρόλο» του πολυμορφισμού του G-455A του γονιδίου του β-ινωδογόνου , παρόλα αυτά χρειάζονται μεγαλύτερες μελέτες για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων τους, καθώς και καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών και τη συσχέτιση τους με τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου στο συγκεκριμένο πληθυσμό.

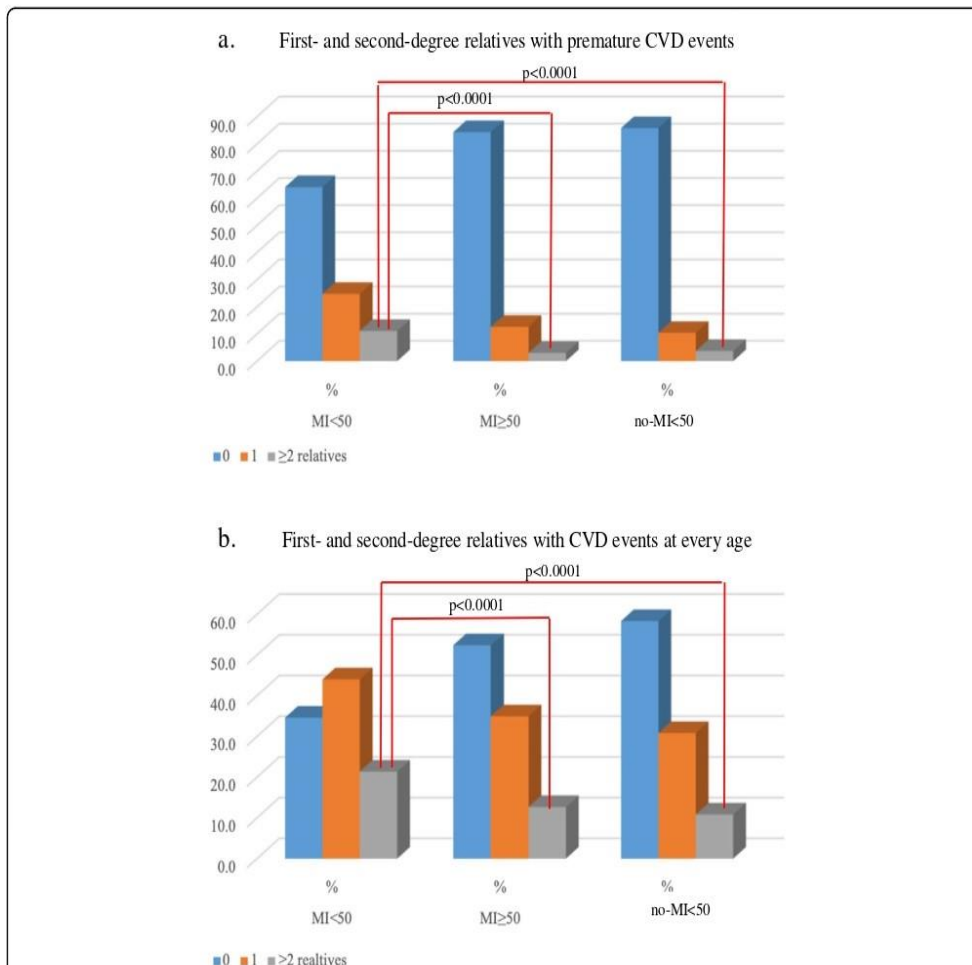
Μια ενδιαφέρουσα θεωρία για τους παθογενετικούς μηχανισμούς εμφράγματος μυοκαρδίου στους νέους ανθρώπους είναι η συσχέτιση τους με το μήκος των τελομερών. Η παρουσία του ενζύμου της τελομεράσης είναι αναγκαία για την αναγέννηση των τελικών τμημάτων των τελομερών κατά τη κυτταρική διαίρεση. Όταν το μήκος των τελομερών μειωθεί κάτω από ένα σημείο, το κύτταρο παύει να είναι ικανό για πολλαπλασιασμό. Σε μια μελέτη 102 ασθενών νέων ασθενών (18-45 ετών) , το μήκος των τελομερών ήταν σαφώς μικρότερο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (18-30 ετών) (85).

Έως ότου τα παραδοσιακά μοντέλα υπολογισμού μπορέσουν να δείξουν ακριβείς μετρήσεις αξιολόγησης καρδιαγγειακού κινδύνου σε νέους ανθρώπους, η χρήση των

πολυγονιδιακών μοντέλων αξιολόγησης κινδύνου (PRS) ίσως θα μπορούσε να ενισχύσει και να βελτιώσει τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς.

3.6 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Το κληρονομικό ιστορικό για στεφανιαία νόσο φαίνεται ότι αποτελεί έναν από τους σπουδαιότερους παράγοντες κινδύνου στους νέους ανθρώπους για οξύ στεφανιαίο συμβάν. Ως θετικό κληρονομικό ιστορικό για στεφανιαία νόσο ορίζεται οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή ισχαιμικό εγκεφαλικό σε συγγενή πρώτου βαθμού ηλικίας <55 ετών στους άνδρες και <65 ετών στις γυναίκες(86,87). Συμπεριλαμβάνει και γενετικούς και επίκτητους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου όπως οι διατροφικές συνήθειες, το κάπνισμα και ο δυτικού τύπου τρόπος ζωής. Από τη μελέτη MAGNETIC φάνηκε ότι οι νέοι ασθενείς με θετικό κληρονομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου συνέχιζαν τις ίδιες διατροφικές συνήθειες με τους συγγενείς τους βγάζοντας έτσι το συμπέρασμα συνέχισης του διατροφικού μοντέλου στις επόμενες γενεές(88). Η μελέτη INTERHEART έδειξε ότι το θετικό κληρονομικό ιστορικό για στεφανιαία νόσο αποτελεί ένα παράγοντα κινδύνου ξεχωριστό από περιβαλλοντικές, πολιτισμικές, συμπεριφορικές, γενετικές ή άλλες κλασικές καταστάσεις που αυξάνουν το ρίσκο για έμφραγμα μυοκαρδίου στα νέα άτομα (89). Αν και η ηλικία του εμφράγματος μυοκαρδίου των συγγενών πρώτου βαθμού με στεφανιαία νόσο δίνει σημαντικές πληροφορίες στην εκτίμηση του ατομικού ρίσκου των νέων ανθρώπων, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα εκτίμησης του θετικού κληρονομικού ιστορικού εκτός των άμεσων συγγενών. Οι Ambroziak et.al σε μια μελέτη τους, ταξινομώντας τους ασθενείς σε ηλικιακές ομάδες <50 ετών με έμφραγμα του μυοκαρδίου, >50 ετών με έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε ασθενείς <50 ετών χωρίς έμφραγμα του μυοκαρδίου με θετικό κληρονομικό ιστορικό παρατήρησαν μεγάλες διαφορές στις υποομάδες αυτές ενώ παρατήρησαν ότι δεν περιορίζονταν οι διαφορές στους γονείς των συγγενών αλλά και στους υπόλοιπους πρώτου αλλά και δεύτερου βαθμού συγγενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου (εικ.5).



Εικ5.Amroziak et.al BMC Cardiovascular Disorders (2020) 20:410

Επιπλέον παρατήρησαν ότι όσο περισσότεροι συγγενείς είχαν στεφανιαία νόσο, τόσο πιο νέοι ήταν οι ασθενείς που υπέστησαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου(90). Η Danish Nationwide Cohort Study αποκάλυψε ότι το ρίσκο , νέοι και οι μέσης ηλικίας ασθενείς και ο συνδυασμός τους με συγγενείς πρώτου και δευτέρου βαθμού και θετικό κληρονομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου , ανερχόταν από 1,8 έως 7 φορές και ότι όσο νεότεροι ήταν οι συγγενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, τόσο μεγάλωνε το ρίσκο για καρδιαγγειακό συμβάν(91).

3.7 ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΝΕΟΙ

Το 2005, ο Egred et.al προσπαθώντας να κατηγοριοποιήσει τα αίτια του εμφράγματος μεταξύ των ασθενών κάτω από την ηλικία 45 ετών, με τη προοπτική να μπορεί ο κλινικός ιατρός να θεραπεύσει κατάλληλα τις διάφορες μορφές, έθεσε καταστάσεις υπερπηκτικότητας ανάμεσα στα αίτια μαζί με την αθηρωματική και μη, στεφανιαία νόσο, καθώς και τη κατάχρηση διαφόρων ουσιών. (92)

Το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, με μεγάλη συχνότητα εμφάνισης στην ηλικία των 30 ετών μεταξύ των νέων ανθρώπων, συνδέεται με επαναλαμβανόμενες αρτηριακές

και φλεβικές θρομβώσεις(93). Μπορεί να εμφανιστεί ως πρωτοπαθές νόσημα ή να παρουσιαστεί ως δευτεροπαθές με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο ερυθρηματώδης λύκος . Θρομβωτικές αποφράξεις των στεφανιαίων είναι συχνό φαινόμενο σε αυτούς τους νέους ασθενείς(94) οι οποίοι έχουν πρόωμη αθηρωμάτωση και αυξημένη συσσώρευση και συγκόλληση αιμοπεταλίων.(95,96). Πρέπει να σημειωθεί ότι η συγκέντρωση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων δεν πρέπει να συνδεθεί με την δραστηριότητα της νόσου, συνεπώς χρειάζεται αναλυτική διερεύνηση για τη διάγνωση της στους νέους ανθρώπους. (97)

Ένα σύνδρομο ακόμα που συνδέεται με καταστάσεις υπερπηκτικότητας είναι το νεφρικό σύνδρομο. Ο συνδυασμός όπως οι διαταραχές του ινωδολυτικού μηχανισμού , η δυσλιπιδαιμία και η μείωση των αντιπηκτικών παραγόντων οδηγούν σε υπερπηκτικότητα ενώ ειδικά ,η πτώση συγκέντρωσης της αντιθρομβίνης III φάνηκε ιδιαίτερα καταλυτική στη τάση για θρομβοφιλία στα νεαρά αυτά άτομα.(98).

Μετάλλαξη του παράγοντα V του Leiden φάνηκε επίσης να συνδυάζεται με υπερπηκτικές καταστάσεις που προδιαθέτουν για έμφραγμα μυοκαρδίου στους νέους ασθενείς, ειδικά στους καπνιστές (99) ενώ η χρήση αντισυλληπτικών σκευασμάτων αυξάνει τη πιθανότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου σε νεαρές γυναίκες λόγω της προθρομβωτικής τους δραστηριότητας (100).

3.8 ΥΠΟΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Από το 2019 ,οι οδηγίες πρόληψης της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας /Αμερικάνικο Καρδιολογικό Κολλέγιο συστήνουν τη χρήση ενός μοντέλου (Pooled Cohort Equations-PCE) για την εκτίμηση δεκαετούς κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς ηλικίας 40-75 ετών οι οποίοι αξιολογήθηκαν για πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου(101). Ωστόσο ,οι μέθοδοι για αξιολόγηση της διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 40 ετών ήταν λιγότερο ξεκάθαροι. Σύμφωνα με δεδομένα από την YOUNG-MI Registry, πριν νοσήσουν με έμφραγμα μυοκαρδίου, μόνο το 31% των νέων ατόμων με έμφραγμα μυοκαρδίου(ηλικία<50 ετών) θα πληρούσαν τα κριτήρια για έναρξη αντιλιπιδαιμικής αγωγής με στατίνες , σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας /Αμερικάνικο Καρδιολογικό Κολλέγιο του 2013 και μόνο το 18% θα πληρούσε τα ίδια κριτήρια σύμφωνα με τις συστάσεις της US Preventive Services Task Force του 2016(38). Τα ποσοστά αυτά ήταν ακόμα μικρότερα μεταξύ των νέων γυναικών και ασθενών με έμφραγμα μυοκαρδίου ηλικίας μικρότερης των 40 ετών(9) .Η υποεκτίμηση των παραγόντων κινδύνου στα νέα άτομα εξαλείφει την πρωτοπαθή πρόληψη. Διαφορές στους

παράγοντες κινδύνου μεταξύ νέων ή μεγαλύτερων σε ηλικία ασθενών για έμφραγμα μυοκαρδίου πιθανώς συμβάλλει στην αδυναμία να προσδιορίσουμε επακριβώς τη διαστρωμάτωση κινδύνου για στεφανιαία νόσο όπως τα παραδοσιακά εργαλεία που χρησιμοποιούνται στις μεγαλύτερες ηλικίες(102). Συνεπώς χρειάζονται νέοι μέθοδοι για διαστρωμάτωση κινδύνου σε νέα άτομα.

3.9 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ

Οι παράγοντες κινδύνου παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στη ανάπτυξη και πρόοδο της στεφανιαίας νόσου η οποία μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι ίδιοι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν στο έμφραγμα μυοκαρδίου συμμετέχουν και στα μελλοντικά συμβάματα που ακολουθούν. Επομένως, τα προληπτικά μέτρα είναι κριτικής σημασίας και στη πρωτοπαθή και στη δευτεροπαθή πρόληψη.

Στη πρωτοπαθή πρόληψη, η θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης και της υψηλής χοληστερίνης πρέπει να εφαρμόζεται στα πρώιμα στάδια. Ωστόσο, πρέπει να γίνεται αλλαγή τρόπου ζωής σε όλα τα άτομα περιλαμβάνοντας διακοπή καπνίσματος, τακτική άσκηση, διατήρηση βάρους και ενθαρρύνοντας διατροφή χαμηλή σε επεξεργασμένες τροφές και πρόσθετα σάκχαρα (101). Διατροφή πλούσια σε φυτικά προϊόντα μπορεί να προλάβει ή να μειώσει την παχυσαρκία όπως και να βελτιώσει το γλυκαιμικό δείκτη μεταξύ αυτών που έχουν προδιάθεση για σακχαρώδη διαβήτη(103,104). Σημαντική είναι επίσης η διακοπή της χρήσης υποκατάστατων (5). Δεδομένου των ορίων που προκύπτουν από τα πιο γνωστά μοντέλα εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι πολύ σημαντικό να τονίζεται η αλλαγή τρόπου ζωής ανεξάρτητα του 10ετούς κινδύνου για καρδιαγγειακό σύμβαμα.

Βελτιωμένες εκδόσεις υπολογιστικών εργαλείων για την εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου μπορεί να βοηθήσουν σε αναβαθμισμένες οδηγίες στη χρήση προληπτικής φαρμακευτικής αγωγής, όπως οι στατίνες, στα νέα άτομα. Η χρήση πολυγονιδιακών μοντέλων αξιολόγησης κινδύνου (PRS) θα μπορούσε να έχει τη δυναμική να προσφέρει περισσότερες πληροφορίες για τη διαστρωμάτωση κινδύνου στα νέα άτομα και τη χρήση προληπτικών μέσων αντιμετώπισης(105,106).

Μια μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο βρήκε ότι ο συνδυασμός PRS και παραδοσιακών PCE για διαστρωμάτωση κινδύνου καρδιαγγειακού συμβάματος ήταν σχετισμένος με εκ νέου ταξινόμηση στο 4.4% (95% CI: 3.5-5.3%) των ασθενών οι οποίοι αξιολογήθηκαν μόνο με το PCE σε μια περίοδο παρακολούθησης 8 ετών(105). Natarajan και συν.(106) υποστήριξαν ότι ασθενείς με υψηλό PRS μπορούν να

αποδημήσουν μεγαλύτερη μείωση στην εκτίμηση κινδύνου για καρδιαγγειακό συμβάν με τη χρήση στατίνης παρά οι ασθενείς με φυσιολογικό ή χαμηλό PRS. Επιπλέον, μια ανάλυση των Kathiresan και συν.(107) έδειξε ότι το PRS μπορεί να αναγνωρίσει 8% του πληθυσμού με τριπλάσιο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, μια συχνότητα 20πλάσια υψηλότερη από τις μετρήσεις μονογονιδιακών μεταλλάξεων που σχετίζονται με κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Αν και το PRS έδειξε μια δυναμική ως εργαλείο για πρόβλεψη καρδιαγγειακού κινδύνου, χρήζει περαιτέρω μελέτη για να επιβεβαιώσει την αυξανόμενη αξιοπιστία έναντι άλλων κλινικών παραγόντων κινδύνου.

Το σκορ ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών (CAC) έχει αποδειχθεί μια χρήσιμη μέθοδος ποσοτικοποίησης της ασβεστωμένης πλάκας στα στεφανιαία αγγεία ενώ μπορεί να δώσει μια διεξοδική πληροφορία για παρουσία οριακής στεφανιαίας νόσου. Το 2019, οι οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας και το Αμερικάνικο Καρδιολογικό Κολλέγιο συστήνουν μέτρηση του CAC σε ασθενείς ηλικιακής ομάδας 40-75 ετών οι οποίοι είχαν ενδιάμεσο 10ετές κίνδυνο για καρδιαγγειακό σύμβαμα εφόσον δεν είναι σίγουρη η ανάγκη για θεραπεία με στατίνες(101). Οι οδηγίες για πολύ νέους ανθρώπους (<40 ετών) είναι λιγότερο εκτενείς, παρόλο αυτά, πρόσφατα δεδομένα προτείνουν τη μέτρηση του CAC σε επιλεγμένα άτομα αυτής της ομάδας(108,109). Η μελέτη Coronary Artery Risk Development in Young Adults βρήκε ότι τα νέα άτομα(32-46 ετών) με έστω και ελάχιστη ποσότητα ασβέστωσης στην αξονική στεφανιογραφία είναι υψηλού ρίσκου για καρδιαγγειακό σύμβαμα(hazard ratio: 5.0,95% CI:1.9-4.7) και καρδιαγγειακό θάνατο (hazard ratio: 3.0,95% CI:1.9-4.7) συγκρινόμενοι με αυτούς που δεν είχαν παθολογικά ευρήματα στην αξονική στεφανιογραφία(108). Μια πρόσφατη μελέτη από την CAC Consortium Study έδειξε ότι το 34% των νέων 30-49 ετών είχε θετικό αποτέλεσμα στην αξονική στεφανιογραφία οποιασδήποτε τιμής(CAC>0). Αυτοί με σκορ CAC >100 (7% του μελετημένου πληθυσμού) είχε στατιστικά τριπλάσιο ρίσκο καρδιαγγειακού θανάτου σε σύγκριση με αυτούς που είχαν CAC = 0. Συνεπώς, επιλεγμένοι νέοι ασθενείς με θετικό το CAC θα μπορούσαν να επωφεληθούν από μια επιθετικότερη τακτική πρόληψης(110).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου στους νέους ανθρώπους, μέσα από τη μελέτη μας, αναδείχθηκε ως ένα πολυπαραγοντικό νόσημα που τείνει να αυξάνεται με ταχείς

ρυθμούς στο δυτικό κόσμο σε αντίθεση με τα οξέα καρδιαγγειακά συμβάντα που μέσω ολο και περισσότερης κοινωνικής πληροφόρησης τείνουν να μειώνονται.

Είναι τέτοια η φύση της νόσου που ενώ η αντιμετώπιση της δεν παρουσιάζει διαφορές με το γενικό πληθυσμό όλων των ηλικιών , η πρωτογενής πρόληψη και η κατανόηση των αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών φαίνεται να είναι ο θεμέλιος λίθος για αλλαγή της φυσικής πορείας της νόσου .Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια κάλυψης όλων εκείνων των παραμέτρων που φαίνεται να εστιάζει η ιατρική κοινότητα στην κατανόηση και περαιτέρω έρευνα για τις συνθήκες που νέοι άνθρωποι βρίσκονται αντιμέτωποι με το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Στη μελέτη αυτή δεν περιλήφθηκαν νέοι ασθενείς που έχουν υποστεί ήδη ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου και δεν μελετήθηκε έτσι η δευτερογενής πρόληψη καθώς και ασθενείς που δεν τηρούσαν τα κριτήρια ένταξης στις διάφορες μελέτες σύμφωνα με τις τοπικά συστήματα υγείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη έδειξε, μέσα από τα δεδομένα των επιμέρων ερευνών, ότι η «τάση» που υπάρχει στους νέους για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι σε συνεχή αύξηση παρά την μείωση που έχει διαπιστωθεί σε μεγαλύτερες ηλικίες. Αποδείχθηκε ότι μελετώντας τους παράγοντες κινδύνου για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ταξινομώντας τους σε τροποποιήσιμους και μη, μπορεί να προληφθεί εν μέρει ένα μεγάλο ποσοστό των οξέων συμβάντων του μυοκαρδίου. Από τους τροποποιήσιμους παράγοντες , το κάπνισμα φαίνεται να αποτελεί το πιο σημαντικό αίτιο οξέος στεφανιαίου επεισοδίου. Οι νέοι καπνιστές είχαν το υψηλότερο ποσοστό κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου σε σχέση με τους καπνιστές όλων των λοιπών ηλικιών , ενώ από τους λοιπούς παράγοντες κινδύνου με μικρότερα ποσοστά ακολουθούν η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η χρήση ουσιών , η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης. Από τους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, σημαντική εξέλιξη έχει γίνει σε έρευνες που περιλαμβάνουν την υψηλή Λιποπρωτεΐνη α(Lp(a),την οικογενή υπερχοληστερολαιμία και το πολυγονιαδιακό κίνδυνο. Η σημασία αυτών των παραγόντων έγκειται στο γεγονός ότι οι νεότεροι σε ηλικία ασθενείς δεν αντιμετωπίζουν στη ίδια κλίμακα τους ίδιους παράγοντες κινδύνους σε σύγκριση με τους πιο ηλικιωμένους, οπότε δίνεται , τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερη βάση σε αυτούς τους παράγοντες . Καθοριστικό λόγο φαίνεται τελικά να παίζει και το θετικό κληρονομικό ιστορικό ενώ όπως είδαμε, μελέτη

αποδεικνύει την σημασία όχι μόνο των γονέων με ιστορικό στεφανιαίας νόσου αλλά και των υπολοίπων μελών πρώτου αλλά και δευτέρου βαθμού. Υπερπηκτικές καταστάσεις όπως το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, το νεφρικό σύνδρομο και μετάλλαξη του παράγοντα V του Leiden, φαίνεται να προάγουν αθηρωματικές καταστάσεις και συνδυάζονται με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου στα νέα άτομα. Παρά τις συνεχείς μελέτες στους νέους ανθρώπους και την όλο ένα και μεγαλύτερη ενημέρωση σε κοινωνικό επίπεδο, η επίπτωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου στους νέους ανθρώπους συνεχίζει να αυξάνεται, ως εκ τούτου χρειάζονται περισσότερα δεδομένα και καλύτερη κατανόηση των αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1.Reynolds K, Go AS, Leong TK, et al. Trends in incidence of hospitalized acute myocardial infarction in the Cardiovascular Research Network (CVRN). *Am J Med* 2017; 130:317–327.
- 2.Wilmot KA, O’Flaherty M, Capewell S, et al. Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women. *Circulation* 2015; 132:997–1002.
- 3.Krumholz HM, Normand S-LT, Wang Y. Twenty-year trends in outcomes for older adults with acute myocardial infarction in the United States. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e191938–e191940.
- 4.Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, et al. Twenty year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation* 2019; 139:1047–1056.
- 5.DeFilippis EM, Singh A, Divakaran S, et al. Cocaine and marijuana use among young adults with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2540–2551.

6. Divakaran S, Singh A, Biery D, et al. Diabetes is associated with worse long-term outcomes in young adults after myocardial infarction: the Partners YOUNG-MI Registry. *Diabetes Care* 2019.
7. Yandrapalli S, Nabors C, Goyal A, et al. Modifiable risk factors in young adults with first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:573–584.
8. Guo X, Li Z, Vittinghoff E, et al. Trends in rate of acute myocardial infarction among patients aged <30 years. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15:119.
9. Yang J, Biery DW, Singh A, et al. Risk factors and outcomes of very young adults who experience myocardial infarction: the Partners YOUNG-MI Registry. *Am J Med* 2020; 133:605–612.e1.
10. Trzeciak P, Gierlotka M, Polonski L, Gasior M. Treatment and outcomes of patients under 40 years of age with acute myocardial infarction in Poland in 2009–2013: an analysis from the PLACS registry. *Pol Arch Intern Med* 2017;127:666–673.
11. Izadnegahdar M, Singer J, Lee MK, et al. Do younger women fare worse? Sex differences in acute myocardial infarction hospitalization and early mortality rates over ten years. *J Womens Health (Larchmt)* 2014; 23:10–17.
12. Sabbag A, Matetzky S, Porter A, et al. Sex differences in the management and 5-year outcome of young patients (<55 years) with acute coronary syndromes. *Am J Med* 2017; 130:1324e15–1324e22.
13. Causes, Angiographic Characteristics, and Management of Premature Myocardial Infarction. *JACC State-of-the-Art Review*. Loukianos S, Rallidis, MD, PHD,^a Iosif Xenogiannis, MD, PHD,^a Emmanouil S. Brilakis, MD, PHD,^b Deepak L. Bhatt, MD, MPH^c. *JACC*. Volume 79, Issue 24, 21 June 2022, Pages 2431-2449
14. Ruiz-García J, Lerman A, Weisz G, et al. Age and gender-related changes in plaque composition in patients with acute coronary syndrome: the PROSPECT study. *EuroIntervention*. 2012;8:929–938.
15. Xie J, Qi J, Mao H, et al. Coronary plaque tissue characterization in patients with premature coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36:1003–1011

16. Yahagi K, Davis HR, Arbustini E, Virmani R. Sex differences in coronary artery disease: pathological observations. *Atherosclerosis*. 2015;239:260–267.
17. Jortveit J, Pripp AH, Langørgen J, Halvorsen S. Incidence, risk factors and outcome of young patients with myocardial infarction. *Heart*. 2020;106:1420–1426
18. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, Ng G. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:654–661
19. DeFilippis EM, Collins BL, Singh A, et al. Women who experience a myocardial infarction at a young age have worse outcomes compared with men: the Mass General Brigham YOUNG-MI registry. *Eur Heart J*. 2020;41:4127–4137
20. Fournier JA, Sánchez A, Quero J, FernándezCortacero JA, González-Barrero A. Myocardial infarction in men aged 40 years or less: a prospective clinical-angiographic study. *Clinic Cardiol*. 1996;19:631–636
21. Sinha SK, Krishna V, Thakur R, et al. Acute myocardial infarction in very young adults: A clinical presentation, risk factors, hospital outcome index, and their angiographic characteristics in North India-AMIYA Study. *ARYA Atheroscl*. 2017;13:79–87.
22. Maroszynska-Dmoch EM, Woźniakowska-Kapłon B. Clinical and angiographic characteristics of coronary artery disease in young adults: a single centre study. *Kardiol Pol*. 2016;74:314–321
23. Dalén M, Ivert T, Holzmann MJ, Sartipy U. Coronary artery bypass grafting in patients 50 years or younger: a Swedish nationwide cohort study. *Circulation*. 2015;131:1748–1754
24. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015;131:861–870.
25. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2231–2264.

- 26.Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009174.
- 27.Gulati R, Behfar A, Narula J, et al. Acute myocardial infarction in young individuals. *Mayo Clin Proc.* 2020;95:136–156
- 28.Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:297–312.
- 29.Hayes SN, Kim ESH, Saw J, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e523– e557
- 30.Nakashima T, Noguchi T, Haruta S, et al.Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: a report from the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Multicenter Investigators in Japan. *Int J Cardiol.* 2016;207:341–348.
- 31.Saw J, Aymong E, Mancini GB, Sedlak T,Starovoytov A, Ricci D.Non atherosclerotic coronary artery disease in young women. *Can J Cardiol.*2014;30:814–819.
- 32.Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, et al.Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation.* 2014;129:1695–1702.
- 33.Smilowitz NR, Gupta N, Guo Y, et al. Acute myocardial infarction during pregnancy and the puerperium in the United States. *Mayo Clin Proc.*2018;93:1404–1414.
- 34.Tweet MS, Hayes SN, Codsí E, Gulati R,Rose CH, Best PJM. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:426–435.
- 35.Sex-Specific Risk Factors Associated With First Acute Myocardial Infarction in Young Adults .Yuan Lu, ScD; Shu-Xia Li, PhD; Yuntian Liu, MPH; Fatima Rodriguez, MD, MPH; Karol E.Watson, MD, PhD; Rachel P. Dreyer, PhD; Rohan Khera, MD, MS; Karthik Murugiah, MD; Gail D’Onofrio,MD, MS; Erica S. Spatz, MD, MHS; Khurram Nasir,MD, MPH, MSc; Frederick A. Masoudi, MD, MSPH; Harlan M. Krumholz, MD, SM. *JAMA Network Open.* 2022;5(5):e229953.

36. Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. systematic review of prospective cohort studies. *BMJ*. 1999;318(7196):1460-1467.
37. Shah N, Kelly AM, Cox N, et al. Myocardial infarction in the 'Young': risk factors, presentation, management and prognosis. *Heart Lung Circ* 2016;25:955–960.
38. Singh A, Collins BL, Gupta A, et al. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: Partners YOUNG-MI Registry. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:292–302.
39. Patel RS, Katta SR, Patel R, et al. Cannabis use disorder in young adults with acute myocardial infarction: trend inpatient study from 2010 to 2014 in the United States. *Cureus* 2018; 10:e3241–e3250.
40. Zarich S, Luciano C, Hulford J, Abdullah A. Prevalence of metabolic syndrome in young patients with acute MI: does the Framingham Risk Score underestimate cardiovascular risk in this population? *Diab Vasc Dis Res* 2006;3:103–107.
41. Wu WY, Biery DW, Singh A, et al. Recovery of left ventricular systolic function and clinical outcomes in young adults with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:2804.
42. Palmer J, Lloyd A, Steele L, et al. Differential risk of ST-segment elevation myocardial infarction in male and female smokers. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3259–3266.
43. Smoking and sex differences in first manifestation of cardiovascular disease Zorana Vasiljevic a, Marialuisa Scarpone b, Maria Bergami b, Jinsung Yoon c,d, Mihaela van der Schaar d,e, Gordana Krljanac f, Milika Asanin f, Goran Davidovic g,h, Stefan Simovic g,h, Olivia Manfrini b, Natasa Mickovski-Katalina i, Lina Badimon j, Edina Cenko b, Raffaele Bugiardini. *Atherosclerosis* 330 (2021) 43–51.
44. Hasdai D, Garratt KN, Grill DE, Lerman A, Holmes DR Jr.. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:755–761. 18. Voors AA, van Brussel BL, Plokker HW, Ernst SM, Ernst NM, Koomen EM, Tijssen JG, Vermeulen FE.

45. Smoking and cardiac events after venous coronary bypass surgery. A 15-year follow-up study. *Circulation* 1996;93:42–47. 19. Dangas GD, Caixeta A, Mehran R, Parise H, Lansky AJ, Cristea E, Brodie BR, Witzendichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Dudek D, M€oeckel M, Stone GW.
46. Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial Investigators. Frequency and predictors of stent thrombosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;123:1745–1756.
47. The Impact of Smoking Status 1 Year After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction on Cardiovascular Events and Mortality in Patients Aged ≤ 60 Years Amir Aker, MDa , Walid Saliba, MD b,c , Shani Schnaider, BSc , Amnon Eitan, MDa , Ronen Jaffe, MDa,c , and Barak Zafrir, MDa,c. *Am J Cardiol* 2022;175:52–57.
48. Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2001;103:502–506.
49. DeFilippis EM, Bajaj NS, Singh A, et al. Marijuana use in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:320.
50. Nawrot TS, Perez L, Kunzli N, et al. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet* 2011;377:732–740.
51. Richards JR, Bing ML, Moulin AK, et al. Cannabis use and acute coronary syndrome. *Clin Toxicol (Phila)* 2019; 57:831–841.
52. Cannabis and tramadol addiction: Do they imply additive risk for acute myocardial infarction in adults younger than 45 years? Hazem Mansour¹, Mona Rayan¹, Mina Shnoda², Daa Kamal¹. *Anatol J Cardio* 2020 Nov;24(5):316-325.
53. Kim I, Kim MC, Sim DS, et al. Effect of the metabolic syndrome on outcomes in patients aged < 50 years versus > 50 years with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2018; 122:192–198.
54. Robinson K, Conroy RM, Mulcahy R, Madden B. Relation of infarct site to 15 year prognosis in patients who survived for 28 days after a first myocardial infarction. *Br Heart J* 1988;60:470-3.

55. Norris RM, Barnaby PF, Brandt PWT, Geary GG, Whitlock RML, Wild CJ, et al. Prognosis after recovery from first acute myocardial infarction: determinants of reinfarction and sudden death. *Am J Cardiol* 1984;53:408-13.
56. Diabetes Is Associated With Worse Long-term Outcomes in Young Adults After Myocardial Infarction: The Partners YOUNG-MI Registry Diabetes Care 2020;43:1843–1850
57. Prevalence and clinical characteristics of prediabetes and diabetes mellitus in young patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clinical Research in Cardiology* <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01868-1>
58. Newly diagnosed diabetes and outcomes after acute myocardial infarction in young adults. Qinglan Ding ,1,2,3 Erica S Spatz,1,4 Kasia J Lipska,1,5 Haiqun Lin,1,6 John A Spertus,7 Rachel P Dreyer,1,8 Robin Whittemore,3 Marjorie Funk,3 Hector Bueno ,9,10,11 Harlan M Krumholz1,4, Heart. 2021 Apr;107(8):657-666
59. Changes in severity of myocardial infarction and three year survival rates after myocardial infarction in Auckland, 1966-7 and 1981-2. A W Stewart ¹, J Fraser, R M Norris, R Beaglehole. *BMJ* 1988 Aug 20-27;297(6647):517-9.
60. Berman A, Biery D, Singh A, et al. Prevalence and testing of lipoprotein(a) among young adults with myocardial infarction: the Partners YOUNG-Mi Registry. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(11 Suppl. 1):1867.
61. Enas EA, Varkey B, Dharmarajan TS, et al. Lipoprotein(a): an underrecognized genetic risk factor for malignant coronary artery disease in young Indians. *Indian Heart J* 2019; 71:184–198.
62. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301:2331–2339.
63. Otaki Y, Gransar H, Berman DS, et al. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol* 2013; 111:1081–1086.

64. Singh A, Gupta A, Collins BL, et al. Familial hypercholesterolemia among young adults with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:2439–2450.
65. Cai G, Huang Z, Zhang B, et al. Elevated lipoprotein(a) levels are associated with the acute myocardial infarction in patients with normal low-density lipoprotein cholesterol levels. *Biosci Rep* 2019; 39:BSR20182096.
66. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102:1082–1085.
67. Gudbjartsson DF, Thorgeirsson G, Sulem P, et al. Lipoprotein(a) concentration and risks of cardiovascular disease and diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2982.
68. Jin J-L, Cao Y-X, Zhang H-W, et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and prediabetes or diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42:1312.
69. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2014; 234:95–101.
70. Hoefler G, Hannoncourt F, Paschke E, Mirtl W, Pfeiffer KH, Kostner GM. Lipoprotein Lp(a). A risk factor for myocardial infarction. *Arteriosclerosis*. 1988;8(4):398e401.
71. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2019;381:1547–1556.
72. Natarajan P. Polygenic risk scoring for coronary heart disease: the first risk factor. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:1894–1897.
73. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. E J Weiss¹, P F Bray, M Tayback, S P Schulman, T S Kickler, L C Becker, J L Weiss, G Gerstenblith, P J Goldschmidt-Clermont. *N Engl J Med*. 1996 Apr 25;334(17):1090-4.
74. PIA1/Ap2o polymorphism of platelet glycoprotein II la and risks of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis. Paul M Ridker, Charles H Hennekens, Christian Schmitz, Meir J Stampfer, Klaus Lindpaintner. *Lancet* 1997 Feb 8;349(9049):385-8.

75. Zhang H, Dong P, Yang X, Liu Z. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with coronary artery disease risk: a metaanalysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(10):3777–88.
76. Eriksson P, Kallin B, van't Hooft FM, Bavenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:1851–5.
77. Nikolopoulos GK, Bagos PG, Tsangaris I, Tsiara CG, Kopterides P, Vaiopoulos A, et al. The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1 4G/5G polymorphism, and myocardial infarction: a Mendelian randomization meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(7):937–50.
78. Ardissino D, Mannucci PM, Merlini PA, Duca F, Fetiveau R, Tabliabue L, et al. Prothrombotic genetic risk factors in young survivors of myocardial infarction. *Blood*. 1999;94(1):46–51.
79. Al-Wakeel H, Sewelam N, Khaled M, Abdelbary A. Impact of PAI-1 4G/5G and C>G polymorphisms in acute ST elevation myocardial infarction and stable angina patients: A single center Egyptian study Egypt. *J Med Hum Genet*. 2018;19(4):325–31.
80. Viitanen L, Pihlajamäki J, Halonen P, Lehtonen M, Kareinen A, Lehto S et al. Association of angiotensin converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-1 promoter gene polymorphisms with features of the insulin resistance syndrome in patients with premature coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2001;157(1):57–64.
81. Genetic polymorphisms in early-onset myocardial infarction in a sample of Iraqi patients: a pilot study Ameen M. Mohammad1* , Galawezh O. Othman2, Chiman H. Saeed3, Sarah Al Allawi4, George S. Gedeon5, Shatha M. Qadir6 and Nasir Al-Allawi. Mohammad et al. *BMC Res Notes* (2020) 13:541
82. Fajar JK. The β fibrinogen gene G-455A polymorphism in Asian subjects with coronary heart disease: A meta-analysis Egypt. *J Med Hum Genet*. 2017;18:19–28.
83. Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Italian Study Group. No evidence of association between prothrombotic gene polymorphisms and the development of acute myocardial infarction at a young age. *Circulation*. 2003;107(8):1117–22.

84. Rallidis, L. S., Gialeraki, A., Fountoulaki, K., Politou, M., Sourides, V., Travlou, A., Kremastinos, D. T. (2010). G-455A polymorphism of β -fibrinogen gene and the risk of premature myocardial infarction in Greece. *Thrombosis Research*, 125(1), 34-37.
85. Kumar S, Gupta MD, Girish MP, et al. Demographic, clinical, coronary angiographic profile and telomere length in young patients of acute myocardial infarction among nondiabetics and nonsmokers. *Eur Heart J* 2018;39(Suppl 1):566.
86. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the health family tree study and the NHLBI family heart study). *Am J Cardiol*. 2001;87:2.
87. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004;291:18.
88. Osadnik T, Pawlas N, Lonnie M, Osadnik K, Lejawa M, Wądołowska L, et al. Family history of premature coronary artery disease (P-CAD)-a nonmodifiable risk factor? Dietary patterns of young healthy offspring of P-CAD.
89. Chow CK, Islam S, Bautista L, Rumboldt Z, Yusufali A, Xie C, et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5).
90. Younger age of patients with myocardial infarction is associated with a higher number of relatives with a history of premature atherosclerosis. Michał Ambroziak* , Katarzyna Niewczas-Wieprzowska, Agnieszka Maicka and Andrzej Budaj. *BMC Cardiovascular Disorders* (2020) 20:410
91. Ranthe MF, Petersen JA, Bundgaard H, Wohlfahrt J, Melbye M, Boyd HA. A detailed family history of myocardial infarction and risk of myocardial infarction - a nationwide cohort study. *PLoS One*. 2015;(5):e0125896.
92. Myocardial infarction in young adults. M Egred, G Viswanathan, and G Davis. *Postgrad Med J*. 2005 Dec; 81(962): 741-745.

93. Osula S, Bell GM, Hornung RS. Acute myocardial infarction in young adults: causes and management. *Postgrad Med J* 2002;78:27–31.
94. Jouhikainen T, Pohjola-Sintonen S, Stephansson E. Lupus anticoagulant and cardiac manifestation in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1994;3:167
95. Harats D, George J, Levy Y, et al. Atheroma links with an antiphospholipid antibodies: Hughes syndrome and lupus. *Q J Med* 1999;92:57–9.
96. Vaarala O. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis. *Lupus* 1996;5:442–7.
97. Quismorio FP Jr. Clinical application of serological abnormalities in systemic lupus erythematoses. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' lupus erythematoses*. 5th ed. Baltimore: William and Wilkins, 1997:925–42.
98. Osula S, Bell GM, Hornung RS. Acute myocardial infarction in young adults: causes and management. *Postgrad Med J* 2002;78:27–31
99. Tanis BC, Bloemkamp DG, Van Den Bosch MA, et al. Prothrombotic coagulation defects and cardiovascular risk factors in young women with acute myocardial infarction. *Br J Haematol* 2003;1:471
100. Petitti DB. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003;349:1443–50
101. Arnett Donna K, Blumenthal Roger S, Albert Michelle A, 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. *Circulation* 2019;140:e596–e646.
102. Gooding HC, Ning H, Gillman MW, et al. Application of a lifestyle-based tool to estimate premature cardiovascular disease events in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA Intern Med* 2017; 177:1354–1360.
103. Hemler EC, Hu FB. Plant-based diets for cardiovascular disease prevention: all plant foods are not created equal. *Curr Atheroscler Rep* 2019;21:18.
104. McMacken M, Shah S. A plant-based diet for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *J Geriatr Cardiol* 2017; 14:342–354.

105. Elliott J, Bodinier B, Bond TA, et al. Predictive accuracy of a polygenic risk score-enhanced prediction model vs a clinical risk score for coronary artery disease. *JAMA* 2020; 323:636–645.
106. Natarajan P, Young R, Stitzel Nathan O, et al. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting. *Circulation* 2017;135:2091–2101.
107. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018; 50:1219–1224.
108. Carr JJ, Jacobs DR Jr, Terry JG, et al. Association of coronary artery calcium in adults aged 32 to 46 years with incident coronary heart disease and death. *JAMA Cardiol* 2017; 2:391–399.
109. Miedema MD, Dardari ZA, Nasir K, et al. Association of coronary artery calcium with long-term, cause-specific mortality among young adults. *JAMA Netw Open* 2019; 2:e197440–e197450.
110. Miedema MD, Nauffal VD, Singh A, Blankstein R. Statin therapy for young adults: a long-term investment worth considering. *Trends Cardiovasc Med* 2020; 30:48–53.

