



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ"

υπό

ΒΛΑΧΟΥ Γ. ΕΥΑΝΘΙΑ

Νοσηλεύτρια Μονάδος Εντατικής Θεραπείας

Γενικού Νοσοκομείου Βόλου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2021

Επιβλέπων:

Τρυποσκιάδης Φίλιππος, Καθηγητής *Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας*

(Κ. Παπάς)

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Φ. Τρυποσκιάδης
2. Κ. Παπάς
3. Γ. Γιαμούζης

Αναπληρωματικό μέλος:

1. Ι. Σκουλαρίγκης

Τίτλος Εργασίας στα Αγγλικά:

PRIMARY PREVENTION OF CORONARY DISEASE

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η διεξαγωγή της παρούσας εργασίας δεν θα ήταν εύκολο να πραγματοποιηθεί χωρίς την συμβολή ορισμένων ανθρώπων.

Θα ήθελα μέσα από αυτό το μέρος της εργασίας μου να ευχαριστήσω αρχικά τους καθηγητές μου για τις παρεχόμενες γνώσεις στην πορεία αυτή, την υπομονή τους και την άρτια κατάρτιση που μου παρείχαν σε όλη την διάρκεια των σπουδών μου, όσους συμμετέχουν στην τριμελή επιτροπή και ιδιαίτερα τον επιβλέποντα καθηγητή μου κύριο Κωνσταντίνο Πάππα.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την υπομονή τους, την κατανόηση, την βοήθεια και την αγάπη προς το άτομό μου σε όλη την διάρκεια των σπουδών μου, αλλά και κατά την διαδικασία διεξαγωγής της παρούσας εργασίας.

Βλάχου Ευανθία

Περίληψη

Η στεφανιαία νόσος (CAD), παρά τη συνολική μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα (CVD), εξακολουθεί να είναι από τι πιο συχνές αιτίες θανάτου στον κόσμο. Ο επιπολασμός του CAD έχει παρατηρηθεί ότι ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τη γεωγραφική τοποθεσία, την εθνικότητα και το φύλο. ο επιπολασμός του CAD είναι μεγαλύτερος στην ηλικιακή ομάδα άνω των 65 τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Η CAD θεωρείται μια κοινή πολύπλοκη πολυπαραγοντική ασθένεια που μπορεί να σχετίζεται στενά με περιβαλλοντικούς, γενετικούς και άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία οι οποίοι προδιαθέτουν για σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας. Η στεφανιαία νόσος ξεκινά στην παιδική ηλικία και εξελίσσεται σε όλη τη ζωή, συσσωρεύοντας παράγοντες κινδύνου. Όσο μεγαλύτερη είναι η έκθεση και όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση των παραγόντων κινδύνου, τόσο υψηλότερη θα είναι η αθηροσκληρωτική επιβάρυνση.

Η πρόληψη του CHD επικεντρώνεται στον εντοπισμό και τη διαχείριση παραγόντων κινδύνου τόσο σε πληθυσμιακό όσο και σε ατομικό επίπεδο μέσω πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης. Οι συστάσεις και οι κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης και θεραπείας για όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από τον απόλυτο κίνδυνο, συνιστούν τροποποίηση του τρόπου ζωής διακοπή του καπνίσματος, τροποποίηση του βάρους, υγιεινό πρότυπο διατροφής και συμμετοχή στη φυσική δραστηριότητα, έλεγχο του σακχαρώδη διαβήτη, της δυσλιπιδαιμίας και της υπέρτασης και θεραπεία αυτών μέσω φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Η ασπιρίνη έχει χρησιμοποιηθεί για την πρωτογενή πρόληψη της CAD σε άτομα με υψηλό κίνδυνο και επίσης για δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με γνωστή CAD για να επιβραδύνει την περαιτέρω εξέλιξη της νόσου και τη θνησιμότητα. Πρόσφατες αναφορές αμφισβητούν τη συνταγογράφηση ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη, υπάρχει συσχέτιση της χρήσης ασπιρίνης με επιπολικές αιμορραγίας. Οι κατευθυντήριες γραμμές του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας του 2019 (ACC) συνιστούν περιορισμένη χρήση ασπιρίνης, σε επιλεγμένο πληθυσμό. Πρόσφατες δοκιμές έδειξαν ότι αν και μείωσε τη συχνότητα μη θανατηφόρου MI και εγκεφαλικού επεισοδίου, ο

κίνδυνος αιμορραγίας ήταν υψηλότερος θέτοντας υπό αμφισβήτηση τη χρήση του για πρωτογενή πρόληψη.

Λέξεις Κλειδιά:

Πρωτογενής πρόληψη, στεφανιαία νόσος, παράγοντες κινδύνου, δυσλιπιδαιμία, διαβήτης, υπέρταση, ασπιρίνη

Abstract

Coronary heart disease (CAD), despite its overall reduction in cardiovascular disease (CVD) mortality, is still one of the most common causes of death in the world. The prevalence of CAD has been observed to vary considerably depending on geographical location, nationality and gender. The prevalence of CAD is higher in the age group over 65 in both men and women.

CAD is considered to be a common complex multifactorial disease that may be closely related to environmental, genetic and other risk factors such as hyperlipidemia, hypertension, smoking, diabetes and obesity which predispose to the formation of atherosclerosis. Coronary heart disease begins in childhood and progresses throughout life, accumulating risk factors. The higher the exposure and the greater the intensity of the risk factors, the higher the atherosclerotic burden will be.

CHD prevention focuses on identifying and managing risk factors at both population and individual levels through primary and secondary prevention. Recommendations and guidelines for management and treatment for all patients, regardless of the absolute risk, are lifestyle modification, smoking cessation, weight modification, healthy eating pattern and participation in physical activity, control of diabetes, dyslipidemia and of hypertension and their treatment through medication in high-risk patients.

Aspirin has been used for primary prevention of CAD in high-risk individuals and also for secondary prevention in patients with known CAD to slow further disease progression and mortality. Recent reports dispute the prescription of aspirin for primary prevention, there is an association of aspirin use with bleeding complications. The 2019 American College of Cardiology (ACC) guidelines recommend limited use of aspirin in a select population. Recent trials have shown that although it reduced the incidence of non-fatal MI and stroke, the risk of bleeding was higher, calling into question its use for primary prevention.

Key words:

Primary prevention, coronary heart disease, risk factors, dyslipidemia, diabetes, hypertension, aspirin

Περιεχόμενα

Περίληψη	3
Abstract.....	5
Κεφάλαιο 1 ^ο Εισαγωγή	10
1.1 Στεφανιαία Νόσος	10
1.2 Ορισμοί και επίπτωση	12
1.2.1 Αποφρακτική Στεφανιαία Νόσος.....	14
1.2.2 Κλινικές ενδείξεις CHD.	16
1.3 Σκοπός Εργασίας.....	16
Κεφάλαιο 2 ^ο	17
2.1 Επιπολασμός CAD.....	17
Κεφάλαιο 3 ^ο	27
3. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με CAD.....	27
3.1 Παχυσαρκία και φυσική αδράνεια ως παράγοντας κινδύνου για CAD.....	28
3.2 Διαβήτης.....	29
3.3 Χοληστερόλη.....	30
3.4 Υπέρταση	31
3.5 Κάπνισμα.....	33
3.6 Αλκοόλ.....	34
3.7 Ομοκυστινουρία	34
3.8 Υπερουριχαιμία	35
3.9 Φλεγμονή.....	35
3.10 Άγχος	36
3.11 Οικογενειακό Ιστορικό – Γενετικός Κίνδυνος.....	36
Κεφάλαιο 4 ^ο	43
4. Πρόβλεψη Κινδύνου Ανάπτυξης CAD	43
Κεφάλαιο 5 ^ο	57
5. Πρωτογενή πρόληψη της CAD	57
5.1 Πρόληψη Ορισμός.....	57
5.1.1 Πρωταρχική Πρόληψη	57
5.1.2 Πρωτογενής Πρόληψη	57
5.1.3 Δευτερογενής Πρόληψη	58
5.2 Διατροφή.....	61
5.3 Σωματική Άσκηση	63
5.4 Δείκτης μάζας σώματος και παχυσαρκία.....	64
5.5 Δυσλιπιδαιμία	65

5.6 Διαβήτης.....	69
5.7 Πρόληψη του μεταβολικού συνδρόμου	71
5.8 Αντιπερτασική Θεραπεία	72
5.9 Κάπνισμα.....	74
5.10 Κατανάλωση Αλκοόλ.....	75
Κεφάλαιο 6°.....	79
Ασπιρίνη. Πρωτογενής ή Δευτερογενής Πρόληψη;	79
6.1 Παθοφυσιολογία του CAD και μηχανισμοί ασπιρίνης στην πρόληψή του	79
6.2 Αντισθαιμική Θεραπεία	86
6.3 Αντιστηθητική Θεραπεία	87
Κεφάλαιο 7.....	89
7.1 ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	89
Βιβλιογραφία	94

Συντομογραφίες:

- ABPM, Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Περιπατητική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης
- ACC, American College of Cardiology: Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας
- AHA, American Heart Association: Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας
- AMI, Acute myocardial infarction: έμφραγμα του μυοκαρδίου
- APO B, Apolipoprotein B: απολιποπρωτεΐνη B
- AS, Atherosclerosis: αθηροσκλήρωση
- ASCVD, Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Αθηροσκληρωτική Καρδιαγγειακή Νόσος
- ASMR, Age-standardized mortality rate: Ποσοστό θνησιμότητας τυποποιημένο για την ηλικία
- BHS: Bogalusa Heart Study
- CAD, cardiovascular disease: στεφανιαία νόσος
- CHD, coronary heart disease: στεφανιαία νόσος
- CMD, coronary microvascular dysfunction: στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία
- CRP, c-reactive protein: αντιδραστική πρωτεΐνη C
- CVD, Cardiovascular disease, καρδιαγγειακά νοσήματα
- DALY, Disability-adjusted life year: έτη ζωής προσαρμοσμένα στην αναπηρία
- DBP, Diastolic Blood Pressure: Διαστολική αρτηριακή πίεση
- ESC, European Society of Cardiology: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία
- FBS, Fasting blood sugar: γλυκόζη πλάσματος νηστείας
- FHS, Framingham Heart Study
- FRS, Framingham risk score: Σκορ κινδύνου Framingham
- GRS, genetic risk score: βαθμολογία γενετικού κινδύνου
- GTT, glucose tolerance test: δοκιμή ανοχής γλυκόζης
- IHD, Ischaemic heart disease: η ισχαιμική καρδιοπάθεια
- LDL, low-density lipoprotein: λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας
- OxLDL, Oxidized low-density lipoprotein: Οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
- SCD, Sudden cardiac death: αιφνίδιος καρδιακός θάνατος
- SBP, Systolic Blood Pressure: Συστολική αρτηριακή πίεση

SMCs, Smooth muscle cells: Κύτταρα λείων μυών

T2DM, Type 2 diabetes mellitus: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος.

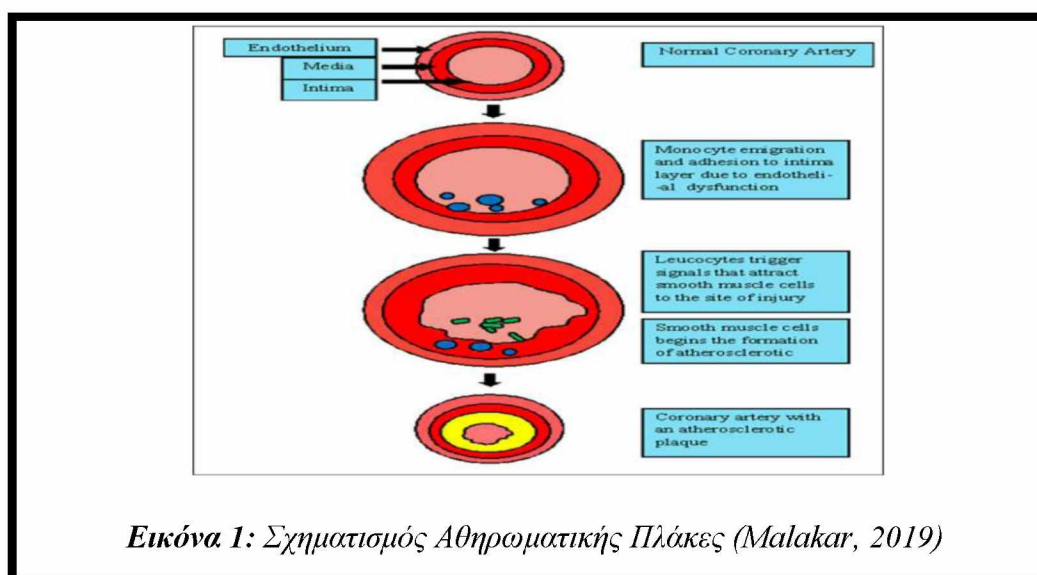
Κεφάλαιο 1^ο Εισαγωγή

1.1 Στεφανιαία Νόσος

Η στεφανιαία νόσος (CAD) εξακολουθεί να αποτελεί ένα σημαντικό δολοφόνο παρά τη συνολική μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα (CVD) η οποία παρατηρείται τα τελευταία χρόνια.¹ Αν και η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο και άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις μειώνεται σε πολλές χώρες, ιδιαίτερα στις δυτικές βιομηχανικές χώρες, τις τελευταίες δεκαετίες, αυτές οι ασθένειες εξακολουθούν να είναι οι πιο συχνές αιτίες θανάτου στον κόσμο. Επιπλέον, η καρδιαγγειακή θνησιμότητα αυξάνεται σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες. Από τα 54,9 εκατομμύρια θανάτους που συνέβησαν παγκοσμίως το 2013, τα 17,3 εκατομμύρια (31%) οφείλονταν σε καρδιαγγειακές παθήσεις. Σε παγκόσμιο επίπεδο, οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου σε όλες τις περιοχές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, εκτός από την περιοχή της Αφρικής. Η στεφανιαία νόσος είναι η πιο κοινή καρδιαγγειακή νόσος στην Ευρώπη, την Αμερική και την Αυστραλία, ενώ οι εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις είναι πιο σημαντικές σε πολλές ασιατικές χώρες.²

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα (CVD) αποτελούν το κύριο πρόβλημα δημόσιας υγείας και η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Η στεφανιαία αθηροσκληρωτική καρδιακή νόσος, γνωστή και ως στεφανιαία νόσος (CHD), είναι ο μεγαλύτερος συνεισφέρων σε καρδιαγγειακά νοσήματα λόγω της αθηροσκλήρωσης (AS), μιας χρόνιας φλεγμονώδους κατάστασης του στεφανιαίου τοιχώματος. Η αθηροσκλήρωση προκαλεί καρδιαγγειακή στένωση και/ή απόφραξη, οδηγώντας περαιτέρω σε ισχαιμία και υποξία του μυοκαρδίου και τελικά προκαλεί νέκρωση του μυοκαρδίου και ακόμη και καρδιακό θάνατο.³ Όταν η ενδοθηλιακή λειτουργία του αρτηριακού τοιχώματος διαταράσσεται, η αθηροσκλήρωση ξεκινά λόγω της συσσώρευσης σταγονιδίων λιποπρωτεΐνης στο εσωτερικό των στεφανιαίων αγγείων ⁴. Στην κυκλοφορία του αίματος, τα αδιάλυτα στο νερό λιπίδια κυκλοφορούν συνδέονται με υδατοδιαλυτές λιποπρωτεΐνες που ονομάζονται απολιποπρωτεΐνες. Οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) σε υψηλή συγκέντρωση διαθέτουν την ικανότητα να διαπερνούν το διαταραγμένο ενδοθήλιο και να υποβάλλονται σε οξείδωση.⁵ Αυτή η οξειδωμένη ή τροποποιημένη LDL προσελκύει στη συνέχεια λευκοκύτταρα στο εσωτερικό των στεφανιαίων αγγείων, τα οποία μπορούν να καθαριστούν από μακροφάγα, οδηγώντας στο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων τα οποία αναπαράγονται

και σχηματίζουν βλάβες, οι οποίες ονομάζονται ως λιπώδης λωρίδα. Αυτή είναι η παλαιότερη μορφή βλαβών που απεικονίζεται στην αθηροσκλήρωση. Ο σχηματισμός τέτοιων αλλοιώσεων ενεργοποιεί σήματα που προσελκύουν κύτταρα λείου μυός (SMCs) στο σημείο της λιπώδους σειράς. Τα SMC ξεκινούν στη συνέχεια τον πολλαπλασιασμό και την παραγωγή εξωκυτταρικής μήτρας, κυρίως κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών. Η αθηρωματική πλάκα αρχίζει να αναπτύσσεται και συσσωρεύει μεγάλο όγκο εξωκυτταρικής μήτρας που παράγεται από τα SMCs, οδηγώντας στην εξέλιξη της βλάβης σε ινώδη πλάκα (Εικόνα 1). Η ινώδης πλάκα καταπατά τον αυλό του στεφανιαίου αγγείου και σχηματίζονται μικρά αιμοφόρα αγγεία τα οποία μπορούν στη συνέχεια να ασβεστοποιήσουν τις πλάκες. Η τελική βλάβη που σχηματίστηκε είναι μια προχωρημένη και περίπλοκη βλάβη που αποτελείται από ένα ινώδες πώμα με έναν υπερκείμενο πλούσιο σε λιπίδια πυρήνα που περιέχει νεκρωτικό υλικό, το οποίο μπορεί να είναι πολύ θρομβογενές.⁶



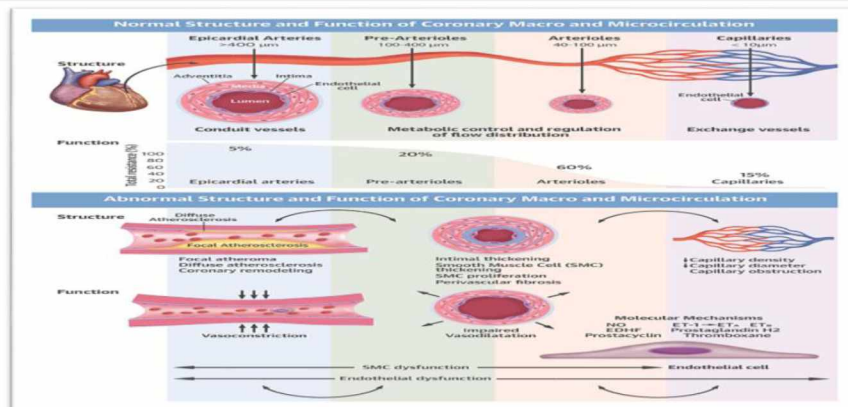
Εικόνα 1: Σχηματισμός Αθηρωματικής Πλάκας (Malakar, 2019)

Ως αποτέλεσμα του σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας στην στεφανιαία αρτηρία, εμφανίζεται απόφραξη της ροής του αίματος που οδηγεί σε αναντιστοιχία μεταξύ της ζήτησης και της προσφοράς οξυγόνου του μυοκαρδίου.⁷ Αυτή η απόφραξη εκδηλώνει τα συμπτώματα της CAD όπως υποδόρια δυσφορία, βαρύτητα, αίσθηση πίεσης, η οποία μπορεί να ακτινοβολεί στη γνάθο, τον ώμο, την πλάτη ή το χέρι. Αυτά τα συμπτώματα διαρκούν συνήθως για αρκετά λεπτά και συνήθως προκαλούνται από ένα βαρύ γεύμα, συναισθηματικό στρες, άσκηση ή κρύο.^{6,7}

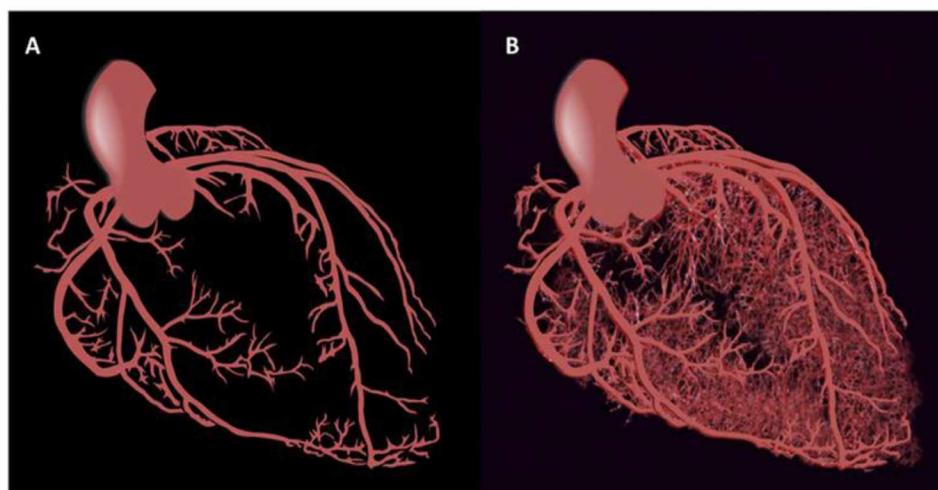
1.2 Ορισμοί και επίπτωση

Σε υγιή αγγεία, η ροή του στεφανιαίου αίματος και η αιμάτωση του μυοκαρδίου ρυθμίζονται με τον στεφανιαίο αρτηριακό τόνο (Central Illustration). Η ροή του στεφανιαίου αίματος παραμένει σταθερή σε ένα ευρύ φάσμα πιέσεων στεφανιαίας αιμάτωσης μέσω δυναμικών αλλαγών στον τόνο των αγγείων αντίστασης.⁸

Η εξαγωγή οξυγόνου του μυοκαρδίου είναι σχεδόν μέγιστη σε κατάσταση ηρεμίας και η παροχή οξυγόνου από το μυοκάρδιο εξαρτάται σχεδόν πλήρως από τη ροή του στεφανιαίου αίματος. Κατά συνέπεια, μια αύξηση της ζήτησης οξυγόνου του μυοκαρδίου πρέπει να συνδυαστεί με μια αναλογική αύξηση της ροής του αίματος του στεφανιαίου για να αποφευχθεί η ισχαιμία του μυοκαρδίου.⁸



Εικόνα 2: Φυσιολογική και Μη φυσιολογική Δομή και Λειτουργία της Στεφανιαίας Μακρο- και Μικροκυκλοφορίας. (Taqueti, 2018)



Εικόνα 3: Σχηματική των Επικαρδιακών Στεφανιαίων Αρτηριών και της Πλήρους Στεφανιαίας Κυκλοφορίας. (A) Μακροκυκλοφορία. (B) Μακρο- και μικροκυκλοφορία. (Taqueti, 2018)

Υπάρχουν άφθονες ενδείξεις ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στα ανθεκτικά στεφανιαία αγγεία είναι σημαντικός παράγοντας για την CHD. Το αγγειακό ενδοθήλιο παίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της λειτουργίας των λείων μυών απελευθερώνοντας αγγειοδραστικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένου του μονοξειδίου του αζώτου. Παρουσία φυσιολογικής ενδοθηλιακής λειτουργίας, η ακετυλοχολίνη και τα φυσιολογικά ερεθίσματα (π.χ. άσκηση) παράγουν αγγειοδιαστολή της στεφανιαίας επικαρδιακής και μικροαγγειακής κυκλοφορίας, με αποτέλεσμα την αυξημένη ροή του στεφανιαίου αίματος και την αιμάτωση του μυοκαρδίου. Ωστόσο, με την ανάπτυξη παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και αθηροσκλήρωση, το αγγειακό ενδοθήλιο καθίσταται δυσλειτουργικό και η αγγειοδιασταλτική απόκριση σε φαρμακολογικές και φυσιολογικές παρεμβάσεις εξασθενεί, με αποτέλεσμα την αμβλεία αύξηση της στεφανιαίας ροής του αίματος ή αγγειοσυστολή με μείωση της ροής του αίματος^{8,9}. Οι εξασθενημένες αγγειοδιασταλτικές αποκρίσεις οι οποίες διαμεσολαβούνται σε μεγάλο βαθμό από τη χαλάρωση των λείων μυών των αγγείων, έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο⁹, δυσλιπιδαιμία¹⁰, υπέρταση¹¹, παχυσαρκία¹², κάπνισμα¹³, νεφρική δυσλειτουργία¹⁴ και καρδιομυοπάθεια¹⁵. Η παθογένεια του στεφανιαίου σπασμού φαίνεται να συνδέεται στενά με την αθηροσκλήρωση και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία^{8,16}. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούνται κυρίως από τη στεφανιαία νόσο (CHD, *Coronary heart disease*), (συμπεριλαμβανομένης της σταθερής και ασταθούς στηθάγχης, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και του στεφανιαίου θανάτου), την καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιακή ανακοπή, κοιλιακών αρρυθμιών και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου, ρευματική καρδιακή νόσο, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, υπαραχνοειδούς και ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής, νόσος περιφερειακής αρτηρίας και συγγενής καρδιοπάθεια. Η ισχαιμική καρδιακή νόσος, η οποία αποτελείται κυρίως από τη στεφανιαία νόσο, είναι η κυρίαρχη εκδήλωση των CVD και προκαλεί το 46% των καρδιαγγειακών θανάτων στους άνδρες και το 38% στις γυναίκες.¹⁷

Κλινικά, το CHD χωρίζεται σε χρόνια στεφανιαία νόσο (σταθερή στηθάγχη) και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (συμπεριλαμβανομένης της ασταθούς στηθάγχης, έμφραγμα του μυοκαρδίου ανύψωσης εκτός του τμήματος ST [NSTEMI], έμφραγμα του μυοκαρδίου ανύψωσης του τμήματος ST [STEMI] και αιφνίδιο στεφανιαίο θάνατο.³ Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) μπορεί να αναπτυχθεί από τη διάβρωση ή τη ρήξη

αποφρακτικών (λόγω σχηματισμού θρόμβων) ή μη αποφρακτικών στεφανιαίων αθηρωματικών πλακών.¹⁸

Είναι γνωστό ότι το CHD θεωρείται μια κοινή πολύπλοκη πολυπαραγοντική ασθένεια που μπορεί να σχετίζεται στενά με περιβαλλοντικούς, γενετικούς και άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία προδιαθέτουν για σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας. Όταν μια αθηρωματική πλάκα σπάσει, τα αιμοπετάλια σχηματίζουν θρόμβο και ενισχύουν την αλληλεπίδραση των φλεγμονωδών διεργασιών που ήδη υπάρχουν μεταξύ των λευκοκυττάρων, του ενδοθηλίου και των λείων μυϊκών κυττάρων του μεσοθηλίου.^{1,6}

1.2.1 Αποφρακτική Στεφανιαία Νόσος

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (AMI) και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (SCD) είναι από τις πιο σοβαρές και καταστροφικές οξείες καρδιακές διαταραχές. Στις περισσότερες περιπτώσεις AMI και στην πλειονότητα των περιπτώσεων SCD, η υποκείμενη παθολογία είναι ο οξύς ενδοαυλικός σχηματισμός στεφανιαίου θρόμβου εντός μιας επικαρδιακής στεφανιαίας αρτηρίας που οδηγεί σε ολική ή σχεδόν ολική οξεία στεφανιαία απόφραξη. Στην περίπτωση οξείας στεφανιαίας θρόμβωσης, υπάρχει οξεία πτώση της ροής του αίματος, που οδηγεί σε νέκρωση του μυοκαρδίου στο τμήμα του μυοκαρδίου που παρέχεται από την εν λόγω στεφανιαία αρτηρία.¹⁹

Οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για αυτά τα σύνδρομα ξεκινούν με τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, η οποία αναπτύσσεται και εξελίσσεται για δεκαετίες πριν από το οξύ συμβάν. Στην περίπτωση της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης, αυτή η αργή εξέλιξη οδηγεί στη σταδιακή πάχυνση του εσωτερικού στρώματος των στεφανιαίων αρτηριών, η οποία μπορεί με την πάροδο του χρόνου να περιορίσει τον αυλό της αρτηρίας σε διάφορους βαθμούς.¹⁹

Μια αθηρωματική πλάκα αποτελείται από φλεγμονώδη κύτταρα, κυτταρικά υπολείμματα, λεία μυϊκά κύτταρα (SMCs) και ποικίλες ποσότητες χοληστερόλης και εστέρα χοληστερόλης, μερικά από τα οποία έχουν τη μορφή κρυστάλλων χοληστερόλης. Αυτός ο πυρήνας λιπιδίων σχηματίζεται σε ορισμένες πλάκες κάτω από ένα ινώδες κάλυμμα που αποτελείται από κολλαγόνο, SMCs και ελαστίνη. Το καπάκι καλύπτεται στον αυλό από ένα μόνο στρώμα ενδοθηλιακών κυττάρων όπως είναι το εσωτερικό στρώμα όλων των αρτηριών μέσα στο σώμα. Μια αφθονία αφρωδών

κυττάρων που προέρχονται από φλεγμονώδη κύτταρα που προέρχονται από κυκλοφορούντα μονοκύτταρα μεταναστεύουν στο αρτηριακό τοίχωμα και μπορεί να αποδυναμώσουν και να λεπτύνουν το ινώδες κάλυμμα. Αυτές οι πλάκες ονομάζονται ινοαθηρώματα με λεπτό πώμα. Αυτές οι διεργασίες μπορούν τελικά να οδηγήσουν σε σχίσσιμο του καλύμματος, εκθέτοντας το θρομβογόνο λιπιδικό πυρήνα κάτω από το καπάκι στο αίμα που ρέει, οδηγώντας στο σχηματισμό ενός ενδοαυλικού στεφανιαίου θρόμβου. Ανάλογα με διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης της πλάκας, του όγκου της πλάκας και του βαθμού στένωσης του αυλού, του μεγέθους της ρήξης του καλύμματος και του θρομβωτικού περιβάλλοντος (μια περίπλοκη αλληλεπίδραση διαφορετικών δυνάμεων που τελικά καθορίζουν πόσο προθρομβωτικό είναι το αίμα), ο θρόμβος που σχηματίζεται μπορεί είτε να λύσει αυθόρμητα, να παραμείνει και στη συνέχεια να ενσωματωθεί στο τοίχωμα της αρτηρίας (περαιτέρω στένωση του αυλού) είτε να αναπτυχθεί και να εξελιχθεί σε πλήρη ή σχεδόν στεφανιαία απόφραξη και σε ένα συμπτωματικό οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.¹⁹

Η διάβρωση της πλάκας είναι μια άλλη αιτία για τον σχηματισμό ενδοαυλικού στεφανιαίου θρόμβου. Σε αυτή την κατάσταση, ο θρόμβος σχηματίζεται σε ένα ελάττωμα στο ενδοθηλιακό στρώμα που καλύπτει μια πλάκα. Αυτές οι πλάκες μπορεί να είναι ή να μην έχουν φλεγμονή και το καπάκι δεν είναι συνήθως λεπτό. Εδώ, το προθρομβωτικό περιβάλλον θεωρείται πολύ σημαντικό στη διαδικασία και οι διαβρώσεις της πλάκας είναι συχνές σε καπνιστές και σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 50 ετών.¹⁹

Ο σχηματισμός θρόμβου σε μια πλάκα μπορεί ή όχι να οδηγήσει σε κλινικό σύνδρομο. Ενώ η διάσπαση της πλάκας με το σχηματισμό θρόμβου θεωρείται ότι είναι ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός για τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα, η συντριπτική πλειονότητα των ρωγμών της πλάκας είναι ασυμπτωματικές και μπορεί μόνο να συμβάλει στην αργή εξέλιξη των αθηροσκληρωτικών βλαβών.²⁰

Περίπου το 70% των περιπτώσεων οξείας στεφανιαίας θρόμβωσης περιλαμβάνει διαταραχή της αθηρωματικής πλάκας και στο υπόλοιπο 30%, υπάρχει μόνο επιφανειακός τραυματισμός του εσωτερικού χιτώνα στη θέση σχηματισμού θρόμβου. Η επιφανειακή διάβρωση του ενδοθηλίου που οδηγεί σε μια κλινικά εμφανή στεφανιαία θρόμβωση παρατηρείται συχνότερα σε γυναίκες και σε διαβητικούς με υπερτριγλυκεριδαίμια. Αγγειογραφικά, βιοχημικά, φαρμακολογικά και χειρουργικά

δεδομένα υποστηρίζουν το ρόλο του σχηματισμού θρόμβου σε ασθενείς που παρουσιάζουν STEMI, NSTEMI και ασταθή στηθάγχη.²⁰

1.2. 2 Κλινικές ενδείξεις CHD.

Οι κύριες εκδηλώσεις της CHD περιλαμβάνουν στηθάγχη, δύσπνοια κατά την άσκηση και πιθανώς καρδιακή ανεπάρκεια. Ο συνδυασμός των συμπτωμάτων είναι κοινός. Η στηθάγχη εμφανίζεται περίπου στο 30% έως 60% των ασθενών με CMD^{21,22,23,8} δεν διακρίνεται από τη στηθάγχη που προκαλείται από την αποφρακτική CAD στο ότι συνήθως προκαλείται από την άσκηση και ανακουφίζεται από την ανάπαυση. Η άτυπη στηθάγχη, συμπεριλαμβανομένων επεισοδίων θωρακικού πόνου σε ηρεμία, είναι επίσης συχνή. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να εκδηλωθούν με σταδιακή μείωση της ανοχής στην άσκηση ή δύσπνοια κατά την άσκηση^{21, 22, 23, 8}. Τα σωματικά συμπτώματα μπορεί επίσης να προκύψουν από μια περιορισμένη ικανότητα αύξησης της καρδιακής παροχής με άσκηση.⁸

Παρά τον παγκόσμιο αυξημένο επιπολασμό του CAD, η επίπτωσή του στον ανεπτυγμένο κόσμο μειώθηκε σημαντικά μετά την εφαρμογή αποτελεσματικών στρατηγικών πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης τα τελευταία χρόνια του 20ού αιώνα^{24, 25}. Συνολικά, αυτές οι στρατηγικές είναι σε θέση να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης CAD κατά σχεδόν 50% σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου^{24, 25, 26}.

1.3 Σκοπός Εργασίας

Η στεφανιαία νόσος παρά τη μείωση που έχει παρατηρηθεί συνεχίζει ακόμα και σήμερα να είναι απειλητική. Ο σκοπός της παρούσης εργασίας, βασισμένη σε πρόσφατη βιβλιογραφία, αποτέλεσε η αναζήτηση της παθολογίας της στεφανιαίας νόσου και των παραγόντων κινδύνου που οδηγούν σε αυτή, καθώς και τη δυνατότητα εκτίμησης κινδύνου αυτής της πολυπαραγοντικής ασθένειας.

Η εργασία επικεντρώθηκε στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου και ειδικότερα στην πρωτογενή πρόληψη ή όποια στόχο έχει την αποτροπή εμφάνισης της νόσου, εστιάζοντας σε ομάδες υψηλού κινδύνου.

Με βάση την πρωτογενή πρόληψη αναζητήθηκε η επίδραση και η αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης στην αποφυγή της στεφανιαίας νόσου τόσο στον πληθυσμό όσο και σε ομάδες υψηλού κινδύνου.

Κεφάλαιο 2^ο

2.1 Επιπολασμός CAD

Η επιδημία της στεφανιαίας νόσου ξεκίνησε στις Ηνωμένες Πολιτείες τη δεκαετία του 1930 και εξαπλώθηκε στις χώρες της δυτικής Ευρώπης μετά τον δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο. Ο επιπολασμός του CAD έχει παρατηρηθεί ότι ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τη γεωγραφική τοποθεσία, την εθνικότητα και το φύλο ^{6, 27}. Η καρδιαγγειακή νόσος προκαλεί σχεδόν το ένα τρίτο όλων των θανάτων παγκοσμίως και 15,5 εκατομμύρια άτομα, ηλικίας ≥ 20 ετών, έχουν καρδιαγγειακή νόσο στις Ηνωμένες Πολιτείες. Στην Κίνα, ο επιπολασμός CHD ξεπέρασε τα 80 εκατομμύρια το 2010, προκαλώντας θάνατο σε πάνω από ένα εκατομμύριο ανθρώπους κάθε χρόνο. Παρόλο που το βάρος του CHD ήταν υψηλότερο στις δυτικές χώρες κατά το μεγαλύτερο μέρος του 20ού αιώνα, το μεγαλύτερο βάρος του CHD εμφανίζεται τώρα σε συγκεκριμένες ασιατικές και μεσανατολικές περιοχές.²

Τα δεδομένα για τις αιτίες της στεφανιαίας νόσου άρχισαν να συσσωρεύονται τη δεκαετία του 1940 και του 1950. Επιδημιολογικές μελέτες για τέτοιες καρδιαγγειακές παθήσεις παρείχαν πληροφορίες που θα μπορούσαν να καθοδηγήσουν τις στρατηγικές πρόληψης και εξάλειψης αυτών των ασθενειών τόσο σε ατομικό όσο και σε πληθυσμιακό επίπεδο ¹⁷. Ακόμη και πριν από την ύπαρξη του πεδίου της καρδιαγγειακής επιδημιολογίας, στη Μινεσότα (Ηνωμένες Πολιτείες) οι πρώτες προοπτικές μελέτες επιπολασμού CAD στον πληθυσμό διεξήχθησαν το 1946 ²⁷. Στη μελέτη των επτά χωρών, οι σχέσεις μεταξύ τρόπου ζωής, διατροφής, CAD και εγκεφαλικού επεισοδίου αποσαφηνίστηκαν ²⁸. Αυτή η μελέτη έδειξε επίσης ότι τα ποσοστά καρδιακής προσβολής και εγκεφαλικού επεισοδίου σχετίζονται άμεσα με τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και αυτό παρέμεινε σταθερό σε διαφορετικές χώρες και πολιτισμούς. Το πρόγραμμα παρακολούθησης των τάσεων και καθοριστικών παραγόντων στις καρδιαγγειακές παθήσεις (MONICA) ήταν μία από τις μεγαλύτερες και σημαντικότερες μελέτες που συμμετείχαν στον προσδιορισμό της διεθνούς συχνότητας καρδιαγγειακής νόσου και καρδιαγγειακών παθήσεων σε διάφορους πληθυσμούς σε διάστημα 10 ετών.⁶

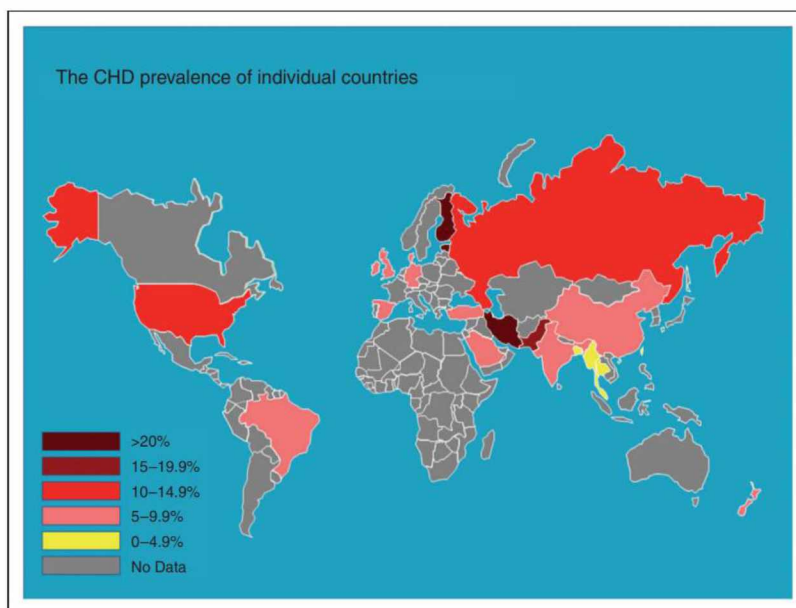
Μια άλλη σημαντική συμβολή στον τομέα της επιδημιολογίας του CAD ήταν η μελέτη INTERHEART που βοήθησε στην κατανόηση του επιπολασμού της CAD σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Αυτή η μελέτη είχε σκοπό να διερευνήσει το ευρύ φάσμα

παραγόντων κινδύνου που επικρατεί σε διαφορετικές εθνοτικές ομάδες σε διαφορετικές γεωγραφικές τοποθεσίες, οι οποίες περιελάμβαναν 52 χώρες σε όλη την Αφρική, την Ασία, την Αυστραλία, την Ευρώπη, τη Μέση Ανατολή και τη Βόρεια και Νότια Αμερική.^{30,6}

Για την κατανόηση της επιδημιολογίας του CAD, ένα «φυσικό πείραμα» που ονομάστηκε Nirron – Honolulu – San Francisco (Ni - Hon - San) διεξήχθη τη δεκαετία του 1960, το οποίο περιελάμβανε αξιολόγηση εγκάρσιας διατομής του CAD μεταξύ διαφόρων μεταναστών Ιαπώνων ανδρών ηλικίας 45–69 ετών, που ζουν στη Χαβάη και την Καλιφόρνια και γηγενείς Ιάπωνες στην ίδια ηλικιακή ομάδα, που ζουν στην Ιαπωνία³¹. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης απέδειξαν ότι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής θα μπορούσαν ενδεχομένως να εξηγήσουν τις αλλαγές στους κινδύνους καρδιαγγειακών παθήσεων³¹. Υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης και υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από CAD ήταν εμφανή σε Ιάπωνες μετανάστες που διαμένουν στην Αμερική από τους γηγενείς Ιάπωνες που διαμένουν στην Ιαπωνία.^{31,32}

Το 2010, ο επιπολασμός του CAD στις Ηνωμένες Πολιτείες ήταν ο μεγαλύτερος μεταξύ των ατόμων στην ηλικιακή ομάδα άνω των 65 ετών (19,8%), ακολούθησαν άτομα ηλικίας 45-64 ετών (7,1 %), και στη συνέχεια στην ηλικιακή ομάδα 18-44 ετών (1,2%) (Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων [CDC], 2011). Το 2012, το CAD προκάλεσε το 46% των θανάτων που αποδίδονται σε καρδιαγγειακές παθήσεις στο Ηνωμένο Βασίλειο.^{33,6}

Το 2016, η American Heart Association κυκλοφόρησε μια ενημερωμένη έκθεση στατιστικών καρδιακών παθήσεων και εγκεφαλικών επεισοδίων, η οποία ανέφερε ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες, 15,5 εκατομμύρια άτομα άνω των 20 ετών πάσχουν από CHD³⁴. Αυτός ο επιπολασμός βρέθηκε να αυξάνεται με την ηλικία τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες³⁴. Στην Ινδία, το CAD έχει, αργά, αποκτήσει σημασία ως κύρια ασθένεια³⁶. Κατά την περίοδο από το 1984 έως το 1987, μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Δελχί ανέφερε επιπολασμό CAD 9,7% σε αστικούς και 2,7% επιπολασμό σε αγροτικούς πληθυσμούς, άνδρες και γυναίκες, στην ηλικιακή ομάδα 24-64 ετών⁶.



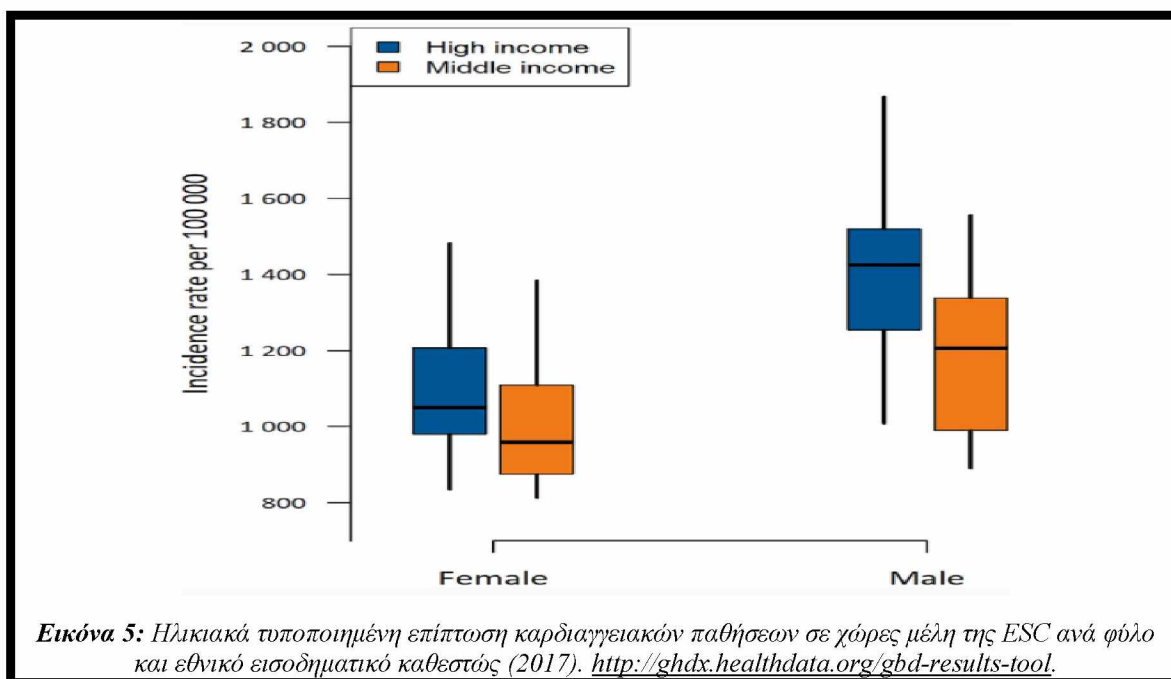
Εικόνα 4: Ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου (CHD) σε παγκόσμιο χάρτη. (Zhu, 2016).

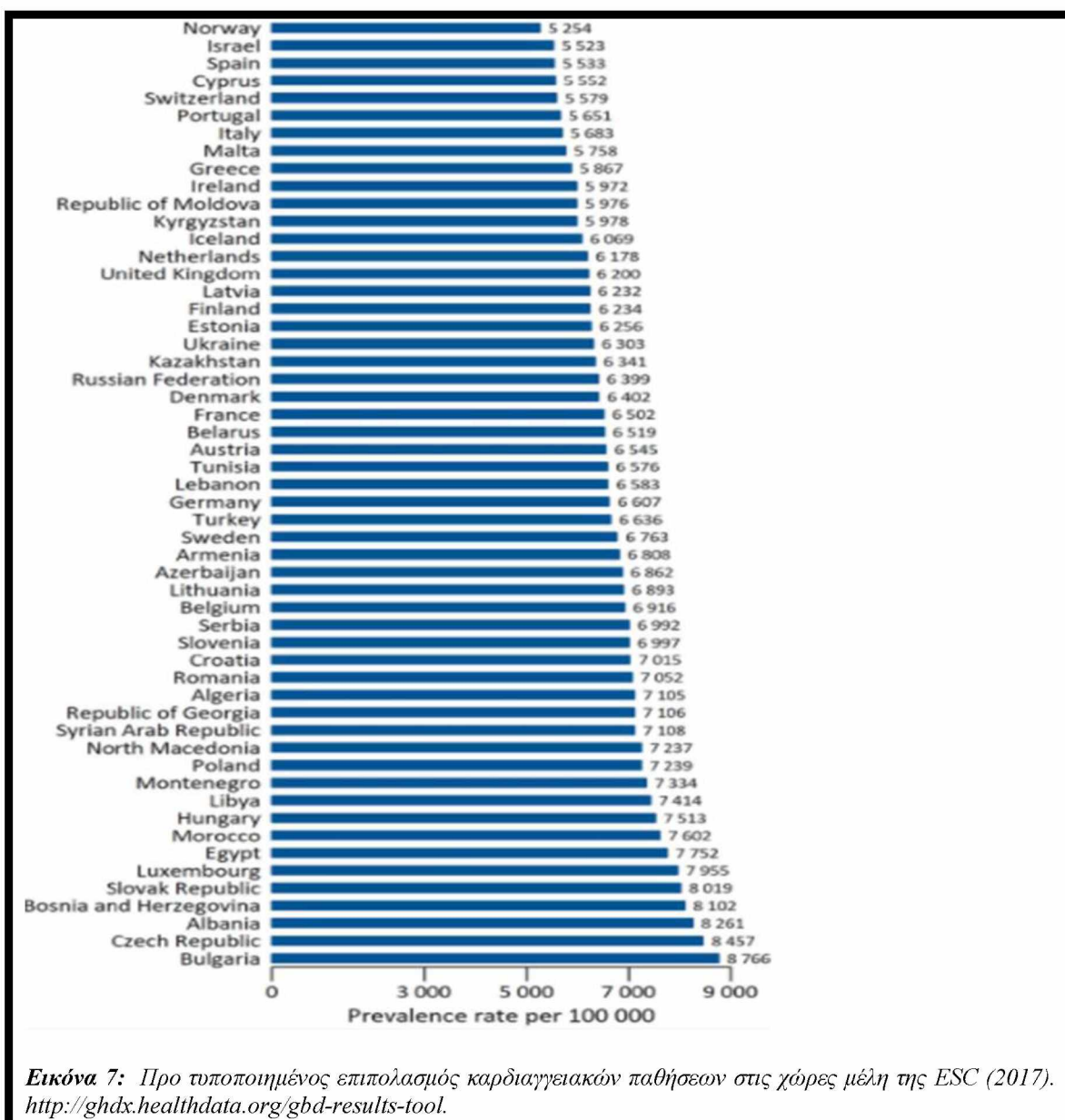
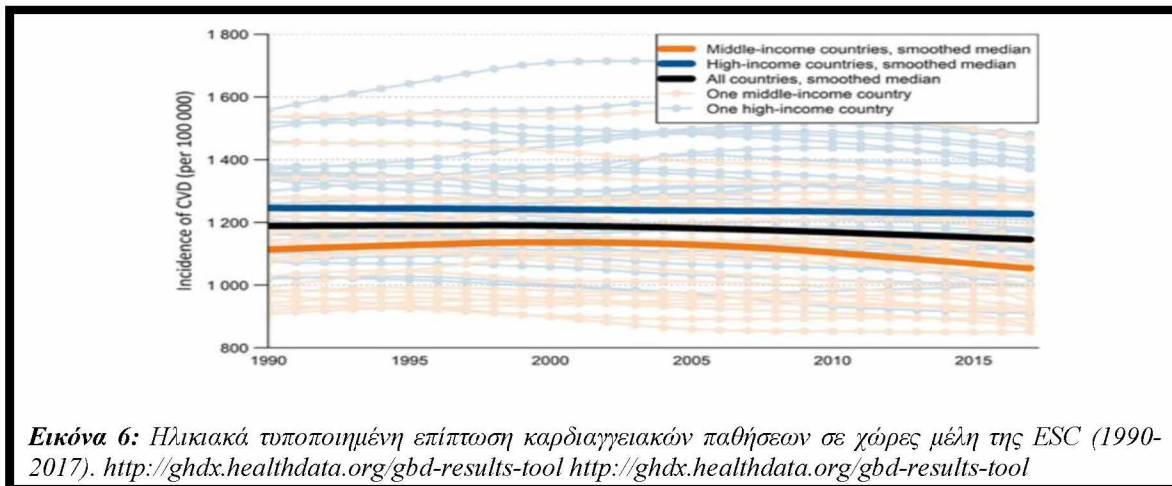
Τα τελευταία 27 χρόνια η συχνότητα εμφάνισης των κύριων συστατικών του CVD, η ισχαιμική καρδιοπάθεια (IHD) και το εγκεφαλικό επεισόδιο, έχουν παρουσιάσει πτωτική τάση, αλλά οι αλλαγές στον επιπολασμό ήταν μικρές. Η συχνότητα και ο επιπολασμός της ισχαιμικής καρδιοπάθειας και του εγκεφαλικού επεισοδίου που ήταν τυποποιημένα βάσει ηλικίας ήταν χαμηλότερες στις γυναίκες από τους άνδρες και σε υψηλού εισοδήματος σε σύγκριση με τις χώρες μέλη της ESC μεσαίου εισοδήματος. Η ισχαιμική καρδιακή νόσος και το εγκεφαλικό επεισόδιο αντιπροσώπευαν το 82% των ετών ζωής προσαρμοσμένης στην αναπηρία (DALYs) λόγω καρδιαγγειακής νόσου στις χώρες μέλη της ESC. Τα έτη ζωής προσαρμοσμένα στην αναπηρία λόγω CVD ήταν σχεδόν διπλάσια στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες και τριπλάσια σε μεσαίου εισοδήματος σε σύγκριση με τις χώρες-μέλη της ESC με υψηλό εισόδημα. Οι στατιστικές νοσηρότητας που καταγράφονται επιβεβαιώνουν τις συνεχιζόμενες ανισότητες στο βάρος των ασθενειών ανά φύλο και εθνικό εισόδημα. Οι στατιστικές τονίζουν την ανάγκη για συντονισμένη εφαρμογή των πολιτικών πρόληψης της CVD, ιδιαίτερα σε χώρες μεσαίου εισοδήματος όπου η ανάγκη είναι μεγαλύτερη.³⁶

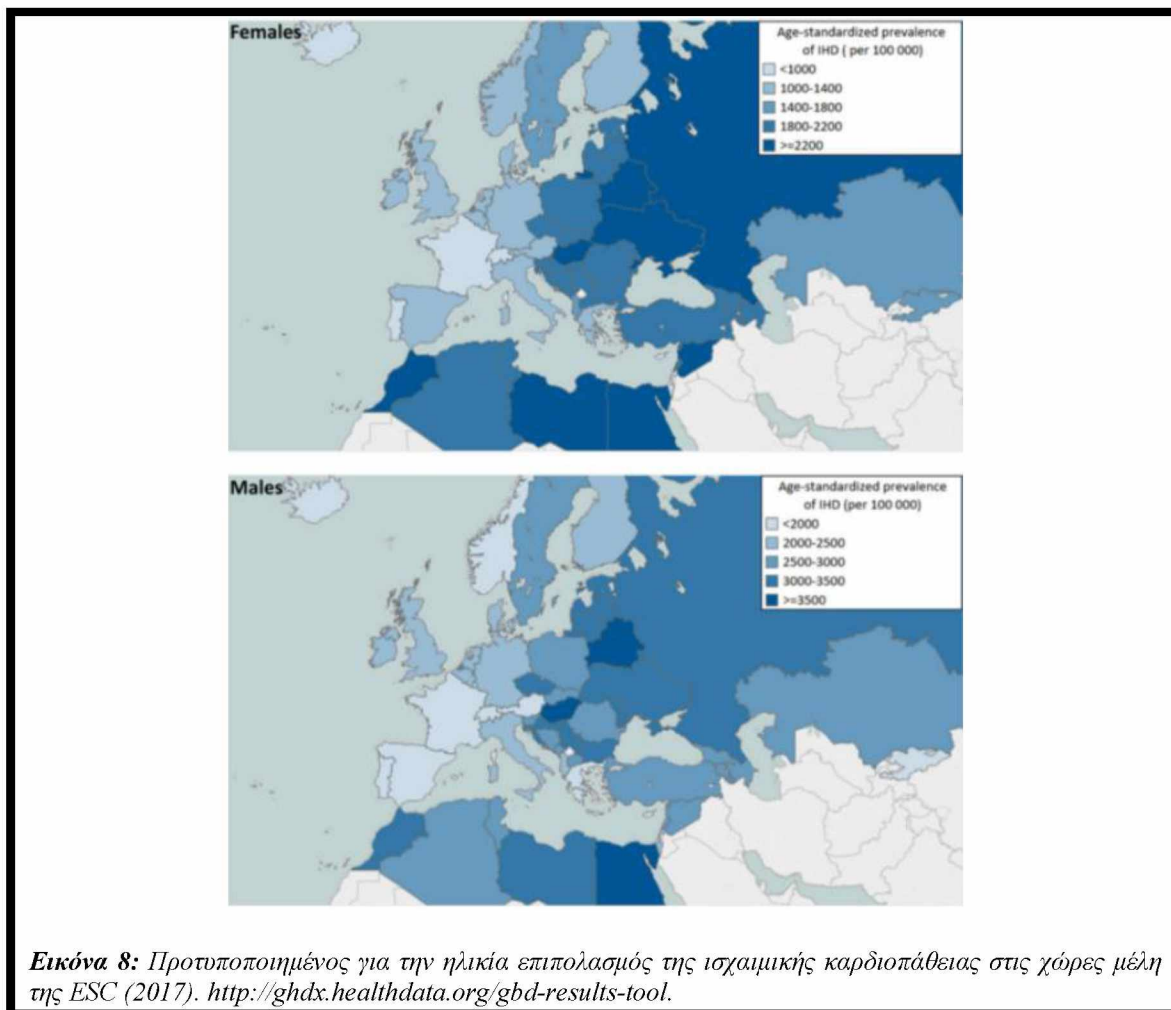
Οι ανισότητες στη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα που καταγράφονται στο ESC Atlas αντανακλούν σε μεγάλο βαθμό εκείνες για τη νοσηρότητα με το βάρος της CVD να πέφτει περισσότερο στις χώρες μεσαίου

εισοδήματος που είναι λιγότερο ικανές να καλύψουν το κόστος της προσωρινής υγειονομικής περίθαλψης σε σύγκριση με τις χώρες υψηλού εισοδήματος.³⁶

Παρά τη συνεχή μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα σε πολλές χώρες σε ολόκληρη την Ευρώπη, παραμένει η πιο κοινή αιτία θανάτου στην περιοχή. Η ισχαιμική καρδιοπάθεια ευθύνεται για το 38% των θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο στις γυναίκες και το 44% στους άνδρες. Υπάρχουν μεγάλες ανισότητες μεταξύ των χωρών υψηλού και μεσαίου εισοδήματος στο ποσοστό των πρόωγων θανάτων που προκαλούνται από καρδιαγγειακή νόσο. Για τις γυναίκες, στις χώρες μεσαίου εισοδήματος, ο μέσος όρος του 35% όλων των πρόωγων θανάτων προκαλείται από CVD σε σύγκριση με το 16% στις χώρες υψηλού εισοδήματος. Για τους άνδρες, τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 36% στις χώρες μεσαίου εισοδήματος σε σύγκριση με 24% στις χώρες υψηλού εισοδήματος. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αντιπροσωπεύουν το 37% για τις γυναίκες και το 34% για τους άνδρες. Σε αντίθεση με τα ακατέργαστα ποσοστά ανά εκατομμύριο άτομα, τα ASMR, που προσαρμόζονται τόσο για το μέγεθος του πληθυσμού όσο και για την κατανομή τους, είναι χαμηλότερα για τις γυναίκες παρά για τους άνδρες τόσο στις χώρες υψηλού εισοδήματος όσο και στις χώρες μεσαίου εισοδήματος.







Ο στόχος του ΠΟΥ είναι η μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα κατά 25% έως το 2025 σε σχέση με το 2010. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η θνησιμότητα ανά εκατομμύριο άτομα στις χώρες υψηλού εισοδήματος έχει μειωθεί κατά 9% στις γυναίκες και 11% στους άνδρες. Καθώς είναι καθησυχαστικό, μια ανησυχητική αύξηση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο έχει καταγραφεί σε πολλές χώρες τόσο σε γυναίκες (Ισραήλ, Ιταλία, Μάλτα, Πολωνία, Πορτογαλία και Ισπανία) όσο και σε άνδρες (Ελλάδα, Ιταλία, Μάλτα, Πολωνία, Πορτογαλία και Ισπανία). Στις χώρες μεσαίου εισοδήματος, οι γυναίκες έχουν δείξει μείωση θνησιμότητας κατά 8% κατά την ίδια περίοδο, αλλά στους άνδρες, η μείωση ήταν μόλις 2%, καθιστώντας απίθανο να επιτευχθεί ο στόχος του 25% της ΠΟΥ.³⁶

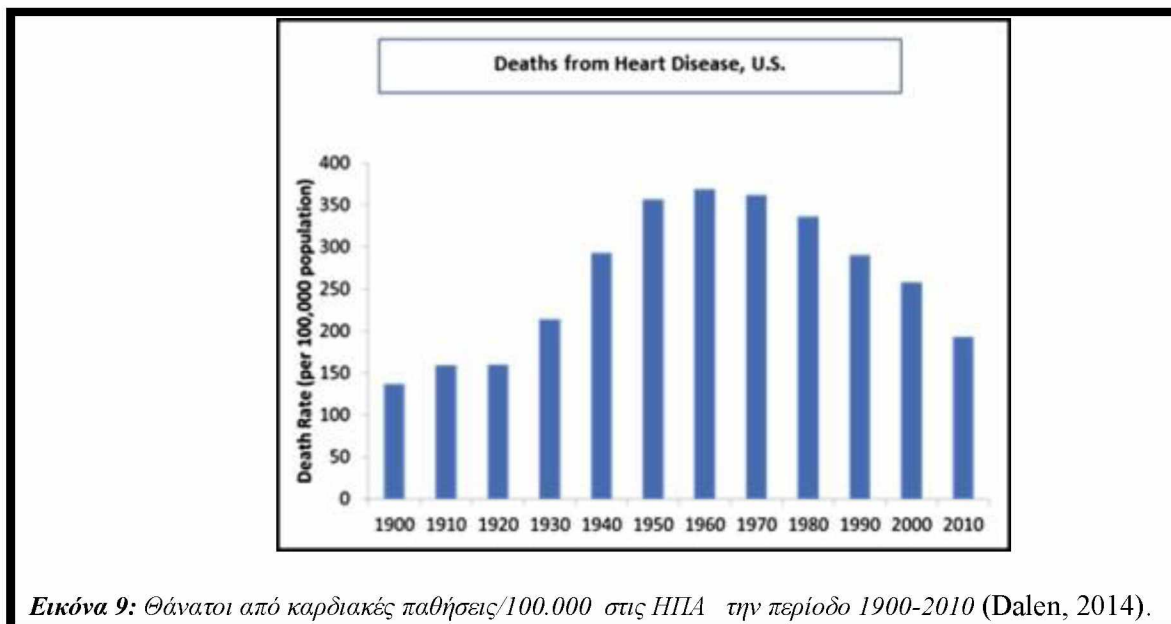
Η στεφανιαία νόσος (CHD) στο Ηνωμένο Βασίλειο, αντιπροσωπεύει το 8% όλων των θανάτων γυναικών. Αν και η καρδιαγγειακή νόσος είναι σπάνια αιτία θανάτου πριν από την έκτη δεκαετία, είναι η πιο κοινή αιτία μετά την ηλικία των 60

ετών. Με την επέκταση και τη γήρανση του γυναικείου πληθυσμού, το CHD είναι ένα σημαντικό ζήτημα υγείας.³⁷

Το 2012, μια μελέτη από τις ΗΠΑ έδειξε ότι ο επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου ήταν 38,8% υψηλότερος στην κατώτερη κοινωνικοοικονομική ομάδα.³⁸ Τα στοιχεία δείχνουν ότι οι χαμηλές ιατρικές εγκαταστάσεις και η περιορισμένη κοινωνική υποστήριξη μπορεί να έχουν αρνητικές επιπτώσεις. Επιπλέον, πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι οι χαμηλότερες κοινωνικοοικονομικές τάξεις τείνουν να υποφέρουν από υψηλότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.³⁹

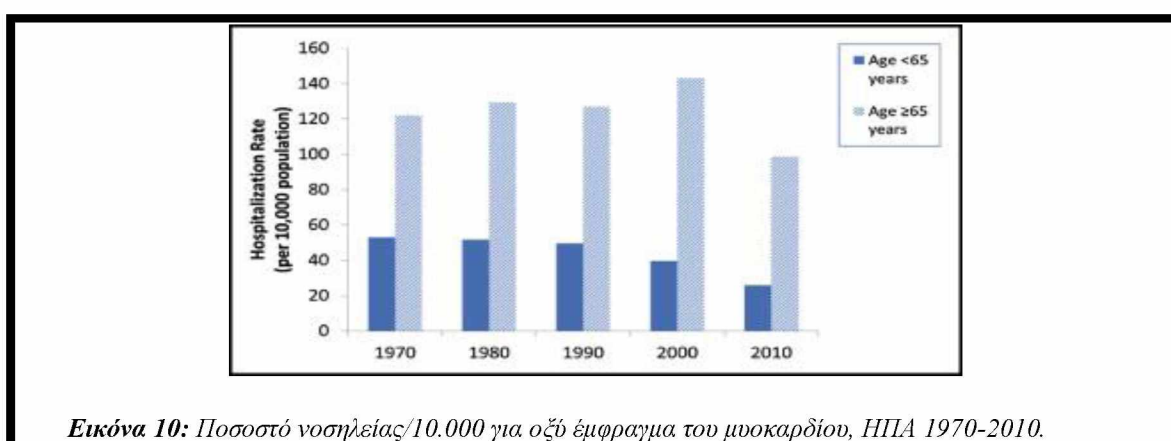
Μια μετα-ανάλυση αξιολόγησε 11 μελέτες από επτά χώρες της Ευρώπης και έδειξε ότι ένα πρότυπο ανθυγιεινής διατροφής θα μπορούσε να υπάρχει στις χαμηλότερες κοινωνικοοικονομικές τάξεις.⁴⁰ Η μελέτη των Pekkanen και συν., ανέφερε ότι το 21,3% της ομάδας με το χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης ήταν καπνιστές, αλλά ότι το ποσοστό αυτό μειώθηκε στο 12,1% στην ομάδα με την υψηλότερη εκπαίδευση. Αντίθετα, λόγω της ταχείας προόδου της εκβιομηχάνισης και της αστικοποίησης, οι αναπτυσσόμενες χώρες έχουν δει μια τεράστια αλλαγή στην κοινωνικοοικονομική τους ανάπτυξη. Παρ'όλα αυτά, η κοινωνικοοικονομική ανάπτυξη φέρνει τεράστιες παρενέργειες, όπως ένας ανθυγιεινός τρόπος ζωής ή διαιτητικά έθιμα, τα οποία όλα θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Μια ινδική μελέτη σημείωσε ότι ο επιπολασμός της υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη και του οικογενειακού ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου μεταξύ των υψηλότερων κοινωνικών τάξεων ήταν 46,3%, 4,8% και 4,2%, αντίστοιχα, πολύ υψηλότερα από εκείνα των κατώτερων τάξεων, που είχαν τιμές 9,4%, 0,5% και 0,3% αντίστοιχα, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του επιπολασμού της καρδιαγγειακής νόσου.⁴¹ Επομένως, το προφανές παράδοξο μεταξύ ανεπτυγμένων και αναπτυσσόμενων χωρών είναι λογικό και εξηγήσιμο από την άποψη της κοινωνικοοικονομικής ανάπτυξης. Η αύξηση της ευαισθητοποίησης για τη σωματική δραστηριότητα και τα υγιεινά πρότυπα διατροφής και η καλύτερη κατανομή των πόρων υγείας θα μπορούσε να μειώσει το βάρος της CHD.³⁹

Οι καρδιακές παθήσεις ήταν ασυνήθιστες στα πρώτα χρόνια του 20ού αιώνα. Τρεις δεκαετίες αργότερα, οι θάνατοι από καρδιακές παθήσεις είχαν αυξηθεί για να γίνει η πιο κοινή αιτία θανάτου στις ΗΠΑ. Οι θάνατοι από καρδιακές παθήσεις συνέχισαν να αυξάνονται μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1960 (εικόνα 9).⁴²



Εικόνα 9: Θάνατοι από καρδιακές παθήσεις/100.000 στις ΗΠΑ την περίοδο 1900-2010 (Dalen, 2014).

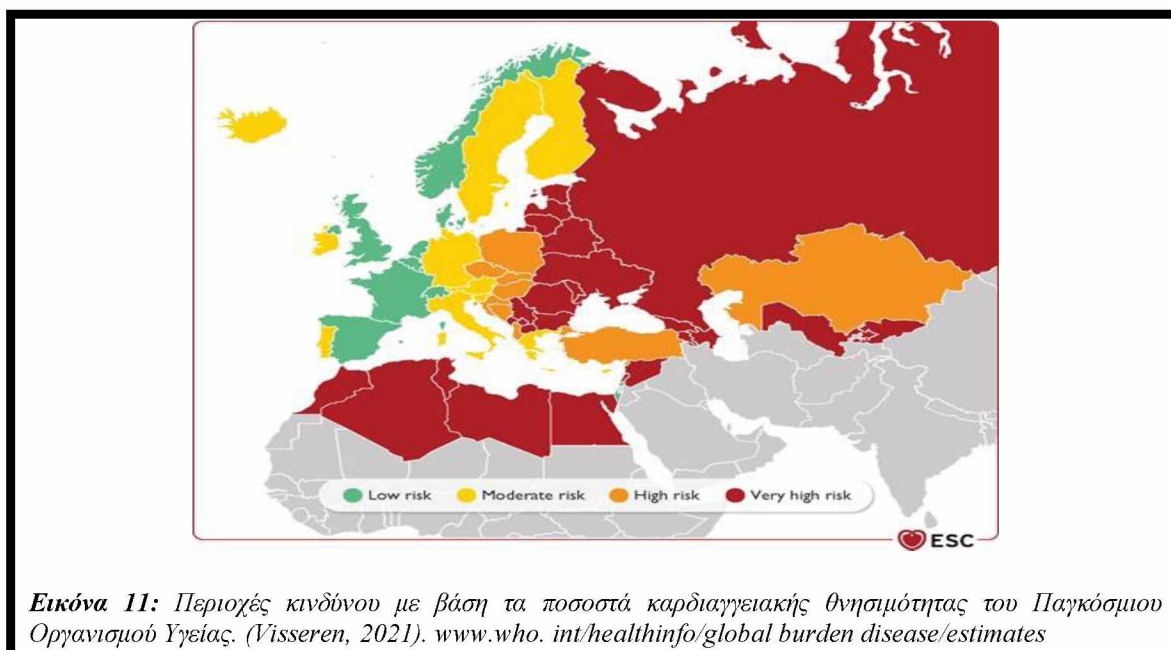
Τα νέα ευρήματα καταδεικνύουν ότι ο επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου έχει σταματήσει. Οι τάσεις στη διακοπή του καπνίσματος, την υπέρταση και τον έλεγχο της δυσλιπιδαιμίας μπορούν να εξηγήσουν τις τάσεις στη μείωση του CHD. Αντίθετα, αύξηση σε η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να ισοπεδώσουν αυτή τη μείωση και να είναι η αιτία του οροπέδιου του επιπολασμού. Η αυξημένη πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη μπορεί να έχει οδηγήσει σε αυξημένο αριθμό διαγνωστικών μελετών και διαδικασιών και μπορεί να είναι η αιτία για το οροπέδιο που παρατηρήθηκε μετά το 2009, ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. ⁴³



Εικόνα 10: Ποσοστό νοσηλείας/10.000 για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΗΠΑ 1970-2010.

Οι χώρες σύμφωνα με την πρόσφατη μελέτη της ομάδας του Visseren (Visseren, 2021) βαθμονομούνται σε τέσσερις ομάδες χωρών για χαμηλό, μέτριο, υψηλό και πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η ομαδοποίηση πραγματοποιήθηκε με βάση τα

εθνικά ποσοστά θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα που δημοσιεύονται από τον ΠΟΥ. ⁴⁴



Τα ποσοστά θνησιμότητας για καρδιαγγειακή νόσο (CVD) και CHD σε άνδρες και γυναίκες και σε μαύρους και λευκούς έχουν μειωθεί στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες κατά 24 έως 50 % από το 1975, αν και η μείωση έχει επιβραδυνθεί από το 1990. ^{45, 46} Η ενημέρωση των στατιστικών για τις καρδιακές παθήσεις και το εγκεφαλικό επεισόδιο του 2010 της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας ανέφερε ότι από το 1996 έως το 2006, τα ποσοστά θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο μειώθηκαν περίπου 29%. ⁴⁵ Οι αιτίες της μείωσης της θνησιμότητας από CHD αξιολογήθηκαν σε ενήλικες ηλικίας μεταξύ 25 και 84 ετών στις Ηνωμένες Πολιτείες από το 1980 έως το 2000. ⁴⁷ Και έγιναν οι ακόλουθες παρατηρήσεις:

- Περίπου το μισό αυτής της επίδρασης οφειλόταν σε βελτιώσεις στη θεραπεία.
- Το άλλο μισό αυτής της επίδρασης οφειλόταν σε αλλαγές στους παράγοντες κινδύνου, μείωση της ολικής χοληστερόλης (24%), της αρτηριακής πίεσης (20%), του καπνίσματος (12%) και της σωματικής αδράνειας (5%).
- Αυτά αντισταθμίστηκαν κάπως από τις αυξήσεις του δείκτη μάζας σώματος και τον επιπολασμό του διαβήτη, που μαζί αντιπροσώπευαν μια αύξηση 18 % στον αριθμό των θανάτων. ⁴⁸

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η θνησιμότητα μειώθηκε κατά 63% στους άνδρες και κατά 60% στις γυναίκες (166 έως 67 ανά 100.000). Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η θνησιμότητα μειώθηκε κατά 32 % στους άνδρες και κατά 30% στις γυναίκες. Τα αποτελέσματα ήταν μεταβλητά στην ανατολική Ευρώπη. Η υψηλότερη θνησιμότητα από CHD σημειώθηκε στη Ρωσική Ομοσπονδία σε άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα, από το 1995 έως το 1998. Αυτές οι τιμές ήταν παρόμοιες με αυτές του 1985 έως το 1989.

Στην Ελλάδα το 2001 η θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια στην ηλικία των 65 ετών και άνω ήταν 663,4 ανά 100.000 για τους άνδρες και 393,7 ανά 100.000 για τις γυναίκες και επήλθε μείωση από το 1995- 2000 κατά 11,6% στους άνδρες και κατά 9,2% στις γυναίκες (WHO, 2004). Σε μελέτη των Παπαθανασίου και συνεργατών βρέθηκε ότι η επίπτωση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας προσαρμοσθείσα για τις ηλικίες 30-80 ετών ήταν 45,2 περιστατικά ανά 10.000 κατοίκους/ έτος (70,2/10.000 για τους άνδρες και 20,9/10.000 για τις γυναίκες).¹⁹⁷ Σε μελέτη ηλικιωμένων ηλικίας άνω των 65 ετών, στα Κέντρα Ανοικτής Προστασίας Ηλικιωμένων (Κ.Α.Π.Η.), ιστορικό στεφανιαίας νόσου ανέφερε το 27,6% των ανδρών και το 10,2% των γυναικών^{198, 199}.

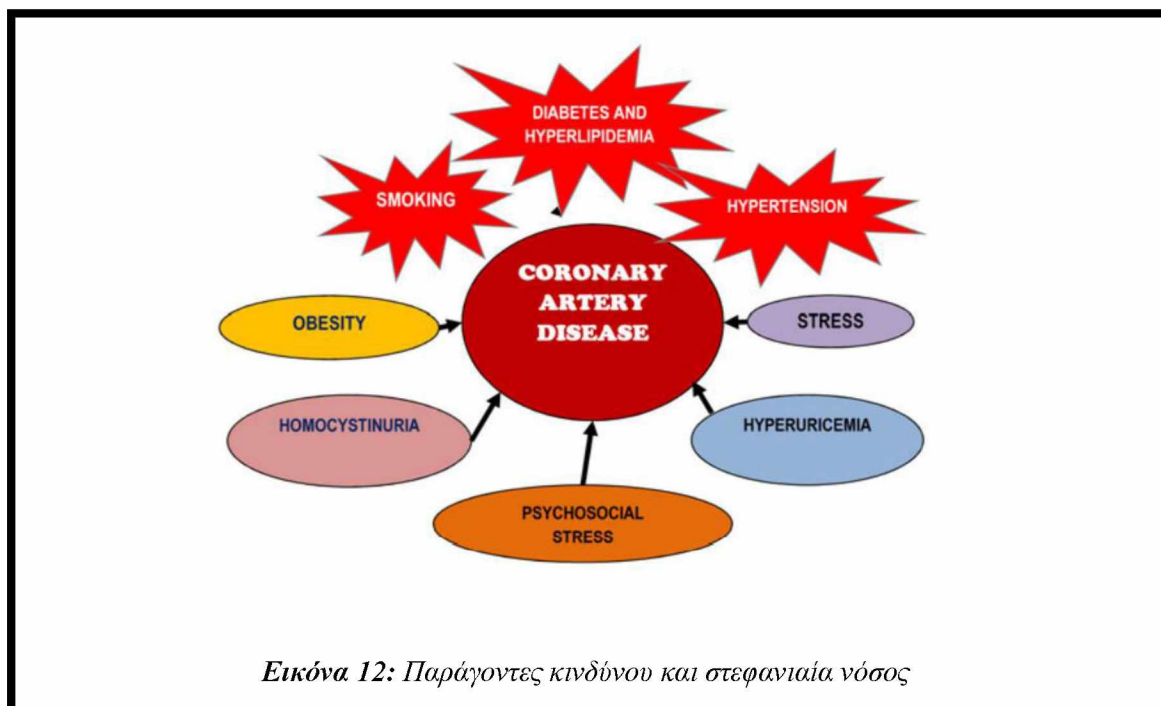
Τα τελευταία επιδημιολογικά δεδομένα για την επίπτωση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου προέρχονται από την περικεντρική προοπτική μελέτη GREECS (Greek Study of Acute Coronary Syndromes), με την επίπτωση να ανέρχεται στο 0.22% δηλαδή 220 συμβάντα ανά 100.000 πολίτες.^{200, 201}

Στην Ελλάδα οι εκτιμώμενοι θάνατοι αποδιδόμενοι στην στεφανιαία νόσο ανήλθαν στο 22% για την χρονική περίοδο 2012 σημειώνοντας αύξηση σε σχέση με το αντίστοιχο ποσοστό προ 12ετίας. Η Ελλάδα κατέχει υψηλή θέση στην ιεραρχία ανάμεσα στις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες ως αναφορά την υποβάθμιση της ποιότητας ζωής των Ελλήνων πολιτών με κύρια αιτία την στεφανιαία νόσο αλλά και λοιπά καρδιαγγειακά νοσήματα.^{200, 201}

Κεφάλαιο 3ο

3. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με CAD

Οι περισσότεροι παράγοντες κινδύνου που προκαλούν καρδιαγγειακές παθήσεις έχουν γενετικά, φυσιολογικά, συμπεριφορικά και περιβαλλοντικά στοιχεία. Οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την ηλικία, τη γενετική και το φύλο. Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, την υπέρταση και τον διαβήτη, με την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο να περιλαμβάνονται συνήθως.⁶ Αναδυόμενοι, «νέοι» ή μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για την εκτίμηση του κινδύνου περιλαμβάνουν την αντιδραστική πρωτεΐνη C (CRP), τη φωσφολιπάση A2 που σχετίζεται με τις λιποπρωτεΐνες (Lp-PLA2), τον αριθμό σωματιδίων LDL (LDL-P), το ινωδογόνο, τη λιποπρωτεΐνη (a) (Lp(a)), μικρή, πυκνή LDL, τριγλυκερίδια (TG) και σωματίδια εμπλουτισμένα με τριγλυκερίδια, αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI-1), ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και άλλα.⁴⁹



Παράγοντες κινδύνου και συμπεριφορές υγείας που οδηγούν σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, εντοπίστηκαν στη μελέτη INTERHEART.³⁰ Εθνικές στατιστικές σχετικές με οκτώ από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου και συμπεριφορές υγείας διατίθενται στο European Society of Cardiology (ESC) Atlas.³⁶

3.1 Παχυσαρκία και φυσική αδράνεια ως παράγοντας κινδύνου για CAD

Η παχυσαρκία ορίζεται ως η υπερβολική συσσώρευση λίπους στους λιπώδεις ιστούς, έχει αναφερθεί ως κοινή αιτία καρδιαγγειακών θανάτων στις ανεπτυγμένες χώρες. Το υπερβολικό σωματικό λίπος στην κοιλιακή και σπλαχνική χώρα μπορεί να οδηγήσει σε αθηρωματική νόσο. Η δυσρύθμιση των ενδοκρινών παραγόντων που προέρχονται από τα λιποκύτταρα και που εμφανίζονται στην παχυσαρκία θεωρείται ότι συμμετέχει στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. ^{6, 50}

Σε όλες τις χώρες μέλη της ESC, τα τυποποιημένα στοιχεία ηλικίας έδειξαν ότι ένας στους πέντε ενήλικες ήταν παχύσαρκος το 2016, όπως ορίστηκε από δείκτη μάζας σώματος >30 kg/m² με παρόμοια επικράτηση σε χώρες υψηλού εισοδήματος και μεσαίου εισοδήματος. Ο επιπολασμός στις χώρες μέλη της ESC αυξήθηκε απότομα μεταξύ 1980 και 2016 από 9,6% σε 22,6%. ³⁶

Η φυσική δραστηριότητα περιλαμβάνει κάθε ενδιαφέρον αναψυχής που σχετίζεται με αύξηση της ενεργειακής δαπάνης. (Linke, 2008; Winzer, 2018). Σε όλες τις χώρες μέλη της ESC, φυσική δραστηριότητα βαθμολογήθηκε ως ανεπαρκής σε έναν στους τρεις ενήλικες. ³⁶

Πριν από περίπου 40 χρόνια, οι Morris et al., ανέφεραν ότι οι μεσήλικες άνδρες που ασκούν έντονη σωματική δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο τους τουλάχιστον 2 ημέρες/εβδομάδα έχουν κατά ένα τρίτο μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν CAD από τους αδρανείς συνομηλίκους τους. ⁵¹

Στη Μελέτη Υγείας Αποφοίτων του Χάρβαρντ, οι Sesso et al., βρήκαν μια αντίστροφη γραμμική σχέση μεταξύ δραστηριότητας και περιστατικού CAD, με τον χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο σε άτομα που ξόδεψαν τουλάχιστον 1.000 έως 2.000 kcal/εβδομάδα κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων ελεύθερου χρόνου. ⁵² Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με μια μελέτη από τους Haapanen et al., ⁵³ που διερεύνησαν τον κίνδυνο CAD σε εθελοντές με 3 διαφορετικά επίπεδα δραστηριότητας ελεύθερου χρόνου. Η ομάδα με τη χαμηλότερη ενεργειακή δαπάνη είχε καρδιαγγειακό κίνδυνο που ήταν διπλάσιος από την ομάδα με το υψηλότερο επίπεδο δραστηριότητας. Βρήκαν μια σαφή σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ της σωματικής δραστηριότητας και του

κινδύνου CAD, με μείωση του κινδύνου κατά 20% σε άνδρες και γυναίκες που δαπανούν 1100 kcal/εβδομάδα. Ωστόσο, ακόμη και άτομα που ασχολούνται με <550 kcal/εβδομάδα σε σωματική δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο εξακολουθούν να έχουν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο CAD.^{54,55}

Πρόσφατα, ενδιαφέροντα ευρήματα προήλθαν από το Aerobics Center Longitudinal Study, αξιολογώντας τον αντίκτυπο του ελεύθερου χρόνου στη θνησιμότητα σε μια μεγάλη ομάδα 55.000 συμμετεχόντων ηλικίας 18 έως 100 ετών. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το τρέξιμο ακόμη και για 5 έως 10 λεπτά/ημέρα ή 50 λεπτά/εβδομάδα με χαμηλή ταχύτητα <6 μίλια/ώρα (<10 χλμ/ώρα) μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου.^{55,56}

3.2 Διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (ΣΔ2), που ορίζεται ως αιμοσφαιρίνη A1c (HbA1c) >6,5%, είναι μια μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη που οδηγεί σε υπεργλυκαιμία. Η ανάπτυξη και η εξέλιξη του ΣΔ2 επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από το διατροφικό πρότυπο, τη σωματική δραστηριότητα και το σωματικό βάρος. Περίπου το 12% των ενηλίκων των ΗΠΑ έχουν διαβήτη, το 90% έως 95% των οποίων έχουν ΣΔ2, με σημαντική ετερογένεια ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, τη φυλή/εθνικότητα και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση.⁵⁷ Ανησυχητικά, πάνω από το ένα τρίτο των Η.Π.Α. ενήλικες (~80 εκατομμύρια ενήλικες) έχουν προδιαβήτη και κινδυνεύουν να αναπτύξουν ΣΔ2.^{57,58}

Σε όλες τις χώρες μέλη της ESC, περισσότερες από ένα στους 20 ενήλικες είχαν διαβήτη με επιπολασμό υψηλότερο σε μεσαίο εισόδημα σε σύγκριση με τις χώρες υψηλού εισοδήματος. Ο επιπολασμός έχει τριπλασιαστεί τα τελευταία 25 χρόνια.³⁶

Ο διαβήτης, ιδιαίτερα ο σακχαρώδης διαβήτης ή ο διαβήτης τύπου 2, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για CAD.⁵⁹ Ο κίνδυνος CAD έχει παρατηρηθεί ότι είναι υψηλότερος σε ασθενείς με διαβήτη. Ο διαβήτης σχετίζεται συχνά με υπερλιπιδαιμία, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης HDL.^{6, 59} Χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης HDL, υψηλά επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) και υψηλά επίπεδα ολικών τριγλυκεριδίων VLDL έχουν αναφερθεί ως παράγοντες κινδύνου για CAD σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.⁶⁰

Μέτρηση γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FBS) άνω των 75 mg/dl αυξάνει τον κίνδυνο CHD κατά 1% ανά αύξηση 1 mg/dl του FBS και προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Μια δοκιμή ανοχής γλυκόζης 2 ωρών (GTT) πάνω από 110 mg/dl αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου κατά 2% ανά 1 mg/dl έναντι του επιπέδου των 110 mg/dl. Ο τρέχων ορισμός ενός μη φυσιολογικού GTT 2 ωρών είναι >140 mg/dl. Η υπερινσουλιναμία είναι επίσης ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για CHD.^{61,62}

Ο υπολογισμός της βαθμολογίας αξιολόγησης μοντέλου ομοιόστασης (HOMA) θα δώσει πρόσθετη εικόνα για την κλινική παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη. Ο πολλαπλασιασμός του FBS με το επίπεδο ινσουλίνης και η διαίρεση με 400 θα δώσει μια εξαιρετική εκτίμηση του HOMA. Ένα φυσιολογικό HOMA είναι <1,0, ήπια αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μεταξύ 1,0 και 2,0 και πάνω από 2,0 είναι σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη δημιουργεί φλεγμονή, μειώνει τα επίπεδα NO, προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αγγειακή νόσο μέσω της οδού ενεργοποιημένης με μιτογόνο πρωτεϊνικής κινάσης (MAPK), η οποία είναι μια υπερτασική, φλεγμονώδης και προαθηρογενής οδός.⁶¹ Από την άλλη πλευρά, η φωσφατιδυλινοσιτόλη 3-κινάση (PI3K) η οδός είναι αντιφλεγμονώδης, αντιυπερτασική και αντιαθηρογενής.⁶²

3.3 Χοληστερόλη

Η χοληστερόλη, ιδιαίτερα η LDL χοληστερόλη, είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας για τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, ο οποίος αυξάνεται γραμμικά καθώς αυξάνονται οι συγκεντρώσεις στο αίμα. Παρατηρείται μείωση 15% του κινδύνου αγγειακού θανάτου για κάθε 1 mmol/L μείωση της LDL χοληστερόλης.⁶³ Σε όλες τις χώρες μέλη της ESC, περίπου ένας στους επτά ανθρώπους είχε υπερχοληστερολαιμία (>6,2 mmol/L) το 2009. Τα ποσοστά ήταν παρόμοια σε γυναίκες και άνδρες, αλλά ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε μεσαίο εισόδημα σε σύγκριση με χώρες υψηλού εισοδήματος. Ο επιπολασμός της αυξημένης ολικής χοληστερόλης ξεπερνά το 50% στις χώρες υψηλού εισοδήματος συμπεριλαμβανομένης της Ευρώπης σε σύγκριση με λιγότερο από 30% στην Αφρική και την Νοτιοανατολική Ασία.⁶⁵ Οι μέσες συγκεντρώσεις της χοληστερόλης στο αίμα που τυποποιήθηκαν κατά την ηλικία μειώθηκαν από 5,5 σε 5,1 mmol/L μεταξύ 1980 και 2009.³⁶

Ο πρωταρχικός κίνδυνος CHD που σχετίζεται με το LDL-C είναι τα σωματίδια LDL-P και APO B. Η πυκνή LDL είναι επίσης προγνωστική, αλλά μόνο αν η LDL-P είναι αυξημένη πάνω από το φυσιολογικό επίπεδο της οξειδωμένης LDL (oxLDL) σχετίζεται επίσης με αυξημένο CHD. Η HDL-P είναι πιο προστατευτική για το CHD με τη μεγαλύτερη HDL τύπου 2b να είναι ένας δεύτερος σημαντικός προστατευτικός μηχανισμός, ως μείωση της φλεγμονής, του οξειδωτικού στρες και της ανοσολογικής δυσλειτουργίας.^{66, 67, 68, 62} Οι ασθενείς που έχουν HDL 85 mg/dl ή περισσότερο, συχνά έχουν δυσλειτουργική HDL που μπορεί να μην είναι προστατευτική.^{67, 68} Η λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), η ιδιαίτερα η υψηλή VLDL, τα τριγλυκερίδια και τα υπόλοιπα σωματίδια είναι πολύ αθηρογόνα και θρομβογόνα.^{62, 66}

3.4 Υπέρταση

Υπάρχει μια ισχυρή σχέση μεταξύ υπέρτασης και CAD⁶ όπως αναφέρθηκε στη μελέτη PROCAM, υποδεικνύοντας τον επιπολασμό της υπέρτασης σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου (MI) σε συνέχεια 4 ετών⁶⁹. Υπάρχει παθοφυσιολογική συσχέτιση μεταξύ υπέρτασης και CAD καθώς η αθηροσκλήρωση θα μπορούσε να επιδεινωθεί από την αρτηριακή υπέρταση.⁷⁰ Λόγω της εναπόθεσης λιπιδίων και του σχηματισμού αθηρωματικών πλακών στις αρτηρίες, αυξάνεται η πίεση στις αρτηρίες, ασκείται μια αυξανόμενη μηχανική καταπόνηση και ενδοθηλιακή διαπερατότητα, συμβάλλοντας έτσι στη μείωση της στεφανιαίας απόκρισης.⁷¹ Η υπέρταση έχει επίσης συσχετιστεί συχνά με μεταβολικές διαταραχές όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη ή η υπερινσουλιναίμια και η δυσλιπιδαιμία, οι οποίες είναι επίσης γνωστό ότι αποτελούν τους παράγοντες κινδύνου για CAD.⁶ Η νυχτερινή αρτηριακή πίεση είναι κλινικά πιο σημαντική από την αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της ημέρας (η διαφορά 27/15 mmHg είναι η βέλτιστη).^{61, 72} Οι πρωινές αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης (επίπεδο και ταχύτητα) αυξάνουν τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (LVH).^{61, 72} Η υπέρταση είναι δείκτης αγγειακής ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO, αλλά η αγγειακή νόσος ενισχύεται με αμφίδρομο τρόπο με υπέρταση που οδηγεί σε μεγαλύτερη αγγειακή βλάβη.^{73, 62}

Τα στοιχεία που πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης περιλαμβάνουν:

- Μια φυσιολογική αρτηριακή πίεση είναι 120/80 mmHg, αλλά υπάρχει μια συνέχεια κινδύνου για CHD ξεκινώντας από 110/70 mmHg.
- Κάθε αύξηση 20/10 mmHg διπλασιάζει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.
- Πριν από την ηλικία των 50 ετών, η διαστολική αρτηριακή πίεση είναι καλύτερος προγνωστικός παράγοντας για τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.
- Μετά την ηλικία των 50 ετών, η συστολική αρτηριακή πίεση (SBP) είναι ένας καλύτερος προγνωστικός παράγοντας για τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.
- Η 24ωρη περιπατητική αρτηριακή πίεση (ABPM) είναι πιο ακριβές από τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο γραφείο και θα πρέπει να αποτελεί το πρότυπο φροντίδας για τον καθορισμό της αρτηριακής πίεσης και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.⁶²

Σε όλες τις χώρες μέλη της ESC, το 2015, σχεδόν ένας στους τέσσερις ανθρώπους είχε αυξημένη αρτηριακή πίεση (> 140/90 mmHg).³⁶ Ο επιπολασμός της υπέρτασης σε όλες τις χώρες μέλη της ESC με διαθέσιμα δεδομένα το 2015 ήταν χαμηλότερος στις γυναίκες παρά στους άνδρες, με διάμεσους ρυθμούς 22,3% και 27,0% αντίστοιχα. Αυτό αντανακλάται στα επίπεδα της μέσης συστολικής αρτηριακής πίεσης των 123,0 mmHg στις γυναίκες και 130,0 mmHg στους άνδρες κατά μέσο όρο σε όλες τις χώρες μέλη της ESC.³⁶

Τα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης επίσης ποικίλλουν ανάλογα με το εθνικό εισόδημα, με τα μέσα επίπεδα για γυναίκες και άνδρες να είναι 119,5 mmHg και 128,1 mmHg σε χώρες υψηλού εισοδήματος και 126,0 mmHg και 133,1 mmHg σε χώρες μεσαίου εισοδήματος.³⁶

Υπάρχει μια συνεχής γραμμική σχέση μεταξύ των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου.⁷⁴ Διεθνείς έρευνες δείχνουν ότι το ποσοστό της αυξημένης συστολικής αρτηριακής πίεσης (>140 mmHg) έχει αυξηθεί σημαντικά μεταξύ 1990 και 2015 με επιπτώσεις στα DALY και θανάτους που αποδίδονται στην υπέρταση.⁷⁵ Η μελέτη INTERHEART υπολόγισε ότι το 22% των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου στην Ευρώπη σχετίζονται με υπέρταση, γεγονός που σχεδόν διπλασιάζει τον κίνδυνο σε σύγκριση με άτομα χωρίς ιστορικό υπέρτασης.³⁶

Σε μια μετα-ανάλυση 61 προοπτικών μελετών, παρατηρήθηκε μια λογική-γραμμική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων SBP <115 έως> 180 mm Hg και των επιπέδων DBP <75 έως 105 mm Hg και του κινδύνου ASCVD. Σε αυτή την ανάλυση, 20 mm Hg

υψηλότερη SBP και 10 mm Hg υψηλότερη DBP συνδέθηκαν το καθένα με διπλασιασμό του κινδύνου θανάτου από εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακές παθήσεις ή άλλες αγγειακές παθήσεις. Έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος ASCVD που σχετίζεται με υψηλότερο SBP και DBP σε ευρύ φάσμα ηλικιών, από 30 έως > 80 ετών. Παρόλο που ο σχετικός κίνδυνος περιστατικού CVD που σχετίζεται με υψηλότερο SBP και DBP είναι μικρότερος σε μεγαλύτερες ηλικίες, η αντίστοιχη υψηλή σχετική αύξηση της αρτηριακής πίεσης στον απόλυτο κίνδυνο είναι μεγαλύτερη σε ηλικιωμένα άτομα (≥ 65 ετών) δεδομένου του υψηλότερου απόλυτου κινδύνου CVD σε μεγαλύτερη ηλικία.⁵⁸

Σύμφωνα με εθνικές στατιστικές, το 2015, η διάμεση ηλικιακά τυποποιημένη επικράτηση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης (ορίζεται ως πίεση συστολικού αίματος > 140 mmHg ή διαστολική αρτηριακή πίεση > 90 mmHg) στις χώρες μέλη της ESC ήταν 24,8%, που κυμαίνεται από 15,2% στο Ηνωμένο Βασίλειο έως 32,4% στην Κροατία.³⁶

Η μετα-ανάλυση μελλοντικών δεδομένων σε πάνω από ένα εκατομμύριο ενήλικες (40-69 ετών) έδειξε ότι μια αύξηση 20 mm Hg συστολική ή 10 mm Hg διαστολική στη συνήθη αρτηριακή πίεση διπλασιάζει τον θάνατο από CHD.³⁷

3.5 Κάπνισμα

Περίπου το 30-40% των ετήσιων θανάτων που εκτιμάται ότι σχετίζονται με CAD αποδίδονται στο κάπνισμα (Υπουργείο Υγείας και Ανθρώπινων Υπηρεσιών των ΗΠΑ, 1990). Μελέτες περίπτωσης και μελέτες κοόρτης στις οποίες συμμετείχαν 20 εκατομμύρια άνθρωποι κατέστησαν σαφή την υψηλότερη συχνότητα θανάτου λόγω CAD στους καπνιστές από ό,τι στους μη καπνιστές, σε ποσοστό 70%. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του καπνίσματος έδειξαν σχέση δόσης-απόκρισης με καρδιολογικές παθήσεις, οι οποίες υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης CAD αυξάνεται με την αύξηση της διάρκειας του καπνίσματος, τον αριθμό των τσιγάρων και την αύξηση του βάθους της εισπνοής καπνού. Το κάπνισμα έχει αναφερθεί ότι συμβάλλει στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα CAD είτε άμεσα είτε έμμεσα επηρεάζει την αθηρωματική βλάβη.⁶

Το κάπνισμα προάγει επίσης την απόφραξη του στεφανιαίου κλάδου καθώς προκαλεί ενδοθηλιακή απογύμνωση και προσκόλληση αιμοπεταλίων στα κατώτερα στρώματα, αυξάνοντας έτσι τη διείσδυση των λιπιδίων και τον αυξημένο παράγοντα που προέρχεται από τα αιμοπετάλια (PDGF) - τον πολλαπλασιασμό των SMCs⁵⁸

Τα ηλεκτρονικά τσιγάρα, είναι μια νέα κατηγορία προϊόντων καπνού που εκπέμπουν αεροζόλ που περιέχουν λεπτά και εξαιρετικά λεπτά σωματίδια, νικοτίνη και τοξικά αέρια που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών και πνευμονικών ασθενειών. Έχουν επίσης αναφερθεί αρρυθμίες και υπέρταση με χρήση ηλεκτρονικού τσιγάρου. Η χρόνια χρήση σχετίζεται με την επίμονη αύξηση του οξειδωτικού στρες και τη συμπαθητική διέγερση σε νεαρά, υγιή άτομα.⁵⁸

Σε όλες τις χώρες μέλη της ESC, περισσότεροι από ένας στους πέντε ενήλικες κάπνιζαν καπνό σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του 2014. Το κάπνισμα ήταν λιγότερο συχνό στις γυναίκες παρά στους άνδρες, ιδιαίτερα στις χώρες μεσαίου εισοδήματος. Μεταξύ 1995 και 2014, ο επιπολασμός του καπνίσματος σε όλες τις χώρες μέλη της ESC μειώθηκε από 28,0% σε 21,0%.

36

3.6 Αλκοόλ

Ο ρόλος της κατανάλωσης αλκοόλ στον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου είναι αμφιλεγόμενος: η πολύ μέτρια κατανάλωση αλκοόλ θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο, αλλά η υπερβολική και υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ είναι πιθανώς επιβλαβής.²

Σε όλες τις χώρες μέλη της ESC, η κατανάλωση αλκοόλ ήταν τριπλάσια στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες και σχεδόν διπλάσια σε υψηλού εισοδήματος σε σύγκριση με τις χώρες μεσαίου εισοδήματος. Από το 2010, η κατανάλωση μειώθηκε κατά σχεδόν 9% στις χώρες μεσαίου εισοδήματος, αλλά στις χώρες υψηλού εισοδήματος ελάχιστες αλλαγές σημειώθηκαν.³⁶

3.7 Ομοκυστινουρία

Η ομοκυστινουρία είναι μια κληρονομική υπολειπόμενη διαταραχή ή σφάλμα του μεταβολισμού της μεθειονίνης.⁷⁶ Σε μια τέτοια διαταραχή, έχουν αναφερθεί υψηλά επίπεδα κυκλοφορούμενης ομοκυστεΐνης και ομοκυστεΐνης στα ούρα. Τα άτομα με τέτοιες διαταραχές έχουν βρεθεί ότι είναι επιρρεπή σε πρόωρη εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων. Η ομοκυστεΐνη έχει ενοχοποιηθεί ότι εμπλέκεται στην

ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης.⁷⁷ Τα στοιχεία δείχνουν ότι το σύστημα πήξης μπορεί να επηρεαστεί από την ομοκυστεΐνη και το ενδοθήλιο αναφέρθηκε ότι είναι ανθεκτικό στη θρόμβωση.^{72, 6}

3.8 Υπερουριχαιμία

Η υπερουριχαιμία ορίζεται γενικά ως η περίσσεια συγκέντρωσης ουρικού ορού που υπάρχει στο σώμα. Το ουρικό οξύ ορού είναι το προϊόν του μεταβολισμού πουρίνης, το οποίο όταν υπάρχει σε συγκέντρωση μεγαλύτερη από 6,8 mg/dl, προκαλεί υπερουριχαιμία.⁷⁹ Μελέτες έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ υπερουριχαιμίας και κινδύνου CAD.^{80, 81} Το ουρικό οξύ του ορού βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με το πάχος του αρτηριακού ενδομυϊκού μέσου, το οποίο αποτελεί πρόδρομο της αθηροσκλήρωσης.^{82, 83, 6}

3.9 Φλεγμονή

Η φλεγμονή είναι μια βασική έννοια στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης και οι δείκτες φλεγμονής συσχετίζονται γενικά με τη δραστηριότητα της νόσου και τον κίνδυνο οξέων στεφανιαίων επεισοδίων.⁸⁴ Πρόσφατα, η φλεγμονώδης δραστηριότητα στο λιπώδη ιστό που περιβάλλει τις στεφανιαίες αρτηρίες έχει συνδεθεί με αυξημένη θνησιμότητα ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της αθηρωματικής νόσου και τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου.^{85, 86} Αντιστρόφως, η καταστολή της συστηματικής φλεγμονής έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο από αθηρωματική νόσο.⁸⁷ Διάφορες καταστάσεις σχετίζονται με φλεγμονή και επίσης με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία).⁸⁴ Το συναισθηματικό στρες έχει από καιρό συνδεθεί με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και με φλεγμονώδη δραστηριότητα.⁸⁶

Η στέρηση ύπνου έχει προσδιοριστεί ως ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου, πιθανώς μεσολαβούμενος από την ανεπαρκή τελική καταστολή των φλεγμονωδών οδών.^{88, 86} Τόσο η μικρότερη διάρκεια ύπνου όσο και ο πιο κατακερματισμένος ύπνος συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη επιβάρυνση από αθηρωματικές ασθένειες που εκτιμήθηκε με τρισδιάστατο υπερηχογράφημα αγγείων.⁸⁹ Οι συσχετίσεις με εποχιακά πρότυπα και οξείες λοιμώξεις υποδηλώνουν ότι οι οξείες

φλεγμονώδεις καταστάσεις έχουν ρόλο στην αύξηση αυτών των διαδικασιών, οδηγώντας σε περαιτέρω αύξηση του κινδύνου συμβάντων. ^{84, 86, 90}

Η φλεγμονή είναι ιδιαίτερα επιζήμια στην παθογένεση του CHD επειδή επηρεάζει όλες τις κρίσιμες πτυχές της διαδικασίας της νόσου. Προάγει την αθηρωματική ανάπτυξη και εξέλιξη, αυξάνει την αστάθεια της πλάκας και τον κίνδυνο ρήξης ή διάβρωσης και διευκολύνει μια προθρομβωτική κατάσταση. ^{84, 86, 91} Ως εκ τούτου, οι παρεμβάσεις που οδηγούν σε μείωση της τοπικής και συστηματικής φλεγμονώδους δραστηριότητας σχετίζονται με βελτιωμένο αποτέλεσμα σε ασθενείς με CHD. ⁸⁶

3.10 Άγχος

Το άγχος έχει αναγνωριστεί ως ένας σημαντικός και δυνητικά τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις. Διάφορες φυσιολογικές αλλαγές που προκαλούνται από το στρες μπορεί να σχετίζονται με καρδιαγγειακές παθήσεις. ⁹² Τέτοιες απαντήσεις περιλαμβάνουν αυξημένη αρτηριακή πίεση, μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, αυξημένη αιμόσταση και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ^{93, 6}

3.11 Οικογενειακό Ιστορικό – Γενετικός Κίνδυνος

Το οικογενειακό ιστορικό και ένας αριθμός γενετικών δεικτών σχετίζονται με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, αλλά ο ρόλος των κληρονομικών παραγόντων στην πρόληψη των ασθενειών είναι σε μεγάλο βαθμό ανοιχτός. Το γενετικό υπόβαθρο του πληθυσμού δεν έχει αλλάξει τα τελευταία 40 χρόνια και δεν μπορεί να εξηγήσει τη σημαντική μείωση της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο. ²

Πρόσφατες πολυγονιδιακές μελέτες σε όλο το γονιδίωμα εντόπισαν ομάδες με τριπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου που υποδηλώνουν ότι η προδιάθεση είναι σημαντικός παράγοντας. ^{94, 86} Οι ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό πρόωρου καρδιαγγειακού νοσήματος διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου. ⁹⁵ Το οικογενειακό ιστορικό μπορεί να εντοπίσει ένα μεγάλο ποσοστό ατόμων με υψηλό συνολικό κίνδυνο. Στη μελέτη οικογενειακού δέντρου της Γιούτα, το 14% των οικογενειών με θετικό οικογενειακό

ιστορικό αντιπροσώπευαν το 48% όλων των συμβάντων στεφανιαίας νόσου και το 72% όλων των πρόωρων στεφανιαίων νόσων ^{86, 96}

Οι επιδημιολόγοι γνωρίζουν εδώ και αρκετές δεκαετίες ότι ο γενετικός κίνδυνος αντιπροσωπεύει πιθανώς το 40-60% της ευαισθησίας για CAD. ⁹⁷ Αρκετές μελέτες οικογενειακής συγκέντρωσης έχουν καταγράψει 2,5-4,0 φορές υψηλότερα ποσοστά CAD σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό όταν προσαρμόζονται για την ηλικία και το φύλο. ^{98, 99} Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ότι πολλοί από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου όπως η χοληστερόλη. ¹⁰⁰ και η αρτηριακή πίεση (BP) ¹⁰¹ έχουν γενετικά και επίκτητα συστατικά. ¹⁰²

Τα γονίδια που σχετίζονται με αυτήν την ασθένεια μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες: γονίδια που προκαλούν ασθένειες, γονίδια ευαισθησίας και γονίδια που σχετίζονται με ασθένειες. Τα γονίδια που προκαλούν ασθένειες είναι τα γονίδια που ευθύνονται άμεσα για την ανάπτυξη του CAD και έχουν υψηλές προγνωστικές τιμές. ¹⁰³ Μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια οδηγούν στην παθογένεση του CAD και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για γενετικούς ελέγχους. ⁶

Συγκεντρωτικά τους παράγοντες που ενισχύουν τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου αποτελούν ¹⁰⁴:

- Οικογενειακό ιστορικό πρόωρου ASCVD σε άνδρες, ηλικία <55 ετών, σε γυναίκες, ηλικία <65 ετών.
- Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία LDL-C (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνική χοληστερόλη): 160–189 mg/dL (4,1 4,8 mmol/L) / HDL-C (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνική χοληστερόλη): 190–219 mg/dL (4,9-5,6 mmol/L)
- Μεταβολικό σύνδρομο (αυξημένη περιφέρεια μέσης, αυξημένα τριγλυκερίδια (> 150 mg/dL), αυξημένη αρτηριακή πίεση, αυξημένη γλυκόζη και χαμηλή HDL-C (<40 mg/dL στους άνδρες, <50 στις γυναίκες mg/dL)
- Χρόνια νεφρική νόσος (eGFR 15-59 mL/min/1,73 m² με ή χωρίς λευκωματουρία. Δεν αντιμετωπίζεται με αιμοκάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού) Χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως ψωρίαση, PA ή HIV/AIDS
- Ιστορικό πρόωρης εμμηνόπαυσης (πριν την ηλικία των 40 ετών) και ιστορικό σχετιζόμενων με την εγκυμοσύνη καταστάσεις που αυξάνουν αργότερα τον κίνδυνο ASCVD, όπως η προεκλαμψία
- Φυλή/εθνότητες υψηλού κινδύνου (π.χ. καταγωγή από τη Νότια Ασία)

Τα λιπίδια/βιοδείκτες που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ASCVD (αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος) είναι:

- Επίμονα αυξημένη, πρωτοπαθής υπερτριγλυκεριδαμία (175 mg/dL).
- Αυξημένη C-αντιδραστική πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (2,0 mg/L)
- Αυξημένη Lp (a) (λιποπρωτεΐνη a): Μια σχετική ένδειξη για τη μέτρησή της είναι το οικογενειακό ιστορικό πρόωρου ASCVD. Ένα Lp (a) 50 mg/dL ή 125 nmol/L αποτελεί παράγοντα αύξησης του κινδύνου ειδικά σε υψηλότερα επίπεδα Lp (a).
- Αυξημένη apoB (απολιποπρωτεΐνη B) 130 mg/dL: Μια σχετική ένδειξη για τη μέτρησή του θα είναι τα τριγλυκερίδια 200 mg/dL. Ένα επίπεδο 130 mg/dL αντιστοιχεί σε ένα LDL-C 160 mg/dL και αποτελεί παράγοντα αύξησης του κινδύνου ABI <0,9¹⁰⁴.

Η ευαίσθητη αντιδραστική πρωτεΐνη C και άλλοι δείκτες φλεγμονής χαμηλού βαθμού, αιμοστατικοί παράγοντες, πρόσληψη βιταμινών και φλαβονοειδών και άλλοι διαιτητικοί παράγοντες, η ποσότητα και η ποιότητα του ύπνου και η κατάθλιψη και η κοινωνική στέρηση έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Ωστόσο, τα τελικά στοιχεία για τον ρόλο τους στην ανάπτυξη στεφανιαίων παθήσεων εξακολουθούν να λείπουν.²

Σύμφωνα με τη μελέτη του Kones και συν., το 2011, σχεδόν το 70% των ενηλίκων Αμερικανών είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. ο επιπολασμός της σπλαχνικής παχυσαρκίας ανέρχεται στο 53% και συνεχίζει να αυξάνεται. Λιγότερο από το 15% των ενηλίκων ή των παιδιών ασκούνται επαρκώς και πάνω από το 60% δεν ασκούν έντονη δραστηριότητα. Μεταξύ των ενηλίκων, 11%–13% έχουν διαβήτη, 34% υπέρταση, 36% προυπέρταση, 36% προδιαβήτη, 12% προδιαβήτη και προυπέρταση και 15% του πληθυσμού είτε με διαβήτη, υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία δεν διαγιγνώσκονται. Περίπου το ένα τρίτο του ενήλικου πληθυσμού και το 80% των παχύσαρκων, έχουν λιπώδες ήπαρ. Με το 34% των παιδιών να είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα, ο επιπολασμός τους έχει διπλασιαστεί σε λίγα μόλις χρόνια, ο διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και το λιπώδες ήπαρ στα παιδιά βρίσκονται στα υψηλότερα επίπεδα από ποτέ. Οι μισοί ενήλικες έχουν τουλάχιστον έναν παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Ούτε το 1% του πληθυσμού δεν επιτυγχάνει την ιδανική καρδιαγγειακή υγεία. Παρά την πτώση των ποσοστών θανάτου από στεφανιαία νόσο για δεκαετίες, τα ποσοστά

θανάτου από στεφανιαία νόσο (CHD) στις γυναίκες ΗΠΑ 35 έως 54 ετών μπορεί τώρα να αυξάνονται λόγω της επιδημίας παχυσαρκίας.⁴⁹

Έως και το 65% των ασθενών δεν έχουν τους βιοδείκτες συμβατικού κινδύνου υπό έλεγχο. Μόνο το 30% των ασθενών υψηλού κινδύνου με CHD επιτυγχάνουν επιθετικούς στόχους λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL). Από αυτούς τους ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου, λιγότεροι από το 10% τους έχουν ελέγξει επαρκώς όλους. Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών πρωτοβάθμιας περίθαλψης υψηλού κινδύνου δεν λαμβάνουν τα απαραίτητα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία. Η κακή συμμόρφωση των ασθενών, συνήθως κάτω από το 50%, προσθέτει περαιτέρω δυσκολία. Ως εκ τούτου, αφού πολλαπλασιαστούν όλες αυτές οι κλασματικές μειώσεις, μόνο ένα μικρό μέρος της συνολικής επιβάρυνσης του καρδιαγγειακού κινδύνου εξαλείφεται και το πλήρες δυναμικό μείωσης του κινδύνου παραμένει απραγματοποίητο.⁴⁹

Πολυάριθμες κλινικές δοκιμές υποδηλώνουν ότι έχουμε φτάσει σε ένα όριο στην ικανότητά μας να μειώνουμε τη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (CHD) και καρδιαγγειακής νόσου (CVD) χρησιμοποιώντας τις παραδοσιακές διαγνωστικές στρατηγικές αξιολόγησης, πρόληψης και θεραπείας για τους πέντε κορυφαίους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία και κάπνισμα.⁶²

Περίπου το 80% των καρδιακών παθήσεων (καρδιακές προσβολές, στηθάγχη, στεφανιαία νόσος και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια) μπορούν να προληφθούν με τη βέλτιστη διατροφή, τη βέλτιστη άσκηση, το βέλτιστο βάρος και τη σύνθεση του σώματος, την ήπια πρόσληψη αλκοόλ και την αποφυγή του καπνίσματος. Οι στατιστικές δείχνουν ότι περίπου το 50% των ασθενών συνεχίζουν να έχουν καρδιαγγειακή νόσο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου παρά τα τρέχοντα καθορισμένα φυσιολογικά επίπεδα των πέντε παραγόντων κινδύνου που αναφέρονται παραπάνω. Αυτό συχνά αναφέρεται ως «χάσμα CHD».⁶²

Απαιτούνται νέοι και ακριβέστεροι ορισμοί και αξιολογήσεις αυτών των πέντε κορυφαίων παραγόντων κινδύνου, όπως αποτελέσματα περιπατητικής πίεσης αίματος 24 ωρών, προχωρημένα προφίλ λιπιδίων, επαναπροσδιορισμός παραμέτρων νηστείας και 2 ωρών δυσγλυκαιμίας, εστίαση στη σπλαχνική παχυσαρκία και τη σύσταση του σώματος. Επιπτώσεις των λιποκινών στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Υπάρχουν πολυάριθμες τραυματικές προσβολές από το περιβάλλον που βλάπτουν το

καρδιαγγειακό σύστημα αλλά υπάρχουν μόνο τρεις πεπερασμένες ενδοθηλιακές αγγειακές αντιδράσεις, οι οποίες είναι φλεγμονή, οξειδωτικό στρες και ανοσοαγγειακή δυσλειτουργία. Επιπλέον, η έννοια της μεταφραστικής καρδιαγγειακής ιατρικής είναι υποχρεωτική προκειμένου να συσχετιστούν οι μυριάδες παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο με την παρουσία ή απουσία λειτουργικής ή δομικής βλάβης στο αγγειακό σύστημα, προκλινική και κλινική καρδιαγγειακή νόσο. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση προηγμένων και ενημερωμένων συστημάτων βαθμολόγησης κινδύνου CV, νέων και επαναπροσδιορισμένων παραγόντων κινδύνου CV και βιοδεικτών, δοκιμών μικροθρεπτικών συστατικών, καρδιαγγειακής γενετικής, θρεπτογονιδιωματικών, μεταβολικών στοιχείων, δοκιμών γενετικής έκφρασης και μη επεμβατικών καρδιαγγειακών δοκιμών.⁶²

Οι παράγοντες κινδύνου για CHD έχουν σαφώς καθορισμένους κλινικούς στόχους που υποδεικνύουν το «φυσιολογικό» επίπεδο στο οποίο ο κίνδυνος για CHD είναι ελάχιστος. Υπάρχει μια συνέχεια κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο με όλους τους παράγοντες κινδύνου, όπως ένα «πραγματικό» φυσιολογικό επίπεδο μπορεί να είναι κάπως παραπλανητικό.^{61, 105, 106}

Η κανονική αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ορίζεται ως 120/80 mm Hg, ενώ η προαισθησία ως 121 /81 139/89 mm Hg και η υπέρταση ορίζεται ως μεγαλύτερη από 140/90 mmHg.^{106, 107} Η δυσλιπιδαιμία ορίζεται ως LDL χοληστερόλη (LDL-C) μεγαλύτερη από 100 mg/dl, (ανάλογα με την κλινική ρύθμιση) και γλυκόζη δυσανεξία σε γλυκόζη νηστείας άνω των 99 mg/dl. Ωστόσο, η συνέχεια του κινδύνου ξεκινά από ακόμη χαμηλότερα επίπεδα για την ΑΠ, την LDL-C και τη γλυκόζη, καθώς και για τους περισσότερους άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.^{61, 62}

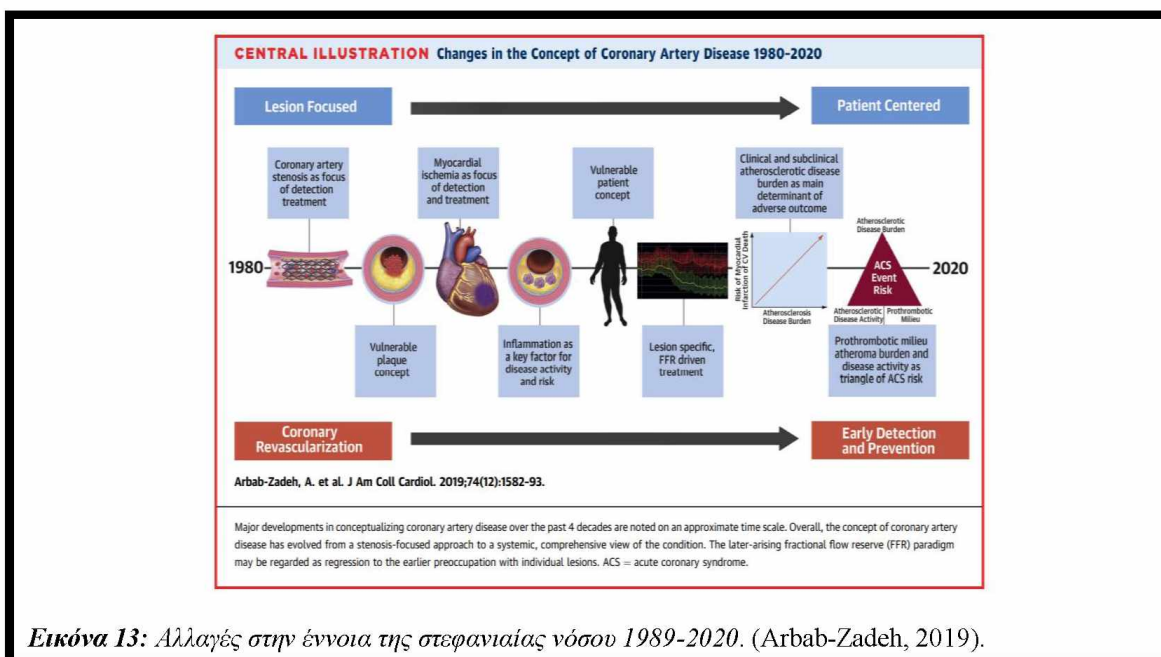
Ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο ξεκινά στην πραγματικότητα με γλυκόζη νηστείας 75 mg/dl. Για κάθε 1 mg/dl αύξηση του σακχάρου αίματος νηστείας (FBS), ο κίνδυνος για CHD και MI αυξάνεται κατά 1%. Ο κίνδυνος για CHD ξεκινά σε επίπεδο ΑΠ 110/70 mm Hg. Για κάθε 20/10 mm Hg αύξηση της ΑΠ ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο διπλασιάζεται. Ο κίνδυνος για LDL-C που προκαλεί μείωση του ενδοθηλιακού νιτρικού οξειδίου (NO) είναι 60 mg/dl^{61, 62, 105, 106, 108}

Οι κύριες αιτίες της καρδιαγγειακής νόσου είναι οι τρεις πεπερασμένες αντιδράσεις που δημιουργούνται από τις μεγάλες αλλοστατικές περιβαλλοντικές προσβολές σε συνδυασμό με τη γενετική του CV, τη θρεπτογονιδιωματική, τη

μεταβολιμική, τα πρωτεϊμικά και τα πρότυπα γονιδιακής έκφρασης. Οι τρεις πεπερασμένες αγγειακές αποκρίσεις είναι:

- Οξειδωτικό στρες: Τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου και τα αντιδραστικά είδη αζώτου αυξάνονται στα αγγεία και στα νεφρά. Υπάρχει ταυτόχρονη μείωση της οξειδωτικής άμυνας. ^{61, 109, 110}
- Φλεγμονή: Η αυξημένη φλεγμονή στα αγγεία και στα νεφρά μπορεί να εκτιμηθεί μετρώντας φλεγμονώδεις δείκτες όπως υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP), λευκοκυττάρωση με αυξημένα ουδετερόφιλα και μειωμένα λεμφοκύτταρα, αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης (IL-6 και IL 1B) και παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα (TNF άλφα), καθώς και αυξημένη δραστηριότητα του RAAS στις αρτηρίες και στα νεφρά. ^{61, 109, 110}
- Αυτοάνοση δυσλειτουργία τόσο οι αρτηρίες όσο και τα νεφρά εμφανίζονται με λευκοκυττάρωση και προσβολή CD4+ (βοηθητικά κύτταρα T) και CD 8+ (κυτταροτοξικά T κύτταρα). ^{61, 62 109, 110}

Οι αιμοστατικοί παράγοντες επηρεάζονται από πολυάριθμους παράγοντες, όπως η ηλικία, η γενετική, η διατροφή, οι καρδιακές αλλαγές, οι περιβαλλοντικές συνθήκες, τα φάρμακα, οι φλεγμονώδεις καταστάσεις και άλλα (Shah, 2019). Στους περισσότερους ασθενείς, η σύγκλιση διαφόρων προθρομβωτικών παραγόντων αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. ¹¹¹ Ταυτόχρονα, πολλοί από αυτούς τους παράγοντες που ενισχύουν την πιθανότητα θρόμβωσης μπορούν να τροποποιηθούν και η επίδρασή του να ανταγωνιστεί τη φαρμακευτική αγωγή. ⁸⁶



Εικόνα 13: Αλλαγές στην έννοια της στεφανιαίας νόσου 1989-2020. (Arbab-Zadeh, 2019).

Αναμφισβήτητα, η μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακές παθήσεις που παρατηρήθηκε τις τελευταίες δεκαετίες είναι το αποτέλεσμα της ευρείας χρήσης αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, θεραπείας μείωσης λιπιδίων, βελτιωμένης αρτηριακής πίεσης και ελέγχου του διαβήτη, χαμηλότερων ποσοστών καπνίσματος τσιγάρων, καλύτερης διατροφής και περισσότερης επίγνωσης βλαβερές συνέπειες της καθιστικής ζωής. ^{86, 112} Παρά τη γνωστή αποτελεσματικότητα της πρόληψης, μια ανάλυση 4 κλινικών μελετών σε ασθενείς με CHD αποκάλυψε ότι επιτυγχάνουμε σημαντικούς θεραπευτικούς στόχους (έλεγχος λιπιδίων, γλυκόζης, αρτηριακή πίεση και διακοπή καπνίσματος) σε <20% των ασθενών ¹¹³. Μια μεγαλύτερη εστίαση στην επίτευξη των στόχων πρόληψης σε ασθενείς με CHD είναι πιθανό να έχει ουσιαστικό αντίκτυπο στην έκβαση του ασθενούς και στα ποσοστά νοσηλείας. ⁸⁶

Οι παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν την παθοβιολογία της αθηροσκλήρωσης και της στεφανιαίας νόσου σε μια συνέχεια κατά τη διάρκεια μιας σύνθετης αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής. Η τροποποίηση των γεγονότων σε αυτό το μεγάλο χρονικό διάστημα περιλαμβάνει αλλαγές στον τρόπο ζωής, κυρίως διατροφή, άσκηση, άγχος, συννοσηρότητες, φαρμακευτικά προϊόντα, ιδιαίτερα στατίνες, διαδερμικές επεμβάσεις και χειρουργική επέμβαση. Ένας σημαντικός αριθμός φαρμακολογικών παραγόντων συνταγογραφούνται τώρα για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου τόσο κατά την πρωτογενή όσο και τη δευτερογενή πρόληψη, καθώς και κατά τη θεραπεία της στεφανιαίας νόσου. ⁴⁹

Κεφάλαιο 4^ο

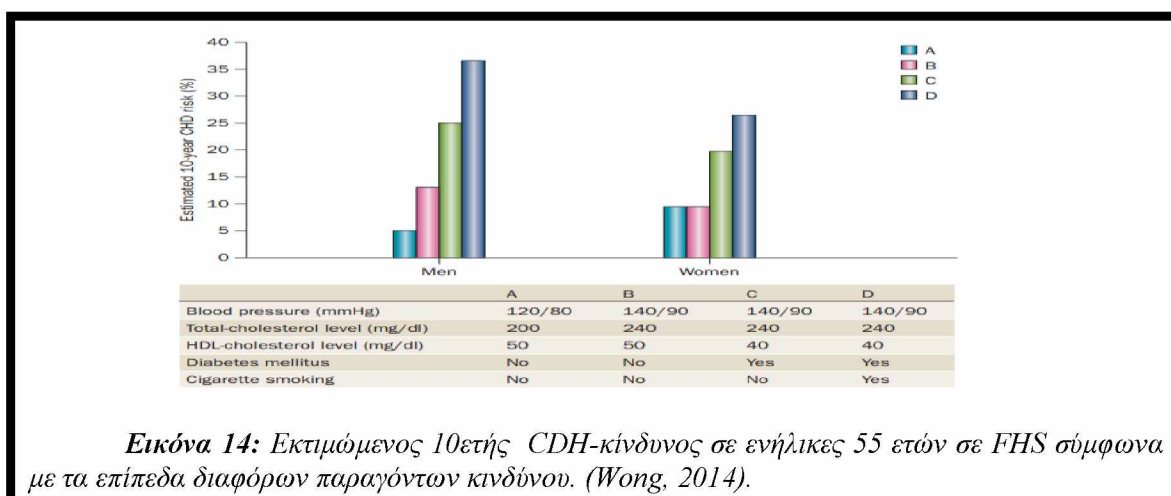
4. Πρόβλεψη Κίνδυνου Ανάπτυξης CAD

Σύμφωνα με τις στατιστικές του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων του 2016, το CAD αντιπροσώπευε περίπου το 13% των θανάτων στις ΗΠΑ το 2016, προκαλώντας συνολικά 363.452 θανάτους. Ο απόλυτος αριθμός θανάτων λόγω CAD μειώθηκε κατά 14,6%, αλλά η επιβάρυνση του παραμένει εξαιρετικά ανησυχητική.⁵⁷ Σύμφωνα με μια έκθεση του 2016, με τη γήρανση του αμερικανικού πληθυσμού, το κόστος διαχείρισης CAD προβλέπεται να διπλασιαστεί έως το 2035, από 188 σε 366 δισεκατομμύρια δολάρια.¹

Οι καρδιαγγειακές επιδημιολογικές μελέτες που διεξήχθησαν τα τελευταία 70 χρόνια συνέβαλαν σημαντικά στη γνώση της κατανομής των ασθενειών και τη σημασία των παραγόντων κινδύνου και των υποκλινικών ασθενειών στην πρόβλεψη καρδιαγγειακών συμβάντων και οδήγησαν στην ανάπτυξη μεθόδων για την εκτίμηση του «παγκόσμιου» κινδύνου του ατόμου για CHD και CVD. Η εκτίμηση κινδύνου με βραχυπρόθεσμους ή μακροπρόθεσμους αλγόριθμους πρόβλεψης κινδύνου μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό ατόμων που θα ωφεληθούν περισσότερο από παρεμβάσεις παραγόντων κινδύνου. Η αξιολόγηση νέων παραγόντων κινδύνου και ο έλεγχος για υποκλινική αθηροσκλήρωση μπορούν επίσης να βοηθήσουν στον εντοπισμό ατόμων με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η πρόληψη του CHD επικεντρώνεται στον εντοπισμό και τη διαχείριση παραγόντων κινδύνου τόσο σε πληθυσμιακό όσο και σε ατομικό επίπεδο μέσω πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης.¹⁷

Πολλαπλά εργαλεία, συμπεριλαμβανομένων των βαθμολογιών κινδύνου Framingham (Framingham Heart Study, FHS) και αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (ASCVD), έχουν χρησιμοποιηθεί για να προβλέψουν τον κίνδυνο ανάπτυξης CAD σε φαινομενικά υγιή πληθυσμό, τα οποία βοηθούν στη λήψη κλινικών αποφάσεων σχετικά με την έναρξη πρωτογενούς πρόληψης.¹ Το FHS ήταν καθοριστικό για την καθιέρωση της έννοιας της πολυμεταβλητής εκτίμησης κινδύνου, ξεκινώντας με την παρατήρηση ότι άτομα με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων από εκείνα που είχαν έναν μόνο παράγοντα κινδύνου. Αυτό το εύρημα οδήγησε στην ανάπτυξη του αρχικού «προφίλ στεφανιαίου κινδύνου», χρησιμοποιώντας κατηγορίες καθώς και εξισώσεις (Εικόνα 14). Οι αλγόριθμοι βαθμολόγησης ευθυγραμμίστηκαν με κλινικά καθορισμένες

κατηγορίες, και επίσης αναπτύχθηκαν για να εκτιμήσουν τον συνολικό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου για τους παρόχους πρωτοβάθμιας φροντίδας.¹⁷ Το FHS βασίζεται στην ηλικία, το φύλο, τη συστολική αρτηριακή πίεση (και την κατάσταση θεραπείας), την τρέχουσα κατάσταση καπνίσματος και τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και HDL-χοληστερόλης. Σε κάθε παράγοντα αποδίδεται ένας συγκεκριμένος αριθμός πόντων ανάλογα με την παρουσία (και το βαθμό) ή την απουσία του. Η συνολική βαθμολογία αντιστοιχεί σε μια πιθανότητα εμφάνισης ενός γεγονότος CHD τα επόμενα 10 χρόνια. Εάν ο προβλεπόμενος 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου είναι <10%, το άτομο γενικά θεωρείται ότι είναι χαμηλού κινδύνου, το 10-20% ταξινομείται ως ενδιάμεσος κίνδυνος και > 20% κρίνεται υψηλό.¹⁷



Εικόνα 14: Εκτιμώμενος 10ετής CDH-κίνδυνος σε ενήλικες 55 ετών σε FHS σύμφωνα με τα επίπεδα διάφορων παραγόντων κινδύνου. (Wong, 2014).

Μελέτες Framingham Heart και Framingham Offspring και οι ομάδες ARIC, CARDIA και CHS, περιελάμβαναν μεγάλα δείγματα ατόμων για να δώσουν μεγαλύτερη ακρίβεια από τους προηγούμενους αλγόριθμους κινδύνου που αναπτύχθηκαν από μεμονωμένες ομάδες. Καθώς οι παρεμβάσεις με παράγοντες κινδύνου CHD επηρεάζουν συχνά μια ποικιλία τελικών σημείων CVD, ο ιδανικός αλγόριθμος πρόβλεψης κινδύνου θα πρέπει να περιέχει το ευρύτερο φάσμα τελικών σημείων CVD (όχι μόνο υπολογισμό μη θανατηφόρου και θανατηφόρου καρδιακού επεισοδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου) που είναι κλινικά συναφείς με τους ασθενείς και τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης. Οι περισσότεροι αλγόριθμοι περιέχουν περιορισμένο αριθμό τελικών σημείων, λόγω της έλλειψης σταθερών δεδομένων στις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξή τους.¹⁷

Οι κατευθυντήριες γραμμές του 2019 American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA) συνιστούν την κατάταξη υγιών ενηλίκων μεταξύ

40 και 79 ετών χωρίς συμπτώματα σε τέσσερις κατηγορίες ανάλογα με την πιθανότητα ανάπτυξης ASCVD τα επόμενα 10 χρόνια: χαμηλή (<5%), οριακά (5%-7,5%), ενδιάμεσα (7,5%-20%) και υψηλά (20%).^{58, 114} Παράμετροι που λαμβάνονται υπόψη είναι το φύλο, η ηλικία η οποία πρέπει να είναι 20-79 ετών, η εθνικότητα, η ολική χοληστερόλη (130-320mg/dl), HDL χοληστερόλη (20-100mg/dl), η συστολική Αρτηριακή Πίεση (90-200mmHg), ο σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα και θεραπεία αντιυπερτασική θεραπεία.¹¹⁴

Αξίζει να σημειωθεί ότι μια μελέτη που αξιολόγησε 5 εργαλεία βαθμολόγησης κινδύνου έδειξε ότι αυτά τα εργαλεία μπορεί να υπερεκτιμούν τον πραγματικό κίνδυνο ASCVD κατά περίπου 25% έως 115%. Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία της βελτιωμένης τροποποίησης του παράγοντα κινδύνου στη μείωση των συμβάντων.^{1, 115}

Για περισσότερες από δυο δεκαετίες, το παράδειγμα στην πρωτογενή πρόληψη των αθηρωματικών καρδιαγγειακών παθήσεων (ASCVD) επικεντρώνεται στην αρχή ότι η ένταση των προσπαθειών πρόληψης πρέπει να ταιριάζει με τον απόλυτο κίνδυνο του ασθενούς. Για όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από τον απόλυτο κίνδυνο, θα πρέπει να συνιστάται η κατάλληλη τροποποίηση του τρόπου ζωής (διακοπή του καπνίσματος, τροποποίηση του βάρους, υγιεινό πρότυπο διατροφής και συμμετοχή στη φυσική δραστηριότητα).^{116, 117} Σε ασθενείς με υψηλότερο απόλυτο προβλεπόμενο κίνδυνο για ASCVD για τους οποίους τα οφέλη της ιατρικής θεραπείας είναι πιθανό να υπερτερούν των πιθανών βλαβών, έχουν προταθεί εντατικότερες προσπάθειες για τον τρόπο ζωής και εξέταση προληπτικής φαρμακοθεραπείας βάσει στοιχείων.¹¹⁸ Έτσι, η ποσοτική εκτίμηση του απόλυτου κινδύνου στην κλινική πρακτική έχει αναλάβει έναν εξέχοντα ρόλο στις αμερικανικές και διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για τη διευκόλυνση της λήψης αποφάσεων για την πρωτογενή πρόληψη.^{119, 120}

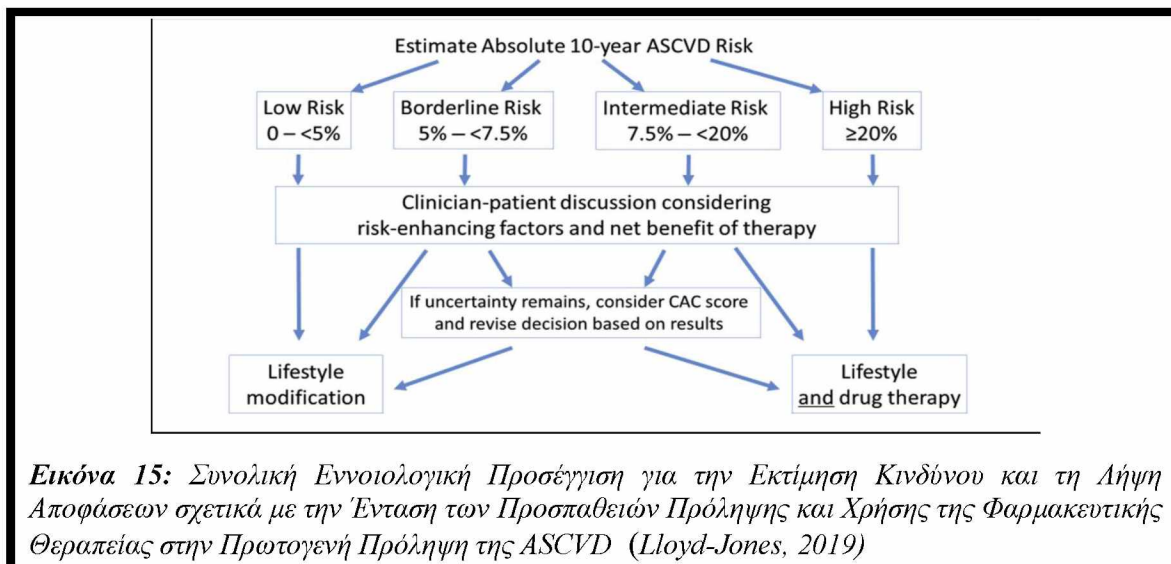
Μια ολοκληρωμένη συστηματική ανασκόπηση Cochrane¹²¹ εντόπισε 41 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που εξέτασαν τη χρήση βραχυπρόθεσμων αποτελεσμάτων εκτίμησης κινδύνου για CVD στην πρωτογενή πρόληψη. Επειδή επί του παρόντος δεν υπάρχουν δοκιμές αποτελεσμάτων, παραμένει αβεβαιότητα ως προς το κατά πόσον οι τρέχουσες στρατηγικές για την παροχή ποσοτικών πληροφοριών σχετικά με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου θα μειώσουν άμεσα τα βραχυπρόθεσμα ποσοστά συμβάντων CVD.¹²² Εν τω μεταξύ, η χρήση επικυρωμένων, ποσοτικών βαθμολογιών αξιολόγησης κινδύνου φαίνεται ότι είναι κατάλληλη, ασφαλής και μέτρια αποτελεσματική για τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου, χωρίς πρόσθετο κόστος

(υποθέτοντας ότι οι παράγοντες κινδύνου θα μετρηθούν ούτως ή άλλως) και τη δυνατότητα πρόσθετης αξίας για τη βελτίωση της λήψης αποφάσεων.¹²⁰

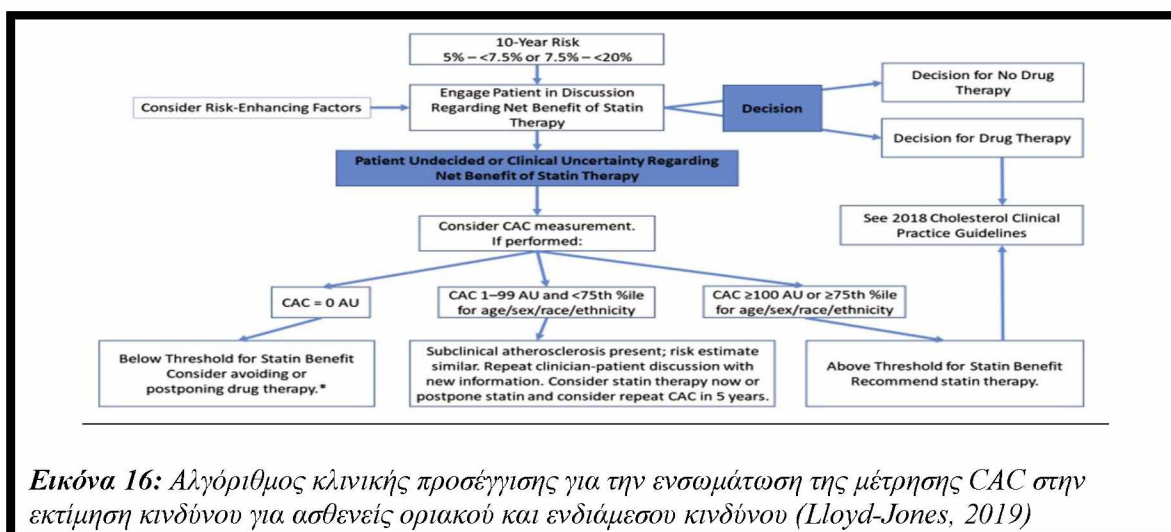
Οι κατευθυντήριες οδηγίες κλινικής πρακτικής χοληστερόλης 2018¹²³ συνιστούν τη χρήση ποσοτικής 10ετούς εκτίμησης κινδύνου, με βάση τη μέτρηση των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου ASCVD και με τη χρήση ενός επικυρωμένου εργαλείου πρόβλεψης κινδύνου, ως το πρώτο βήμα για την εξέταση θεραπευτικών επιλογών για την πρωτογενή πρόληψη. Τα αποτελέσματα 10ετούς εκτίμησης κινδύνου θα πρέπει να γνωστοποιούνται μέσω συζήτησης κλινικού ιατρού-ασθενούς για να αποφασιστεί η ένταση των προληπτικών μέτρων, ιδίως εάν θα ξεκινήσει ιατρική θεραπεία.

Στις παρούσες κατευθυντήριες γραμμές, ασθενείς με εκτιμώμενο 10ετή κίνδυνο ASCVD από 5% έως <7,5% θεωρούνται ότι βρίσκονται σε «οριακό» κίνδυνο και ενδέχεται να θεωρηθούν για φαρμακευτική θεραπεία με στατίνη υπό ορισμένες συνθήκες. Άτομα με «ενδιάμεσο» 10ετή κίνδυνο (7,5% έως <20%) θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για την έναρξη θεραπείας με στατίνες μέτριας έως υψηλής έντασης. Τα άτομα εκείνα με «υψηλό» 10ετή κίνδυνο (> 20%) θα πρέπει να εξεταστούν για την έναρξη θεραπείας με στατίνες υψηλής έντασης.¹²³ Η κλινική ροή για τον ποσοτικό προσδιορισμό και την ταξινόμηση του κινδύνου, λαμβάνει υπόψη παράγοντες ενίσχυσης του κινδύνου, συζητώντας επιλογές θεραπείας και ενδεχομένως αναταξινόμηση του κινδύνου χρησιμοποιώντας τη μέτρηση ασβεστίου της στεφανιαίας αρτηρίας (CAC).

Στις Οδηγίες Κλινικής Πρακτικής Υπέρτασης 2017¹¹⁸ συνιστάται ποσοτική εκτίμηση κινδύνου για να καθοδηγηθεί η ένταση της αρχικής θεραπείας για ασθενείς με υπέρταση σταδίου 1 (SBP 130-139 mm Hg ή διαστολική αρτηριακή πίεση 80-89 mm Hg). Ασθενείς με υπέρταση σταδίου 1 και 10ετή εκτίμηση κινδύνου ASCVD <10% θα πρέπει να αντιμετωπίζονται αρχικά με μη φαρμακολογική θεραπεία, ενώ αυτοί με κίνδυνο 10 ετών 10% συνιστώνται για αρχική αντιμετώπιση τόσο με μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις όσο και με αντιυπερτασική φαρμακευτική θεραπεία.^{118, 120} Όταν ενδείκνυται, η επιθετική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με την πρώτη ένδειξη και να συνεχίζεται για χρόνια. Για εκείνους τους ασθενείς που διαμεσολαβούν σε κίνδυνο σύμφωνα με τους συνολικούς βαθμούς κινδύνου, διατίθενται για περαιτέρω διαστρωμάτωση C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ασβέστιο στεφανιαίας αρτηρίας (CAC) και καρωτιδική πυκνότητα εσωτερικών μέσων καρωτίδας (CIMT).⁴⁹



Εικόνα 15: Συνολική Εννοιολογική Προσέγγιση για την Εκτίμηση Κινδύνου και τη Λήψη Αποφάσεων σχετικά με την Ένταση των Προσπαθειών Πρόληψης και Χρήσης της Φαρμακευτικής Θεραπείας στην Πρωτογενή Πρόληψη της ASCVD (Lloyd-Jones, 2019)



Εικόνα 16: Αλγόριθμος κλινικής προσέγγισης για την ενσωμάτωση της μέτρησης CAC στην εκτίμηση κινδύνου για ασθενείς οριακού και ενδιάμεσου κινδύνου (Lloyd-Jones, 2019)

Η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε διάστημα 10 ετών, χρησιμοποιώντας συστήματα βαθμολόγησης όπως το Framingham ή το SCORE, συνεχίζει να απολαμβάνει ευρεία χρήση και συνιστάται για όλους τους ενήλικες. Οι περιορισμοί στο πρώτο ήταν ανησυχητικοί, συμπεριλαμβανομένης της υποεκτίμησης ή υπερβολικής εκτίμησης του κινδύνου σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, ενός σχετικά σύντομου ορίζοντα κινδύνου 10 ετών, εστίαση στο έμφραγμα του μυοκαρδίου και τον θάνατο από καρδιαγγειακή νόσο και τον αποκλεισμό του οικογενειακού ιστορικού. Σφάλματα ταξινόμησης μπορεί να εμφανιστούν σε έως και 37% των ατόμων, ιδιαίτερα στις γυναίκες και τους νέους.⁴⁹

Η χρήση του κινδύνου ζωής είναι μια σημαντική εννοιολογική πρόοδος, καθώς το 90% των νέων ενηλίκων με χαμηλό κίνδυνο 10 ετών έχουν κίνδυνο ζωής 39%.

Περισσότεροι από τους μισούς Αμερικανούς ενήλικες έχουν χαμηλό κίνδυνο 10 ετών αλλά υψηλό κίνδυνο ζωής. Στην ηλικία των 50 ετών, η απουσία παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου σχετίζεται με εξαιρετικά χαμηλό κίνδυνο ζωής και σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια ζωής. Τα παθολογικά και επιδημιολογικά δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι η αθηροσκλήρωση ξεκινά στην πρώιμη παιδική ηλικία και προχωρά απρόσκοπτα και αναπόφευκτα σε όλη τη ζωή. Οι παράγοντες κινδύνου στην παιδική ηλικία είναι παρόμοιοι με αυτούς των ενηλίκων και εντοπίζονται μεταξύ των σταδίων της ζωής.⁴⁹

Για ενήλικες ηλικίας 40 έως 75 ετών, οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τακτικά τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και να υπολογίζουν τον 10ετή κίνδυνο ASCVD χρησιμοποιώντας τις συγκεντρωτικές εξισώσεις κοόρτης. Για ενήλικες ηλικίας 20 έως 39 ετών, είναι λογικό να αξιολογούνται οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου ASCVD τουλάχιστον κάθε 4 έως 6 έτη. Σε ενήλικες που βρίσκονται σε οριακό κίνδυνο (5% έως <7,5% 10ετή κίνδυνο ASCVD) ή ενδιάμεσου κινδύνου ($\geq 7,5\%$ έως <20% 10ετή κίνδυνο ASCVD), είναι λογικό να χρησιμοποιηθούν πρόσθετοι παράγοντες ενίσχυσης του κινδύνου αποφάσεις σχετικά με προληπτικές παρεμβάσεις (π.χ. θεραπεία με στατίνες). Σε ενήλικες με ενδιάμεσο κίνδυνο ($\geq 7,5\%$ έως <20% 10ετή κίνδυνο ASCVD) ή επιλεγμένους ενήλικες με οριακό κίνδυνο (5% έως <7,5% 10ετή κίνδυνο ASCVD 10 ετών), εάν οι αποφάσεις βασίζονται στον κίνδυνο για προληπτικές παρεμβάσεις (π.χ., θεραπεία με στατίνες) παραμένουν αβέβαιες, είναι λογικό να μετρηθεί η βαθμολογία ασβεστίου της στεφανιαίας αρτηρίας για να καθοδηγηθεί η συζήτηση κινδύνου κλινικού ιατρού –ασθενούς. Για ενήλικες ηλικίας 20 έως 39 ετών και για εκείνους 40 έως 59 ετών που έχουν <7,5% 10ετή κίνδυνο ASCVD, μπορεί να ληφθεί υπόψη ο εκτιμώμενος κίνδυνος ASCVD διάρκειας ζωής ή 30 ετών.⁵⁸

Μεταξύ των ενηλίκων σε οριακό (5% έως <7,5%) και ενδιάμεσο ($\geq 7,5\%$ έως <20%) κίνδυνο, μπορεί να ληφθούν υπόψη επιπλέον επιμέρους κλινικοί παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αναθεώρηση του 10ετούς ASCVD εκτίμηση κινδύνου. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να περιλαμβάνουν οικογενειακό ιστορικό πρόωρου ASCVD, χρόνια φλεγμονώδη νόσο (ρευματοειδή αρθρίτιδα, λύκο ή λοίμωξη HIV), καταγωγή από τη Νότια Ασία, ιστορικό προεκλαμψίας ή πρόωρου τοκετού, πρώιμη εμμηνόπαυση, στυτική δυσλειτουργία, χρόνια νεφρική νόσος (XNN), μεταβολικό σύνδρομο, επίμονα αυξημένοι δείκτες φλεγμονής ή αυξημένοι βιοδείκτες λιπιδίων. Οι κορυφαίοι διεκδικητές μεταξύ των

τεχνικών απεικόνισης που είναι σε θέση να βελτιώσουν την πρόβλεψη κινδύνου ή να βελτιώσουν τη διαχείριση περιλαμβάνουν τη μέτρηση του πάχους των καρωτιδικών, την ασβεστοποίηση της στεφανιαίας αρτηρίας και τη μαγνητική τομογραφία ή την αξονική τομογραφία.⁴⁹ Αφού εξεταστούν αυτοί οι κλινικά διαθέσιμοι παράγοντες ενίσχυσης του κινδύνου, εάν εξακολουθεί να υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με την αξιοπιστία της εκτίμησης κινδύνου για άτομα που ανήκουν σε οριακές κατηγορίες ή ενδιάμεσους κινδύνους, περαιτέρω δοκιμές για την τεκμηρίωση της υποκλινικής στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης είναι λογικές για την ακριβέστερη αναταξινόμηση του κινδύνου εκτίμηση προς τα πάνω ή προς τα κάτω.⁴⁹

Ο κίνδυνος ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου (CHD) εξαρτάται από έναν αριθμό παραγόντων που σχετίζονται τόσο με τον τρόπο ζωής όσο και με τη γενετική. Οι κληρονομικοί παράγοντες αντιπροσωπεύουν έως και 30-60% της διακύμανσης του κινδύνου και μελέτες μεγάλης κλίμακας έχουν εντοπίσει γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με CHD σε αυστηρά επίπεδα στατιστικής σημασίας.¹²⁴

Για τον προσδιορισμό της γενετικής επιβάρυνσης απαιτείται γενετική ανάλυση για τις παραλλαγές γενετικού κινδύνου και υπολογισμός ενός μόνο αριθμού που συνοψίζει τον συνολικό γενετικό κίνδυνο του ατόμου για CAD.¹²⁵ Goldstein και συν., εξήγησε πώς μπορεί να συνδυαστεί η βαθμολογία γενετικού κινδύνου (GRS, genetic risk score) και η συμβατική βαθμολογία κινδύνου (Framingham risk score, FRS) για τον υπολογισμό του 10ετούς κινδύνου για CAD. Ο συνδυασμός είναι πιο ισχυρός από μόνος του είτε διαστρωμάτωση για τον κίνδυνο CAD.¹²⁶ Συνολικά έχουν ανακαλυφθεί 90 παραλλαγές γενετικού κινδύνου που προδιαθέτουν σε CAD. Αρκετές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι το GRS είναι σχετικά ανεξάρτητο από τους συμβατικούς παράγοντες κινδύνου του CAD και προσφέρει μεγαλύτερη διακριτική δύναμη στη διαστρωμάτωση του κινδύνου CAD.¹²⁶

Μια κλινική δοκιμή, που πραγματοποιήθηκε από τους Khera και συν.,¹²⁷ χρησιμοποίησε ένα GRS για διαστρωμάτωση για καρδιακά συμβάντα σε μέγεθος δείγματος 55.685 συμμετεχόντων για να καθορίσει εάν ένας υγιεινός τρόπος ζωής (χωρίς τσιγάρο, χωρίς παχυσαρκία, με τακτική σωματική δραστηριότητα και υγιεινή διατροφή και χωρίς δυσμενείς τρόπους ζωής) μειώνει τα καρδιακά συμβάντα. Οι συμμετέχοντες με υψηλό GRS για CAD είχαν 91% υψηλότερο κίνδυνο καρδιακών επεισοδίων από εκείνους τους συμμετέχοντες με χαμηλό GRS. Ένας ευνοϊκός τρόπος ζωής συσχετίστηκε με 46% χαμηλότερο κίνδυνο καρδιακών επεισοδίων από έναν

δυσμενή τρόπο ζωής. Η τυποποιημένη 10ετής επίπτωση των στεφανιαίων επεισοδίων ήταν 5,1% για ευνοϊκό τρόπο ζωής έναντι 10,7% για δυσμενές τρόπο ζωής. Αυτή η μελέτη επιβεβαιώνει την κλινική εφαρμογή της διαστρωμάτωσης γενετικού κινδύνου για CAD και διαψεύδει τον μύθο ότι ο γενετικός κίνδυνος δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο γενετικός κίνδυνος αντιμετωπίζεται με τον ίδιο τρόπο όπως η θεραπεία για τον επίκτητο κίνδυνο.¹²⁶ Ο προσδιορισμός του γενετικού κινδύνου μπορεί να διακρίνει άτομα που απολαμβάνουν μεγαλύτερο κλινικό όφελος από τη θεραπεία με στατίνες, (υπόθεση που δεν έχει επιβεβαιωθεί μέχρι σήμερα σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές θεραπείας με στατίνες). Ένα τέτοιο εύρημα θα είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τον καθορισμό της πρωτογενούς πρόληψης.¹²⁴

Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) έχει συγκαλέσει μια προσπάθεια αναθεώρησης του προτεινόμενου αλγόριθμου πρόβλεψης κινδύνου, γνωστό ως μοντέλο Συστηματικής Αξιολόγησης Κινδύνου Στεφανιαίου (SCORE)¹²⁸ Το SCORE υπολογίζει τον κίνδυνο για χαμηλού και υψηλού κινδύνου χώρες της Ευρώπης, είναι χρήσιμο για την λήψη λογικών αποφάσεων και για την αποφυγή υπερθεραπείας. Εφαρμόζεται σε υγιή άτομα ηλικίας 40-65 ετών και λαμβάνει υπόψιν του τις εξής παραμέτρους¹²⁹ - εάν το άτομο είναι καπνιστής ή όχι - το φύλο - την ηλικία - την συστολική αρτηριακή πίεση - την ολική χοληστερόλη. Για το μη θανατηφόρο συμβάν πολλαπλασιάζουμε το αποτέλεσμα του SCORE επί 4 για τις γυναίκες και επί 3 για τους άνδρες. Με βάση το SCORE τα άτομα κατατάσσονται σε 4 κατηγορίες, πολύ υψηλού κινδύνου (>10%), υψηλού κινδύνου (>5% και <10%), μετρίου κινδύνου (>1% και <5%), χαμηλού κινδύνου (<1%).¹²⁹

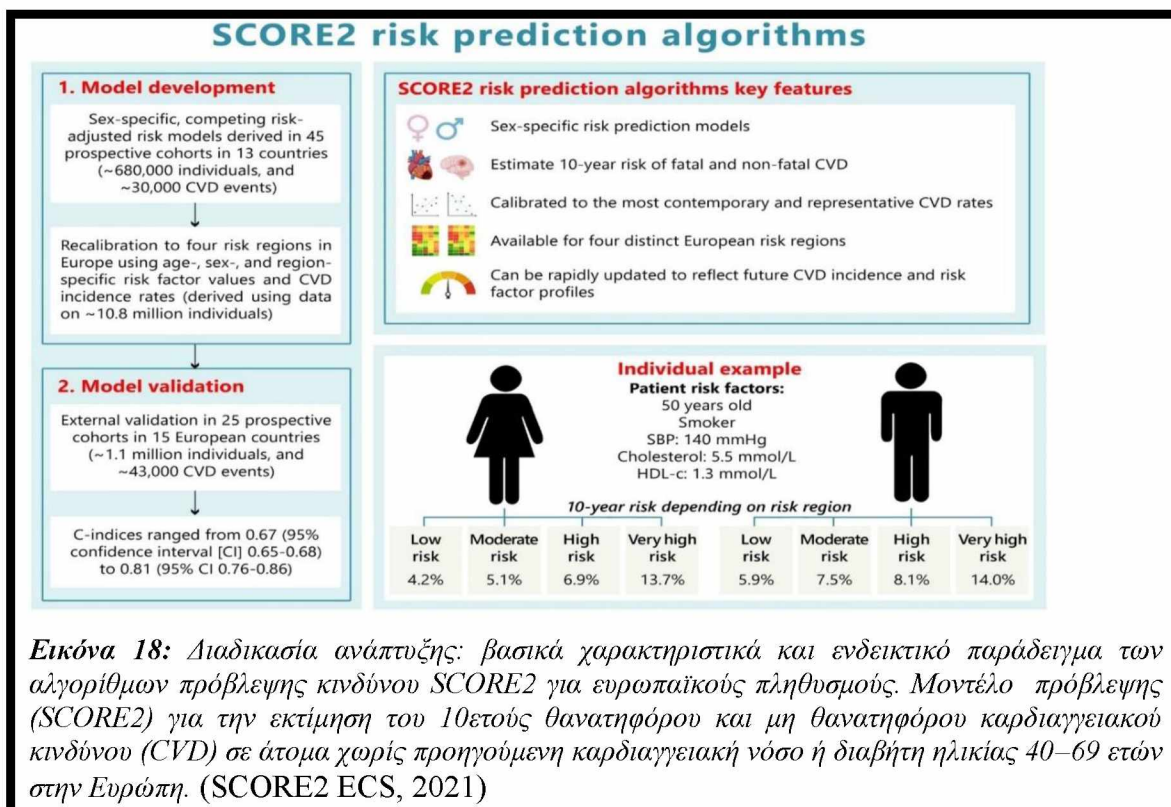
Very high risk	<p>People with any of the following:</p> <p>Documented CVD, either clinical or unequivocal on imaging.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Clinical CVD includes acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, coronary or other arterial revascularization, stroke, TIA, aortic aneurysm, and PAD ● Unequivocal documented CVD on imaging includes significant plaque (i.e. $\geq 50\%$ stenosis) on angiography or ultrasound; it does not include increase in carotid intima-media thickness ● Diabetes mellitus with target organ damage, e.g. proteinuria or a with a major risk factor such as grade 3 hypertension or hypercholesterolaemia ● Severe CKD (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) ● A calculated 10 year SCORE of $\geq 10\%$
High risk	<p>People with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Marked elevation of a single risk factor, particularly cholesterol > 8 mmol/L (> 310 mg/dL), e.g. familial hypercholesterolaemia or grade 3 hypertension (BP $\geq 180/110$ mmHg) ● Most other people with diabetes mellitus (except some young people with type 1 diabetes mellitus and without major risk factors, who may be at moderate-risk) <p>Hypertensive LVH</p> <p>Moderate CKD eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²)</p> <p>A calculated 10 year SCORE of 5-10%</p>
Moderate risk	<p>People with:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A calculated 10 year SCORE of ≥ 1 to $< 5\%$ ● Grade 2 hypertension ● Many middle-aged people belong to this category
Low risk	<p>People with:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● A calculated 10 year SCORE of $< 1\%$

Εικόνα 17: Κατηγορίες 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου κατά ESC, 2018

Η βαθμολογία SCORE περιλαμβάνει μόνο θανατηφόρα αποτελέσματα καρδιαγγειακής νόσου, που σημαίνει ότι υποτιμά τη συνολική επιβάρυνση της καρδιαγγειακής νόσου, η οποία τις τελευταίες δεκαετίες έχει μετατοπιστεί σε μη θανατηφόρα αποτελέσματα, ειδικά για τους νεότερους, μπορεί να υποτιμήσει εσφαλμένα τον κίνδυνο σε αυτές τις περιπτώσεις. Το SCORE αναπτύχθηκε από κοόρτες που είχαν στρατολογηθεί πριν από το 1986 και δεν έχει «αναβαθμονομηθεί» (δηλαδή στατιστικά προσαρμοσμένο) στα σύγχρονα ποσοστά καρδιαγγειακής νόσου, που σημαίνει ότι δεν είναι ιδανικό για χρήση σε σύγχρονους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Τέλος, τα μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου που συνιστώνται για άλλες παγκόσμιες περιοχές,^{130, 131} μπορεί να μην είναι άμεσα εφαρμόσιμα σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, επειδή συνήθως περιλαμβάνουν παράγοντες κινδύνου που δεν είναι διαθέσιμοι σε συνήθεις ευρωπαϊκές πηγές δεδομένων που απαιτούνται για την επαναβαθμονόμηση του μοντέλου κινδύνου.^{130, 132}

Η αντιμετώπιση αυτών των περιορισμών, οδήγησε στην ανάπτυξη, στην επικύρωση και στην απεικόνιση του SCORE2 για την εκτίμηση του 10ετούς

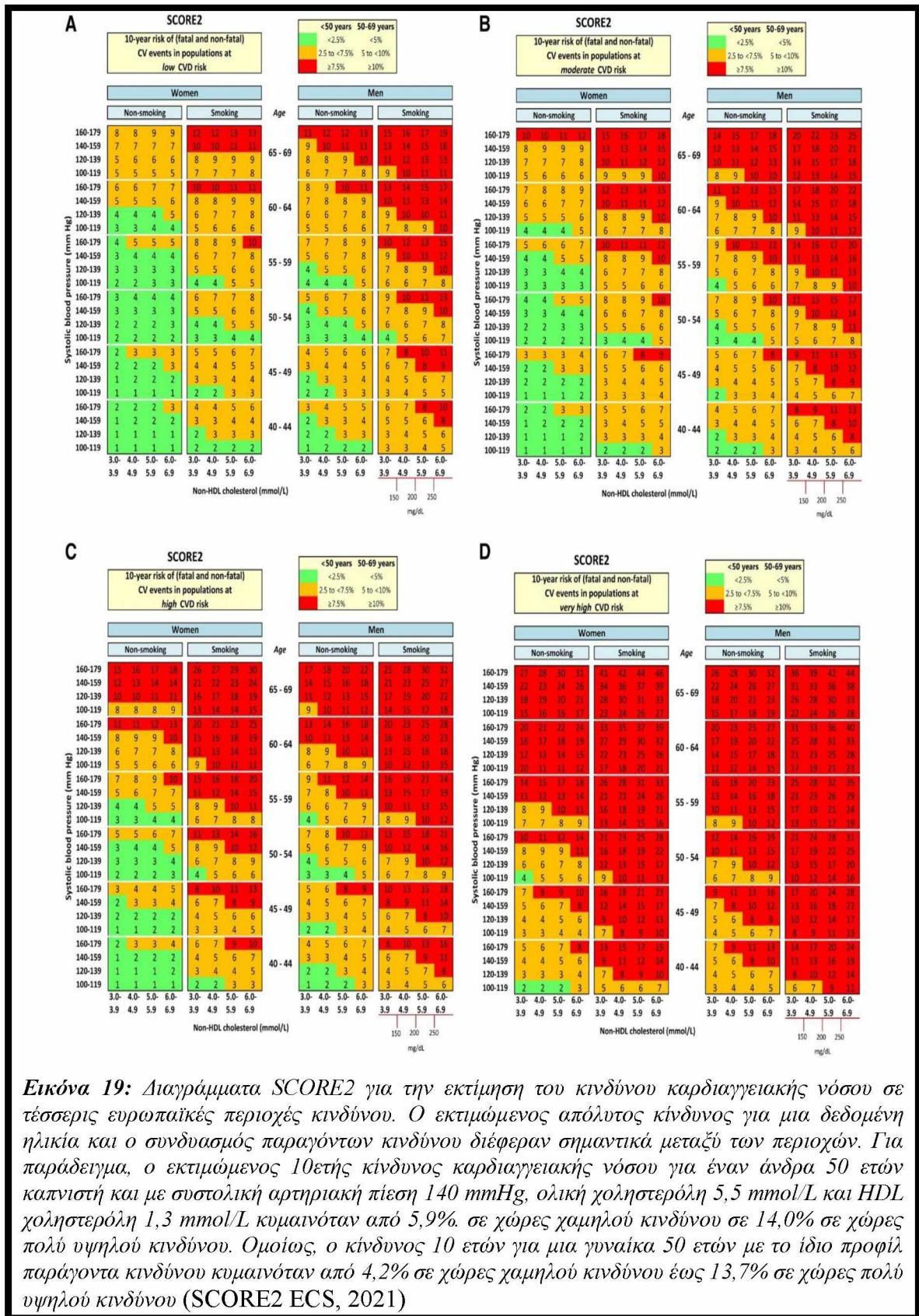
θανατηφόρου και μη θανατηφόρου κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα στην Ευρώπη χωρίς προηγούμενη καρδιαγγειακή νόσο ή διαβήτη ηλικίας 40–69 ετών. Το SCORE2, ένας νέος αλγόριθμος που προέρχεται, βαθμονομείται και επικυρώνεται για την πρόβλεψη του 10ετούς κινδύνου πρωτοεμφανιζόμενης καρδιαγγειακής νόσου στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, ενισχύει τον εντοπισμό ατόμων με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε ολόκληρη την Ευρώπη. ¹³³



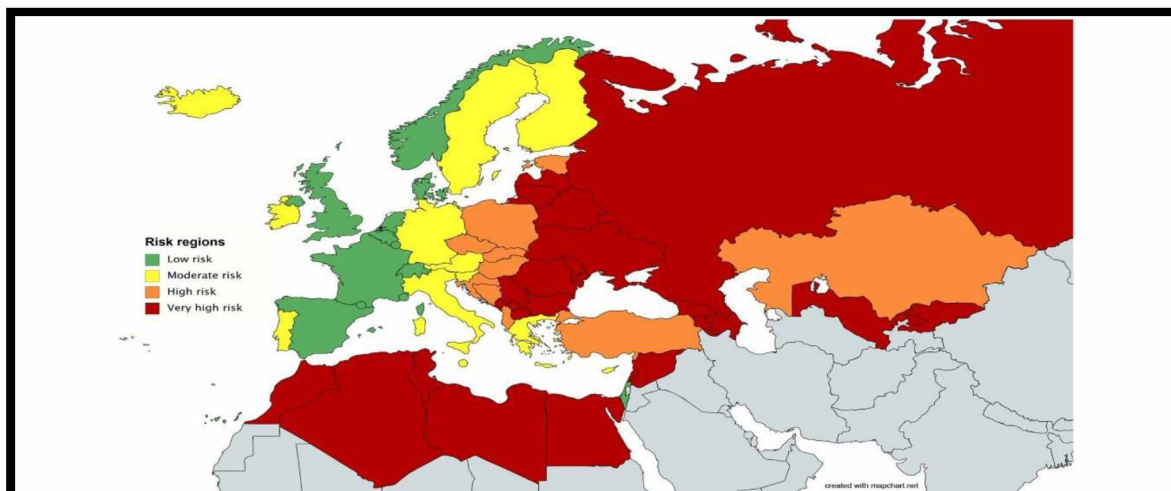
Η μελέτη της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) εξήγαγε μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου χρησιμοποιώντας δεδομένα μεμονωμένων συμμετεχόντων από 45 κούρτες σε 13 χώρες (677.684 άτομα, 30.121 συμβάντα CVD). Χρησιμοποιήσαμε μοντέλα προσαρμοσμένα ανάλογα με το φύλο και ανταγωνιστικά μοντέλα, όπως η ηλικία, η κατάσταση καπνίσματος, η συστολική αρτηριακή πίεση και η ολική και η HDL χοληστερόλη. Όρισε τέσσερις περιοχές κινδύνου στην Ευρώπη σύμφωνα με τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα για κάθε χώρα, επαναβαθμονόμηση μοντέλων σε κάθε περιοχή χρησιμοποιώντας τις αναμενόμενες περιπτώσεις εμφάνισης και τις κατανομές παραγόντων κινδύνου. Η επίπτωση της συγκεκριμένης περιοχής υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα θνησιμότητας και επίπτωσης από καρδιαγγειακά νοσήματα σε 10.776.466 άτομα. Για εξωτερική επικύρωση, ανέλυσαν δεδομένα από 25 πρόσθετες κούρτες σε 15 ευρωπαϊκές χώρες (1.133.181 άτομα, 43.492

συμβάντα CVD). Μετά την εφαρμογή των παραγόμενων μοντέλων πρόβλεψης κινδύνου σε εξωτερικές κοόρτες επικύρωσης, οι δείκτες C κυμαίνονταν από 0,67 (0,65–0,68) έως 0,81 (0,76–0,86). Ο προβλεπόμενος κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου διέφερε πολλές φορές στις ευρωπαϊκές περιοχές. Για παράδειγμα, ο εκτιμώμενος 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου για έναν 50χρονο καπνιστή, με συστολική αρτηριακή πίεση 140 mmHg, συνολική χοληστερόλη 5,5 mmol/L και HDL-χοληστερόλη 1,3 mmol/L, κυμαινόταν από 5,9% για τους άνδρες σε χώρες χαμηλού κινδύνου σε 14,0% για τους άνδρες σε χώρες πολύ υψηλού κινδύνου και από 4,2% για τις γυναίκες σε χώρες χαμηλού κινδύνου σε 13,7% για τις γυναίκες σε χώρες πολύ υψηλού κινδύνου.

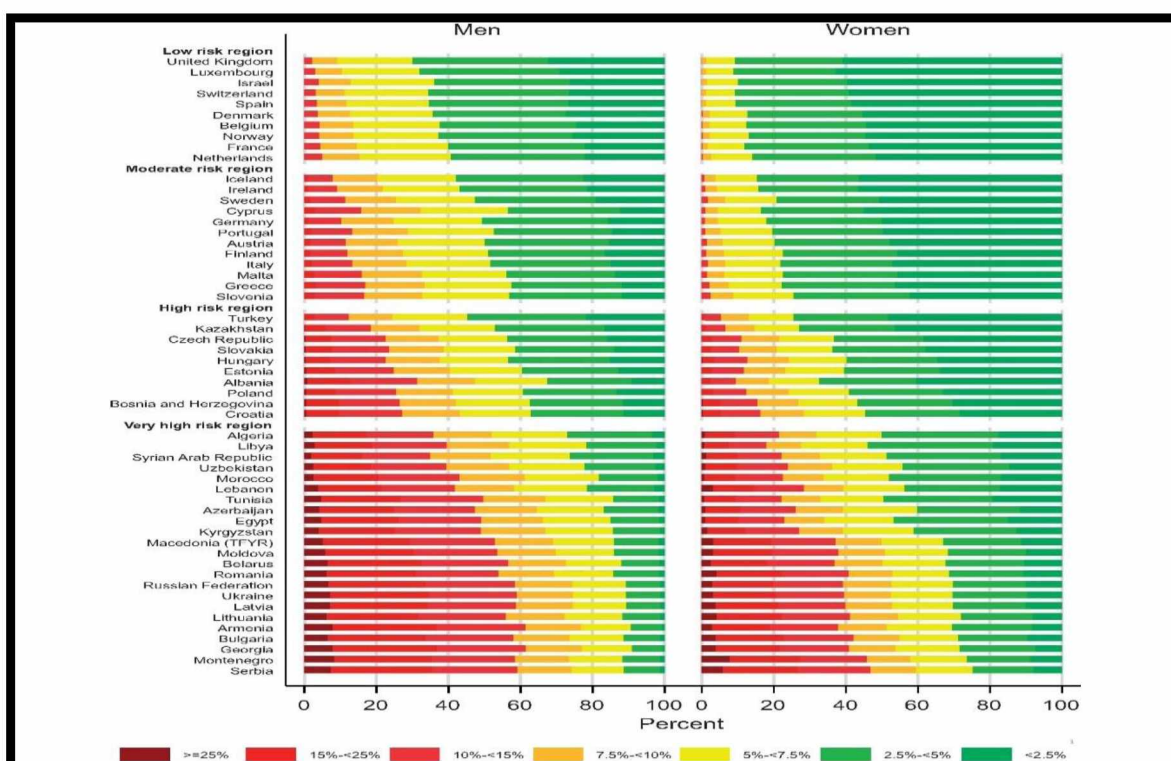
133



Εικόνα 19: Διαγράμματα SCORE2 για την εκτίμηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε τέσσερις ευρωπαϊκές περιοχές κινδύνου. Ο εκτιμώμενος απόλυτος κίνδυνος για μια δεδομένη ηλικία και ο συνδυασμός παραγόντων κινδύνου διέφεραν σημαντικά μεταξύ των περιοχών. Για παράδειγμα, ο εκτιμώμενος 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου για έναν άνδρα 50 ετών καπνιστή και με συστολική αρτηριακή πίεση 140 mmHg, ολική χοληστερόλη 5,5 mmol/L και HDL χοληστερόλη 1,3 mmol/L κυμαινόταν από 5,9% σε χώρες χαμηλού κινδύνου σε 14,0% σε χώρες πολύ υψηλού κινδύνου. Ομοίως, ο κίνδυνος 10 ετών για μια γυναίκα 50 ετών με το ίδιο προφίλ παράγοντα κινδύνου κυμαινόταν από 4,2% σε χώρες χαμηλού κινδύνου έως 13,7% σε χώρες πολύ υψηλού κινδύνου (SCORE2 ECS, 2021)



Εικόνα 20: Περιοχές κινδύνου με βάση τα τυποποιημένα ποσοστά θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα. Χαμηλού κινδύνου (<100 θάνατοι καρδιαγγειακής νόσου ανά 100.000). Μέτριου κινδύνου (100 έως <150 θάνατοι καρδιαγγειακής νόσου ανά 100.000). Υψηλού κινδύνου (150 έως <300 θανάτους καρδιαγγειακής νόσου ανά 100.000) και πολύ υψηλού κινδύνου (≥300 καρδιαγγειακής νόσου). θάνατοι ανά 100.000). (SCORE2 ECS, 2021)



Εικόνα 21: Κατανομή του 10ετούς κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σύμφωνα με το SCORE2 σε όλες τις ευρωπαϊκές χώρες. Η αναλογία των ατόμων που αναμένεται σε κάθε κατηγορία κινδύνου εκτιμήθηκε ότι αντικατοπτρίζει τις τιμές των παραγόντων κινδύνου ανά ηλικιακή ομάδα και το φύλο και τη συγκεκριμένη πληθυσμιακή δομή κάθε χώρας (SCORE2 ECS, 2021)

Η εκτίμηση του απόλυτου κινδύνου εμφάνισης επεισοδίου καρδιαγγειακής νόσου (CVD) αποτελεί τη βάση των τρεχουσών προσεγγίσεων για την πρωτογενή

πρόληψη της CVD, επιτρέπει την άμεση κατανόηση της πρόγνωσης και τον εντοπισμό ασθενών με επαρκή κίνδυνο για να αξίζουν θεραπεία με υψηλότερη πιθανότητα καθαρού ατομικού και κοινωνικού οφέλους. Επιπλέον, η απόλυτη εκτίμηση κινδύνου επιτρέπει την εκτίμηση των πιθανών οφελών από τον εντατικό τρόπο ζωής και άμεση σύγκριση των πιθανών οφελών και βλαβών από προληπτικές φαρμακοθεραπείες για να βοηθήσει τους κλινικούς γιατρούς και τους ασθενείς στη λήψη τεκμηριωμένων αποφάσεων. Υπάρχουν ουσιαστικά στοιχεία παρατήρησης που υποστηρίζουν αυτήν την προσέγγιση όσον αφορά την κατάλληλη επιλογή ασθενών για ιατρική θεραπεία τόσο με στατίνες όσο και με αντιυπερτασική θεραπεία.^{63, 121} Η εκτίμηση του απόλυτου κινδύνου μπορεί να πραγματοποιηθεί γρήγορα στην κλινική πράξη με ευρέως διαθέσιμα εργαλεία που ενσωματώνονται όλο και περισσότερο σε πλατφόρμες ηλεκτρονικών αρχείων υγείας με υποστήριξη αποφάσεων, διευκολύνοντας την ευκολία χρήσης και εφαρμογής.¹⁰⁴

Κεφάλαιο 5ο

5. Πρωτογενή πρόληψη της CAD

5.1 Πρόληψη Ορισμός

Η πρόληψη, αντιμετωπίζει δύο από τους τρεις στόχους της ιατρικής: την πρόληψη ασθενειών, την ανακούφιση από τον πόνο και την παράταση της ζωής.⁴⁹

Η φυσική ιστορία μιας ασθένειας ταξινομείται σε πέντε στάδια: υποκείμενο, ευαίσθητο, υποκλινικό, κλινικό και ανάκτηση/αναπηρία/θάνατος. Τα αντίστοιχα προληπτικά μέτρα υγείας έχουν ομαδοποιηθεί σε παρόμοια στάδια για να στοχεύουν στην πρόληψη αυτών των σταδίων μιας νόσου. Αυτά τα προληπτικά στάδια είναι η πρωταρχική πρόληψη, η πρωτογενής πρόληψη, η δευτερογενής πρόληψη και η τριτογενής πρόληψη. Σε συνδυασμό, αυτές οι στρατηγικές δεν στοχεύουν μόνο στην πρόληψη της εμφάνισης της νόσου μέσω της μείωσης του κινδύνου, αλλά και στις κατάντη επιπλοκές μιας εκδηλωμένης νόσου.¹³⁴

5.1.1 Πρωταρχική Πρόληψη

Το 1978, περιγράφηκε η πιο πρόσφατη προσθήκη στις προληπτικές στρατηγικές, η αρχέγονη πρόληψη. Συνίσταται στη μείωση των παραγόντων κινδύνου που στοχεύει σε έναν ολόκληρο πληθυσμό μέσω της εστίασης στις κοινωνικές και περιβαλλοντικές συνθήκες. Επειδή η αρχέγονη πρόληψη είναι η πιο πρώιμη μέθοδος πρόληψης, συχνά στοχεύει στα παιδιά να μειώσουν όσο το δυνατόν περισσότερο την έκθεση σε κίνδυνο. Η πρωταρχική πρόληψη στοχεύει στο υποκείμενο στάδιο της φυσικής ασθένειας στοχεύοντας τις υποκείμενες κοινωνικές συνθήκες που προάγουν την εμφάνιση της νόσου.¹³⁴

5.1.2 Πρωτογενής Πρόληψη

Η πρωτογενής πρόληψη αποτελείται από μέτρα που στοχεύουν σε έναν ευαίσθητο πληθυσμό ή άτομο. Ο σκοπός της πρωτογενούς πρόληψης είναι να αποτρέψει την εμφάνιση μιας ασθένειας. Έτσι, ο πληθυσμός στόχος του είναι υγιή

άτομα. Καθιερώνει συνήθως δραστηριότητες που περιορίζουν την έκθεση σε κίνδυνο ή αυξάνουν την ανοσία των ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο για να αποτρέψουν την εξέλιξη μιας νόσου σε ένα ευαίσθητο άτομο σε υποκλινική νόσο.¹³⁴ Η πρωτογενής πρόληψη υποδηλώνει την καθυστέρηση ή τον περιορισμό ενός πρώτου συμβάντος σε άτομα που δεν έχουν ακόμη επίσημα διαγνωστεί με καρδιακή νόσο. Η χρήση περιλαμβάνει άτομα με παράγοντες κινδύνου, οι τελευταίοι συνήθως θεωρούνται σαν να ήταν στην πραγματικότητα οι ίδιες ασθένειες, καθώς συχνά αποτελούν ταυτόχρονα αίτια, υποκατάστατα και στόχους θεραπείας.⁴⁹

5.1.3 Δευτερογενής Πρόληψη

Η δευτερογενής πρόληψη δίνει έμφαση στην έγκαιρη ανίχνευση της νόσου και στόχος της είναι άτομα με υγιή εμφάνιση με υποκλινικές μορφές της νόσου. Η υποκλινική νόσος αποτελείται από παθολογικές αλλαγές, αλλά όχι εμφανή συμπτώματα που μπορούν να διαγνωστούν κατά την επίσκεψη σε γιατρό. Η δευτερογενής πρόληψη εμφανίζεται συχνά με τη μορφή προληπτικών εξετάσεων.¹³⁴ Η δευτερογενής πρόληψη επιδιώκει την πρόληψη, την αναβολή ή τον περιορισμό της επανεμφάνισης ενός κλινικού συμβάντος σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως διαγνωστεί με καρδιαγγειακή νόσο. Η λειτουργική διάκριση μεταξύ των τύπων πρόληψης φαίνεται να είναι θολή.⁴⁹

5.1.4 Τριτογενής Πρόληψη:

Η τριτογενής πρόληψη στοχεύει τόσο στο κλινικό όσο και στο στάδιο έκβασης μιας νόσου. Εφαρμόζεται σε συμπτωματικούς ασθενείς και στοχεύει στη μείωση της σοβαρότητας της νόσου καθώς και οποιωνδήποτε σχετικών επακόλουθων. Ενώ η δευτερογενής πρόληψη επιδιώκει να αποτρέψει την εμφάνιση της ασθένειας, η τριτογενής πρόληψη στοχεύει στη μείωση των επιπτώσεων της νόσου μόλις εγκατασταθεί σε ένα άτομο. Οι μορφές τριτογενούς πρόληψης είναι συνήθως προσπάθειες αποκατάστασης.¹³⁴

Η American Heart Association (AHA) ενσωμάτωσε την ισχυρή αρχή της πρωτογενούς πρόληψης στον καθορισμό της «ιδανικής καρδιαγγειακής υγείας» ως στόχο στη μείωση της καρδιακής και θνησιμότητα από εγκεφαλικό επεισόδιο 20% έως

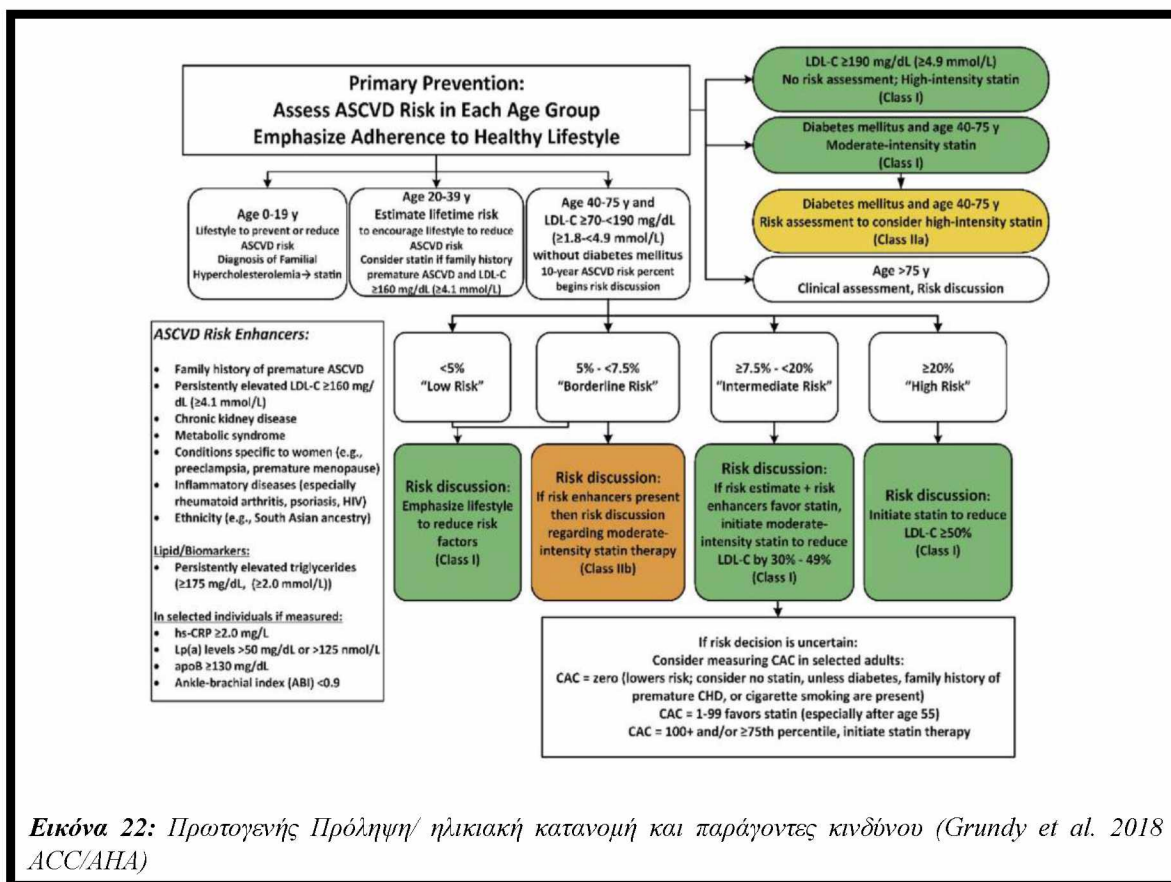
το έτος 2020. (Lloyd-Jones, 2010). Η ιδανική καρδιαγγειακή υγεία συνίσταται στην απουσία καρδιαγγειακών παθήσεων, υγιεινό τρόπο ζωής (επαρκής άσκηση, ανώτερη βαθμολογία διατροφής, απουσία καπνίσματος και ΔΜΣ, 25 kg/m²) και ιδανικούς παράγοντες υγείας (χωρίς θεραπεία, φυσιολογικές τιμές αρτηριακής πίεσης, χοληστερόλης και γλυκόζης νηστείας).⁴⁹

Μια σειρά προοπτικών μελετών και μοντέλων υποστηρίζουν ότι η πρωτογενής πρόληψη βάσει πληθυσμού είναι ικανή να μειώσει τους θανάτους από καρδιαγγειακή νόσο στο 10% περίπου του τρέχοντος αναμενόμενου ποσοστού.¹³⁵ Η απώλεια κατά 15% ή περισσότερο του σωματικού βάρους, με άλλες διαιτητικές παρεμβάσεις και τρόπο ζωής, ειδικά η άσκηση, θα μειώσει δραστικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο έως και 45% και ταυτόχρονα θα μειώσει τα επίπεδα CRP.⁴⁹

Το Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group δημοσίευσε τρεις εκθέσεις που περιέγραφαν μεταβολές σε παγκόσμιο επίπεδο του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της ολικής χοληστερόλης για τρεις δεκαετίες.¹³⁶ Οι τρεις μελέτες διαπίστωσαν ότι τα ποσοστά παχυσαρκίας διπλασιάστηκαν μεταξύ 1980 και 2008, το υπερβολικό βάρος έπληξε έναν στους τρεις ενήλικες και η παχυσαρκία έπληξε έναν στους εννέα ενήλικες στον κόσμο. Οι αλλαγές στην αρτηριακή πίεση και τη χοληστερόλη ποικίλλουν ανάλογα με το εισόδημα και την τοποθεσία και μερικές φορές ήταν διαφορετικές με τις αυξήσεις των ΔΜΣ. Ακόμα κι έτσι, η υψηλή επιβάρυνση των καρδιαγγειακών παθήσεων σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος τις επόμενες δεκαετίες κρίθηκε ζοφερή και έκτακτη.⁴⁹

Η στεφανιαία νόσος ξεκινά στην παιδική ηλικία και εξελίσσεται σε όλη τη ζωή, ξεκινά από τη βρεφική ηλικία, έχει περίοδο επώασης δεκαετιών και εξελίσσεται καθ' όλη τη διάρκεια ζωής ενός ατόμου. Ταυτόχρονα, συσσωρεύονται επίσης παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία με προγεννητική αρχή.¹³⁷ Η παθολογία των πρώιμων σταδίων της αθηροσκλήρωσης σε εφήβους και παιδιά είναι συνάρτηση των ίδιων παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου που επηρεάζουν τους ενήλικες. Η επιδείνωση των παραγόντων κινδύνου επιταχύνει τη νόσο, αλλά η βελτίωσή τους επιβραδύνει τη διαδικασία. Όσο μεγαλύτερη είναι η έκθεση και όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση των παραγόντων κινδύνου, τόσο υψηλότερη θα είναι η αθηροσκληρωτική επιβάρυνση.¹³⁸ Παρατηρήσεις από Bogalusa Heart Study (BHS), δείχνει ότι οι κυριότερες αιτιολογίες των καρδιακών παθήσεων και της αθηροσκλήρωσης ενηλίκων: υπέρταση,

δυσλιπιδαιμία και παχυσαρκία, ξεκινούν στην παιδική ηλικία, με ανατομικές αλλαγές εμφανείς στην ηλικία των 5-8 ετών. ⁴⁹



Εικόνα 22: Πρωτογενής Πρόληψη/ ηλικιακή κατανομή και παράγοντες κινδύνου (Grundy et al. 2018 ACC/AHA)

Από το 1980, το Αμερικανικό Κολέγιο Καρδιολογίας (ACC) και η American Heart Association (AHA) έχουν μεταφράσει επιστημονικά στοιχεία σε οδηγίες κλινικής πρακτικής με συστάσεις για τη βελτίωση της καρδιαγγειακής υγείας. Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές, οι οποίες βασίζονται σε συστηματικές μεθόδους για την αξιολόγηση και την ταξινόμηση των αποδεικτικών στοιχείων, αποτελούν τη βάση για την παροχή ποιοτικής καρδιαγγειακής φροντίδας. Οι οδηγίες κλινικής πρακτικής παρέχουν συστάσεις που ισχύουν για ασθενείς με ή σε κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου (CVD). ⁵⁸

Οι συστάσεις για κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης και θεραπείας, οι οποίες περιλαμβάνουν κλινική αξιολόγηση, διαγνωστικό έλεγχο και φαρμακολογικές και διαδικαστικές θεραπείες, είναι αποτελεσματικές μόνο όταν υιοθετούνται τόσο από επαγγελματίες όσο και από ασθενείς. ⁵⁸

5.2 Διατροφή

Η υγιεινή διατροφή έχει σημαντικό αντίκτυπο στην ASCVD και στους παράγοντες κινδύνου που ενδεχομένως αντιστρέφουν ή μειώνουν την παχυσαρκία, την υψηλή χοληστερόλη, τον διαβήτη και την υπέρταση.

Οι φυτικές και μεσογειακές δίαιτες, μαζί με την αυξημένη κατανάλωση φρούτων, ξηρών καρπών, λαχανικών, οσπρίων και άπαχων λαχανικών ή ζωικών πρωτεϊνών (ψάρια) και φυτικές ίνες, έχουν συσχετιστεί σταθερά με χαμηλότερο κίνδυνο παντός αιτίου θνησιμότητα σε μελέτες παρατήρησης. Η δοκιμή PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) τυχαιοποίησε συμμετέχοντες σε μεσογειακή διατροφή συμπληρωμένη είτε με εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο είτε με ξηρούς καρπούς και κατέδειξε μείωση 30% και 28%, αντίστοιχα σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό επεισόδιο καθώς και σημαντική μείωση του ποσοστού θνησιμότητας (41%) με την υψηλότερη βαθμολογία για χορτοφάγους. (Arnett, 2019). Ομοίως, ο βαθμολογημένος κίνδυνος που δημοσιεύτηκε από τους Song και συν., ανέφερε ότι το χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας σχετίζεται με την αντικατάσταση ζωικής πρωτεΐνης διαφορετικής προέλευσης με φυτική πρωτεΐνη.¹³⁹

Χαμηλά ποσοστά CHD στην περιοχή της Μεσογείου σημειώθηκαν πριν από πολλά χρόνια. Αυτό έχει αποδοθεί στη Μεσογειακή διατροφή πλούσια. Η συμμόρφωση με τη διατροφή μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από CHD.¹⁴⁰ Η μελέτη ελέγχου περιστατικών INTERHEART συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου.³⁷

Τα δεδομένα από τις NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys)¹⁴² υποδηλώνουν ότι η υψηλή κατανάλωση νατρίου (> 2.000 mg ημερησίως), κόκκινου κρέατος (> 14 g/ημέρα) και ποτών με ζάχαρη και επεξεργασμένου κόκκινου κρέατος σχετίζεται με καρδιαγγειακό θάνατο.⁵⁸

Δεδομένα πληθυσμού από τη μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) έδειξαν αύξηση του ποσοστού θνησιμότητας κατά 18% με δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων χρησιμοποιώντας ζωικές πηγές πρωτεΐνης και λιπαρών (π.χ. αρνί, βόειο κρέας, χοιρινό, κοτόπουλο),¹⁴³ αντίθετα φυτικές πηγές (π.χ. λαχανικά, ξηροί καρποί, φυστικοβούτυρο, ψωμί ολικής αλέσεως) σχετίζονται με χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας.⁵⁸

Η υψηλή περιεκτικότητα σε νιτρικά (NO₃), κατά μέσο όρο 400 mg την ημέρα, μετατρέπεται σε νιτρώδη (NO₂), το οποίο τελικά σχηματίζει NO. Επίσης, η αυξημένη ποσότητα ωμέγα 3 λιπαρών οξέων, καλών ωμέγα 6 και πολυφαινολών (όπως η κερσετίνη, η ρεσβερατρόλη και οι κατεχίνες, στα σταφύλια και το κρασί) παρέχουν πολλά από τα ευεργετικά αποτελέσματα σε CHD. ^{144, 62}

Ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή (TMD), ιδιαίτερα εάν συμπληρώνεται με παρθένο ελαιόλαδο στα 50 γραμμάρια την ημέρα, μπορεί να ασκήσει οφέλη για την υγεία μέσω αλλαγών στη μεταγραφική απάντηση γονιδίων που σχετίζονται με τον κίνδυνο CV, που περιλαμβάνουν γονίδια για αθηροσκλήρωση, φλεγμονή, οξειδωτικό στρες, αγγειακή δυσλειτουργία των αγγείων, T2DM και υπέρταση.

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία η υγιεινή διατροφή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της πρόληψης. Η υγιεινή διατροφή πρέπει να ακολουθεί τα κριτήρια που παρατίθενται στον πίνακα. ¹¹⁹

- | |
|--|
| • Saturated fatty acids to account for <10% of total energy intake, through replacement by polyunsaturated fatty acids. |
| • Trans unsaturated fatty acids: as little as possible, preferably no intake from processed food, and <1% of total energy intake from natural origin. |
| • <5 g of salt per day. |
| • 30–45 g of fibre per day, preferably from wholegrain products. |
| • ≥200 g of fruit per day (2–3 servings). |
| • ≥200 g of vegetables per day (2–3 servings). |
| • Fish 1–2 times per week, one of which to be oily fish. |
| • 30 grams unsalted nuts per day. |
| • Consumption of alcoholic beverages should be limited to 2 glasses per day (20 g/d of alcohol) for men and 1 glass per day (10 g/d of alcohol) for women. |
| • Sugar-sweetened soft drinks and alcoholic beverages consumption must be discouraged. |

Πίνακας 1: Κριτήρια υγιεινής διατροφής (Pieroli, 2016).

Η μεσογειακή διατροφή έχει αποδειχθεί ότι έχει τα ακόλουθα αποτελέσματα. ^{62,}
145, 146

- Μειώνει την ΑΠ.

- Βελτιώνει τα λιπίδια του ορού: μειώνει τη συνολική χοληστερόλη χοληστερόλης (TC), LDL, TG, αυξάνει την HDL, μειώνει το oxLDL και Lp (a), βελτιώνει το μέγεθος της LDL και μειώνει την LDL-P σε λιγότερο αθηρογόνο προφίλ.
- Βελτιώνει τον T2DM και τη δυσγλυκαιμία.
- Βελτιώνει την οξειδωτική άμυνα και μειώνει το οξειδωτικό στρες: F-2 ισοπροστάνες και 8 υδροξυγουανασίνη.
- Μειώνει τη φλεγμονή: μειώνει το hsCRP, IL-6, διαλυτό μόριο αγγειακής προσκόλλησης, διαλυτό μόριο διακυτταρικής πρόσφυσης.
- Μειώνει τη θρόμβωση και τον παράγοντα VII μετά τα γεύματα.
- Αυξάνει τα νιτρικά/νιτρώδη άλατα.
- Βελτιώνει τη ρευστότητα της μεμβράνης.
- Μειώνει το MI, το CHD και το CVA.
- Μειώνει την ομοκυστεΐνη.⁶²

5.3 Σωματική Άσκηση

Τα πολυάριθμα οφέλη της τακτικής σωματικής δραστηριότητας για την υγεία έχουν αποδειχθεί καλά¹⁴⁷ και η φυσική δραστηριότητα αποτελεί μαζί με τη διατροφή τους ακρογωνιαίους λίθους για τη διατήρηση και τη βελτίωση της καρδιαγγειακής υγείας.⁵⁴ Παρ'όλα αυτά, περίπου οι μισοί ενήλικες στις Ηνωμένες Πολιτείες δεν πληρούν τις ελάχιστες συστάσεις φυσικής δραστηριότητας.¹⁴⁸

Εκτεταμένα δεδομένα παρατήρησης από μετα-αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις υποστηρίζουν συστάσεις για αερόβια σωματική δραστηριότητα και άσκηση με αντίσταση για τη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας, τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε άτομα με διαβήτη¹⁴⁹ και τη μείωση της αρτηριακής πίεσης καθώς και τη μείωση του κινδύνου ASCVD^{150, 54, 58}

Στην πρωτογενή πρόληψη, η τακτική σωματική δραστηριότητα μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων. Πολυάριθμες μελέτες υποδεικνύουν ότι η τακτική σωματική δραστηριότητα αντιστρέφει εν μέρει τις ενδοθηλιακές αλλοιώσεις: ενισχύει την αγγειακή παραγωγή NO, μειώνει τη δημιουργία αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS), αναζωογονεί το ενδοθήλιο ενεργοποιώντας ενδογενή προγονικά κύτταρα, επάγει τον σχηματισμό νέων αγγείων μέσω αγγειογένεσης και προάγει την έκφραση μυοκαρδιακών παραγόντων ανάπτυξης των

αγγείων (που προκαλούν την αναδιαμόρφωση των προϋπάρχοντα τριχοειδή αγγεία και αρτηρίδια). ¹⁵¹ Ωστόσο, ένας περιορισμένος αριθμός πρόσφατων μελετών υποδεικνύει ότι η τακτική σωματική δραστηριότητα έχει ανασταλτική επίδραση στα αιμοπετάλια και ενεργοποίηση λευκοκυττάρων. ^{152, 55}

Μια αντίστροφη γραμμική σχέση αποσαφηνίστηκε μεταξύ φυσικής κατάστασης και καρδιαγγειακού θανάτου. Κάθε αύξηση της ικανότητας άσκησης κατά 1 μεταβολικό ισοδύναμο συνδέθηκε με μείωση του θανατηφόρου κατά 12% και αναγνωρίστηκε ως καλύτερη πρόβλεψη θνησιμότητας από όλους τους «κλασικούς» παράγοντες κινδύνου. ^{55, 153}

Οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές, όπως οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύθηκαν το 2016, προτείνουν σαφώς την τακτική άσκηση ως ακρογωνιαίο λίθο της πρόληψης και της θεραπείας CAD. Γενικά, >150 λεπτά άσκησης αντοχής την εβδομάδα, μέτριας- έντονης έντασης, με συνολική ενεργειακή δαπάνη από 1000 έως 2000 kcal ή >75 λεπτά σε έντονη ένταση, ιδανικά καταναμεμημένη σε 3 έως 5 ημέρες. ^{55, 119} Το περπάτημα φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικό με την έντονη άσκηση στις γυναίκες. ³⁷ Συμπερασματικά, φαίνεται ότι είναι πιο σημαντικό να αντικατασταθεί η καθιστική συμπεριφορά με κάποια σωματική δραστηριότητα. ^{55, 56} Η σωματική δραστηριότητα, σχέση απόκρισης δόσης, οδηγεί σε μείωση 20% των καρδιαγγειακών συμβάντων και αύξηση της ζωής προσδοκία του 5 χρόνια. ⁵⁵ Τα χαμηλότερα επίπεδα φυσικής κατάστασης σχετίζονται με 4,7 φορές αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. ³⁷

Ο υπολογισμός του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) συνιστάται ετησίως ή συχνότερα για τον εντοπισμό ενηλίκων με υπέρβαρο και παχυσαρκία για λόγους απώλειας βάρους, για να εντοπίζονται εκείνοι που διατρέχουν υψηλότερο καρδιομεταβολικό κίνδυνο. ⁵⁸

5.4 Δείκτης μάζας σώματος και παχυσαρκία

Η αυξημένη διαθεσιμότητα προσιτών, γευστικών και υψηλής θερμιδικής αξίας τροφίμων και οι μειωμένες φυσικές απαιτήσεις πολλών θέσεων εργασίας έχουν τροφοδοτήσει την επιδημία της παχυσαρκίας και τις επακόλουθες αυξήσεις της υπέρτασης και του T2DM ¹⁵⁴. Οι ενήλικες που έχουν διαγνωστεί ως παχύσαρκοι (ΔΜΣ ≥ 30 kg/m²) ή υπέρβαροι (BMI = 25 έως 29,9 kg/m²) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο

ASCVD, καρδιακής ανεπάρκειας και κοιλιακής μαρμαρυγής, σε σύγκριση με εκείνους ενός φυσιολογικού βάρους.^{155, 156} Οι διατροφικές πτυχές της παχυσαρκίας περιστρέφονται γύρω από την αρχή της εξισορρόπησης της πρόσληψης θερμίδων με τις θερμιδικές δαπάνες.⁵⁸

Ένα από τα αποτελέσματα που σημειώθηκαν στη Nurses Health Study ήταν ότι υπάρχει κλίση του στεφανιαίου κινδύνου για τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), με τη βαρύτερη κατηγορία γυναικών να έχει τριπλάσιο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο σε σύγκριση με τις αδύνατες γυναίκες.³⁷

Το η ποσότητα σωματικού λίπους όσο και η κατανομή του λίπους αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Το σωματικό λίπος στην κοιλιακή χώρα είναι δυνατόν να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Έτσι, άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο σε σχέση με άτομα που έχουν φυσιολογική περιφέρεια μέσης.^{30, 119} Περιφέρεια μέσης >94cm στους άνδρες αποτελεί το όριο που δεν θα πρέπει να ξεπεραστεί. Το ίδιο ισχύει και για τις γυναίκες, η κατανομή του λίπους με πιο αρρενωπή μορφολογία (μήλο) που αντιπροσωπεύει υψηλότερο καρδιακό κίνδυνο από ένα πιο γυνοειδές (αχλάδι) σχήμα. Έτσι, η περιφέρεια της μέσης 76,2 cm (30 ίντσες) ή περισσότερο συσχετίστηκε με περισσότερο από δύο φορές υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.^{119, 37}

5.5 Δυσλιπιδαιμία

Υπάρχουν άφθονες ενδείξεις ότι η δυσλιπιδαιμία παίζει βασικό ρόλο στην ανάπτυξη και τη θνησιμότητα της καρδιαγγειακής νόσου.¹⁵⁷ Η μείωση της υψηλής χοληστερόλης στο πλάσμα είναι ένας σημαντικός τρόπος για να μειωθούν οι πιθανότητες εμφάνισης επεισοδίων CHD. Οι στατίνες, ένας κοινός τύπος φαρμάκου για τη μείωση των λιπιδίων, έχουν γίνει η θεραπεία πρώτης γραμμής για τη ρύθμιση της υπερλιπιδαιμίας και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.¹⁵⁸ Οι στατίνες είναι ένας ισχυρός ανταγωνιστικός αναστολέας του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλικού συνενζύμου A (HMG-CoA) αναγωγάση, ένα ρυθμιστικό ένζυμο για τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης.^{3, 159}

Μετα-αναλύσεις από 16 μελέτες με 69.159 συμμετέχοντες χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, διαπίστωσαν ότι οι στατίνες μπορούν να μειώσουν αποτελεσματικά την εμφάνιση στηθάγχης, μη θανατηφόρου και/ή θανατηφόρου ΜΙ,

τυχόν στεφανιαίων επεισοδίων της καρδιάς, επαναγγείωσης των στεφανιαίων και καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ωστόσο, με βάση τα στοιχεία, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στους θανάτους από καρδιαγγειακή νόσο και τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες μεταξύ της ομάδας στατίνης και της ομάδας ελέγχου, και τα αποτελέσματα για θανάτους από καρδιαγγειακή νόσο παρέμειναν αμφιλεγόμενα.³ Επιπλέον, τα σχετικά ανεπιθύμητα συμβάντα που περιγράφονται στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες έδειξαν ότι η θεραπεία με στατίνες μπορεί να προκαλέσει διαβήτη και να αυξήσει την τάση για νεφρική διαταραχή. Μια μελέτη κοόρτης απέδειξε ότι η συνεχιζόμενη συνταγογράφηση στατίνης μετά από ανεπιθύμητα συμβάντα μπορεί να μειώσει τη συχνότητα θανάτου και καρδιαγγειακών επεισοδίων.¹⁶⁰ Επομένως, τα πλεονεκτήματα των στατινών υπερβαίνουν τα μειονεκτήματά τους.³

Η πλειοψηφία των χρηστών στατινών ανήκει στην κατηγορία της πρωτογενούς πρόληψης.¹⁶¹ Ένα υψηλότερο ποσοστό γυναικών που λαμβάνουν στατίνες και η κατανομή της συνταγογράφησης στατινών έχει αλλάξει από τη δευτεροβάθμια στην πρωτογενή πρόληψη, ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών.^{3, 161}

Στις αρχές της δεκαετίας του 1970, τα επίπεδα χοληστερόλης στον ορό στην ανατολική Φινλανδία ήταν εξαιρετικά υψηλά, με μέσο επίπεδο > 7 mmol/L. σε ποσοστό 90% του πληθυσμού μέσης ηλικίας (με 5 mmol/L, το συνιστώμενο ανώτατο όριο). Ο ρόλος της περιεκτικότητας σε λίπος στη διατροφή, η σχέση μεταξύ της πρόσληψης πολυακόρεστων και κορεσμένων λιπαρών ήταν γνωστός ήδη στη δεκαετία του 1960.² Με προώθηση της αλλαγής στη διατροφή, παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές. Πάνω από το 80% της μείωσης της χοληστερόλης θα μπορούσε να εξηγηθεί με διατροφικές αλλαγές και μόνο λιγότερο από 20% με τη χρήση φαρμάκων (στατίνες) για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης. Παραδόξως, η μείωση της χοληστερόλης στον ορό ήταν η ταχύτερη τη δεκαετία του 1970 και του 1980, όταν η φαρμακευτική αγωγή με φάρμακα για υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στον ορό ήταν ελάχιστη και η μείωση ισοπεδώθηκε τη δεκαετία του 1990 καθώς η φαρμακευτική αγωγή έγινε πιο συχνή.²

Μια μετα-ανάλυση έξι δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων συνολικά 11.435 γυναικών χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, αξιολόγησε τις επιδράσεις των φαρμάκων που μειώνουν τα λιπίδια. Η μείωση των λιπιδίων δεν μείωσε τη συνολική θνησιμότητα, CHD θνησιμότητα, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή γεγονότα CHD σχετίζεται με αυξήσεις στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου^{37, 162}

Η πρωτογενής πρόληψη ASCVD απαιτεί προσοχή στους παράγοντες κινδύνου ASCVD που ξεκινούν νωρίς στη ζωή. Για νέους ενήλικες (20 έως 39 ετών), πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στην εκτίμηση του κινδύνου ζωής και στην προώθηση ενός υγιούς τρόπου ζωής. Μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς με μέτρια υψηλή LDL-C (≥ 160 mg/dL) ή εκείνους με πολύ υψηλό LDL-C (≥ 190 mg/dL) ενδείκνυται η φαρμακευτική θεραπεία. Σε ενήλικες ηλικίας 40 έως 75 ετών, ο 10ετής κίνδυνος ASCVD θα πρέπει να καθοδηγεί τις θεραπευτικές εκτιμήσεις. Όσο υψηλότερος είναι ο εκτιμώμενος κίνδυνος, τόσο πιο πιθανό είναι ο ασθενής να επωφεληθεί από τη θεραπεία με στατίνες. Για ασθενείς ηλικίας > 75 ετών, απαιτείται εκτίμηση της κατάστασης κινδύνου και συζήτηση σχετικά με τον κίνδυνο κλινικού ασθενούς για να αποφασιστεί εάν θα συνεχιστεί ή ξεκινήσει η θεραπεία με στατίνες.⁵⁸

Η επίδραση της μείωσης της LDL-C στο πλάσμα στην καρδιακή νοσηρότητα και θνησιμότητα επιβεβαιώθηκε από τους Ference και συν., (Ference, 2012) σε μια πρόσφατη μελέτη Mendelian Randomization. Μια δια βίου έκθεση σε εννέα γενετικές παραλλαγές που μείωσαν την LDL-C συσχετίστηκε με 54,5% μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο για κάθε mmol/l (38,7 mg/dl) μείωση της LDL-C στο πλάσμα. Αυτή η μείωση του CHD είναι τριπλάσια από αυτή που παρατηρήθηκε όταν η θεραπεία με στατίνες ξεκινήσει αργότερα. Αυτό επιβεβαιώνει τη δύναμη της πρώιμης πρωτογενούς πρόληψης σε ασυμπτωματικά άτομα και τον ρόλο της στην πρόληψη της επιδημίας του CAD.¹⁰²

Σύμφωνα με τις συστάσεις/οδηγίες κλινικής πρακτικής χοληστερόλης 2018 ισχύουν ότι:

- Σε ενήλικες με ενδιάμεσο κίνδυνο ($\geq 7,5\%$ έως $< 20\%$ 10ετής κίνδυνος ASCVD), η θεραπεία με στατίνες μειώνει τον κίνδυνο ASCVD και στο πλαίσιο συζήτησης κινδύνου, εάν ληφθεί απόφαση για θεραπεία με στατίνες, θα πρέπει να συνιστάται η στατίνη έντασης.
- Σε ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο ($\geq 7,5\%$ έως $< 20\%$ 10ετής κίνδυνος ASCVD), τα επίπεδα LDL-C θα πρέπει να μειωθούν κατά 30% ή περισσότερο και για βέλτιστη μείωση του κινδύνου ASCVD, ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ($\geq 20\%$ 10ετής κίνδυνος ASCVD), τα επίπεδα θα πρέπει να μειωθούν κατά 50% ή περισσότερο.
- Σε ενήλικες 40 έως 75 ετών με διαβήτη, ανεξάρτητα από τον εκτιμώμενο 10ετή κίνδυνο ASCVD, ενδείκνυται η θεραπεία με στατίνες μέτριας έντασης.

- Σε ασθενείς ηλικίας 20 έως 75 ετών με επίπεδο LDL-C 190 mg/dL ($\geq 4,9$ mmol/L) ή υψηλότερο, συνιστάται η μέγιστη ανεκτή θεραπεία με στατίνες.
- Σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη που έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου ASCVD, είναι λογικό να συνταγογραφηθεί θεραπεία στατίνης υψηλής έντασης με στόχο τη μείωση των επιπέδων LDL-C κατά 50% ή περισσότερο.
- Σε ενήλικες ενδιάμεσου κινδύνου ($\geq 7,5\%$ έως $< 20\%$ 10ετής κίνδυνος ASCVD), παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ευνοούν την έναρξη ή την εντατικοποίηση της θεραπείας με στατίνες

Σε ενδιάμεσους κινδύνους ($\geq 7,5\%$ έως $< 20\%$ 10ετής κίνδυνος ASCVD) ενήλικες ή επιλεγμένο οριακό κίνδυνο (5% έως $< 7,5\%$ 10ετής ASCVD κίνδυνος) ενήλικες στους οποίους μετράται η βαθμολογία ασβεστίου της στεφανιαίας αρτηρίας

- Εάν η βαθμολογία ασβεστίου της στεφανιαίας αρτηρίας είναι μηδενική, είναι λογικό να σταματήσει η θεραπεία με στατίνες και να την επαναξιολογηθεί σε 5 έως 10 χρόνια, εφόσον απουσιάζουν συνθήκες υψηλότερου κινδύνου (π.χ. διαβήτης, οικογενειακό ιστορικό πρόωρου καρδιαγγειακού επεισοδίου καρδιαγγειακής νόσου, κάπνισμα τσιγάρων).

- Εάν η βαθμολογία ασβεστίου της στεφανιαίας αρτηρίας είναι 1 έως 99, είναι λογικό να ξεκινήσει θεραπεία με στατίνες για ασθενείς ηλικίας ≥ 55 ετών.

- Εάν η βαθμολογία ασβεστίου της στεφανιαίας αρτηρίας είναι 100 ή υψηλότερη ή στο 75ο εκατοστημόριο ή υψηλότερη, είναι λογικό να ξεκινήσει θεραπεία με στατίνες. Προσαρμοσμένο από συστάσεις στις Οδηγίες κλινικής πρακτικής χοληστερόλης 2018.⁵⁸

- Σε ασθενείς σε οριακό κίνδυνο (5% έως $< 7,5\%$ 10ετής κίνδυνος ASCVD), σε συζήτηση κινδύνου, η παρουσία παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο μπορεί να δικαιολογήσει την έναρξη θεραπείας με στατίνες μέτριας έντασης.

Είναι ζωτικής σημασίας η επιλογή των κατάλληλων στατινών σύμφωνα με την κλινική εμπειρία. Από την άλλη πλευρά, η μελέτη έδειξε ότι οι υψηλές δόσεις στατινών μπορεί να είναι ωφέλιμες για τη βελτίωση των καρδιακών συμβάντων, αλλά επίσης αυξάνουν τον κίνδυνο παρενεργειών. Παρ'όλα αυτά, ορισμένα άρθρα παρουσίασαν το αντίθετο συμπέρασμα. Επομένως, μια λογική δόση για τις στατίνες θα πρέπει να επιλέγεται με βάση τις μεμονωμένες διαφορές.³

5.6 Διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την καρδιακή νόσο. Τα μέτρα για τον τρόπο ζωής είναι ένα εξαιρετικά σημαντικό μέρος της διαχείρισης του διαβήτη.³⁷

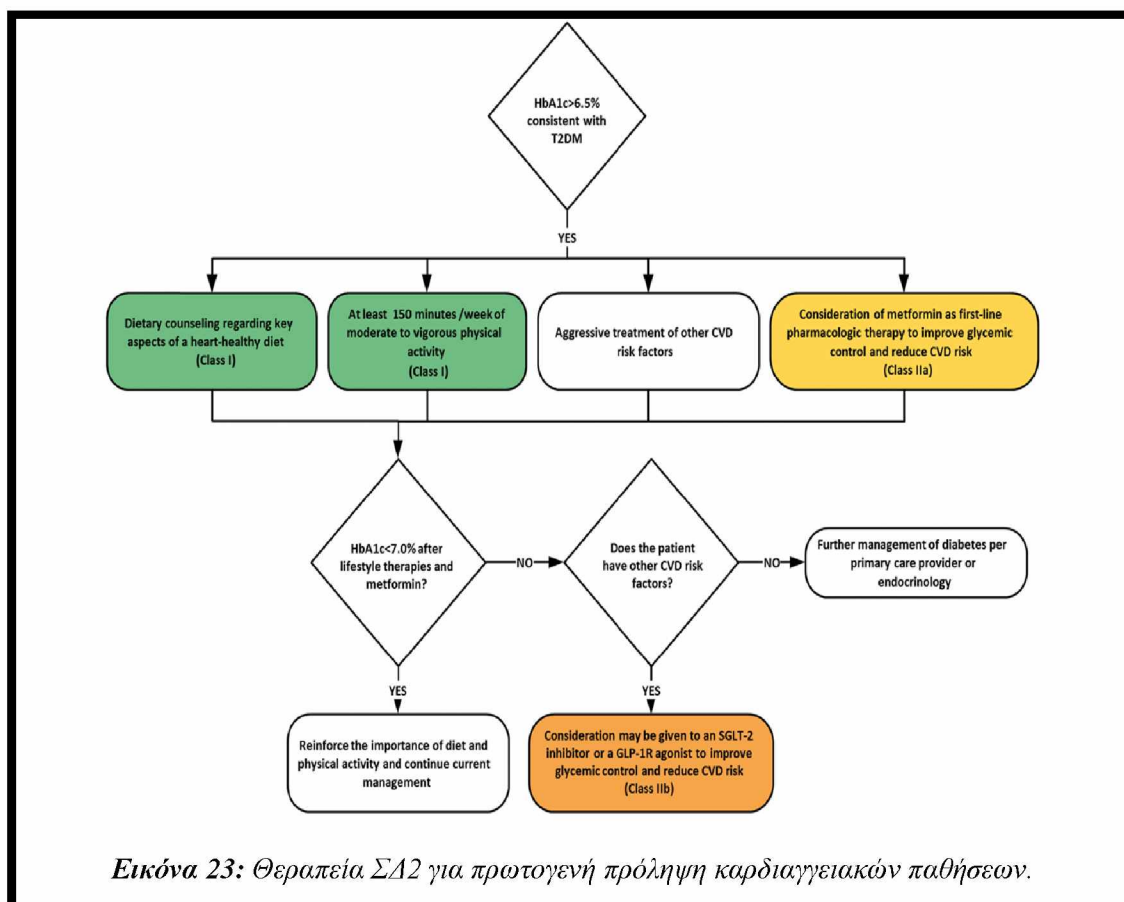
Αν και τα σύγχρονα δεδομένα έχουν δείξει σημαντική μείωση στα ποσοστά ASCVD σε άτομα με ΣΔ2, (Benjamin, 2018). Ο T2DM παραμένει μια εξαιρετικά διαδεδομένη ασθένεια και ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ASCVD. Μια επιθετική, ολοκληρωμένη προσέγγιση στη θεραπεία του παράγοντα κινδύνου ASCVD σε ενήλικες με ΣΔ2 μειώνει τα συμβάντα ASCVD. Η διαχείριση της χοληστερόλης και της υπέρτασης σε ενήλικες με ΣΔ2 είναι απαραίτητη. Η έναρξη ενός προγράμματος άσκησης για άτομα με ΣΔ2 έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο.^{58, 163}

P.

Ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο για την καρδιά είναι μια βασική παρέμβαση στη θεραπεία του ΣΔ2. Η μεσογειακή, η DASH και η χορτοφαγική/βίγκαν δίαιτα έχουν αποδειχθεί ότι βοηθούν στην επίτευξη απώλειας βάρους και βελτιώνουν τον γλυκαιμικό έλεγχο στον ΣΔ2.^{164, 62} Η ποιότητα της πρόσληψης υδατανθράκων είναι ιδιαίτερα σημαντική-πρόσληψη δημητριακών πλούσιων σε φυτικές ίνες και στην αποφυγή επεξεργασμένων υδατανθράκων.¹⁶⁵ Η μείωση της πρόσληψης κόκκινου κρέατος μπορεί να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο.¹⁶⁶

- Για όλους τους ενήλικες με T2DM, συνιστάται ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα διατροφής που εστιάζει σε ένα υγιεινό διαιτητικό πρότυπο για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, την επίτευξη απώλειας βάρους εάν χρειάζεται και τη βελτίωση άλλων παραγόντων κινδύνου ASCVD.
- Οι ενήλικες με T2DM θα πρέπει να εκτελούν τουλάχιστον 150 λεπτά εβδομαδιαίως φυσικής δραστηριότητας μέτριας έντασης ή 75 λεπτά έντονης σωματικής δραστηριότητας για να βελτιώσουν τον γλυκαιμικό έλεγχο, να επιτύχουν απώλεια βάρους εάν χρειάζεται και να βελτιώσουν άλλους παράγοντες κινδύνου ASCVD.
- Ενήλικες με T2DM, είναι λογικό να ξεκινήσουν τη μετορμίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής μαζί με θεραπείες τρόπου ζωής κατά τη διάγνωση για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και τη μείωση του κινδύνου ASCVD.
- Ενήλικες με T2DM και επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου ASCVD που απαιτούν θεραπεία μείωσης της γλυκόζης παρά τις αρχικές τροποποιήσεις στον

τρόπο ζωής και μετορμίνη, μπορεί να είναι λογικό να ξεκινήσει ένας αναστολέας συν-μεταφορά νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT-2) ή ένα πεπτίδιο-1 που μοιάζει με γλυκαγόνη αγωνιστής υποδοχέα (GLP-1R) για βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. ⁵⁸



Η μετορμίνη μειώνει την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης και αυξάνει την περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη, οδηγώντας σε μείωση της υπεργλυκαιμίας σε ενήλικες με ΣΔ2. Σε μια Προοπτική Μελέτη Διαβήτη του Ηνωμένου Βασιλείου, η μετορμίνη, σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία (δηλαδή, μόνο τροποποιήσεις του τρόπου ζωής), είχε ως αποτέλεσμα 32% μείωση των εκβάσεων που σχετίζονται με το διαβήτη, και κατά 39% μείωση του MI, και 36% μείωση του ποσοστού θνησιμότητας από κάθε αιτία. Μια ξεχωριστή συστηματική ανασκόπηση δεν βρήκε στοιχεία μειωμένων συμβάντων καρδιαγγειακής νόσου ή καρδιαγγειακών θανάτων με μετορμίνη. ¹⁶⁷ Για νεότερα άτομα ή για άτομα με ήπια αυξημένη HbA1c τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔ2, οι κλινικοί γιατροί μπορούν να εξετάσουν το ενδεχόμενο μιας δοκιμής θεραπειών τρόπου ζωής για 3 έως 6 μήνες πριν επανεξετάσουν τη μετορμίνη.

Αρκετές κατηγορίες φαρμάκων έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν αποτελεσματικά τη γλυκόζη στο αίμα. Οι αναστολείς SGLT-2 δρουν στο εγγύς σωληνάριο για να αυξήσουν την απέκκριση γλυκόζης και νατρίου στα ούρα, οδηγώντας σε μείωση της HbA1c, του σωματικού βάρους και της ΑΠ. Τρεις μελέτες έχουν δείξει σημαντική μείωση στα συμβάντα ASCVD και στην καρδιακή ανεπάρκεια με τη χρήση ενός αναστολέα SGLT-2. Οι αγωνιστές GLP-1R αυξάνουν την παραγωγή ινσουλίνης και γλυκαγόνης στο ήπαρ, αυξάνουν την πρόσληψη γλυκόζης στους μυς και τον λιπώδη ιστό και μειώνουν ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Τρεις αγωνιστές GLP-1R έχουν βρεθεί ότι μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο ASCVD σε ενήλικες με ΣΔ2 που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ASCVD. ^{168, 169}

Η πρωτογενής πρόληψη ASCVD απαιτεί προσοχή στους παράγοντες κινδύνου ASCVD που ξεκινούν νωρίς στη ζωή (Εικόνα 23). Οι ασθενείς με διαβήτη έχουν υψηλότερη τροχιά κινδύνου για τη ζωή από αυτούς που δεν έχουν διαβήτη, η θεραπεία με στατίνες υψηλής έντασης αλλά και η ρύθμιση του σακχάρου μέσω φαρμακευτικής αγωγής προτιμάται σε ασθενείς με διαβήτη καθώς αναπτύσσουν τροποποιητές κινδύνου. ⁵⁸

5.7 Πρόληψη του μεταβολικού συνδρόμου

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένας συνδυασμός μεταβολικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής παχυσαρκίας, της δυσλιπιδαιμίας, της δυσανεξίας στη γλυκόζη και της υπέρτασης και καρδιαγγειακής θνησιμότητας. ³⁷ Παγκόσμια κατάσταση επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου να αγγίζει το 50%. Η πρωτογενής πρόληψη, που προκύπτει από συνήθειες υγιεινού τρόπου ζωής που δεν επιτρέπουν την εμφάνιση παραγόντων κινδύνου, είναι η προτιμώμενη μέθοδος για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μείωση του επιπολασμού της παχυσαρκίας είναι το πιο επείγον ζήτημα και είναι πλειοτροπική αφού επηρεάζει την αρτηριακή πίεση, τα λιπιδικά προφίλ, το μεταβολισμό της γλυκόζης, τη φλεγμονή και την πρόοδο της αθηροθρομβωτικής νόσου. Η σωματική δραστηριότητα βελτιώνει επίσης πολλούς παράγοντες κινδύνου, με το επιπλέον δυναμικό για μείωση του καρδιακού ρυθμού. ⁴⁹

Η εμμηνόπαυση καταλήγει σε μεταβολικό σύνδρομο και συνεπώς θα συμβάλει στην επιδείνωση τυχόν προϋπαρχουσών χαρακτηριστικών του συνδρόμου και πρέπει να αντιμετωπιστεί. ³⁷

5.8 Αντιυπερτασική Θεραπεία

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η υπέρταση ευθύνεται για περισσότερους θανάτους ASCVD από οποιονδήποτε άλλο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου ASCVD . Ο επιπολασμός της υπέρτασης (SBP \geq 130 mm Hg ή DBP 80 mm Hg) μεταξύ των ενηλίκων των ΗΠΑ είναι 46%, είναι υψηλότερο στους μαύρους από ό, τι στους λευκούς, τους Ασιάτες και τους Ισπανούς Αμερικανούς και αυξάνεται δραματικά με την αύξηση της ηλικίας. ^{58, 170}

Η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 20mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 10mmHg συνδέεται με διπλασιασμό των θανάτων από καρδιαγγειακά. (Pieroli, 2016). Αυξημένος κίνδυνος ASCVD που σχετίζεται με υψηλότερη SBP και DBP έχει αναφερθεί σε ένα ευρύ φάσμα ηλικιών, από 30 έως >80 ετών. Παρόλο που ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου που σχετίζεται με υψηλότερη SBP και DBP είναι μικρότερος σε μεγαλύτερες ηλικίες, η αντίστοιχη υψηλή σχετιζόμενη με την αρτηριακή πίεση αύξηση στον απόλυτο κίνδυνο είναι μεγαλύτερη σε ηλικιωμένα άτομα (\geq 65 ετών) δεδομένου του υψηλότερου απόλυτου κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε μεγαλύτερη ηλικία. ^{58, 74}

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	\geq 180	and/or	\geq 110
Isolated systolic hypertension ^b	\geq 140	and	<90

BP = blood pressure; SBP = systolic blood pressure.
^aBP category is defined according to seated clinic BP and by the highest level of BP, whether systolic or diastolic.
^bIsolated systolic hypertension is graded 1, 2, or 3 according to SBP values in the ranges indicated.
The same classification is used for all ages from 16 years.

Εικόνα

24: Κατάταξη της αρτηριακής υπέρτασης κατά ESC/ESH. (Bryan, 2018)

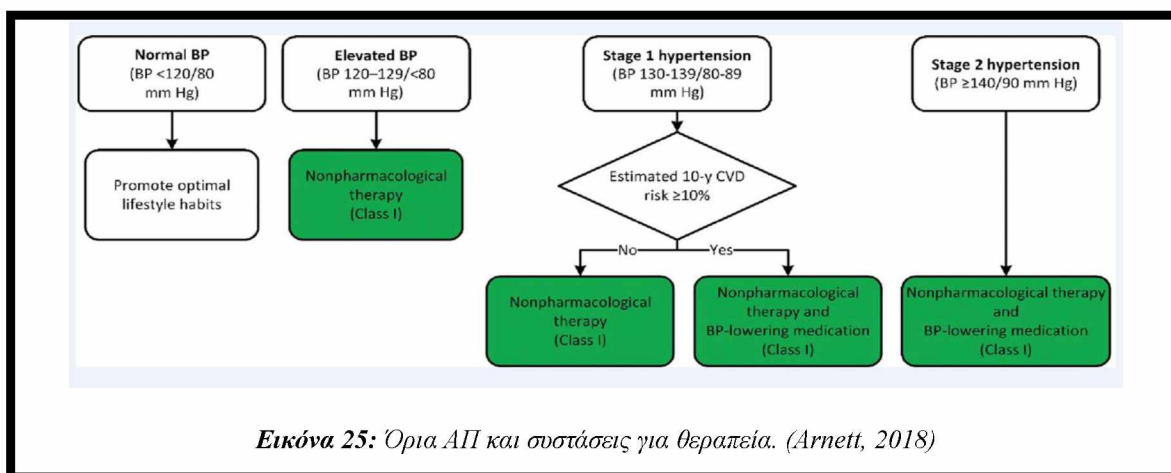
Σε ενήλικες με αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ή υπέρταση, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που απαιτούν αντιυπερτασικά φάρμακα συνιστώνται μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για τη μείωση της ΑΠ. Αυτά περιλαμβάνουν:

απώλεια βάρους, ένα υγιεινό για την καρδιά διαιτητικό πρότυπο, μείωση νατρίου, συμπλήρωμα διατροφής με κάλιο, αυξημένη φυσική δραστηριότητα με ένα δομημένο πρόγραμμα άσκησης και περιορισμένο αλκοόλ.

Σύμφωνα με τις οδηγίες κλινικής υπέρτασης του 2017

- Σε ενήλικες με εκτιμώμενο 10ετή κίνδυνο ASCVD 10% ή μεγαλύτερο και μέσο συστολικό ΑΠ (SBP) 130 mm Hg ή υψηλότερο ή μέση διαστολική ΑΠ (DBP) 80 mm Hg ή υψηλότερο, συνιστάται η χρήση φαρμάκων που μειώνουν την αρτηριακή πίεση για την πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.
- Σε ενήλικες με επιβεβαιωμένη υπέρταση και 10ετή κίνδυνο εκδήλωσης ASCVD 10% ή υψηλότερο, συνιστάται στόχος ΑΠ κάτω από 130/80 mm Hg.
- Σε ενήλικες με υπέρταση και χρόνια νεφρική νόσο, συνιστάται θεραπεία με στόχο ΑΠ κάτω των 130/80 mm Hg
- Σε ενήλικες με T2DM και υπέρταση, θα πρέπει να ξεκινήσει αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή με ΑΠ 130/80 mm Hg ή υψηλότερη, με στόχο τη θεραπεία μικρότερη από 130/80 mm Hg. 2017
- Σε ενήλικες με εκτιμώμενο 10ετή κίνδυνο ASCVD <10% και SBP 140 mm Hg ή υψηλότερο ή DBP 90 mm Hg ή υψηλότερο, συνιστάται η έναρξη και η χρήση φαρμάκων που μειώνουν την αρτηριακή πίεση. (Arnett, 2019).

Στην ηλικία των 60 ετών, πάνω από το 50% των γυναικών είναι υπερτασικές. Η τροποποίηση του τρόπου ζωής και η φαρμακοθεραπεία είναι οι κύριες θεραπευτικές επιλογές για τη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Η θεραπεία της υπέρτασης μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. ^{37, 171}



Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως οι σακχαροδιαβητικοί, χρήζουν φαρμακευτικής θεραπείας των παραγόντων κινδύνου επιπλέον της πρωτογενούς πρόληψης. Τόσο αντιγλυκαιμική φαρμακολογική θεραπεία όσο και αντιλιπιδαιμική και αντιυπερτασική πρέπει να εφαρμόζονται εξατομικευμένα για την αποτροπή πιθανών συμβάντων CAD.

5.9 Κάπνισμα

Η χρήση καπνού είναι η κύρια αιτία ασθενειών, αναπηρίας και θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες. Το κάπνισμα και ο καπνός χωρίς καπνό (π.χ. καπνός μάσησης) αυξάνει τον κίνδυνο θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και αποτελεί αιτία ASCVD. Ο παθητικός καπνός είναι αιτία ASCVD και εγκεφαλικού επεισοδίου και σχεδόν το ένα τρίτο των θανάτων από CHD οφείλονται στο κάπνισμα και στην έκθεση σε παθητικό κάπνισμα. Ακόμα και τα χαμηλά επίπεδα καπνίσματος αυξάνουν τους κινδύνους. Έτσι, η μείωση του αριθμού των τσιγάρων την ημέρα δεν εξαλείφει εντελώς τον κίνδυνο.⁵⁸

Σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, οι γυναίκες καπνίστριες έχουν σχετικό κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου 2,24 (εύρος 1,85-2,71) που είναι μεγαλύτερος από αυτόν που παρατηρείται στους άνδρες. Η μελέτη INTERHEART εκτιμά ότι το 29% των περιπτώσεων καρδιακής προσβολής στη Δυτική Ευρώπη οφείλονται για το κάπνισμα και οι καπνιστές και οι πρώην καπνιστές διατρέχουν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο καρδιακής προσβολής σε σύγκριση με τους καπνιστές που δεν καπνίζουν ποτέ.³⁷

Όλοι οι ενήλικες θα πρέπει να αξιολογούνται σε κάθε επίσκεψη υγειονομικής περίθαλψης για τη χρήση καπνού και τη χρήση καπνού τους καταγράφεται ως ζωτικό σημάδι για τη διευκόλυνση της διακοπής του καπνού. Για να επιτευχθεί η αποχή από τον καπνό, όλοι οι ενήλικες που χρησιμοποιούν καπνό πρέπει να συμβουλευονται σταθερά να σταματήσουν. Σε ενήλικες που χρησιμοποιούν καπνό, συνιστάται συνδυασμός παρεμβάσεων συμπεριφοράς και φαρμακοθεραπείας για τη μεγιστοποίηση των ποσοστών διακοπής, συνιστάται η αποχή από τον καπνό για να μειώσει τον κίνδυνο ASCVD. Όλοι οι ενήλικες και οι έφηβοι πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση σε παθητικό κάπνισμα για να μειώσουν τον κίνδυνο ASCVD.⁵⁸

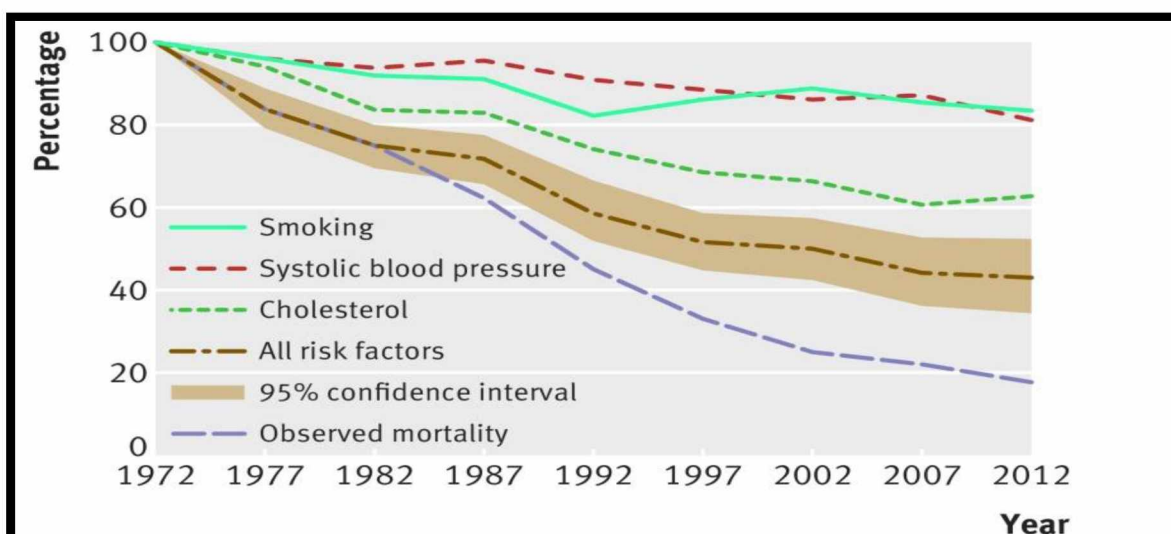
5.10 Κατανάλωση Αλκοόλ

Ο ρόλος της κατανάλωσης αλκοόλ στον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου είναι αμφιλεγόμενος, η πολύ μέτρια κατανάλωση αλκοόλ θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο, αλλά η υπερβολική και υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ είναι πιθανώς επιβλαβής.² Αν και είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο υπέρτασης, λίγα είναι γνωστά για την επίδραση της μείωσης της πρόσληψης αλκοόλ στην αρτηριακή πίεση. Μελέτη στην οποία συμπεριλήφθηκαν 36 δοκιμές με 2865 συμμετέχοντες (2464 άνδρες και 401 γυναίκες), έδειξε ότι σε άτομα που έπιναν δύο ή λιγότερα ποτά την ημέρα, η μείωση του αλκοόλ δεν συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, σε άτομα που έπιναν περισσότερα από δύο ποτά την ημέρα, η μείωση της πρόσληψης αλκοόλ συσχετίστηκε με αυξημένη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ήταν ισχυρότερη σε συμμετέχοντες που έπιναν έξι ή περισσότερα ποτά την ημέρα εάν μείωσαν την πρόσληψή τους κατά περίπου 50%. Για το Ηνωμένο Βασίλειο, τα αποτελέσματα θα μεταφραστούν σε περισσότερες από 7000 νοσηλεύσεις σε νοσοκομεία και 678 καρδιαγγειακούς θανάτους που αποτρέπονται κάθε χρόνο.¹⁷²

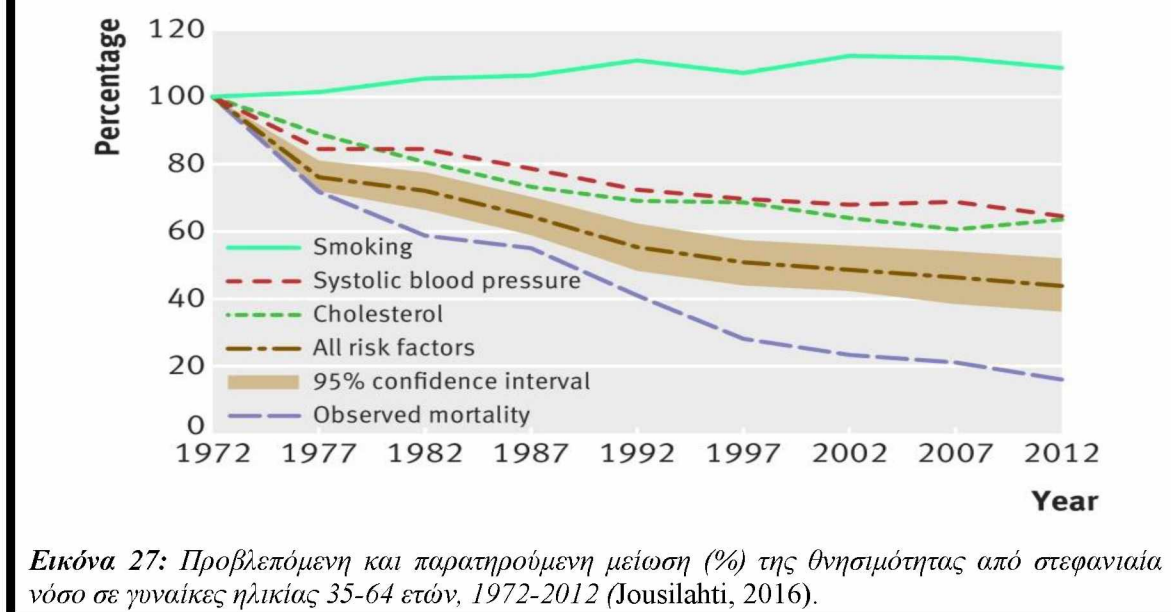
Μελέτη των Whitman και συν., έδειξε πως η κατάχρηση αλκοόλ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρδιακού περιστατικού. Στις αναλύσεις αλληλεπίδρασης, άτομα χωρίς συμβατικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο εμφάνισαν δυσανάλογα αυξημένο κίνδυνο για κάθε έκβαση. Ο αποδιδόμενος από τον πληθυσμό κίνδυνο κατάχρησης αλκοόλ σε κάθε έκβαση ήταν παρόμοιου μεγέθους με άλλους καλά αναγνωρισμένους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου.¹⁷³ Όσοι δεν έχουν παραδοσιακούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου είναι δυσανάλογα επιρρεπείς σε αυτές τις καρδιακές παθήσεις στο πλαίσιο της κατάχρησης αλκοόλ. Έτσι, οι προσπάθειες για τον μετριασμό της κατάχρησης αλκοόλ μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών παθήσεων.¹⁷³

Μελέτη στη Φιλανδία 40 ετών από το 1972 έως το 2012, έδειξε πως κατά τα 10 πρώτα έτη μελέτης, οι αλλαγές στον επιπολασμό του καπνίσματος, τη χοληστερόλη στον ορό και τη συστολική αρτηριακή πίεση συνέβαλαν σχεδόν σε όλη τη μείωση της παρατηρούμενης θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο (εικόνα. 26-27). Στη δεκαετία του 1990, τα επίπεδα των τριών παραγόντων κινδύνου συνέβαλαν στο περίπου τρία τέταρτα της μείωσης της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο. Στα τελευταία 10 χρόνια της

μελέτης, το ποσοστό αυτό μειώθηκε στα δύο τρίτα περίπου. Στους άνδρες, οι αλλαγές στα επίπεδα της χοληστερόλης στον ορό συνέβαλαν στο μεγαλύτερο μέρος της μείωσης της θνησιμότητας, ενώ οι αλλαγές στη χοληστερόλη του ορού και τη συστολική αρτηριακή πίεση ήταν εξίσου σημαντικές στη θνησιμότητα για τις γυναίκες. Το υπόλοιπο 1/3 της μείωσης της θνησιμότητας μπορεί να εξηγηθεί από τρεις άλλους σημαντικούς παράγοντες: αλλαγές σε άλλους πρωτογενείς παράγοντες κινδύνου που δεν περιλαμβάνονται στην ανάλυσή μας, όπως η διατροφή και η σωματική δραστηριότητα. βελτιωμένη δευτερογενής πρόληψη και βελτιωμένη θεραπεία οξέων καρδιακών συμβάντων.²



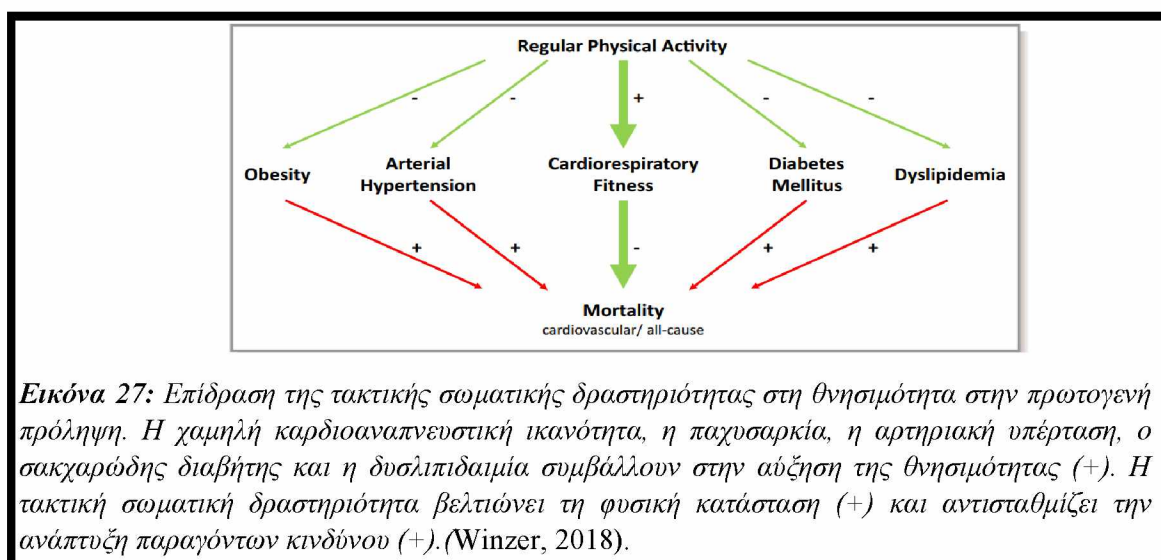
Εικόνα 26: Προβλεπόμενη και παρατηρούμενη μείωση (%) της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο σε άνδρες ηλικίας 35-64 ετών, 1972-2012 (Jousilahti, 2016).



Εικόνα 27: Προβλεπόμενη και παρατηρούμενη μείωση (%) της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο σε γυναίκες ηλικίας 35-64 ετών, 1972-2012 (Jousilahti, 2016).

Δεδομένου ότι η στεφανιαία νόσος είναι μια πολύπλοκη, πολυπαραγοντική διαδικασία, είναι απίθανο να υπάρχει μία μόνο εξήγηση για τη μείωση των θανάτων από στεφανιαία νόσο στις ΗΠΑ τα τελευταία 50 χρόνια. ⁴²

Η τήρηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής που αποτελείται από 4 παράγοντες (χωρίς τσιγάρο, παχυσαρκία, υγιεινή διατροφή και τακτική σωματική δραστηριότητα). Ο ευνοϊκός τρόπος ζωής συσχετίστηκε με 50% χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και στις 3 ομάδες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού γενετικού κινδύνου. ^{55, 56, 174}



Εικόνα 27: Επίδραση της τακτικής σωματικής δραστηριότητας στη θνησιμότητα στην πρωτογενή πρόληψη. Η χαμηλή καρδιοαναπνευστική ικανότητα, η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία συμβάλλουν στην αύξηση της θνησιμότητας (+). Η τακτική σωματική δραστηριότητα βελτιώνει τη φυσική κατάσταση (+) και αντισταθμίζει την ανάπτυξη παραγόντων κινδύνου (+). (Winzer, 2018).

Η στόχευση παρεμβάσεων σε πολλούς παράγοντες κινδύνου είναι περισσότερο από δύο φορές πιο αποτελεσματική από τη θεραπεία μεμονωμένων παραγόντων καρδιαγγειακού συμβάντος σε υποομάδες υψηλού κινδύνου έως και 88%. ⁸⁶

Μια ολοκληρωμένη προσέγγιση με επίκεντρο τον ασθενή που αντιμετωπίζει όλες τις πτυχές των συνηθειών του ασθενούς και τον εκτιμώμενο κίνδυνο ενός μελλοντικού συμβάντος ASCVD είναι το πρώτο βήμα για να αποφασίσουμε πού μπορεί να υπάρχει ανάγκη για φαρμακοθεραπεία. Ακόμη και αν τελικά συνταγογραφηθεί φαρμακευτική αγωγή για μείωση της αρτηριακής πίεσης, φάρμακα για τη μείωση των λιπιδίων ή φάρμακα για τον διαβήτη, οι στόχοι του τρόπου ζωής πρέπει να τονίζονται σε τακτική βάση. Μόνο όταν ο κίνδυνος ενός ατόμου είναι αρκετά υψηλός, τα φάρμακα για τη μείωση του κινδύνου ASCVD πρέπει να θεωρούνται μέρος μιας κοινής διαδικασίας λήψης αποφάσεων για βέλτιστη θεραπεία. Συνοψίζοντας, οι κλινικοί γιατροί και τα άτομα θα πρέπει να εστιάσουν την προσοχή τους σε έναν υγιεινό τρόπο

ζωής ανατρέχοντας σε αυτές τις συστάσεις που βασίζονται σε αποδεικτικά στοιχεία για την πρόληψη της ASCVD. ⁵⁸

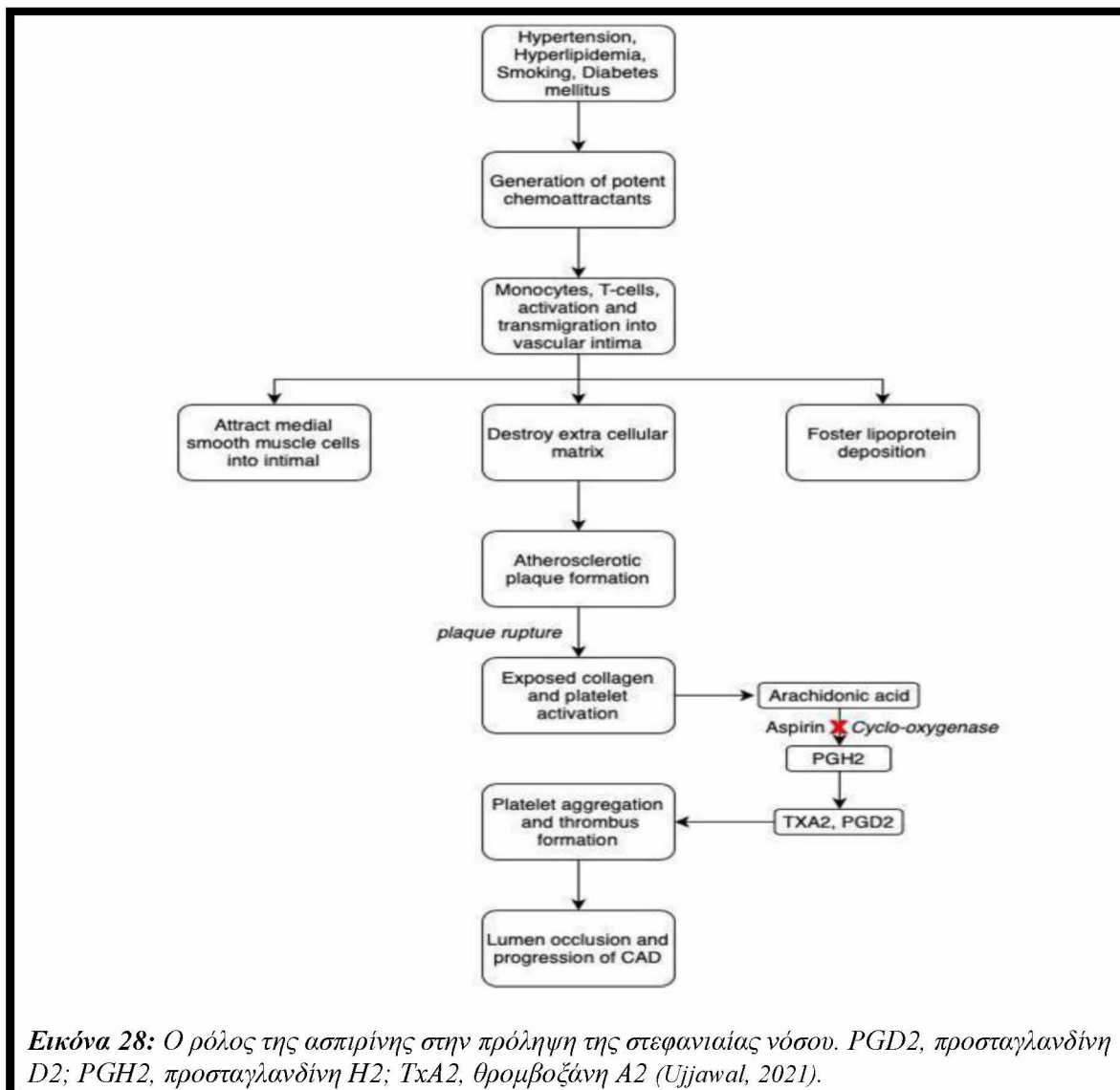
Κεφάλαιο 6^ο

Ασπιρίνη. Πρωτογενής ή Δευτερογενής Πρόληψη;

Ιστορικά, η ασπιρίνη έχει χρησιμοποιηθεί για την πρωτογενή πρόληψη της CAD σε άτομα με υψηλό κίνδυνο και επίσης για δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με γνωστή CAD για να επιβραδύνει την περαιτέρω εξέλιξη της νόσου και τη θνησιμότητα. Ο Stuntz και συν., υπολόγισε ότι σχεδόν το 30% του πληθυσμού άνω των 40 ετών στις ΗΠΑ (που αντιστοιχεί σε 48,7 εκατομμύρια αμερικανικά κουτάκια) παίρνει ασπιρίνη χωρίς ιατρική συνταγή για πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη. Σύμφωνα με μια άλλη μελέτη, η κατανάλωση ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη είναι διαδεδομένη σε πάνω από το 20% των ενηλίκων άνω των 40 ετών, με τη χρήση της να είναι συχνότερη σε ηλικιωμένους λευκούς άνδρες και σε άνω των 65 ετών.^{1, 175} Ωστόσο, στην παρούσα εποχή της επιθετικής διαχείρισης του κινδύνου CAD με αντιυπερτασική θεραπεία και στατινοθεραπεία, η χρήση ασπιρίνης έχει αποτελέσει το αντικείμενο πολυάριθμων κλινικών δοκιμών, επανεκτιμώντας το ρόλο της στην πρωτογενή πρόληψη.¹

6.1 Παθοφυσιολογία του CAD και μηχανισμοί ασπιρίνης στην πρόληψή του

Το CAD είναι κυρίως μια χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία κατά την οποία καταστάσεις όπως η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία προδιαθέτουν για σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας, όπως φαίνεται στην εικόνα 28. Όταν μια αθηρωματική πλάκα σπάσει, τα αιμοπετάλια σχηματίζουν θρόμβο και ενισχύουν την αλληλεπίδραση των φλεγμονωδών διεργασιών που ήδη υπάρχουν μεταξύ των λευκοκυττάρων, του ενδοθηλίου και των λείων μυϊκών κυττάρων του μεσοθηλίου.^{1, 176}



Έτσι, τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα όπως η ασπιρίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να μετριάσουν τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σε CAD. Δρα αναστρέφοντας ανεπιστρεπτί την κυκλοοξυγενάση των αιμοπεταλίων με ομοιοπολική ακετυλίωση, με αποτέλεσμα τη μειωμένη βιοσύνθεση της προσταγλανδίνης H2 και του κατάντη προϊόντος της, της θρομβοξάνης A2.¹

Σε δόσεις μικρότερες των 300 mg, η ασπιρίνη αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών μορίων, καθυστερώντας έτσι τη θρομβογένεση. Έχει σύντομο χρόνο ημίσειας ζωής 15 έως 20 λεπτά, αλλά η αντιαιμοπεταλιακή του δράση διαρκεί μέχρι να σχηματιστούν νέα αιμοπετάλια. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η ασπιρίνη προκαλεί το σχηματισμό ριζών οξειδίου του αζώτου στο σώμα, γεγονός που μειώνει την πρόσφυση των λευκοκυττάρων. Μπορεί επίσης να

αλλάζει τη σηματοδότηση μέσω του γονιδίου NF-kB, το οποίο κωδικοποιεί ρυθμιστικά μόρια που εμπλέκονται στην αθηρογένεση.¹

Target	Irreversibly inhibits cyclooxygenase-1 and 2 (COX-1 and 2) enzymes
Duration of action	10 days
Dosing	75-100 mg
Prodrug	Yes
Half life	3 hours
Renal clearance	85%
Bioavailability	50% to 75%

Πίνακας 2: Φαρμακολογικές ιδιότητες της ασπιρίνης. (Eikelboom, 2012)

Η αντιαιμοπεταλιακή ιδιότητα της ασπιρίνης έχει ανησυχητικές κλινικές συνέπειες με τη μορφή κινδύνου αιμορραγίας που κυμαίνεται από ήπια (επισταξία και αιματουρία) έως σοβαρή (άνω και κάτω γαστρεντερική και ενδοκρανιακή αιμορραγία). Ο κίνδυνος αιμορραγίας επιδεινώνεται επίσης με την αύξηση της ηλικίας, ακόμη και με χαμηλές δόσεις, προσθέτοντας ανησυχίες για τη χρήση της ασπιρίνης.¹⁷⁷ Ο πίνακας 2 συνοψίζει τις φαρμακολογικές ιδιότητες της ασπιρίνης.¹

Τρεις πρόσφατες δοκιμές, του 2018, αμφισβήτησαν αυτόν τον μακροχρόνιο κανόνα συνταγογράφησης ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη. Η ασπιρίνη στη μείωση συμβάντων στους ηλικιωμένους (ASPREE), η ασπιρίνη για τη μείωση του κινδύνου αρχικών αγγειακών συμβάντων (ARRIVE) και μια μελέτη καρδιαγγειακών συμβάντων στο διαβήτη (ASCEND) όλα έδειξαν μοναδικά μια έλλειψη θετικών επιπτώσεων στα αποτελέσματα της CVD που ήταν αναμενόμενα με συνταγή ασπιρίνης.^{178, 179, 180} Επιπλέον, οι δοκιμές έδωσαν έμφαση στη συσχέτιση της χρήσης ασπιρίνης με επιπλοκές αιμορραγίας. Οι κατευθυντήριες γραμμές του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας του 2019 (ACC) αντανάκλουν αντίστοιχα αυτή τη ριζική αλλαγή στην προσέγγιση της πρωτογενούς πρόληψης CAD, συνιστώντας περιορισμένη χρήση ασπιρίνης, που ισχύει σε επιλεγμένο πληθυσμό.¹

Τα πρώτα ισχυρά στοιχεία που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη του CAD εμφανίστηκαν το 1989 με την εμφάνιση των αποτελεσμάτων της μεγάλης κλίμακας κλινικής δοκιμής που ονομάζεται US Physician Health Study. Σε αυτή τη δοκιμή, υπήρξε μείωση του κινδύνου κατά 44% στην εμφάνιση του πρώτου εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) που σημειώθηκε σε 22.071 υγιείς άνδρες για μια μέση περίοδο 60,2 μηνών. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε

καμία αλλαγή στους θανάτους από CVD. Ο κίνδυνος έλκους και αιμορραγίας, αν και δεν ήταν σημαντικός, ήταν υψηλότερος με την ασπιρίνη. Η μελέτη έδειξε μια, μη στατιστικά σημαντική, μείωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας από ΜΙ, εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλες αγγειακές παθήσεις σε όσους έλαβαν ασπιρίνη έναντι εικονικού φαρμάκου. ^{1, 181}

Δοκιμασία Πρόληψης και Πρόγραμμα Πρωτοβάθμιας Πρόληψης προστέθηκαν στο αυξανόμενο σύνολο αποδεικτικών στοιχείων υπέρ της χαμηλής δόσης ασπιρίνης στην πρόληψη του CAD. ^{1, 182, 183} Με βάση αυτά τα ευρήματα, το USPSTF συνέστησε την εξέταση χαμηλής δόσης ασπιρίνης για άτομα με υψηλό κίνδυνο CAD που ορίστηκε ως 5ετής κίνδυνος 3%. (USPSTF, 2002). Αντιστοίχως, οι κατευθυντήριες γραμμές AHA του 2002 συμφώνησαν με τις οδηγίες του USPSTF, αλλά καθόρισαν υψηλότερο κίνδυνο CAD ως Κίνδυνος 10 ετών 10%. ¹⁸⁴ Η Antithrombotic Trialists' Collaboration την ίδια χρονιά ¹⁸⁵ επιβεβαίωσε επίσης ότι ο λόγος κινδύνου-οφέλους ευνοούσε την ασπιρίνη και την περαιτέρω εδραίωση της χρήσης σε CAD.¹

Η ασπιρίνη έχει διανύσει πολύ δρόμο στη διαχείριση της καρδιαγγειακής νόσου από το αρχικό ενδιαφέρον που παρουσιάστηκε στα τέλη της δεκαετίας του 1980, όταν συνιστούσε για την πρωτογενή πρόληψη της CAD σε άτομα υψηλού κινδύνου. Με τα χρόνια, αν και αυτή η σύσταση προσαρμόστηκε πολλές φορές, ποτέ δεν εγκαταλείφθηκε εντελώς. Ωστόσο, πρόσφατες δοκιμές που σχεδιάστηκαν για να βρουν σαφή αποδεικτικά στοιχεία για όφελος στην πρωτογενή πρόληψη έδειξαν ότι αν και μείωσε τη συχνότητα μη θανατηφόρου ΜΙ και εγκεφαλικού επεισοδίου, ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν υψηλότερος θέτοντας υπό αμφισβήτηση τη χρήση του για πρωτογενή πρόληψη. Προστίθεται σε αυτό ένας πολύπλοκος από την ηλικία αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα, για τον οποίο ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι μπορεί να ελεγχθεί με αναστολείς αντλίας πρωτονίων, αλλά απαιτεί περαιτέρω αποδείξεις πριν από την υιοθέτηση οποιασδήποτε πρακτικής. Λόγω της μεταβλητότητας από ασθενή σε ασθενή είναι σημαντικό να διασφαλιστεί η ασφαλής συνταγογράφηση.¹

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές του 2019 σχετικά με την πρωτογενή πρόληψη της CVD από το ACC, πλαισιωμένες μετά τη μετα-ανάλυση τριών πρόσφατων δοκιμών που απέδειξαν ότι η βλάβη από την ασπιρίνη υπερέβη το όφελος, συνιστά τη χρήση ασπιρίνης σε ηλικιακή ομάδα 40 έως 70 ετών με υψηλότερες βαθμολογίες ASCVD, εφόσον δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου που θα μπορούσαν

να προκαλέσουν αιμορραγία. Οι τελευταίες κατευθυντήριες γραμμές του USPSTF εξακολουθούν να ενθαρρύνουν τη χρήση χαμηλής δόσης ασπιρίνης για την πρωτογενή πρόληψη του CAD όταν η βαθμολογία κινδύνου ASCVD για 10 χρόνια είναι ίση ή μεγαλύτερη από 10%, χορηγεί σύσταση βαθμού B σε ενήλικες ηλικίας 50 έως 59 ετών και βαθμού C σε ενήλικες μεταξύ 60 και 69 ετών.¹⁸⁶ Ωστόσο, η κατευθυντήρια γραμμή USPSTF δημοσιεύτηκε πριν από τις 3 πρόσφατες δοκιμές που έδωσαν στοιχεία κατά της χρήσης της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη του CAD και αναμένεται πιθανώς ενημέρωση. Αν και δημοσιεύθηκαν πριν από την ολοκλήρωση των 3 πρόσφατων δοκιμών, οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (ESC) του 2016 δεν συνιστούν τη χρήση ασπιρίνης εκτός εάν επιβεβαιωθεί η CAD, λόγω των υψηλότερων πιθανοτήτων αιμορραγίας.¹¹⁹ Ο αμερικανικός FDA δεν ενέκρινε ποτέ την ασπιρίνη για πρωτογενή πρόληψη.¹

Για δεκαετίες, η ασπιρίνη χορηγείται ευρέως για την πρόληψη της ASCVD. Αναστρέφοντας ανεπιστρεπτή τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, η ασπιρίνη μειώνει τον κίνδυνο αθηροθρομβώσεως αλλά αυξάνει επίσης τον κίνδυνο αιμορραγίας, ιδιαίτερα στο γαστρεντερικό σωλήνα.¹⁸⁷ Η ασπιρίνη έχει καθιερωθεί για δευτερογενή πρόληψη του ASCVD¹⁸⁸ και συνιστάται ευρέως για αυτήν την ένδειξη.¹¹⁹ Ωστόσο, στην πρωτογενή πρόληψη, η χρήση ασπιρίνης είναι πιο αμφιλεγόμενη.⁵⁸

Επειδή τα άτομα χωρίς προηγούμενη ASCVD είναι εγγενώς λιγότερο πιθανό να έχουν μελλοντικά συμβάντα ASCVD από αυτά με προηγούμενο ιστορικό, είναι πιο δύσκολο για τους κλινικούς γιατρούς και τους ασθενείς να εξισορροπήσουν τα οφέλη και τις βλάβες της προφυλακτικής ασπιρίνης για την πρωτογενή πρόληψη. Αυτή η αβεβαιότητα αντικατοπτρίζεται στις διεθνείς οδηγίες και στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές, όπου, για παράδειγμα, η ασπιρίνη δεν συνιστάται για πρωτογενή πρόληψη ASCVD¹¹⁹ αλλά συνιστάται στις προηγούμενες οδηγίες των ΗΠΑ για επιλεγμένη πρωτογενή πρόληψη για ενήλικες που έχουν αυξημένο κίνδυνο ASCVD με βάση παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου^{184, 186}. Πιο πρόσφατες δοκιμές πρωτογενούς πρόληψης, οι οποίες, σε αντίθεση με παλαιότερες δοκιμές,¹⁸⁸ έδειξαν μικρότερο συνολικό όφελος από την προφυλακτική ασπιρίνη παράλληλα με τη συγχορήγηση σύγχρονων προληπτικών θεραπειών ASCVD, όπως για υπέρταση και θεραπείες χοληστερόλης.⁵⁸

Για να εξισορροπηθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι, οι προηγούμενες κατευθυντήριες γραμμές των ΗΠΑ είχαν συστήσει προφυλακτική ασπιρίνη μόνο σε

περίπτωση αυξημένου κινδύνου ASCVD. Οι μετα-αναλύσεις δοκιμών δείχνουν ότι ο παρατηρούμενος κίνδυνος ASCVD βρίσκεται αρκετά κοντά με τον αρχικό εκτιμώμενο κίνδυνο ASCVD. Αντίθετα, ο παρατηρούμενος κίνδυνος αιμορραγίας στην ασπιρίνη συσχετίζεται λιγότερο καλά με τον εκτιμώμενο αρχικό κίνδυνο ASCVD.¹⁸⁹ Τα συσσωρευμένα δεδομένα δοκιμών και παρατηρήσεων μέχρι σήμερα υποστηρίζουν την αποφυγή προφυλακτικής ασπιρίνης στο πλαίσιο γνωστών παραγόντων κινδύνου για αυξημένα αποτελέσματα αιμορραγίας.¹⁷⁷ Ένας μη εξαντλητικός κατάλογος καταστάσεων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας περιλαμβάνει: ιστορικό προηγούμενης γαστρεντερικής αιμορραγίας ή πεπτικού έλκους ή αιμορραγίας από άλλα σημεία, ηλικία > 70 ετών, θρομβοπενία, πήξη, χρόνια νεφρική νόσος και ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων που αυξάνουν τον αιμορραγικό κίνδυνο, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, στεροειδή, άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά και βαρφαρίνη. Σε αυτό το πλαίσιο, η post hoc μελέτη παλαιότερων δοκιμών υποδηλώνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για την προφυλακτική ασπιρίνη γίνεται γενικά πιο ευνοϊκή σε > 10% εκτιμώμενη 10 -ετής κίνδυνος ASCVD.^{186, 189} Ωστόσο, τα σχετικά οφέλη της ασπιρίνης, συγκεκριμένα στην πρόληψη του μη θανατηφόρου MI και ίσως εγκεφαλικού επεισοδίου (με τάση μείωσης της θνησιμότητας) ήταν λιγότερο εμφανή σε πιο πρόσφατες δοκιμές.^{178, 180} Ομοίως, σε αυτές τις πρόσφατες δοκιμές, ο εκτιμώμενος κίνδυνος ASCVD έχει γενικά υπερβεί τον πραγματικό κίνδυνο που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.^{179, 58}

Αυτές οι αλλαγές αντικατοπτρίζουν την ανάγκη αντ' αυτού να ληφθεί υπόψη το σύνολο των διαθέσιμων στοιχείων για τον κίνδυνο ASCVD, συμπεριλαμβανομένων, όπου απαιτείται, παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο, όπως ισχυρό οικογενειακό ιστορικό πρόωρου μυοκαρδίου, αδυναμία επίτευξης στόχων λιπιδίων ή αρτηριακής πίεσης ή γλυκόζης ή σημαντική αύξηση στη βαθμολογία ασβεστίου της στεφανιαίας αρτηρίας¹⁹⁰ και επίσης να προσαρμόσουμε τις αποφάσεις σχετικά με την προφυλακτική ασπιρίνη στις προτιμήσεις των ασθενών και των κλινικών ιατρών.

Ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου που υπάρχουν, ένας συγκεκριμένος ασθενής και ο κλινικός γιατρός του/της μπορεί να αποφασίσουν ότι η μείωση του κινδύνου (που έχει δυνητικά σοβαρές μακροπρόθεσμες συνέπειες που δεν αποτυπώνονται από κλινικές δοκιμές διάρκειας 5 έως 10 ετών) αξίζει έναν μικρό υπερβολικό κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας. Πρόσφατες δοκιμές δείχνουν ότι ο απόλυτος κίνδυνος για συμβάντα ASCVD συνήθως υπερβαίνει αυτόν της αιμορραγίας και, αν και το χάσμα σχετικού οφέλους προς σχετική βλάβη για την ασπιρίνη έχει

μειωθεί, ο αριθμός που απαιτείται για τη θεραπεία για την πρόληψη ενός συμβάντος ASCVD παραμένει χαμηλότερος από τον αριθμό που απαιτείται για να προκληθεί αιμορραγία. Άλλοι μπορεί να πιστεύουν ότι το όφελος της προφυλακτικής ασπιρίνης είναι συγκρίσιμο με τον κίνδυνο και μπορεί να επιλέξει να επικεντρωθεί στον βέλτιστο έλεγχο άλλων τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου ASCVD. ⁵⁸

Δεδομένης της λεπτής συνολικής ισορροπίας μεταξύ των οφελών και των βλαβών της προφυλακτικής ασπιρίνης, υπάρχει περιορισμένη αιτιολόγηση της χρήσης ασπιρίνης σε δόσεις > 100 mg ημερησίως για την πρωτογενή πρόληψη. Πράγματι, οι μετα-αναλύσεις υποδηλώνουν ότι το όφελος κινδύνου ASCVD για χαμηλή δόση ασπιρίνης είναι ισοδύναμο με εκείνο για υψηλή δόση ασπιρίνης, αλλά ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι υψηλότερος με υψηλή δόση ασπιρίνης. Οι πρόσφατες κλινικές δοκιμές μας διδάσκουν επίσης ότι η χαμηλής δόσης προφυλακτική ασπιρίνη μπορεί να δικαιολογηθεί καλύτερα σε άτομα με υψηλό κίνδυνο ASCVD που δεν μπορούν να επιτύχουν τον βέλτιστο έλεγχο άλλων παραγόντων κινδύνου ASCVD ¹⁹¹

Η προφυλακτική ασπιρίνη σε ενήλικες πρώτης πρόληψης > 70 ετών είναι δυνητικά επιβλαβής και, δεδομένου του υψηλότερου κινδύνου αιμορραγίας σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα, είναι δύσκολο να δικαιολογηθεί για συνηθισμένη χρήση.¹⁷⁸ Επιπλέον, για ενήλικες <40 ετών, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να κριθεί η σχέση κινδύνου -οφέλους της ρουτίνας ασπιρίνης για την πρωταρχική πρόληψη του ASCVD. Ωστόσο, μια προειδοποίηση είναι ότι, αν και η συνήθης χρήση δεν συνιστάται σε αυτές τις ρυθμίσεις, δεν υπάρχουν επίσης επαρκή στοιχεία για να σχολιάσουμε εάν μπορεί να υπάρχουν επιλεγμένες περιστάσεις στις οποίες οι γιατροί θα μπορούσαν να συζητήσουν προφυλακτική ασπιρίνη με ενήλικες <40 ετών ή > 70 ετών ηλικία στο πλαίσιο άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου ASCVD (π.χ. ισχυρό οικογενειακό ιστορικό πρόωρου MI, αδυναμία επίτευξης στόχων λιπιδίων ή ΑΠ ή γλυκόζης ή σημαντική αύξηση της βαθμολογίας ασβεστίου της στεφανιαίας αρτηρίας). Όπως συνάγεται από την πρώτη σύσταση, δεν υπάρχει επίσης δικαιολογία για τη συνηθισμένη χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης για την πρωταρχική πρόληψη της ASCVD σε ενήλικες με χαμηλό εκτιμώμενο κίνδυνο ASCVD. Για παράδειγμα, στην πρόσφατη δοκιμή ARRIVE (A Randomized Trial of Induction Versus Expectant Management), ο μέσος 10ετής κίνδυνος ASCVD ήταν <10% και τα συνολικά οφέλη της προφυλακτικής ασπιρίνης από πρόθεση θεραπείας ήταν αμελητέα. ^{58, 179}

Ασπιρίνη χαμηλής δόσης (75-100 mg από το στόμα ημερησίως) μπορεί να εξεταστεί για την πρωταρχική πρόληψη της ASCVD σε επιλεγμένους ενήλικες ηλικίας 40 έως 70 ετών που βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο ASCVD αλλά όχι σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Χαμηλή δόση ασπιρίνης (75-100 mg από το στόμα ημερησίως) δεν πρέπει να χορηγείται σε τακτική βάση για την πρωτογενή πρόληψη της ASCVD σε ενήλικες > 70 ετών. Χαμηλή δόση ασπιρίνης (75-100 mg από το στόμα ημερησίως) δεν πρέπει να χορηγείται για την πρωτογενή πρόληψη της ASCVD σε ενήλικες οποιασδήποτε ηλικίας που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.⁵⁸

Μελέτη για την υγεία των γυναικών (WHS) σε 39.876 υγιείς γυναίκες που τυχαιοποιήθηκαν σε ασπιρίνη 100 mg κάθε δεύτερη μέρα ή εικονικό φάρμακο για 10 χρόνια έδειξε μηδενική επίδραση της ασπιρίνης στο τελικό σημείο της πρώτης δοκιμής μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιαγγειακός θάνατος.¹⁹² Η συνολική θνησιμότητα και ο καρδιαγγειακός θάνατος από οποιαδήποτε αιτία δεν επηρεάστηκαν επίσης από την ασπιρίνη. Μέσα στο μηδενικό εύρημα δεν υπήρξε επίδραση στο θανατηφόρο ή μη έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μια πιο πρόσφατη αξιολόγηση διαπίστωσε ότι οι κίνδυνοι σημαντικής αιμορραγίας στο στομάχι και στον εγκέφαλο υπερτερούν κάθε πιθανού οφέλους για την πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου.³⁷

6.2 Αντισπασμική Θεραπεία

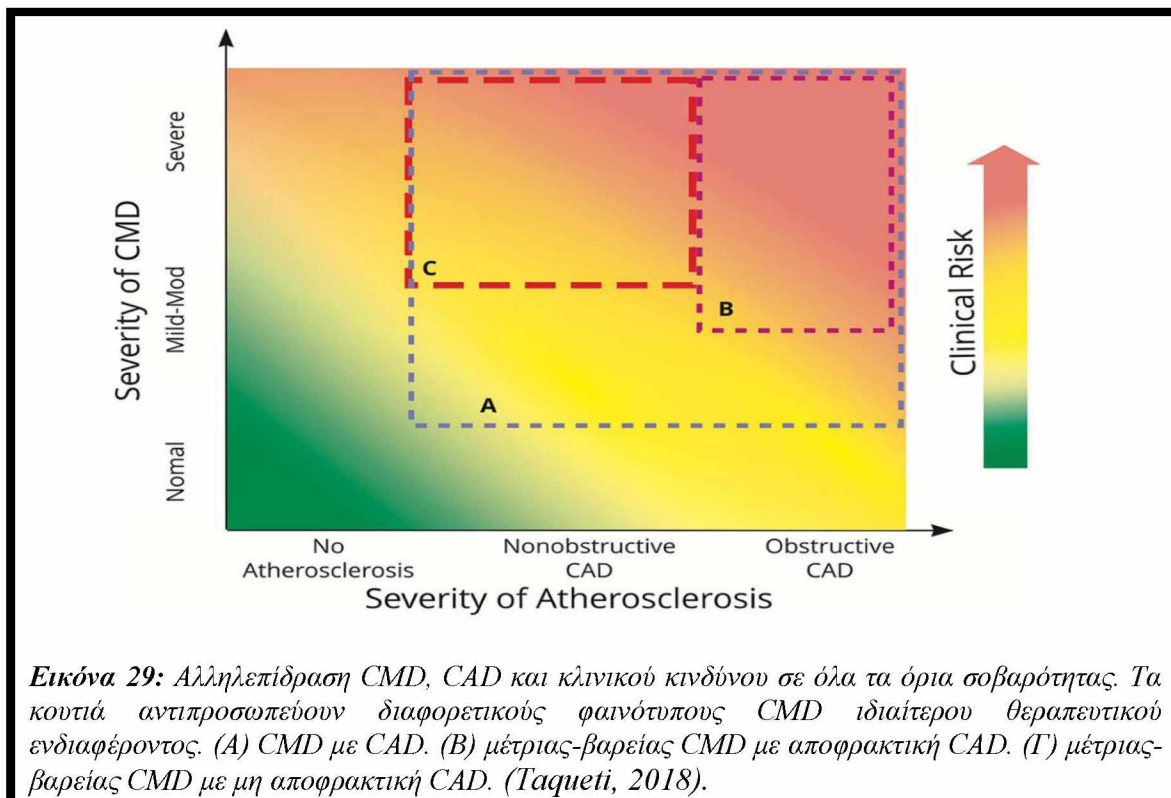
Τα παραδοσιακά αντι-ισχαιμικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των β-αναστολέων και των νιτρικών βραχείας δράσης, θα πρέπει να θεωρούνται πρώτη γραμμής στη διαχείριση συμπτωμάτων της CAD. Οι ανταγωνιστές ασβεστίου και τα νιτρικά μακράς δράσης μπορεί να είναι χρήσιμα όταν χρησιμοποιούνται επιπρόσθετα στους β-αποκλειστές σε περιπτώσεις ανεπαρκούς ελέγχου των συμπτωμάτων και προτιμώνται όταν ο αυξημένος αγγειοκινητικός τόνος ή ο σπασμός είναι ο υποτιθέμενος μηχανισμός για τα συμπτώματα. Αναστολείς ενζύμου μετατροπής αγγειοτενσίνης (και πιθανώς αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης) μπορεί να βελτιώσουν τη μικροαγγειακή λειτουργία της στεφανιαίας παρεμποδίζοντας τα ισχυρά αγγειοσυσπαστικά αποτελέσματα της αγγειοτενσίνης II.^{8, 193}

6.3 Αντιστηθική Θεραπεία

Πολλαπλά φάρμακα που μειώνουν κυρίως τη στηθάγχη, συμπεριλαμβανομένης της ivabradine, ranolazine, mibefradil, nicorandil και trimetazidine, έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με CMD. ^{22, 194, 195}

Η ρανολαζίνη, ένα από τα καλύτερα μελετημένα από αυτά τα φάρμακα, πιστεύεται ότι βελτιώνει την αιμάτωση του μυοκαρδίου μειώνοντας την υπερφόρτωση νατρίου και ασβεστίου, βελτιώνοντας έτσι τη χαλάρωση των μυοκυττάρων και τη διαστολική ακαμψία. Ωστόσο, οι πρόσφατες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές διασταύρωσης της ρανολαζίνης σε ασθενείς με CAD δεν έδειξαν κανένα σημαντικό όφελος στα συμπτώματα ή αλλαγή στη στεφανιαία μικροαγγειακή λειτουργία σε ασθενείς. ^{8, 22}

Λόγω της στενής συσχέτισης των παραγόντων κινδύνου για CVD και της αθηροσκλήρωσης στην πλειονότητα των ασθενών με CMD, η επιθετική διαχείριση των συννοσηρότητας είναι ένας σημαντικός στόχος της θεραπείας. Αυτό περιλαμβάνει διακοπή του καπνίσματος, απώλεια βάρους, επαρκή έλεγχο της αρτηριακής πίεσης, διαβήτη και σχετικές μεταβολικές ανωμαλίες, διαχείριση λιπιδίων, βελτιωμένη διατροφή και τακτική άσκηση. Η βελτιστοποιημένη ιατρική θεραπεία έχει συσχετιστεί με μειώσεις της ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με σταθερό CAD, υπερβαίνοντας κατά πολύ την υποχώρηση του φορτίου της αθηρωματικής πλάκας και πιθανώς σχετίζεται με τη βελτίωση της μικροκυκλοφορικής στεφανιαίας λειτουργίας. Η χειρουργική απώλεια βάρους έχει επίσης συσχετιστεί με βελτιώσεις στη μικροαγγειακή λειτουργία, ¹² οι οποίες μπορεί επίσης να σχετίζονται με βελτιωμένα προφίλ παραγόντων κινδύνου.⁸



Η τήρηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής που αποτελείται από 4 παράγοντες, χωρίς τσιγάρο, παχυσαρκία, υγιεινή διατροφή και τακτική σωματική δραστηριότητα συσχετίστηκε με 50% χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και στις 3 ομάδες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού γενετικού κινδύνου.⁵⁵

Κεφάλαιο 7

7.1 ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα CVD αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο βάρος νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες, και η CHD είναι ο μεγαλύτερος συνεισφέρων στην CVD. Οι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση, το κάπνισμα, η υψηλή γλυκόζη στο αίμα, η φυσική αδράνεια, η παχυσαρκία και τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης είναι οι κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως.¹⁷

Δεδομένου ότι οι τρόποι ζωής και οι συμπεριφορές που επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μαθαίνονται νωρίς στη ζωή, πρέπει να δοθεί έμφαση στην εκπαίδευση υγείας. Οι στρατηγικές πρόληψης συμβαίνουν σε επίπεδο πληθυσμού, αλλά πρέπει επίσης να προσελκύσουν μεμονωμένους ενήλικες για να επιβραδύνουν την ανάπτυξη του ASCVD. Ο πιο σημαντικός τρόπος για την πρόληψη της ASCVD είναι η προώθηση ενός υγιούς τρόπου ζωής σε όλη τη ζωή. Οι στρατηγικές πρόληψης πρέπει να περιλαμβάνουν έντονη εστίαση στη βελτιστοποίηση του τρόπου ζωής (βελτιώσεις στη διατροφή, τη σωματική δραστηριότητα και την αποφυγή χρήσης καπνού και έκθεση σε παθητικό κάπνισμα) για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος μελλοντικών συμβάντων ASCVD.⁵⁸ Υγιεινός τρόπος ζωής, πρέπει να ξεκινά από την παιδική ηλικία, οι παράγοντες κινδύνου είναι ήδη σημαντικοί σε νέους ενήλικες.^{49, 196}

Οι ενήλικες ηλικίας 40 έως 75 ετών που αξιολογούνται για πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων θα πρέπει να υποβάλλονται σε 10ετή εκτίμηση κινδύνου για αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο (ASCVD) και να συζητούν τον κίνδυνο κλινικού ιατρού-ασθενούς πριν ξεκινήσουν φαρμακολογική θεραπεία, όπως αντιυπερτασική θεραπεία, στατίνες ή ασπιρίνη. Επιπλέον, η αξιολόγηση για άλλους παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο μπορεί να βοηθήσει στην καθοδήγηση αποφάσεων σχετικά με προληπτικές παρεμβάσεις σε επιλεγμένα άτομα, όπως και η σάρωση ασβεστίου της στεφανιαίας αρτηρίας.

Τα περισσότερα συμβάντα ASCVD μπορούν να αποφευχθούν μέσω της πρωτογενούς πρόληψης, δηλαδή της πρόληψης της ανάπτυξης παραγόντων κινδύνου και του ελέγχου των παραδοσιακών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.

Όλοι οι ενήλικες πρέπει να προσπαθούν να ασκούν τακτική σωματική δραστηριότητα τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας και να τηρούν ένα υγιεινό διαιτητικό πρότυπο για να μειώσουν τον μελλοντικό κίνδυνο ASCVD. Η διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και δημητριακά ολικής άλεσης είναι η καλύτερη. Για ενήλικες με υπέρβαρο και παχυσαρκία, συνιστάται συμβουλευτική και θερμιδικός περιορισμός για την επίτευξη και διατήρηση της απώλειας βάρους. Οι ενήλικες θα πρέπει να ασκούν τουλάχιστον 150 λεπτά εβδομαδιαίως συσσωρευμένης σωματικής δραστηριότητας μέτριας έντασης ή 75 λεπτά την εβδομάδα έντονης σωματικής δραστηριότητας.

Στους ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως η βελτίωση των διατροφικών συνηθειών και η επίτευξη συστάσεων άσκησης, είναι ζωτικής σημασίας. Εάν ενδείκνυται φαρμακευτική αγωγή, η μετορμίνη είναι θεραπεία πρώτης γραμμής.

Η θεραπεία με στατίνες είναι θεραπεία πρώτης γραμμής για την πρωτογενή πρόληψη της ASCVD σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας, σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, ηλικίας 40 έως 75 ετών και να είναι σε επαρκή κίνδυνο ASCVD. Συνιστώνται μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις σε όλους τους ενήλικες με αυξημένη αρτηριακή πίεση ή υπέρταση. Για όσους χρειάζονται φαρμακολογική θεραπεία, η αρτηριακή πίεση -στόχος πρέπει γενικά να είναι <130/80 mm Hg. Οι καπνιστές θα πρέπει να αξιολογούνται και να συμβουλευούνται έντονα να σταματήσουν.

Η ασπιρίνη πρέπει να χρησιμοποιείται σπάνια στη συνηθισμένη πρωτογενή πρόληψη της ASCVD λόγω έλλειψης καθαρού οφέλους.⁵⁸ Τόσο στις διεθνείς οδηγίες όσο και στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές, όπου, η ασπιρίνη δεν συνιστάται για πρωτογενή πρόληψη ASCVD.¹¹⁹

Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να συνεργάζονται με τους ασθενείς για να αξιολογήσουν την ετοιμότητά τους για συνεχείς βελτιώσεις στον τρόπο ζωής, να εντοπίσουν πιθανά εμπόδια στην αλλαγή και να τους ενθαρρύνουν να προσπαθήσουν να επιτύχουν μετρήσιμους στόχους και να συνεχίσουν να παρακολουθούν την πρόοδό τους. Τέλος, οι κοινωνικοί καθοριστικοί παράγοντες του κινδύνου ASCVD - και ο αντίκτυπός τους στην ικανότητα του ασθενούς να προλαμβάνει ή να θεραπεύει παράγοντες κινδύνου - πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να λάβουν υπόψη τους τον βαθμό παιδείας και εκπαίδευσης των ασθενών στην υγεία και

να αξιολογήσουν τα κίνητρα των ασθενών να βελτιώσουν τις συνήθειες του τρόπου ζωής τους.⁵⁸

Ο στόχος του κλινικού ιατρού είναι να αντιστοιχίσει την ένταση των προληπτικών προσπαθειών με τον απόλυτο κίνδυνο ενός ατόμου για μελλοντικό συμβάν ASCVD και με την προθυμία και την ικανότητα του ατόμου να εφαρμόσει προληπτικές στρατηγικές. Η εκτίμηση κινδύνου είναι ατελής και βασίζεται σε μέσους όρους ομάδας που εφαρμόζονται στη συνέχεια σε μεμονωμένους ασθενείς. Ο κλινικός ιατρός πρέπει να εξισορροπήσει την κατανόηση του εκτιμώμενου κινδύνου ASCVD ενός ασθενούς με πιθανά οφέλη και αρνητικό κίνδυνο από τη φαρμακολογική θεραπεία στο πλαίσιο μιας συζήτησης κινδύνου.

Παρόλο που τα πρωτόκολλα δευτερογενούς πρόληψης και θεραπείας έχουν αναπτυχθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, η πρωτογενής πρόληψη και η μείωση των επιπέδων των κύριων κλασικών παραγόντων που συμβάλλουν στον καρδιαγγειακό κίνδυνο θα πρέπει να εξακολουθούν να θεωρούνται ως η κύρια στρατηγική για τη μείωση του φόρτου και της θνησιμότητας των ασθενειών λόγω στεφανιαίας νόσου. Αυτό είναι σύμφωνο με το τρέχον σχέδιο δράσης του ΠΟΥ για τις μη μεταδοτικές ασθένειες, το οποίο τονίζει το ρόλο μιας προσέγγισης που βασίζεται στον πληθυσμό στην πρόληψη και τον έλεγχο των καρδιαγγειακών και άλλων μη μεταδοτικών ασθενειών. Η δευτερογενής πρόληψη μεταξύ ατόμων υψηλού κινδύνου και η θεραπεία οξέων επεισοδίων στεφανιαίας νόσου θα μπορούσαν να προσφέρουν επιπλέον όφελος.²

Διάφορες πρόσφατες προτάσεις και μέθοδοι για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου εξετάζονται. Ένας συνδυασμός προσεγγίσεων, όπως η προσθήκη κινδύνου για τη ζωή, η βελτίωση της πρόβλεψης του κινδύνου, η συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες γραμμές, οι νέες θεραπείες, η βελτίωση της συμμόρφωσης και η πρωτογενής πρόληψη, συμπεριλαμβανομένης της περιβαλλοντικής και κοινωνικής παρέμβασης, θα είναι απαραίτητοι για τη μείωση του φόρτου υψηλού κινδύνου.⁴⁹

Η αύξηση των θανάτων από καρδιακές παθήσεις από τις αρχές του 20ού αιώνα έως τη δεκαετία του 1960 οφειλόταν στην αύξηση του επιπολασμού της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης με επακόλουθη στεφανιαία νόσο. Αυτή η αύξηση συνδέθηκε με αύξηση του καπνίσματος και διατροφικών αλλαγών που οδήγησαν σε αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης στον ορό. Οι αλλαγές στη διατροφή οδήγησαν στην κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων, πιο κορεσμένων λιπαρών, πρόσθετων σακχάρων και άλλων υδατανθράκων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη.

Υπήρξε μια θεαματική αύξηση του καπνίσματος τσιγάρων: <5% των Αμερικανών ήταν καπνιστές το 1900, έναντι 42% το 1965. Άλλοι επισημαίνουν μείωση της άσκησης και της τακτικής σωματικής δραστηριότητας καθώς οι περισσότεροι Αμερικανοί απέκτησαν πρόσβαση σε αυτοκίνητα.⁴²

Η ουσιαστική μείωση των θανάτων από στεφανιαία νόσο μετά τα μέσα της δεκαετίας του 1960, εξηγείται λόγω της πρόληψης και της μείωσης της εξέλιξης της μη αποφρακτικής στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης σε αποφρακτική στεφανιαία νόσο και οφείλεται σε προσπάθειες πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης. Επιπλέον, η πιο αποτελεσματική θεραπεία ασθενών που νοσηλεύονται με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει οδηγήσει σε σημαντική μείωση των θανάτων λόγω οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στα μέσα της δεκαετίας του 1960, οι θάνατοι από καρδιακές παθήσεις άρχισαν μια αξιοσημείωτη και σταθερή πτώση που συνεχίζεται μέχρι σήμερα. Οι λόγοι αυτής της μείωσης των καρδιακών θανάτων δεν είναι σαφείς και πιθανόν να είναι πολυπαραγοντικοί, όπως στην ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου.

Η στεφανιαία νόσος (CAD) θα εξαλειφθεί ή θα εξασθενήσει σημαντικά μέχρι το τέλος αυτού του αιώνα. Αυτές οι προβλέψεις τείνουν να έχουν αξιοπιστία επειδή το CAD μπορεί να αποφευχθεί. Πολλαπλές κλινικές δοκιμές από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 τροποποιώντας γνωστούς παράγοντες κινδύνου όπως η χοληστερόλη στο πλάσμα μείωσαν σταθερά τα καρδιακά συμβάντα κατά 30-40%.¹⁰²

Η επιδημιολογία των CVD και CHD είναι η επιστήμη και η βάση για την προληπτική καρδιολογία. Οι κλασικές επιδημιολογικές μελέτες, από τη Μελέτη Επτά Χωρών, στο FHS, στις πιο σύγχρονες μελέτες, έδωσαν το σκεπτικό και τα δεδομένα βάσει των οποίων σχεδιάστηκαν και εφαρμόστηκαν εκατοντάδες κλινικών δοκιμών για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του κινδύνου μείωση των παραγόντων στην πρωτογενή και δευτερογενή καρδιαγγειακή πρόληψη.

Οι μελλοντικές επιδημιολογικές μελέτες του CHD θα πρέπει να επικεντρωθούν στη διαλεύκανση του συνδυασμού βιοδεικτών και απεικονιστικών ή προληπτικών εξετάσεων που μπορούν να βελτιώσουν καλύτερα την πρόβλεψη των επεισοδίων CHD και, ειδικότερα, να εντοπίσουν ευάλωτους ασθενείς που διατρέχουν σημαντικό βραχυπρόθεσμο κίνδυνο οξείας εκδήλωσης, αμφότερα στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη.

Επιπλέον, τέτοιες μελέτες θα πρέπει να αντιμετωπίζουν σημαντικά ζητήματα στην εξατομικευμένη ιατρική, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης εργαλείων

πρόβλεψης κινδύνου που βοηθούν στον εντοπισμό ατόμων που είναι πιο πιθανό να ανταποκριθούν και να επωφεληθούν από προληπτικές θεραπείες. Οι συντονισμένες παγκόσμιες προσπάθειες που αποσκοπούν στην πρόληψη της παχυσαρκίας και άλλων σημαντικών παραγόντων κινδύνου, τον εντοπισμό ατόμων με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και τη στόχευσή τους με τεκμηριωμένες θεραπείες, καθώς και ο συντονισμός της φροντίδας για όσους έχουν προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο είναι κρίσιμης σημασίας για τη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Ο ΠΟΥ έχει θέσει στόχους μη μεταδοτικών ασθενειών σχετικών με την παγκόσμια καρδιαγγειακή υγεία που πρέπει να επιτευχθούν έως το 2025 (με αναφορά στο 2010), για τις χώρες μέλη της ESC και επίσης τον στόχο για μια σχετική μείωση κατά 10% της επιβλαβούς χρήσης αλκοόλ για χώρες μεσαίου εισοδήματος (όχι υψηλού εισοδήματος). Οι τάσεις που τεκμηριώνονται στο ESC Atlas θέτουν στόχους για μια σχετική μείωση κατά 25% του επιπολασμού της αυξημένης αρτηριακής πίεσης και για μια διακοπή της αύξησης του διαβήτη και της παχυσαρκίας.³⁶

Βιβλιογραφία

Αγγλόφωνη Βιβλιογραφία

- [1]. Ujjawal, A., Gupta, M., Ghosh, R.K. et al. Aspirin for Primary Prevention of Coronary Artery Disease. *Curr Probl Cardiol.*, (2021) Mar; 46(3):100553.
- [2]. Jousilahti, P., Laatikainen, T., Peltonen, M. et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ.* (2016): Mar 1;352:i721.
- [3]. Taylor, F., Ward, K., Moore, T.H. et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, (2011): (1), CD004816.
- [4]. Badimon, L., Padró, T., & Vilahur, G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.*, (2012): 1(1), 60–74
- [5]. Ibanez, B., Vilahur, G., & Badimon, J. J. (2007). Plaque progression and regression in atherothrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5, 292–299.
- [6]. Malakar, A.K., Choudhury, D., Halder, B. et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol.*, 2019: Aug;234(10):16812-16823
- [7]. Cassar, A., Holmes, D. R., Rihal, C. S., & Gersh, B. J.. Chronic coronary artery disease: Diagnosis and management. *Mayo Clinic Proceedings*, 2009: 84, 1130–1146.
- [8]. Taqueti, V.R., Di Carli, M.F. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.*, 2018: Nov 27;72(21):2625-2641.
- [9]. Di Carli, M.F., Charytan, D., McMahon, G.T. et al. Coronary circulatory function in patients with the metabolic syndrome. *J Nucl Med.*, 2011: 52:1369–77.
- [10]. Pitkänen, O.P., Raitakari, O.T., Niinikoski, H. et al. Coronary flow reserve is impaired in young men with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.*, 1996;28:1705–11.
- [11]. Hamasaki, S.AI., Suwaidi, J., Higano, S.T., et al. (2000). Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.*, 2000:35:1654–60.
- [12]. Quercioli, A., Montecucco, F., Pataky, Z. et al. Improvement in coronary circulatory function in morbidly obese individuals after gastric bypass-induced weight loss: relation to alterations in endocannabinoids and adipocytokines. *Eur Heart J.*, (2013) 34:2063–73.
- [13]. Campisi, R., Czernin, J., Schöder, H., et al. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity. *Circulation.* 1998: 98:119–25.

- [14]. **Charytan, D.M., Skali, H., Shah, N.R. et al.** Coronary flow reserve is predictive of the risk of cardiovascular death regardless of chronic kidney disease stage. *Kidney Int.*, 2018: 93:501–9
- [15]. **Majmudar, M.D., Murthy, V.L., Shah, R.V. et al.** Quantification of coronary flow reserve in patients with ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015: 16:900–9.
- [16]. **Shimokawa, H.** Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside. *Eur Heart J.*, 2014: 35:3180–93.
- [17]. **Wong, N.D.** Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol.*, 2014: May;11(5):276-89.
- [18]. **Pizzi, C., Xhyheri, B., Costa, G. M. et al.** Nonobstructive Versus Obstructive Coronary Artery Disease in Acute Coronary Syndrome: A Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association* 2016: 5(12), e004185.
- [19]. **Ambrose, J.A., & Singh, M.** Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes. *F1000prime reports* 2015: 7, 08.
- [20]. **Srikanth, S., & Ambrose, J.A.** (Pathophysiology of coronary thrombus formation and adverse consequences of thrombus during PCI. *Current cardiology reviews* 2012: 8(3), 168–176.
- [21]. **Murthy, V.L., Naya, M., Taqueti, V.R. et al.** Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation* 2014:129:2518–27
- [22]. **Bairey Merz, C.N., Handberg, E.M., Shufelt, C.L et al.** A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J.*, 2016: 37:1504–13.
- [23]. **Shah, N.R., Cheezum, M.K., Veeranna, V. et al.** Ranolazine in symptomatic diabetic patients without obstructive coronary artery disease: impact on microvascular and diastolic function. *J Am Heart Assoc.*, 2017: 6;e005027.
- [24]. **Ridker, P.M., Libby, P., Buring, J.E.** Risk markers and the primary prevention of cardiovascular disease. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders 2015::891–933.
- [25]. **Morrow, D.A., Boden, W.E.** Stable ischemic heart disease. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10th edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders,; 2015:1182–244
- [26]. **Assimes, T.L., Roberts, R.** Genetics: Implications for Prevention and Management of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.*, 2016: Dec 27;68(25):2797-2818.
- [27]. **Go, A.S., Mozaffarian, D., Roger, V.L. et al. (2014).** American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014: Jan 21;129(3):e28-e292.

- [28]. **Keys, A., Taylor, H.L., Blackburn, H. et al.** Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed fifteen years. *Circulation* 1963: 28, 381–395.
- [29]. **Keys, A.** Seven Countries: a Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease (Harvard University Press, 1980).
- [30]. **Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S. et al.,** INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004: 364:937–952.
- [31]. **Worth, R.M., Kato, H., Rhoads, G.G. et al.** Epidemiologic studies for coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii, and California: mortality. *Am. J. Epidemiol.* 1975:102, 481–490 (1975).
- [32]. **Sekikawa, A., Horiuchi, B. Y., Edmundowicz, D. et al.** A "natural experiment" in cardiovascular epidemiology in the early 21st century. *Heart (British Cardiac Society)* 2003:89(3), 255–257.
- [33]. **Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Williams, J. et al.** The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014. *Heart* 2015: 101(15), 1182–1189.
- [34]. **Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S. et al.** Heart disease and stroke statistics—2016 update. *Circulation* 2016: 133(4), e38–e360.
- [35]. **Krishnan, M.N., Zachariah, G., Venugopal, K.** Prevalence of coronary artery disease and its risk factors in Kerala, South India: A community- based cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2016: 16(1), 12.
- [36]. **Timmis, A., Townsend, N., Gale, C.P. et al.** European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.*, 2020:Jan 1;41(1):12-85.
- [37]. **Stevenson, J.C.** BMS consensus statement for primary prevention of coronary heart disease in women. *Post Reprod Health.* 2019:Jun;25(2):64-69.
- [38]. **O'Connor, A., Wellenius, G.** (2012). Rural-urban disparities in the prevalence of diabetes and coronary heart disease. *Public Health* 2012:126: 813–820.
- [39]. **Zhu, K.F., Wang, Y.M., Zhu, J.Z. et al.** National prevalence of coronary heart disease and its relationship with human development index: A systematic review. *Eur J Prev Cardiol.* 2016:Mar;23(5):530-43.
- [40]. **Irala-Estevez, J.D., Groth, M., Johansson, L. et al.** A systematic review of socio-economic differences in food habits in Europe: consumption of fruit and vegetables. *Eur J Clin Nutr.*, 2000: 54: 706–714.
- [41]. **Gaziano, T.A., Bitton, A., Anand, S. et al.** (2010). Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries. *Curr Probl Cardiol.*, 2010:35: 72–115.
- [42]. **Dalen, J.E., Alpert, J.S., Goldberg, R.J. et al.** The epidemic of the 20(th) century: coronary heart disease. *Am J Med.*, 2014: Sep;127(9):807-12.
- [43]. **Case, B.C., Waksman, R.** Coronary Heart Disease: Have We Reached a Plateau in Primary Prevention? *J Am Heart Assoc.*, 2020:Apr 7;9(7):e04963.

- [44]. WHO. Disease burden and mortality estimates. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en (4 June 2021)
- [45]. Lloyd-Jones, D., Adams, R.J., Brown, T.M. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:948.
- [46]. Tu, J.V., Nardi, L., Fang, J. et al. National trends in rates of death and hospital admissions related to acute myocardial infarction, heart failure and stroke, 1994-2004. *CMAJ.*, 2009;180:1304.
- [47]. Ford, E.S., Ajani, U.A., Croft, J.B. et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.*, 2007;356:2388.
- [48]. Fox, C.S., Coady, S., Sorlie, P.D. et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;115:1544.
- [49]. Kones, R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Des Devel Ther.*, 2011;5:325-80.
- [50]. Kumada, M., Kihara, S., Sumitsuji, S. et al. Association of hypo adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003; 23(1), 85–89
- [51]. Morris, J.N., Chave, S.P., Adam, C. et al. Vigorous exercise in leisure-time and the incidence of coronary heart-disease. *Lancet* 1973.
- [52]. Sesso, H.D., Paffenbarger, R.S.Jr., Lee, I.M. Physical activity and coronary heart disease in men: the Harvard Alumni Health Study. *Circulation*; 200; 102:975–980.
- [53]. Haapanen, N., Miilunpalo, S., Vuori, I. et al. Characteristics of leisure time physical activity associated with decreased risk of premature all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Am J Epidemiol.*, 1996;143:870–880.
- [54]. Sattelmair, J., Pertman, J., Ding, E.L. et al. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011;124:789–795.
- [55]. Winzer, E.B., Woitek, F., Linke, A. Physical Activity in the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association* 2018;7(4), e007725.
- [56]. Lee, D.C., Pate, R.R., Lavie, C.J. et al. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol.*, 2014;64:472–481.
- [57]. Benjamin, E.J., Muntner, P., Alonso, A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139.
- [58]. Arnett, D.K., Blumenthal, R.S., Albert, M.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*.

- [59]. **Haffner, S. M. (1999).** Diabetes, hyperlipidemia, and coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, 1999:83(9), 17–21.
- [60]. **Laakso, M., Lehto, S., Penttilä, I. et al.** Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation*, 1993:88(4), 1421–1430.
- [61]. **Wolf-Maier, K., Cooper, R.S., Banegas, J.R., et al.** Hypertension prevalence and blood pressure levels in six European countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003:289: 2363–2369.
- [62]. **Houston, M. (2018).** The role of noninvasive cardiovascular testing, applied clinical nutrition and nutritional supplements in the prevention and treatment of coronary heart disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis. Mar.*, 2018:12(3):85-108.
- [63]. **Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova, B., Emberson, J. (2012).** The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 2012:380:581– 90.
- [64]. **Silverman, M.G., Ference, B.A., Im, K. et al.** Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016:316:1289-1297.
- [65]. **WHO.** Global Health Observatory (GHO) data. http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_prevalence/en/ (30 August 2019).
- [66]. **Pucci, G., Cicero, A.F., Borghi, C. et al.** Emerging biologic therapies for hypercholesterolaemia. *Expert Opin Biol Ther.*, 2017:15: 1–11.
- [67]. **Fazio, S., Linton, M.F.** High-density lipoprotein therapeutics and cardiovascular prevention. *J Clin Lipidol.*, 2010:4: 411–419.
- [68]. **Van der Steeg, W.A., Holme, I., Boekholdt, S.M., et al.** High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies. *J Am Coll Cardiol.*, 2008:51: 634–642.
- [69]. **Assmann, G., & Schulte, H.** The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *American Heart Journal* 1998:116(6), 1713–1724.
- [70]. **Chobanian, A. V., & Alexander, R. W.** Exacerbation of atherosclerosis by hypertension: Potential mechanisms and clinical implications. *Archives of Internal Medicine* 1996:156(17), 1952–1956.
- [71]. **Strauer, B.E.** The concept of coronary flow reserve. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1992:19, 67–80.
- [72]. **White, W.B., Gulati, V.** Managing hypertension with ambulatory blood pressure monitoring. *Curr Cardiol Rep.*, 2015:17: 2.
- [73]. **Della Rocca, D.G., Pepine, C.J.** Endothelium as a predictor of adverse outcomes. *Clin Cardiol.*, 2010:33: 730–732.

- [74]. **Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto. et al.** Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
- [75]. **Forouzanfar, M.H., Liu, P., Roth, G.A. et al.** (2017). Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at least 110 to 115 mmHg, 1990-2015. *JAMA* 317:165-182.
- [76]. **McKusick, V.A.** Heritable disorders of connective tissue. St. Louis, 1972: MO: Cv Mosby.
- [77]. **McCully, K. S.** Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *The American Journal of Pathology* 1996: 56(1), 111–128.
- [78]. **Malinow, M. R.** Homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases. *Journal of Internal Medicine* 1994;236(6), 603–617.
- [79]. **Becker, B. F.** (1993). Towards the physiological function of uric acid. *Free Radical Biology and Medicine* 1993;14(6), 615–631.
- [80]. **Storhaug, H.M., Norvik, J.V., Toft, I. et al.** (2013). Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: A gender specific analysis from The Troms Study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2013;13(1), 115.
- [81]. **Zalawadiya, S.K., Veeranna, V., Mallikethi-Reddy, S. et al.** Uric acid and cardiovascular disease risk reclassification: Findings from NHANES III. *European Journal of Preventive Cardiology* 2015;22(4), 513–518.
- [82]. **Dawson, J., Quinn, T., & Walters, M.** (2007). Uric acid reduction: A new paradigm in the management of cardiovascular risk? *Current Medicinal Chemistry* 2007;14(17), 1879–1886.
- [83]. **Waring, W.S., McKnight, J.A., Webb, D.J. et al.** Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(12), 2572–2579.
- [84]. **Libby, P., Loscalzo, J., Ridker, P.M. et al.** Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.*, 2018;72:2071–81.
- [85]. **Oikonomou, E.K., Marwan, M., Desai, M.Y. et al.** Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet*; 2018;392:929–39.
- [86]. **Arbab-Zadeh, A., Fuster, V.** (2019). From Detecting the Vulnerable Plaque to Managing the Vulnerable Patient: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.*, 2019;Sep 24;74(12):1582-1593.
- [87]. **Ridker, P.M., Everett, B.M., Thuren. T., et al.** Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.*, 2017;377: 1119–31.
- [88]. **Nagai, M., Hoshida, S., Kario, K.** Sleep duration as a risk factor for cardiovascular disease- a review of the recent literature. *Curr Cardiol Rev.*, 2010;6: 54–61.

- [89]. **Dominguez, F., Fuster, V., Fernandez-Alvira, J.M. et al.** Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.*, 2019;73:134–44.
- [90]. **Nagarajan, V., Fonarow, G.C., Ju, C. et al.** Seasonal and circadian variations of acute myocardial infarction: findings from the get with the guidelines-coronary artery disease (GWTG-CAD) program. *Am Heart J.*, 2017;189:85–93.
- [91]. **Bentzon, J.F., Otsuka, F., Virmani, R. et al.** Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.*, 2014;114:1852–66.
- [92]. **Steptoe, A., & Kivimäki, M.** Stress and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*; 2012;9(6), 360–370.
- [93]. **Brotman, D. J., Golden, S. H., & Wittstein, I. S.** The cardiovascular toll of stress. *The Lancet*, 2007;370(9592), 1089–1100.
- [94]. **Khera, A.V, Chaffin, M., Aragam, K.G., et al.** Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*; 2018;50:1219–24.
- [95]. **Nasir, K., Budoff, M.J., Wong, N.D., et al.** Family history of premature coronary heart disease and coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;116: 619–26
- [96]. **Nemetz, P.N., Roger, V.L., Ransom, J.E. et al.** Recent trends in the prevalence of coronary disease: a population based autopsy study of not natural deaths. *Arch Intern Med.*, 2008;168:264–70.
- [97]. **Zdravkovic, S., Wienke, A., Pedersen, N.L. et al.** Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. *J Intern Med.*, 2002;252:247–254.
- [98]. **Chow, C.K., Islam, S., Bautista, L. et al.** Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART Study. *J Am Coll Cardiol.*, 2011;57:619–627.
- [99]. **Nielsen, M., Andersson, C., Gerds, T.A. et al.** (2013). Familial clustering of myocardial infarction in first-degree relatives: a nationwide study. *Eur Heart J.*, 2013;34:1198–1203.
- [100]. **Teslovich, T.M., Musunuru, K., Smith, A.V. et al.** Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*; 2010;466:707–713.
- [101]. **Ehret, G.B., Munroe, P.B., Rice, K.M., et al.** International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*; 2011;478:103–109.
- [102]. **Roberts, R.** Genetics in the prevention and management of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.*, 2018;May;33(3):257-268.
- [103]. **Wang, Q.** (2005). Molecular genetics of coronary artery disease. *Current Opinion in Cardiology* 2005;20(3), 182–188.
- [104]. **Lloyd-Jones, D.M., Braun, L.T., Ndumele, C.E. et al.** Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report From the American

Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.*, 2019:Jun 25;73(24):3153-3167.

- [105]. **Pereg, D., Elis, A., Neuman, Y. et al.** (2010). Cardiovascular risk in patients with fasting blood glucose levels within normal range. *Am J Cardiol*; 106: 1602–1605.
- [106]. **James, P.A., Oparil. S., Carter. B.L. et al.** Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*; 2014:311: 507–520.
- [107]. **Ko, M.J., Jo, A.J., Park, C.M. et al.** Level of blood pressure control and cardiovascular events: SPRINT criteria versus the 2014 hypertension recommendations. *J Am Coll Cardiol.*, 2016:67: 2821–2831.
- [108]. **Houston, M.C., Basile, J., Bestermann, W.H. et al.** Addressing the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in the southeastern United States. *Am J Med Sci.*, 2005:329: 276–291.
- [109]. **Houston, M.C.** (2010). Nutrition and nutraceutical supplements in the treatment of hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 2010:8: 821–833.
- [110]. **O'Donnell, C.J., Nabel, E.G.** (2011). Genomics of cardiovascular disease. *N Engl J Med.*, 2011:365: 2098–2109.
- [111]. **OECD.** Expenditure by disease, age and gender—focus on health spending. 2016. <https://www.oecd.org/els/health-systems/estimating-expenditure-by-disease-age-and-gender.htm>.
- [112]. **Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Wilkins, E. et al.** Trends in the epidemiology of cardiovascular disease in the UK. *Heart*; 2016:102:1945–1952.
- [113]. **WHO.** NCD Global monitoring framework. Ensuring progress on non communicable diseases in countries. 2019 https://www.who.int/nmh/global_monitoring_framework/en/
- [114]. **Derenbecker, R., Spaulding E.M., Marvel, F.** ACC/AHA «Guidelines on the primary prevention of cardiovascular disease. A report of the American College of Cardiology. Task Force on clinical practice guidelines» *JACCA* 2019: volume 74
- [115]. **DeFilippis, A.P., Young. R., Carrubba. C.J. et al.** An Analysis of Calibration and Discrimination Among Multiple Cardiovascular Risk Scores in a Modern Multiethnic Cohort. *Ann Intern Med.*, 2015:162:266–75.
- [116]. **Eckel, R.H., Jakicic, J.M., Ard, J.D. et al.** AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.*, 2014:63:2960– 84.
- [117]. **Jensen, M.D., Ryan, D.H., Apovian, C.M. et al.** AHA/ ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol.*, 2014:63:2985–3023.
- [118]. **Whelton, P.K., Carey, R.M., Aronow, W.S. et al.** ACC/ AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults:

executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.*, 2018;71:2176–98.

- [119]. **Piepoli, M.F., Hoes, A.W., Agewall, S. et al.** European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart.*, 2016;37:2315–81.
- [120]. **Lloyd-Jones, D.M., Braun, L.T., Ndumele, C.E. et al.** Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2019;Jun 25;73(24):3153-3167.
- [121]. **Karmali, K.N., Persell, S.D., Perel, P. et al.** Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2017;3:CD006887.
- [122]. **Sanghavi, D.M., Conway, P.H.** Paying for prevention: a novel test of Medicare value-based payment for cardiovascular risk reduction. *JAMA* 2015;314:123–4
- [123]. **Grundy, S.M., Stone, N.J., Bailey, A.L. et al.** AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.*, 2019;73:e285–350.
- [124]. **Mega, J.L., Stitzel, N.O., Smith, J.G. et al.** Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *Lancet* (London, England) 2015;385(9984), 2264–2271.
- [125]. **Goldstein, B.A., Knowles, J.W., Salfati, E. et al.** Simple, standardized incorporation of genetic risk into nongenetic risk prediction tools for complex traits: coronary heart disease as an example. *Front Genet.*, 2014; 5:254.
- [126]. **Roberts, R.** Genetics in the prevention and management of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.*, 2018;May;33(3):257-268.
- [127]. **Khera, A.V., Emdin, C.A., Drake, I. et al.** Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *N Engl J Med.*, 2016;375: 2349–2358
- [128]. **Conroy, R.M., Pyörälä, K., Fitzgerald, A.P. et al.** SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.*, 2003;24:987–1003.
- [129]. **Williams, B., Mancia, G., Spiering, W. et al.** ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.*, 2018;Sep 1;39(33):3021-3104.
- [130]. **Goff, D.C., Lloyd-Jones, D.M., Bennett, G. et al.** ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.*, 2014;63(25, Part B): 2935–2959.

- [131]. **Pylypchuk, R., Wells, S., Kerr, A., et al.** (2018). Cardiovascular disease risk prediction equations in 400 000 primary care patients in New Zealand: a derivation and validation study. *Lancet* 2018;391:1897–1907.
- [132]. **Hippisley-Cox, J., Coupland, C., Brindle, P.** Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j2099.
- [133]. **SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration.** SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.*, 2021;Jul 1;42(25):2439-2454.
- [134]. **Kisling LA, M Das J.** Prevention Strategies. (2021) In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537222>
- [135]. **Capewell, S., Ford, E.S., Croft, J.B. et al.** Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America. *Bull World Health Organ.*, 2010;88(2):120–130.
- [136]. **Finucane, M.M., Stevens, G.A., Cowan, M.J. et al.** On behalf of the Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377(9765): 557–567.
- [137]. **Vickers, M.H., Sloboda, D.M.** Prenatal nutritional influences on obesity risk in offspring. *Nutrition and Dietary Supplements* 2010;2:137–149.
- [138]. **Shah, A.S., Dolan, L.M., Kimball, T.R. et al.** Influence of duration of diabetes, glycemic control, and traditional cardiovascular risk factors on early atherosclerotic vascular changes in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2009;94(10):3740–3745.
- [139]. **Song, M., Fung, T.T., Hu, F.B. et al.** (2016). Association of animal and plant protein intake with all-cause and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med*; 2016;176:1453–63.
- [140]. **Trichopoulos, A., Costacou, T., Bamia, C. et al.** Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.*, 2003;348: 2599–2608.
- [141]. **Stevenson, J.C.** BMS consensus statement for primary prevention of coronary heart disease in women. *Post Reprod Health* 2019; Jun; 25(2):64-69.
- [142]. **Micha, R., Peñalvo, J.L., Cudhea, F. et al.** Association between dietary factors and mortality from heart disease, stroke, and type 2 diabetes in the United States. *JAMA* 2017;317:912–24
- [143]. **Seidemann, S.B., Claggett, B., Cheng, S. et al.** Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health.*, 2018;3:e419–28.

- [144]. **Nadtochiy, S.M., Redman, E.K.** Mediterranean diet and cardioprotection: the role of nitrite, polyunsaturated fatty acids, and polyphenols. *Nutrition* 2011;27: 733–744.
- [145]. **Corella, D., Ordovás, J.M.** How does the Mediterranean diet promote cardiovascular health? Current progress toward molecular mechanisms: gene-diet interactions at the genomic, transcriptomic, and epigenomic levels provide novel insights into new mechanisms. *Bioessays* 2014;36: 526–537
- [146]. **Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J. et al.** Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.*, 2013;368: 1279–1290
- [147]. **Milton, K., Macniven, R., Bauman, A.** (2014). Review of the epidemiological evidence for physical activity and health from low- and middle-income countries. *Glob Public Health* 2014;9:369–81.
- [148]. **Physical Activity Guidelines Advisory Committee.** Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2018 Available at: <https://health.gov/paguidelines/second-edition/report>
- [149]. **Sigal, R.J., Kenny, G.P., Boulé, N.G. et al.** Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.*, 2007;147:357–69.
- [150]. **Ekelund, U., Steene-Johannessen, J., Brown, W.J. et al.** Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet*, 2016;388:1302–10.
- [151]. **Linke, A., Erbs, S., Hambrecht, R.** Effects of exercise training upon endothelial function in patients with cardiovascular disease. *Front Biosci.*, 2008;13:424–432.
- [152]. **Chen, Y.W., Apostolakis, S., Lip, G.Y.** Exercise-induced changes in inflammatory processes: implications for thrombogenesis in cardiovascular disease. *Ann Med.*, 2014;46:439–455.
- [153]. **Lee, D.C., Sui, X., Ortega, F.B., Kim, Y.S. et al.** Comparisons of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness as predictors of all-cause mortality in men and women. *Br J Sports Med.*, 2011;45:504–510.
- [154]. **Goff, D.C., Lloyd-Jones, D.M., Bennett, G. et al.** ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014;63(25, Part B): 2935–2959.
- [155]. **Hales, C.M, Carroll, M.D., Fryar, C.D. et al.** Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief* 2017:1–8.
- [156]. **Asad, Z., Abbas, M., Javed, I., et al.** Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electro-physiol*;2018;29:725–32.

- [157]. **Nakamura, H.** (2009). Primary prevention trial by lowering hyperlipidemia on the cardiovascular disease (MEGA Study). [Japanese]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi - Japanese Journal of Geriatrics* 2009;46(1):18-21. CENTRAL
- [158]. **Nakamura H.** The design and background characteristics of the study on the primary prevention of coronary events with pravastatin among Japanese with mildly elevated cholesterol levels (Japanese Mega Study). *Atherosclerosis* 2000;151(1):136. CENTRAL
- [159]. **Teramoto, T., Nakaya, N., Yokoyama, S. et al.** Association between lowering low-density lipoprotein cholesterol with pravastatin and primary prevention of cardiovascular disease in mild to moderate hypercholesterolemic Japanese. *Journal of Atherosclerosis & Thrombosis* 2010;17:879-87. CENTRAL
- [160]. **Danchin, N.** Rosuvastatin, C-reactive protein, LDL cholesterol, and the JUPITER trial. *Lancet* 2009;374. CENTRAL
- [161]. **Glynn, R.J., Danielson, E., Fonseca, F.A.H. et al.** (2009). A randomized trial of Rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2009;360(18):1851-61. CENTRAL
- [162]. **Crandall, J.P., Mather, K., Rajpathak, S.N. et al.** (2017). Statin use and risk of developing diabetes: results from the diabetes prevention program. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5: e000438.
- [163]. **Boulé, N.G., Haddad, E., Kenny, G.P. et al.** Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218– 27.
- [164]. **Huo, R., Du, T., Xu, Y., et al.** (2015). Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*, 2015;69:1200–8
- [165]. **Burger, K.N.J., Beulens, J.W.J., van der Schouw, Y.T, et al.** Dietary fiber, carbohydrate quality and quantity, and mortality risk of individuals with diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2012;7:e43127
- [166]. **Pan, A., Sun, Q., Bernstein, A.M. et al.** Changes in red meat consumption and subsequent risk of type 2 diabetes mellitus: three cohorts of US men and women. *JAMA Intern Med*, 2013;73:1328–35.
- [167]. **Griffin, S.J., Leaver, J.K., Irving, G.J.** Impact of metformin on cardiovascular disease: a metaanalysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;60:1620–9.
- [168]. **Hernandez, A.F, Green, J.B., Janmohamed, S. et al.** Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519–29.
- [169]. **Wiviott, S.D., Raz, I., Bonaca, M.P. et al.** Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.*, 2019;380:347–57.
- [170]. **Muntner, P., Carey, R.M., Gidding, S. et al.** Potential US population impact of the 2017 ACC/AHA high blood pressure guideline. *J Am Coll Cardiol.*, 2019;71:109–18.

- [171]. Archer, D.F., Thorneycroft, I.H., Foegh, M. et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005;12: 716–727.
- [172]. Roerecke, M., Kaczorowski, J., Tobe, S.W. et al. (2017). The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017;2:e108–20.
- [173]. Whitman, I.R., Agarwal, V., Nah, G. et al. Alcohol Abuse and Cardiac Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69(1), 13–24.
- [174]. Grontved, A., Koivula, R.W., Johansson, I. et al. Bicycling to work and primordial prevention of cardiovascular risk: a cohort study among Swedish men and women. *J Am Heart Assoc.*, 2016;5:e004413.
- [175]. Stuntz, M., Bernstein, B. Recent trends in the prevalence of low-dose aspirin use for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in the United States, 2012- 2015. *Prev Med Rep.*, 2017;5:183–6.
- [176]. Vane, J.R., Botting, R.M. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*, 2003;110:255–8
- [177]. García Rodríguez, L.A., Martín-Pérez, M., Hennekens, CH. et al. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: a systematic review of observational studies. *PLoS ONE*; 2016;11:e0160046.
- [178]. McNeil, J.J., Nelson, M.R., Woods, R.L. et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.*, 2018;379:1519–28.
- [179]. Gaziano, J.M., Brotons, C., Coppolecchia, R. et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036–46.
- [180]. Bowman, L., Mafham, M., et al. ASCEND Study Collaborative Group Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med.*, 2018;379:1529–39.
- [181]. Peto, R., Gray, R., Collins, R. et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1998;296:313–6.
- [182]. Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755–62.
- [183]. de Gaetano, G. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001;357:89–95
- [184]. Pearson, T.A., Blair, S.N., Daniels, S.R. et al. (2002). AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002;106:388– 91.

- [185]. **ATT.** Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
- [186]. **Bibbins-Domingo, K.** U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive *Ann Intern Med.*, 2016;164:836–45.
- [187]. **Capodanno, D., Angiolillo, D.J.** Aspirin for primary cardiovascular risk prevention and beyond in diabetes mellitus. *Circulation* 2016;134:1579–94.
- [188]. **ATT.** Antithrombotic Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60.
- [189]. **Halvorsen, S., Andreotti, F., ten Berg, J.M. et al.** Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol.*, 2014;64:319–27
- [190]. **Miedema, M.D., Duprez, D.A., Misialek, J.R. et al.** Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:453–60.
- [191]. **Ridker, P.M.** Should aspirin be used for primary prevention in the post-statin Era? *N Engl J Med.*, 2018;379:1572–4.
- [192]. Ferrario, M.M., and Veronesi, G. (2015). Aspirin use in women for primary prevention. *Heart* 2015;101: 335–336.
- [193]. **Montalescot, G., Sechtem, U. et al.** Task Force Members, 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.*, 2013;34:2949–3003.
- [194]. **Mygind, N.D., Michelsen, M.M., Pena, A. et al.** Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003064.
- [195]. **Villano, A., Di Franco, A., Nerla, R., et al.** (2013). Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol.*, 2013;112:8–13
- [196]. **Kuklina, E.V., Yoon, P.W., Keenan, N.L.** Prevalence of coronary heart disease risk factors and screening for high cholesterol levels among young adults, United States, 1999–2006. *Ann. Fam Med.*, 2010;8(4):327–333

Ελληνική Βιβλιογραφία

- [197]. **Παπαθανασίου, Α., Παππάς, Κ., Λεονταρίδης, Ι. και συν.** Επιδημιολογική μελέτη ισχαιμικής καρδιοπάθειας στη βορειοδυτική Ελλάδα. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2005;22(6):575-580.

- [198]. **Μπαμπάτσικου, Φ.** Κατάσταση υγείας και προσδιοριστικοί παράγοντες σε ηλικιωμένους. Διδακτορική Διατριβή. Αθήνα. 2007
- [199]. **Μπαμπάτσικου, Φ.** ΤΟ ΒΗΜΑ ΤΟΥ ΑΣΚΛΗΠΙΟΥ. 2010 Τόμος 9ος, Τεύχος 3ο , Ιούλιος – Σεπτέμβριος
- [200]. **Κουβάρη, Μ.** (Διατροφικές συνήθειες και καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια: Επιδημιολογική μελέτη. Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών: *Εφαρμοσμένη Διαιτολογία-Διατροφή* 2017.
- [201]. **Ναλμπάντη, Α.** Διατροφικές συνήθειες και πιθανότητα εμφάνισης οξέως στεφανιαίου συνδρόμου σε ασθενείς με Χ.Ν.Α: Επιδημιολογική μελέτη ασθενών μαρτύρων CARDIO 2000»Αθήνα 2008