



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



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

“ ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΚΑΙ ΛΟΙΠΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΗΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ ”

υπό

ΒΑΦΕΙΑΔΗ Σ. ΧΡΗΣΤΟΥ

Νοσηλευτή Μονάδος Εντατικής Θεραπείας

Γενικού Νοσοκομείου Βόλου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

Τρυποσκιάδης Φίλιππος

Καθηγητής Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Τριμελής Εξεταστική

Επιτροπή:

1. Φ. Τρυποσκιάδης
2. Ι. Σκουλαρίγκης
3. Γ. Γιαμούζης

Αναπληρωματικό μέλος:

Αναπληρωματικό μέλος:

Μ. Ματσάγκας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

**SMOKING AND OTHER RISK FACTORS FOR
CORONARY HEART DISEASE**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Μετά την ολοκλήρωση της Μεταπτυχιακής Διατριβής μου αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή Τρυποσκιάδη Φίλιππο για την εμπιστοσύνη του προς το προσωπό μου. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αξιότιμο κ. Κωνσταντίνο Τσαρούχα MD, MSc, PhD, ERT, Επιμελητή Α΄ Καρδιολογίας του Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας για τις καθοριστικές συμβουλές και την υποστήριξη του καθ' όλην την διάρκεια του σχεδιασμού της διατριβής μου.

Στην συζηγό μου για την υπομονή της και την αμέριστη συμπαράσταση .

Χρήστος Σ. Βαφειάδης

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<u>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</u>	3
<u>ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ</u>	4
<u>ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ ΕΙΚΟΝΩΝ</u>	66
<u>ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ ΠΙΝΑΚΩΝ</u>	7
<u>ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ</u>	7
<u>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</u>	8
<u>ABSTRACT</u>	9
<u>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u>	10
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ, ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ</u>	11
<u>1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ</u>	11
<u>1.2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ</u>	12
<u>1.3. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ</u>	16
<u>1.4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ</u>	17
<u>1.5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ</u>	19
<u>1.6. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.</u>	20
<u>1.6.1 ΜΕΛΕΤΗ FRAMINGHAM</u>	22
<u>1.6.2. ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</u>	22
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</u>	22

<u>2.1. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ</u>	23
<u>2.2.1. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΨΗΣ</u>	23
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ</u>	25
<u>3.1. ΜΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</u>	27
<u>3.2. ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</u>	27
<u>3.2.1. ΥΠΕΡΤΑΣΗ</u>	28
<u>3.2.2. ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ</u>	29
<u>3.2.3. ΦΥΣΙΚΗ ΑΔΡΑΝΕΙΑ</u>	33
<u>3.2.4. ΚΑΠΝΙΣΜΑ</u>	37
<u>3.2.5. ΔΙΑΤΡΟΦΗ</u>	41
<u>3.2.5.1. Λίπη</u>	42
<u>3.2.5.2. Νάτριο</u>	43
<u>3.2.5.3. Φρούτα και λαχανικά</u>	46
<u>3.3. ΝΕΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ</u>	47
<u>3.3.1. ΥΠΕΡΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΑΙΜΙΑ</u>	48
<u>3.3.2. C-ΑΝΤΙΔΡΩΣΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ (CRP)</u>	49
<u>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</u>	51
<u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	52
<u>ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	52
<u>ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	64

Πίνακας περιεχομένων εικόνων

Τίτλος	Σελίδα
Εικόνα 1: Διαγραμματική απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών.	12
Εικόνα 2: Διαγραμματική απεικόνιση υγιούς στεφανιαίας αρτηρίας και στεφανιαίας αρτηρίας με σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας.	13
Εικόνα 3: Έναρξη του σχηματισμού της λιπώδους γράμμωσης που οδηγεί στον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας .	14
Εικόνα 4: Μηχανισμός σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας στις στεφανιαίες αρτηρίες .	15
Εικόνα 5: Εξέλιξη και ασβεστοποίηση αθηρωματικής πλάκας σε βάθος χρόνου.	16
Εικόνα 6: Κύριοι και άλλοι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε Α: χώρες με υψηλή θνησιμότητα, Β: χώρες με χαμηλή θνησιμότητα, Γ: σε ανεπτυγμένες χώρες.	26
Εικόνα 7: Επιπλοκές που σχετίζονται με την Υπέρταση.	29
Εικόνα 8: Υπόθεση διατροφής-καρδιάς και τρέχουσα κατανόηση.	31
Εικόνα 9: Επίπεδα σωματικής αδράνειας παγκοσμίως.	33
Εικόνα 10: Οι πολυδιάστατοι μηχανισμοί που σχετίζονται με τις επιβλαβείς επιδράσεις της φυσικής αδράνειας και τα ευεργετικά αποτελέσματα της σωματικής δραστηριότητας που εμφανίζονται στα μιτοχόνδρια, τους σκελετικούς μύες, το μυοκάρδιο και τις αρτηρίες.	35
Εικόνα 11: Παθογόνες επιδράσεις του καπνού: σχηματισμός αθηροσκληρωτικών πλακών.	39
Εικόνα 12: Επισκόπηση των διαφόρων παθοφυσιολογικών μηχανισμών του καπνού στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων.	40
Εικόνα 13: Πιθανές φυσιολογικές επιδράσεις των trans λιπαρών οξέων.	44
Εικόνα 14: Απόλυτη καρδιαγγειακή θνησιμότητα που αποδίδεται στην κατανάλωση νατρίου πάνω από 2,0 g την ημέρα το 2010 ανά έθνος	45

Εικόνα 15 : Συμμετοχή της C-αντιδραστικής πρωτεΐνης (CRP) στην αθηροθρόμβωση.	50
---	----

Πίνακας περιεχομένων πινάκων	
Τίτλος	Σελίδα
Πίνακας 1: Απεικονιστικές διαγνωστικές τεχνικές για την διάγνωση της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.	18
Πίνακας 2: Κριτήρια Συμπερίληψης και αποκλεισμού άρθρων.	23
Πίνακας 3: Μεταβολικό Ισοδύναμο Μυϊκής Άσκησης (MET).	34

Πίνακας περιεχομένων διαγραμμάτων	
Τίτλος	Σελίδα
Διάγραμμα 1: Μεθοδολογία αναζήτησης άρθρων.	24

Περίληψη

Εισαγωγή: Η στεφανιαία νόσος είναι ο πιο κοινός τύπος καρδιαγγειακής νόσου παγκοσμίως. Η στεφανιαία νόσος προσβάλλει 16,5 εκατομμύρια άτομα ετησίως στις ανεπτυγμένες χώρες. Για το λόγο αυτό δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου, στην εκτίμηση της προγνωστικής τους ικανότητας και στις επιπτώσεις τους στην πρόληψη.

Σκοπός: Κεντρικός στόχος της παρούσας έρευνας είναι η ανασκόπηση των πρόσφατων ερευνητικών και κλινικών δεδομένων σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την διάγνωση στεφανιαίας νόσου και τα προγνωστικά δεδομένα που σχετίζονται με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκαν αναζητήσεις στις μηχανές αναζήτησης PubMed, και Google scholar, την περίοδο Σεπτέμβριος – Οκτώβριος 2020. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε με την χρήση διάφορων όρων (λέξεις κλειδιά), αυτόνομα ή σε συνδυασμό, στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

Αποτελέσματα: Πάνω από 300 παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων. Οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες κινδύνου πληρούν τρία κριτήρια α) υψηλή επικράτηση σε πολλούς πληθυσμούς, β) σημαντική ανεξάρτητη επίδραση στον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου ή εγκεφαλικού επεισοδίου και γ) η θεραπεία και ο έλεγχός τους οδηγούν σε μειωμένο κίνδυνο.

Συμπεράσματα: Στην πρωτογενή πρόληψη η κατανόηση της παθοφυσιολογίας ενός επιβαρυντικού παράγοντα στεφανιαίας νόσου και η εκτίμηση του κινδύνου της έκθεσης σε αυτόν στοχεύουν στην ανάπτυξη μιας καλύτερης και ολιστικότερης συλλογιστικής στην κλινική πράξη. Οι εκτιμήσεις κινδύνου πρόκλησης στεφανιαίας νόσου είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη, επιτρέποντας την ταξινόμηση του κινδύνου σε πρακτικές κατηγορίες εύχρηστες ,ως προς τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

Λέξεις κλειδιά : στεφανιαία νόσος, παράγοντες κινδύνου, κάπνισμα, χοληστερόλη,αθηρωματική πλάκα.

ABSTRACT

Introduction: Coronary heart disease is the most common type of cardiovascular disease worldwide. Coronary heart disease affects 16.5 million people a year in developed countries, which is why special emphasis is placed on identifying risk factors, assessing their prognostic capacity and their impact on disease prevention.

Aims & Objectives: The main purpose of this study is to review the recent available research and clinical data on risk factors associated with the diagnosis of coronary heart disease and prognostic data related to these risk factors.

Methodology: Online searches were performed in PubMed and Google scholar search engines, in the period September - October 2020. The search was carried out using various terms (keywords), independently or in combination, in Greek and English.

Results: Over 300 risk factors have been associated with the development of coronary heart disease and other cardiovascular diseases. The main risk factors meet three criteria: a) high prevalence in many populations, b) significant independent effect on the risk of coronary heart disease or stroke, and c) their treatment and control lead to reduced risk.

Conclusions: In primary prevention, the understanding of the pathophysiology of an aggravating factor of coronary heart disease and the assessment of the risk of exposure to it aim at the development of a better and more holistic reasoning in clinical practice. Coronary heart disease risk assessments are vital to prevention, allowing risk to be classified into practical categories that are easy to use in making treatment decisions.

Keywords: coronary heart disease, risk factors, smoking, cholesterol, atherosclerotic plaque

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στεφανιαία νόσος είναι ο πιο κοινός τύπος καρδιαγγειακής νόσου παγκοσμίως. Η στεφανιαία νόσος προκαλείται από συσσώρευση πλάκας στα τοιχώματα των αρτηριών (στεφανιαίες αρτηρίες) που τροφοδοτούν την καρδιά και άλλα όργανα του σώματος με αίμα (Vlodaver, Wilson, & Garry, 2014). Η πλάκα αποτελείται από εναποθέσεις λιπαρών, αλάτων και άλλων ουσιών στην αρτηρία. Η συσσώρευση πλάκας προκαλεί τη στενότητα του εσωτερικού των αρτηριών με την πάροδο του χρόνου, κάτι που μπορεί να εμποδίσει εν μέρει ή ολικά τη ροή του αίματος. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται αθηροσκλήρωση (Vlodaver, Wilson, & Garry, 2014). Η στεφανιαία νόσος ξεκινά από την παιδική ηλικία, έτσι ώστε έως τα εφηβικά χρόνια, υπάρχουν στοιχεία ότι πλάκες που παραμένουν σε όλη τη ζωή του ατόμου σχηματίζονται στους περισσότερους ανθρώπους (Vlodaver, Wilson, & Garry, 2014).

Οι καρδιακές παθήσεις είναι η κύρια αιτία θανάτου μεταξύ ανδρών και γυναικών παγκοσμίως. Η στεφανιαία νόσος προσβάλλει 16,5 εκατομμύρια άτομα ετησίως στις ανεπτυγμένες χώρες (Benjamin et al., 2017). Η American Heart Association (AHA) εκτιμά ότι κάθε περίπου 40 δευτερόλεπτα ένας Αμερικανός θα υποστεί μια καρδιαγγειακή προσβολή περίπου. Επιπλέον, για ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου για καρδιακές παθήσεις, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου σε όλη τη ζωή είναι 3,6% για τους άνδρες και λιγότερο από 1% για τις γυναίκες. **Η ύπαρξη δύο ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε όλη τη ζωή σε 37,5% για τους άνδρες και 18,3% στις γυναίκες** (Benjamin et al., 2017).

Έμφαση δίνεται στον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου, στην εκτίμηση της προγνωστικής τους ικανότητας και στις επιπτώσεις τους στην πρόληψη ασθενειών. Η έννοια των «παραγόντων κινδύνου» στη στεφανιαία νόσο επινοήθηκε για πρώτη φορά από την καρδιαγγειακή μελέτη Framingham, η οποία δημοσίευσε τα ευρήματά της το 1957 (Hajar, 2017). Η μελέτη Framingham **έδειξε τις επιδημιολογικές σχέσεις του καπνίσματος, της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων χοληστερόλης στη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου**. Τα ευρήματα ήταν πραγματικά επαναστατικά γιατί βοήθησαν στην αλλαγή του τρόπου με τον οποίο ασκείται η ιατρική (Hajar, 2017). Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία

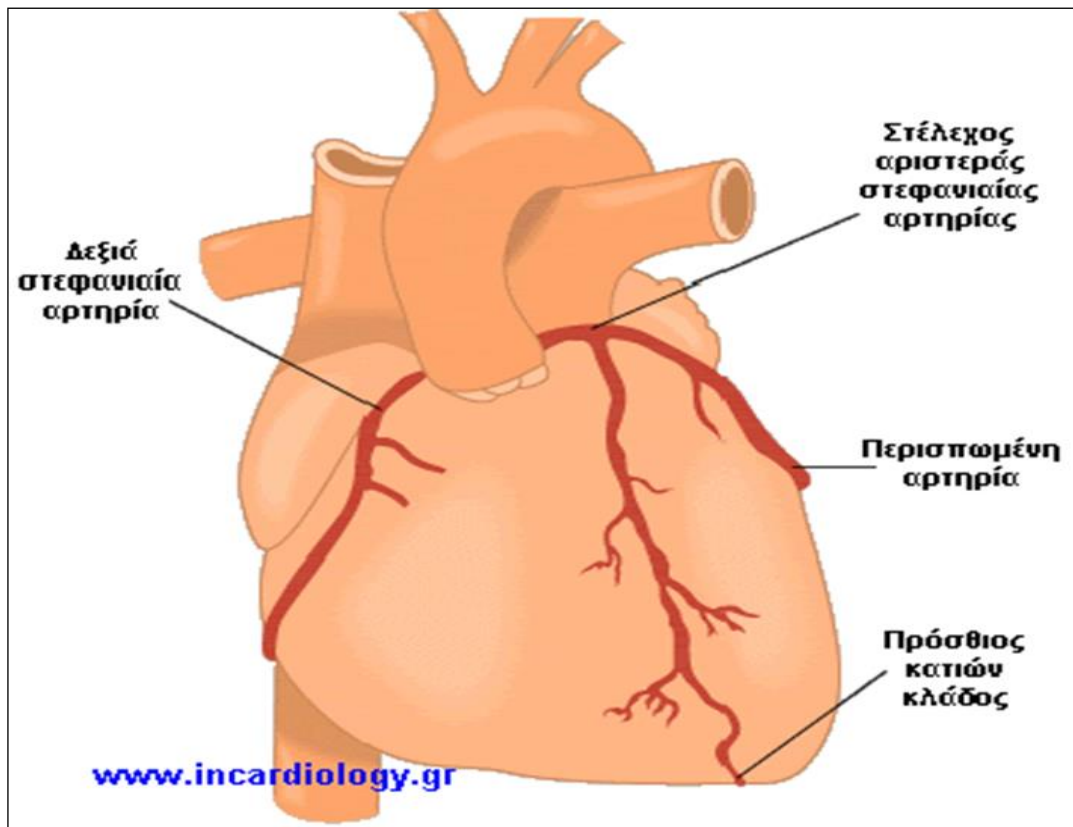
νόσο είναι η υψηλή χοληστερόλη LDL, η χαμηλή χοληστερόλη HDL, η υψηλή αρτηριακή πίεση, το οικογενειακό ιστορικό, ο διαβήτης, το κάπνισμα, η μετά την εμμηνόπαυση περίοδος για τις γυναίκες και η ηλικία άνω των 45 για τους άνδρες. Η παχυσαρκία μπορεί επίσης να είναι παράγοντας κινδύνου (American Heart Association, 2020).

Η παρούσα είναι μια ερευνητική εργασία με βασικό σκοπό την ανασκόπηση των πρόσφατων ερευνητικών και κλινικών δεδομένων σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την διάγνωση στεφανιαίας νόσου και τα προγνωστικά δεδομένα που σχετίζονται με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου. Η παρούσα ανασκόπηση αποτελείται από 4 κεφάλαια τα οποία έχουν ως εξής: στο 1^ο κεφάλαιο γίνεται μια γενική αναφορά στην παθοφυσιολογία, διάγνωση και θεραπεία της στεφανιαίας νόσου, στο 2^ο κεφάλαιο παρατίθεται η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την ολοκλήρωση της έρευνας, στο 3^ο κεφάλαιο γίνεται μια εκτενής αναφορά των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την πάθηση και την προγνωστική τους αξία, στο 4^ο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα ερευνητικά αποτελέσματα και στο 5^ο κεφάλαιο γίνεται η συζήτηση των αποτελεσμάτων. Τέλος παρουσιάζονται τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την έρευνα και η βιβλιογραφικές πηγές που χρησιμοποιήθηκαν.

Κεφάλαιο 1: Στεφανιαία Νόσος, ανασκόπηση

1.1. Ορισμός

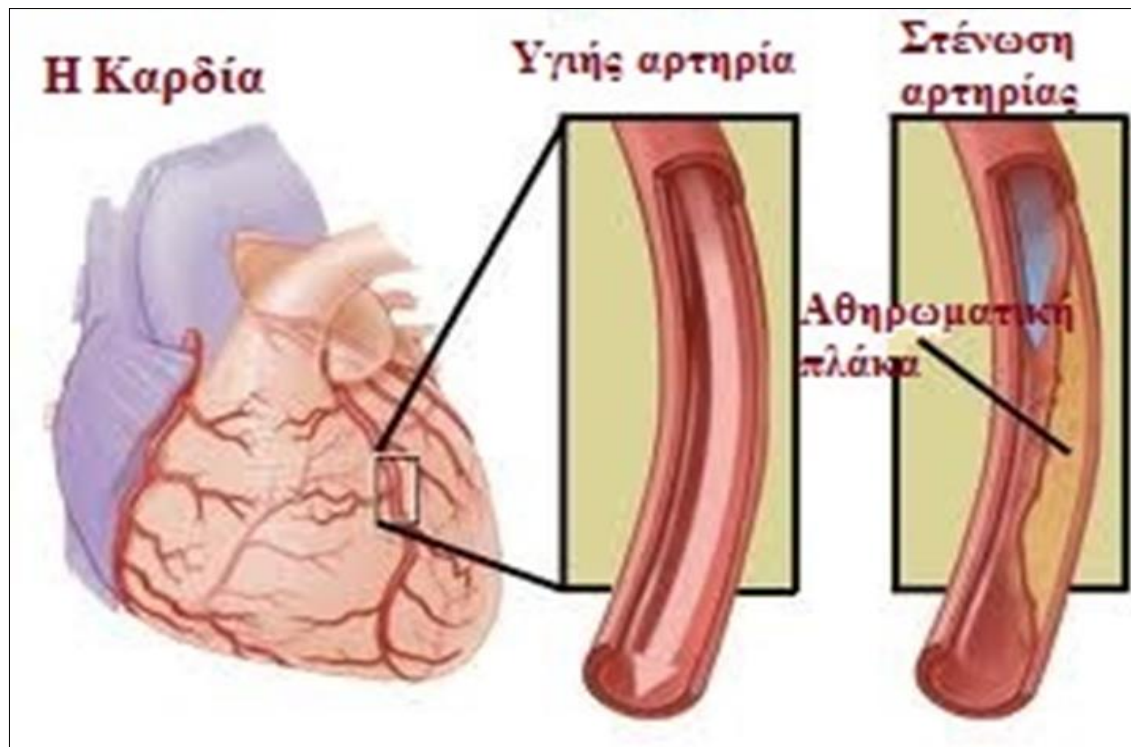
Η στεφανιαία νόσος αναπτύσσεται όταν τα κύρια αιμοφόρα αγγεία (στεφανιαίες αρτηρίες, εικόνα 1) που τροφοδοτούν την καρδιά καταστραφούν ή υποστούν βλάβες. Οι στεφανιαίες αρτηρίες παρέχουν αίμα, οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά στην καρδιά (Vlodaver, Wilson, & Garry, 2014).



Εικόνα (1): Διαγραμματική απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών (πηγή: InCardiology.gr, 2020).

1.2. Παθοφυσιολογία

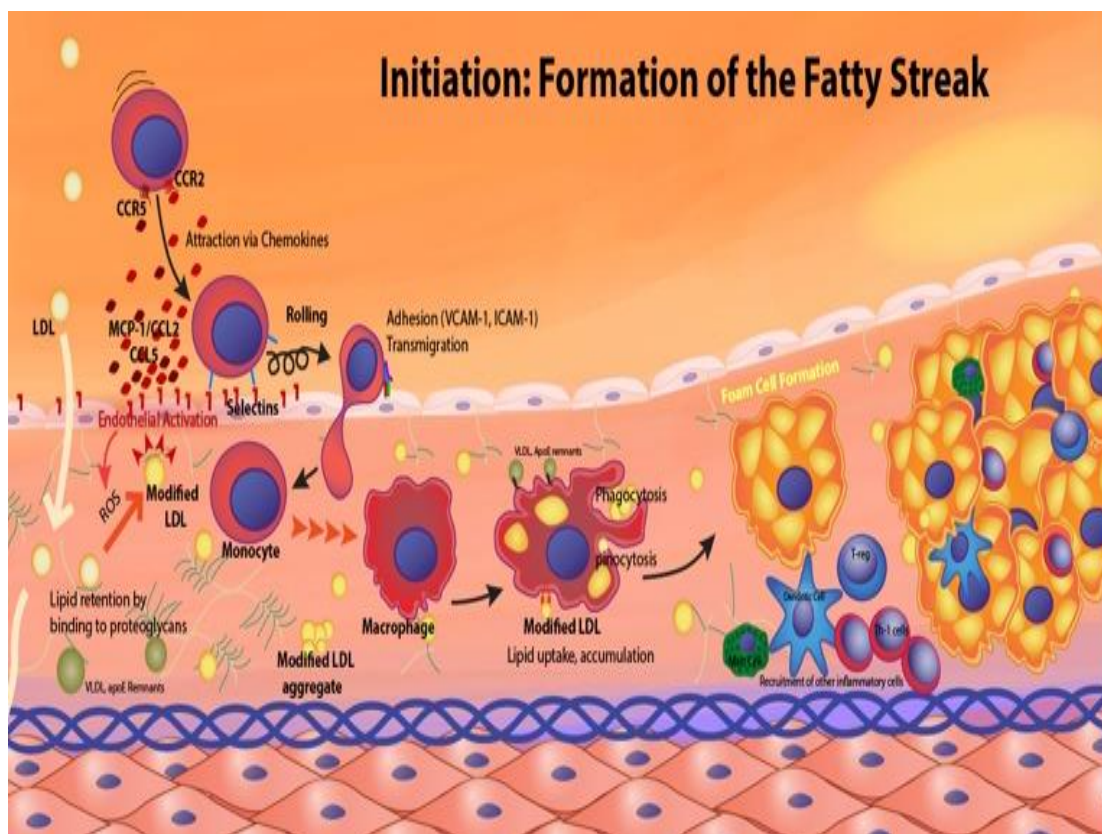
Η στεφανιαία νόσος προκαλείται συνήθως από συσσώρευση πλούσιων σε χοληστερόλη αποθέσεων ή πλάκες στην εσωτερική επένδυση των αρτηριών (Vlodaver, Wilson, & Garry, 2014). Αυτές οι πλάκες ονομάζονται επίσης **αθηρωματικές πλάκες ή απλά αθηρώματα** και προκαλούν πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος και στένωση του αρτηριακού χώρου μέσω του οποίου ρέει το αίμα για να φτάσει στην καρδιά (εικόνα 2). Η ποσότητα του αίματος που φθάνει και τροφοδοτεί τους καρδιακούς μυς (μυοκάρδιο) με οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά **μπορεί επομένως να μειωθεί παρουσία αθηρωμάτων** (Vlodaver, Wilson, & Garry, 2014).



Εικόνα (2): Διαγραμματική απεικόνιση υγιούς στεφανιαίας αρτηρίας και στεφανιαίας αρτηρίας με σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας (πηγή: Θεοδώρου, 2014).

Ένα αθήρωμα αρχίζει συνήθως να αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα βλάβης ή τραυματισμού στην εσωτερική επένδυση της αρτηρίας που ονομάζεται ενδοθήλιο. Μόλις καταστραφεί το ενδοθήλιο, χοληστερόλη, λίπη, λιποπρωτεΐνες και άλλα υπολείμματα (συντρίμμια) αρχίζουν να **συσσωρεύονται στο σημείο** του τραυματισμού του τοιχώματος ή του εσωτερικού της αρτηρίας (Araujo, 2010). Υψηλές συγκεντρώσεις λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) διεισδύουν στο κατεστραμμένο ενδοθήλιο και υφίστανται μια χημική διαδικασία που ονομάζεται οξείδωση (**οξειδωμένη LDL ή ox-LDL**) (Katristsis, Camm, & Gersh, 2016). Η εισχώρηση της LDL και άλλων λιποπρωτεϊνών, που είναι πλούσιες σε **αποπρωτεΐνη apo- B100**, κάτω από το ενδοθήλιο είναι αποτέλεσμα της αυξημένης ποσότητας της, στο αίμα. **Η ox-LDL προσελκύει** λευκά αιμοσφαίρια ή λευκοκύτταρα για να μεταναστεύσουν προς το αγγειακό τοίχωμα. Η φλεγμονή που δημιουργείται στην αρχή προσφέρει προστασία στις αρτηρίες με σκοπό την εξουδετέρωση της oxLDL από τα μακροφάγα, όμως μετέπειτα στην πορεία μετατρέπεται σε συνεχή- ήπια- χρόνια φλεγμονή των τοιχωμάτων των

αρτηριών, όταν οι μηχανισμοί που την προξενούν επικρατούν των προφυλακτικών αντι-αθηρωματικών μηχανισμών (Katritsis, Camm, & Gersh, 2016). Καθώς εμφανίζονται μακροφάγα, **απορροφούν τις λιποπρωτεΐνες** και μετατρέπονται **σε αφρώδη κύτταρα**. Αυτά τα αφρώδη κύτταρα δημιουργούν την **πρώιμη ορατή μορφή αθηρωματικών αλλοιώσεων** που

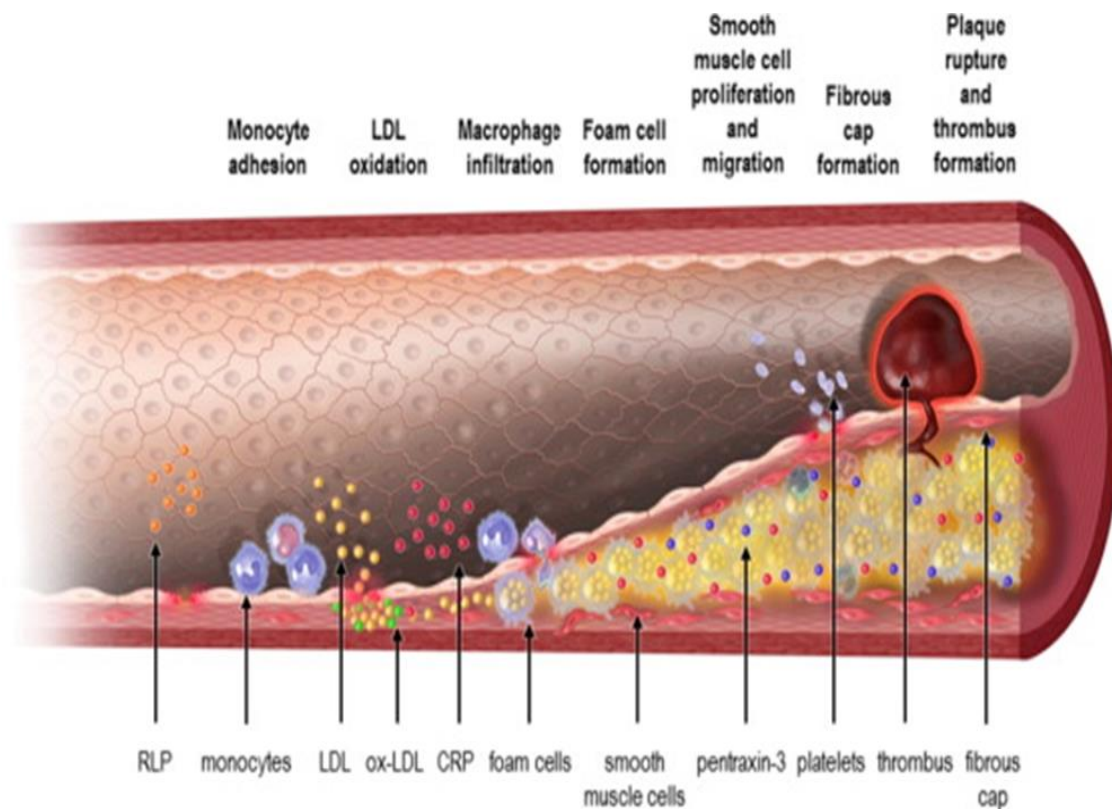


ονομάζονται **λιπώδεις γραμμώσεις** (εικόνα 3) (Katritsis & Gersh, 2016).

Εικόνα (3): Έναρξη του σχηματισμού της λιπώδους γράμμωσης που οδηγεί στον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας (πηγή: Linton et al., 2019).

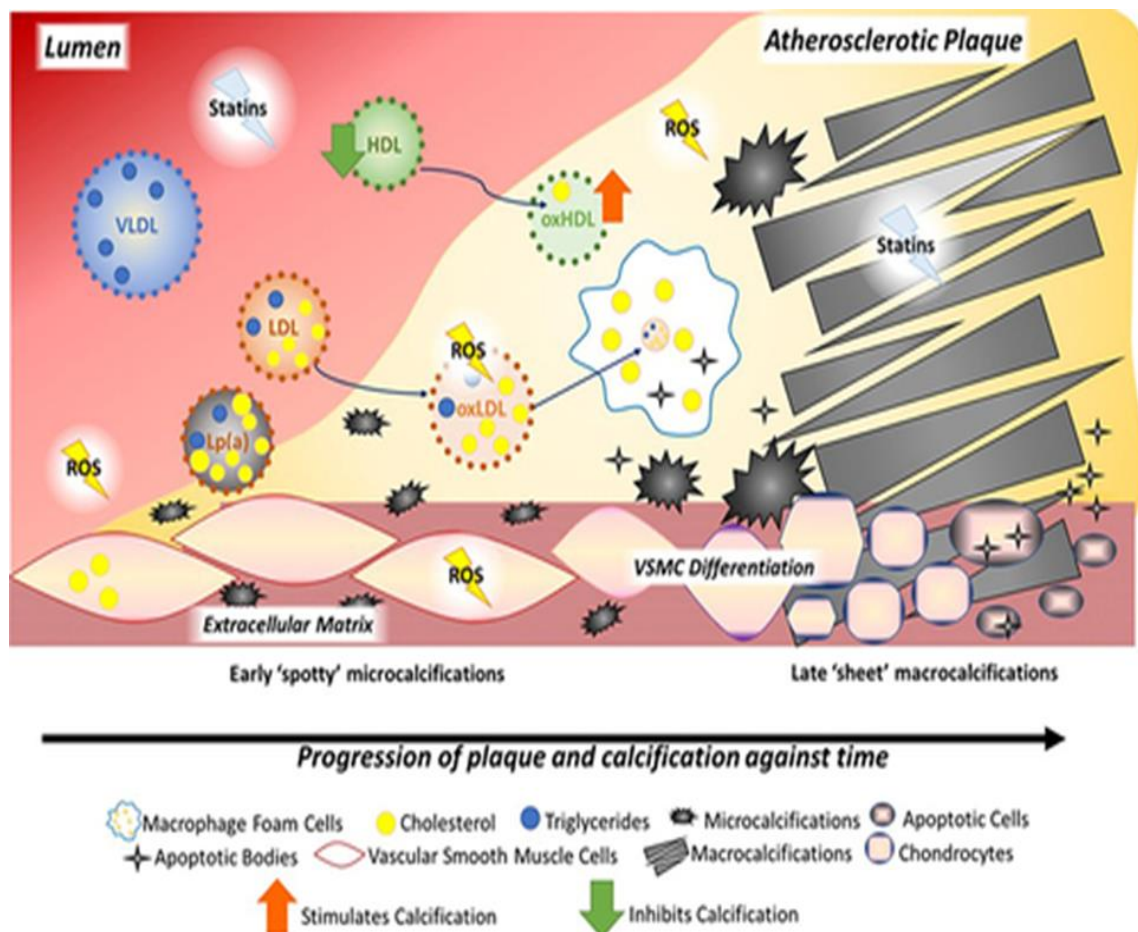
Μόλις σχηματιστούν οι λιπώδεις γραμμώσεις, τότε προσελκύει τα κύτταρα λείου μυός στην περιοχή, όπου πολλαπλασιάζονται και αρχίζουν να παράγουν εξωκυτταρική μήτρα που αποτελείται από κολλαγόνο και πρωτεογλυκάνη (Οικονομου, Latsios, Vogiatzi, & Tousoulis, 2018). Αυτή η **εξωκυτταρική μήτρα σχηματίζει ένα μεγάλο μέρος της αθηροσκληρωτικής πλάκας** (εικόνα 4). **Αυτό μετατρέπει τη λιπαρή λωρίδα σε μια ινώδη πλάκα**. Στη συνέχεια, η βλάβη αρχίζει να διογκώνεται στο εσωτερικό τοίχωμα του αιμοφόρου αγγείου προκαλώντας σημαντική μείωση του χώρου του

αυλού. Στη συνέχεια, η ινώδης πλάκα **αρχίζει να στηρίζεται**. Αναπτύσσει τα δικά της μικρά αγγεία, τα οποία εξασφαλίζουν την παροχή αίματος στο σημείο, σε μια διαδικασία που **ονομάζεται αγγειογένεση** (Oikonomou, Latsios, Vogiatzi, & Tousoulis, 2018).



Εικόνα (4): Μηχανισμός σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας στις στεφανιαίες αρτηρίες (πηγή: Nelson, Wani, May, & Budoff, 2017).

Στη συνέχεια, οι πλάκες αρχίζουν να **ασβεστοποιούνται** καθώς το ασβέστιο αρχίζει να εναποτίθεται (εικόνα 5). Η τελική πλάκα αποτελείται από ένα κάλυμμα ινώδους ιστού που καλύπτει έναν πυρήνα πλούσιο σε λιπίδια καθώς και νεκρωτικά ή νεκρά κύτταρα (Akers, Nicholls, & Bartolo, 2019). **Αυτή η πλάκα είναι το κλειδί στην οξεία στεφανιαία νόσο.** Αυτή η περιοχή είναι επιρρεπής σε ρήξη, η οποία εκθέτει τον υποκείμενο πυρήνα των λιπιδίων και του νεκρωτικού υλικού σε θρομβογονικούς παράγοντες στο αίμα. Αυτό μπορεί να προκαλέσει **την συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων** που σχηματίζουν θρόμβους κατά μήκος της πλάκας και στενεύουν περαιτέρω την αρτηρία (Akers, Nicholls, & Bartolo, 2019).



Εικόνα (5) : Εξέλιξη και ασβεστοποίηση αθηρωματικής πλάκας σε βάθος χρόνου (πηγή: Akers, Nicholls, & Bartolo, 2019).

Οι αρτηρίες που έχουν μειωθεί λόγω της παρουσίας **πλακών** μπορεί να οδηγήσουν σε **στηθάγχη** ή **πόνου στο στήθος** καθώς οι μύες της καρδιάς στερούνται οξυγόνου. Καθώς οι εναποθέσεις στις πλάκες αυξάνονται σε μέγεθος και διάσταση, τα αιμοφόρα αγγεία μειώνονται περαιτέρω και μπορεί να υπάρχει **απόφραξη που οδηγεί σε καρδιαγγειακή προσβολή ή έμφραγμα του μυοκαρδίου** (Oikonomou, Latsios, Vogiatzi, & Tousoulis, 2018).

1.3. Συμπτώματα

Αρχικά, η μειωμένη ροή αίματος **μπορεί να μην προκαλέσει συμπτώματα**. Καθώς η πλάκα συνεχίζει να συσσωρεύεται στις στεφανιαίες αρτηρίες, ωστόσο, ενδέχεται να αναπτυχθούν ενδείξεις και συμπτώματα στεφανιαίας νόσου (Tousoulis, 2018). Το βασικότερο σύμπτωμα είναι η

στηθάγχη (πόνος στο στήθος). Η στηθάγχη περιγράφεται ως πίεση ή σφίξιμο ή βάρος στο στήθος και εμφανίζεται συνήθως **στη μέση ή την αριστερή πλευρά του στήθους**. Η στηθάγχη γενικά προκαλείται από σωματικό ή συναισθηματικό στρες. Ο πόνος συνήθως **εξαφανίζεται μέσα σε λίγα λεπτά** μετά τη διακοπή της αγχωτικής δραστηριότητας. Σε μερικούς ανθρώπους, ειδικά στις γυναίκες, **ο πόνος μπορεί να είναι σύντομος ή οξύς στην περιοχή του λαιμού, το χέρι ή την πλάτη** (NHS, 2020). Οι περισσότεροι ασθενείς επίσης αναφέρουν δυσκολία στην αναπνοή. Σε άτομα που η καρδιά δεν μπορεί να αντλήσει αρκετό αίμα για να καλύψει τις ανάγκες του σώματός, αναπτύσσεται δύσπνοια ή υπερβολική κόπωση κατά την διάρκεια εκτέλεσης δραστηριοτήτων (Barnett et al., 2017).

Το σοβαρότερο σύμπτωμα της στεφανιαίας νόσου είναι το **έμφραγμα**, το οποίο είναι συνήθως το **αποτέλεσμα μιας πλήρους αποφραγμένης στεφανιαίας αρτηρίας**. Τα κλασικά σημάδια της καρδιαγγειακής προσβολής περιλαμβάνουν **έντονη και επίπονη αίσθηση πίεσης στο στήθος, πόνος στον ώμο ή το χέρι, μερικές φορές με δύσπνοια και εφίδρωση** (Tousoulis, 2018). **Οι γυναίκες παρουσιάζουν μεγαλύτερες πιθανότητες από ό,τι οι άνδρες να παρουσιάσουν τα λιγότερο τυπικά συμπτώματα καρδιαγγειακής προσβολής, όπως πόνο στον αυχένα ή στη γνάθο**. Επίσης άλλα συμπτώματα όπως δύσπνοια, κόπωση και ναυτία παρουσιάζονται συχνότερα στις γυναίκες ασθενείς από ότι στους άντρες. **Συχνά το έμφραγμα μπορεί να εμφανιστεί χωρίς προηγουμένως να έχουν προηγηθεί κάποια από τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτό** (Tousoulis, 2018). **Επειδή η στεφανιαία νόσος συχνά αναπτύσσεται σε βάθος χρόνου, μπορεί να μην παρατηρηθεί κάποιο πρόβλημα έως ότου διαγνωστεί μια σημαντική απόφραξη ή μετά από κάποιο επεισόδιο καρδιαγγειακής προσβολής** (Vlodaver, Wilson, & Garry, 2014).

1.4. Διάγνωση

Η στεφανιαία νόσος είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου στον ανεπτυγμένο κόσμο, **υπεύθυνη για περίπου 1 στους 5 θανάτους**. Η νοσηρότητα, η θνησιμότητα και η κοινωνικοοικονομική σημασία αυτής της ασθένειας καθιστούν την έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση και την οικονομικά αποδοτική διαχείριση της στεφανιαίας νόσου, ύψιστης σημασίας (Genders et al., 2011).

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν **πόνο στο στήθος**, η οποία υποδηλώνει **σταθερή στηθάγχη**, μπορούν να χρησιμοποιηθούν πολλές διαγνωστικές στρατηγικές. Το πρότυπο αναφοράς για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου είναι η **συμβατική στεφανιαία αγγειογραφία**. Ωστόσο, η συμβατική στεφανιαία αγγειογραφία είναι κοστοβόρα και συνεπάγεται **μικρό κίνδυνο επιπλοκών και θανάτου** (Sun et al., 2012). Επομένως, **οι μη επεμβατικές διαγνωστικές μέθοδοι για την επιλογή ασθενών που θα επωφεληθούν από την στεφανιαία αγγειογραφία συστήνονται για την αρχική αξιολόγηση ασθενών στις ομάδες υψηλού κινδύνου** (Knuuti et al., 2020).

Το πρώτο και σημαντικότερο βήμα στην διάγνωση της στεφανιαίας νόσου είναι η **λήψη του ιατρικού ιστορικού του ασθενούς**. Στην συνέχεια οι κατευθυντήριες οδηγίες και τα διαγνωστικά πρωτόκολλα συστήνουν την **διεξαγωγή εξετάσεων αίματος** (π.χ. επίπεδα χοληστερόλης, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας, λιποπρωτεΐνη (α), νατριουρητικό πεπτιδίο του εγκεφάλου, καρδιακές τροπονίνες, κρεατινική κινάση, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση) (Arnett et al., 2019). Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την διάγνωση της στεφανιαίας νόσου από την **Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας (ESC)**, συνηστούν και την διεξαγωγή μίας ή περισσότερων απεικονιστικών διαγνωστικών τεχνικών (πίνακας 1).

ΠΙΝΑΚΑΣ (1) : Απεικονιστικές διαγνωστικές τεχνικές για την διάγνωση στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Ηλεκτροκαρδιογράφημα	Ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα καταγράφει ηλεκτρικά σήματα καθώς ταξιδεύουν στην καρδιά του ασθενούς και μπορεί συχνά να αποκαλύψει ενδείξεις προηγούμενης καρδιαγγειακής προσβολής ή μιας υπό εξέλιξης.
Ηχοκαρδιογράφημα.	Ένα ηχοκαρδιογράφημα χρησιμοποιεί ηχητικά κύματα για να παράγει εικόνες της καρδιάς. κατά τη διάρκεια ενός ηχοκαρδιογραφήματος, ο γιατρός μπορεί να καθορίσει εάν όλα τα μέρη του καρδιακού τοιχώματος συμβάλλουν κανονικά στην παλμικότητα της καρδιάς.τα μέρη που κινούνται ασθενώς μπορεί

	<p>να έχουν υποστεί ζημιά κατά τη διάρκεια καρδιαγγειακής προσβολής ή να λαμβάνουν πολύ λίγο οξυγόνο. αυτό μπορεί να είναι ένα σημάδι στεφανιαίας νόσου ή άλλων παθήσεων.</p>
Τεστ κοπώσεως.	<p>Εάν τα συμπτώματά εμφανίζονται συχνότερα κατά τη διάρκεια της άσκησης, ο γιατρός μπορεί να υποβάλει τον ασθενή σε τεστ κοπώσεως, κατά την διάρκεια του οποίου ο ασθενής περπατάει σε έναν διάδρομο άσκησης ή εκτελεί άσκηση σε ένα στατικό ποδήλατο.</p> <p>Μερικές φορές, ένα ηχοκαρδιογράφημα γίνεται επίσης κατά την διάρκεια του τεστ κοπώσεως. Σε ορισμένες περιπτώσεις, φάρμακα για την τόνωση της καρδιάς μπορούν να χρησιμοποιηθούν αντί για άσκηση.</p>
Τεστ κοπώσεως με θάλλιο (σπινθηρογράφημα καρδιάς).	<p>Αυτή η διαγνωστική διαδικασία παράγει εικόνες της ροής του αίματος μέσω της καρδιάς, ενώ ο ασθενής βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας και μετά από σωματική άσκηση.</p>
Καρδιακός καθετηριασμός και αγγειογράφημα.	<p>Κατά τη διάρκεια του καρδιακού καθετηριασμού, ο γιατρός εισάγει απαλά έναν καθετήρα σε μια αρτηρία ή φλέβα στη βουβωνική χώρα, το λαιμό ή τον βραχίονα και μέχρι την καρδιά. Οι ακτίνες Χ χρησιμοποιούνται για να καθοδηγήσουν τον καθετήρα στη σωστή θέση.</p> <p>Στην συνέχεια σκιαγραφικό υλικό εγχέεται μέσω του καθετήρα, το οποίο βοηθά στην καλύτερη απεικόνιση των αιμοφόρων αγγείων και τον εντοπισμό ενδεχόμενων αποφράξεων.</p> <p>Εάν εντοπιστούν αποφράξεις που απαιτούν άμεση θεραπεία, ένα μπαλόνι μπορεί να ωθηθεί μέσω του καθετήρα και να διογκωθεί για να βελτιώσει τη ροή του αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες. Ένας</p>

	σωλήνας πλέγματος (stent) χρησιμοποιείται συνήθως για να διατηρεί την διασταλμένη αρτηρία ανοιχτή.
Καρδιαγγειακή αξονική τομογραφία.	<p>Μια αξονική τομογραφία καρδιάς μπορεί να βοηθήσει το γιατρό να εντοπίσει και να παρατηρήσει τις αποθέσεις ασβεστίου στις αρτηρίες του ασθενούς που μπορεί να περιορίσουν την ροή του αίματος. Εάν ανακαλυφθεί σημαντική ποσότητα ασβεστίου, μπορεί να είναι πιθανή η στεφανιαία νόσος.</p> <p>Μια αξονική αγγειογραφία (στεφανιογραφία), κατά την οποία γίνεται χρήση σκιαγραφικού υλικού μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης, μπορεί να παράγει λεπτομερείς εικόνες των καρδιακών αρτηριών.</p>
<u>(Πηγή: European Society of Cardiology, 2019)</u>	

1.5. Θεραπεία και διαχείριση της στεφανιαίας νόσου

Η τρέχουσα κατανόησή των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που προκαλούν την στεφανιαία νόσο θεωρείται ότι έχει φτάσει σε **υψηλό επίπεδο**, παρόλα αυτά η στεφανιαία νόσος και άλλες καρδιακές παθήσεις εξακολουθούν να αποτελούν πρόβλημα επειδή υπάρχουν ακόμα πολλά που δεν είναι γνωστά (Hajar, 2017).

Οι νέες μέθοδοι απεικόνισης, η φαρμακολογική θεραπεία και οι επεμβατικές (διαδερμικές και χειρουργικές) παρεμβάσεις έχουν φέρει επανάσταση στην τρέχουσα θεραπεία ασθενών με χρόνια στεφανιαία νόσο. Η ιατρική θεραπεία παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της διαχείρισης, αλλά η επαναγγείωση εξακολουθεί να παίζει σημαντικό ρόλο.

1.6. Ιστορική Αναδρομή.

1.6.1 Μελέτη Framingham

Ο πρόωρος θάνατος του Προέδρου των ΗΠΑ Φράνκλιν Δ. Ρούσβελτ το 1945 από υπερτασική καρδιαγγειακή πάθηση και εγκεφαλικό επεισόδιο **παρακίνησε αυτήν την έρευνα στις ΗΠΑ**. Οι θάνατοι από καρδιαγγειακές παθήσεις και εγκεφαλικό επεισόδιο έφτασαν σε επιδημικές αναλογίες στις ΗΠΑ εκείνη την εποχή, οι οποίες ώθησαν τους Αμερικανούς να πρωτοστατήσουν στην καρδιαγγειακή έρευνα (Mahmood et al., 2014).

Η έννοια των «παραγόντων κινδύνου» στη στεφανιαία νόσο επινοήθηκε για πρώτη φορά από την καρδιαγγειακή μελέτη Framingham (FHS), η οποία δημοσίευσε τα ευρήματά της το 1957. Το FHS έδειξε τις επιδημιολογικές σχέσεις του καπνίσματος, της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων χοληστερόλης **στην συχνότητα εμφάνισης** στεφανιαίας νόσου. Τα ευρήματα θεωρήθηκαν πραγματικά επαναστατικά για την εποχή γιατί βοήθησαν στην αλλαγή του τρόπου με τον οποίο ασκείται η ιατρική (Mahmood et al., 2014). Έμφαση δίνεται στον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου, στην εκτίμηση της προγνωστικής τους ικανότητας και στις επιπτώσεις τους στην πρόληψη της εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (Hajar, 2017).

Ο θάνατος του Προέδρου Ρούσβελτ **έδειξε πόσο περιορισμένες** ήταν οι γνώσεις των επιστημόνων σχετικά με τις γενικές αιτίες καρδιακών παθήσεων. Ως εκ τούτου, δημιουργήθηκε ένα πρόγραμμα υγείας στις ΗΠΑ - το FHS - **για τον εντοπισμό των κοινών παραγόντων ή χαρακτηριστικών που συμβάλλουν στις καρδιαγγειακές παθήσεις**. Η FHS ήταν υπό τη διεύθυνση του Εθνικού Ινστιτούτου Καρδιάς, που είναι τώρα γνωστό ως Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνεύμονα και Αίματος (Framingham Heart Study, 2018). Οι ερευνητές παρακολούθησαν την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου για μεγάλο χρονικό διάστημα σε μια μεγάλη ομάδα συμμετεχόντων που δεν είχαν ακόμη αναπτύξει εμφανή συμπτώματα καρδιαγγειακών παθήσεων ή υπέστησαν καρδιαγγειακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η μικρή πόλη Framingham στη Μασαχουσέτη των ΗΠΑ επιλέχθηκε λόγω της γεωγραφικής της εγγύτητας με τους πολλούς

καρδιολόγους της Ιατρικής Σχολής του Χάρβαρντ. Επιπλέον, οι κάτοικοι είχαν ήδη συμμετάσχει στη επιδημιολογική μελέτη με τον τίτλο «Framingham Tuberculosis» δύο δεκαετίες νωρίτερα (Dawber, Meadors, & Moore, 1951).

Οι ερευνητές ήλπιζαν να βρουν στοιχεία στο ιατρικό ιστορικό των ανθρώπων του Framingham που θα μπορούσαν να ρίξουν φως στις αιτίες των καρδιακών παθήσεων. **Στρατολόγησαν 5.209 άνδρες και γυναίκες ηλικίας από 30 έως 62 ετών.** Οι συμμετέχοντες στην μελέτη υποβλήθηκαν σε εκτεταμένες φυσικές εξετάσεις και συνεντεύξεις σχετικά με τον τρόπο ζωής τους, και αναλύθηκαν για κοινά πρότυπα που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων (Hajar, 2017). **Από το 1948, οι συμμετέχοντες συνέχισαν να επιστρέφουν στη μελέτη κάθε 2 χρόνια για ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, φυσική εξέταση και εργαστηριακές εξετάσεις, και το 1971, η μελέτη κατέγραψε μια δεύτερη γενιά 5.124 ατόμων, οι οποίοι ήταν τα ενήλικα παιδιά των αρχικών συμμετεχόντων και οι σύζυγοι/σύντροφοι τους, για να συμμετάσχουν σε παρόμοιες εξετάσεις.**

Η FHS είναι τώρα στην τρίτη γενιά συμμετεχόντων. Η μελέτη παρείχε ουσιαστική εικόνα της επιδημιολογίας των καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας νόσου καθώς και των παραγόντων κινδύνου τους (Framingham Heart Study, 2018).

Η FHS ήταν υπεύθυνη για την επισήμανση των λαθών στην κατανόηση των καρδιαγγειακών παθήσεων και τον εντοπισμό των κύριων παραγόντων κινδύνου: υψηλή αρτηριακή πίεση, υψηλή χοληστερόλη στο αίμα, κάπνισμα, παχυσαρκία, διαβήτης και σωματική αδράνεια, καθώς και άλλες πολύτιμες πληροφορίες αναφορικά με τις επιπτώσεις των σχετικών παραγόντων όπως τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα και τα επίπεδα λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL), η ηλικία, το φύλο και τα ψυχοκοινωνικά θέματα (Hajar, 2017).

Μέχρι σήμερα, δεν έχει προσδιοριστεί κανένας παράγοντας κινδύνου που να είναι αποκλειστικά υπεύθυνος για την πρόκληση καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης και της στεφανιαίας νόσου, **μάλλον, πολλοί αλληλένδετοι παράγοντες φαίνεται να είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξή τους** (Hajar, (2017).

1.6.2. Σημασία των παραγόντων κινδύνου Ιστορικά, η σημασία των μεμονωμένων παραγόντων κινδύνου έχει συχνά **ποσοτικοποιηθεί** με μέτρα συσχέτισης όπως ο λόγος κινδύνου (hazardratio). Πιο πρόσφατα, οι ερευνητές άρχισαν να ποσοτικοποιούν τη σημασία αυτών των παραγόντων με **βάση την ικανότητά τους να αυξάνουν τη συνολική προγνωστική απόδοση** (π.χ., περιοχή κάτω από τη χαρακτηριστική καμπύλη ή δείκτη C) (Cook, 2010).

Εναλλακτικά, τα κλάσματα που οφείλονται στον πληθυσμό, τα οποία ενσωματώνουν τόσο **τη δύναμη συσχέτισης** μεταξύ του παράγοντα κινδύνου και της έκβασης της νόσου, **όσο και τον** επιπολασμό του παράγοντα κινδύνου, έχουν χρησιμοποιηθεί για να αντικατοπτρίζουν το βάρος στην δημόσια υγεία που επιφέρει ο παράγοντας κινδύνου με έμφαση στην αρχέγονη (promordial) πρόληψη (Laaksonen et al., 2010, Navar et al., 2016).

Η αρχέγονη πρόληψη αναφέρεται σε προληπτικές προσπάθειες που αποσκοπούν στην εξάλειψη των παραγόντων κινδύνου **πριν εμφανιστούν**, όπως η εξάλειψη του καπνίσματος. **Αντιθέτως**, η πρωτογενής πρόληψη επικεντρώνεται **στη μείωση** των επιπέδων παραγόντων κινδύνου που υπάρχουν ήδη (Pencina et al., 2019). Τα τελευταία χρόνια, αρκετοί συγγραφείς έχουν τονίσει **τη σημασία της έννοιας του θεραπευτικού οφέλους** στην πρωτογενή πρόληψη.

Το όφελος θεραπείας λόγω της μείωσης των επιπέδων των παραγόντων κινδύνου που εκτιμάται από την **απόλυτη μείωση κινδύνου** (absolute risk reduction) και τον αριθμό που απαιτείται για τη θεραπεία (number needed to treat) προσφέρει ένα άλλο πλαίσιο μέσω του οποίου **αξιολογείται η σημασία** ενός παράγοντα κινδύνου. Δεδομένου ότι διαφορετικά μέτρα συσχέτισης και απόδοσης μοντέλου αντιμετωπίζουν διαφορετικά ερωτήματα, είναι πιθανό να δώσουν διαφορετικές εντυπώσεις σχετικά με τη σχετική σημασία διαφόρων παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου (Pencina et al., 2019).

Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία

2.1. Στρατηγική αναζήτησης

Πραγματοποιήθηκαν αναζητήσεις στις μηχανές αναζήτησης PubMed, και Google scholar, την περίοδο Σεπτέμβριος – Οκτώβριος 2020. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε με την χρήση διάφορων όρων (π.χ. στεφανιαία νόσος, παράγοντες κινδύνου, κάπνισμα, χοληστερόλη, αθηρωματική πλάκα), αυτόνομα ή σε συνδυασμό, στην ελληνική και αγγλική γλώσσα. Το διάγραμμα (1) παρουσιάζει την μεθοδολογία αναζήτησης άρθρων.

2.2.1. Κριτήρια συμπερίληψης

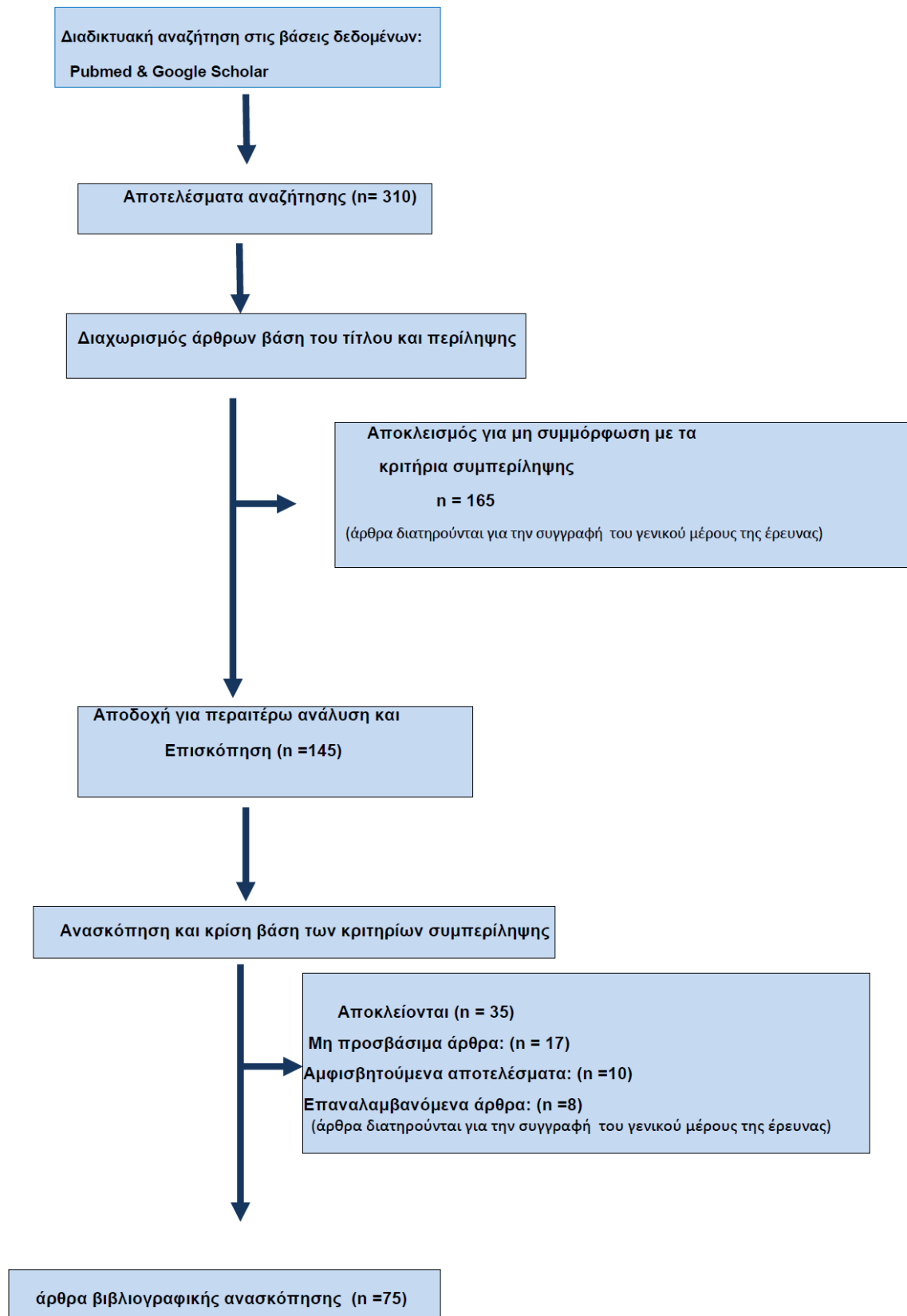
Για να ενταχθούν τα άρθρα στην ανασκόπηση έπρεπε να πληρούν τα κριτήρια συμπερίληψης όπως αυτά περιγράφονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Κριτήρια Συμπερίληψης και αποκλεισμού άρθρων

Κριτήρια συμπερίληψης	<ul style="list-style-type: none">• Γλώσσα δημοσίευσης Ελληνική ή Αγγλική .• Επίσημη μετάφραση άρθρου στην Ελληνική ή Αγγλική γλώσσα από την αρχική γλώσσα έκδοσης.• Ημερομηνία έκδοσης εντός του χρονικού ορίου 2010-2020.• Φορέας δημοσίευσης επίσημος επιστημονικός φορέας.• Δημοσίευση σε εγχώρια και διεθνή επιστημονικά περιοδικά και βιβλία.• Μελέτες κλινικές ή ποιοτικές ή ποσοτικές ή επισκοπικές με αρκετά μεγάλο αριθμό δείγματος .
------------------------------	--

**Κριτήρια
αποκλεισμού**

- Γλώσσα δημοσίευσης άλλη από Ελληνική ή Αγγλική.
- Ανύπαρκτη επίσημη μετάφραση άρθρου στην Ελληνική ή Αγγλική.
- Ημερομηνία δημοσίευσης παλαιότερη του 2010.
- Μη επίσημος επιστημονικός φορέας δημοσίευσης.
- Αμφισβητήσιμη πηγή δημοσίευσης.
- Μελέτες κλινικές ή ποιοτικές ή ποσοτικές ή επισκοπικές με μικρό αριθμό δείγματος ($n \geq 20$).



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΑΡΘΡΩΝ

Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα ανασκόπησης

Πάνω από 300 παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων.

Οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες κινδύνου πληρούν τρία κριτήρια:

- Υψηλή επικράτηση σε πολλούς πληθυσμούς.
- Σημαντική ανεξάρτητη επίδραση στον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου ή εγκεφαλικού επεισοδίου .·
- Η θεραπεία και ο έλεγχός τους οδηγούν σε μειωμένο κίνδυνο.

Οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις είναι πλέον σημαντικοί σε όλους τους πληθυσμούς. Στις ανεπτυγμένες χώρες, τουλάχιστον το ένα τρίτο του συνόλου των καρδιαγγειακών παθήσεων οφείλεται σε πέντε παράγοντες κινδύνου :

[1] Κάπνισμα ή χρήση προϊόντων καπνού .

[2] Κατάχρηση αλκοόλ.

[3] Υψηλή αρτηριακή πίεση.

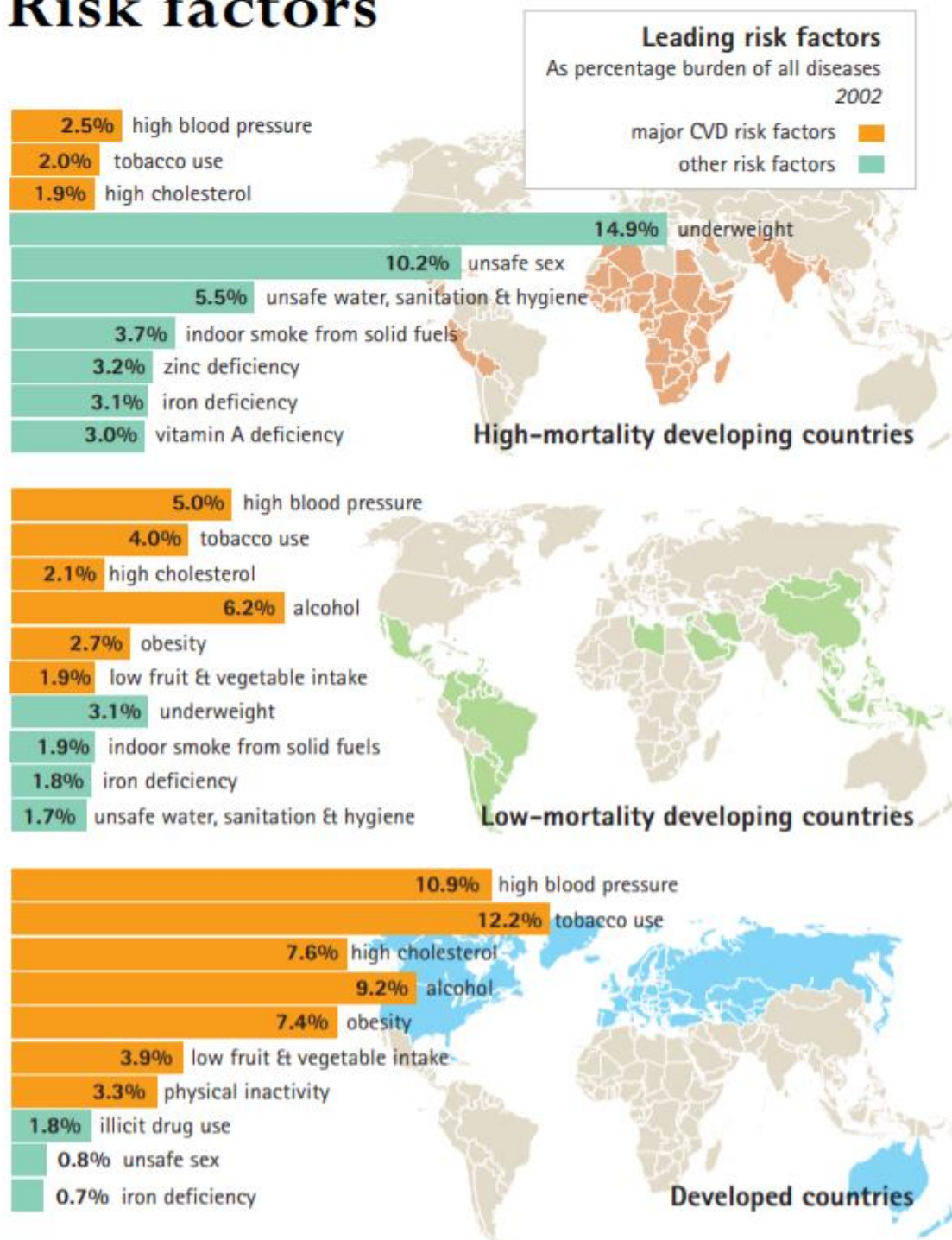
[4] Υψηλή χοληστερόλη.

[5] Παχυσαρκία.

Σε αναπτυσσόμενες χώρες με χαμηλή θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών παθήσεων, όπως η Κίνα, οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου εμφανίζονται επίσης υψηλοί στην λίστα των 10 σημαντικότερων παραγόντων θνησιμότητας του γενικού πληθυσμού (Εικόνα 6). Αυτοί οι πληθυσμοί **αντιμετωπίζουν ένα διπλό βάρος κινδύνων** όπως , τα προβλήματα του υποσιτισμού και των μεταδοτικών ασθενειών, ενώ παράλληλα αντιμετωπίζουν τους ίδιους κινδύνους με τα ανεπτυγμένα κράτη αναφορικά με την στεφανιαία νόσο.

Ακόμη και σε αναπτυσσόμενες χώρες με υψηλή θνησιμότητα, όπως αυτές στην υποσαχάρια Αφρική, η υψηλή αρτηριακή πίεση, η υψηλή χοληστερόλη, η χρήση καπνού και αλκοόλ, καθώς και η χαμηλή πρόσληψη λαχανικών και φρούτων, ήδη περιλαμβάνονται στους κορυφαίους παράγοντες κινδύνου (Εικόνα 6).

Risk factors



Εικόνα (6): Κύριοι και άλλοι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε (Α): χώρες με υψηλή θνησιμότητα, (Β): χώρες με χαμηλή θνησιμότητα, (Γ): σε ανεπτυγμένες χώρες (πηγή: WHO, 2010).

Οι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο ταξινομούνται σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Ένα

άρθρο του 2019 έδειξε ότι η ηλικία, το φύλο και η φυλή κατέλαβαν το 63 έως 80% των προγνωστικών επιδόσεων, ενώ οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου συνέβαλαν μόνο μετρίως. Ωστόσο, ο έλεγχος των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου οδήγησε σε σημαντική μείωση των συμβάντων στεφανιαίας νόσου (Pencina et al., 2019).

3.1. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

- **Ηλικία:** Ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου αυξάνεται μετά το 35^ο έτος ηλικίας σε άνδρες και γυναίκες. Ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου για όλη την διάρκεια ζωής σε άνδρες και γυναίκες μετά από (40) ετών είναι 49% και 32%, αντίστοιχα. (Sanchis-Gomar et al., 2016)

- **Φύλο :** Οι άνδρες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σε σύγκριση με τις γυναίκες (Hochner-Celnikier, Chajek-Shaul & Manor, 2013).

- **Εθνικότητα:** Αφροαμερικανοί, Ισπανόφωνοι, Λατίνοι και Νοτιοανατολικοί Ασιάτες, είναι εθνοτικές ομάδες με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας στεφανιαίας νόσου (Rodriguez et al., 2014, Carnethon et al., 2017, Volgman et al., 2018).

- **Οικογενειακό ιστορικό :** Το οικογενειακό ιστορικό είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου. Οι ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου ηλικίας κάτω των 50 ετών έχουν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας στεφανιαίας νόσου (Bachmann et al., 2012). Σύμφωνα με τον Hajar(2017), ένας πατέρας ή ένας αδελφός που διαγνώστηκε με στεφανιαία νόσο πριν από την ηλικία των 55 ετών και μια μητέρα ή αδελφή που διαγνώστηκε πριν από την ηλικία των 65 ετών θεωρούνται παράγοντες αυξημένου κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου για τους συγγενείς πρώτου βαθμού (παιδιά ή αδέρφια αντίστοιχα).

3.2. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου έχουν μικρότερο αλλά εξίσου σημαντικό ρόλο (Pencina et al., 2019). Ωστόσο, μόνο τα δύο τρίτα των ασθενών λαμβάνουν βέλτιστες φαρμακευτικές ή/και θεραπευτικές παρεμβάσεις (Mozaffarian et al., 2015). Εάν αυτό επιτευχθεί, θα υπάρξει σημαντική μείωση στα περιστατικά στεφανιαίας νόσου (Pencina et al., 2019). Σύμφωνα με τους Berry et al. (2012), ότι οι ασθενείς με βέλτιστα προφίλ

παραγόντων κινδύνου είχαν σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό θανάτου από καρδιαγγειακά επεισόδια.

3.2.1. Υπέρταση

Περίπου **ένας στους τρεις ασθενείς πάσχουν από υπέρταση**. Στις χώρες με υψηλότερο εισόδημα, περίπου 330 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν υπέρταση, όπως και περίπου 640 εκατομμύρια στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας χαρακτηρίζει την υπέρταση ως μία από τις **σημαντικότερες αιτίες πρόωρου θανάτου παγκοσμίως** και το πρόβλημα αυξάνεται. Το 2025 εκτιμάται ότι θα υπάρχουν 1,56 δισεκατομμύρια ενήλικες που ζουν με υψηλή αρτηριακή πίεση (Fuchs & Whelton, 2020).

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών σχετίζεται με **αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο**. Με την πάροδο του χρόνου και το γήρας, η συστολική αρτηριακή πίεση γίνεται η πιο σημαντική πρόβλεψη για τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων. **Το διαιτητικό αλάτι** είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε άτομα με υπέρταση και σε ορισμένα άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (Fuchs & Whelton, 2020).

Η υπέρταση υπήρξε από καιρό ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιακές παθήσεις **τόσο μέσω οξειδωτικού όσο και μηχανικού στρες** που τοποθετείται στον αρτηριακό τοίχωμα (Malakar et al., 2019). Η υπέρταση προκαλεί στρες στα αιμοφόρα αγγεία του σώματός, προκαλώντας απόφραξη ή εξασθένιση.

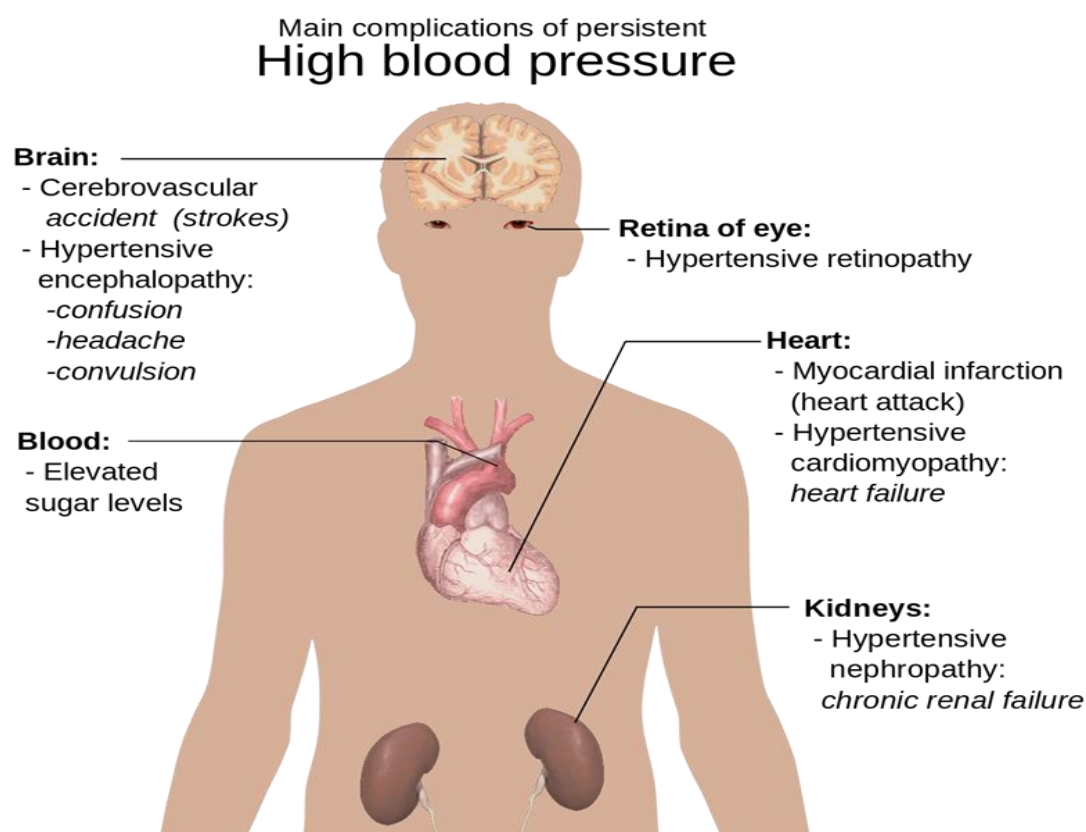
Η υπέρταση μπορεί να οδηγήσει σε **αθηροσκλήρωση και στένωση** των αιμοφόρων αγγείων, καθιστώντας τα πιο πιθανό να μπλοκάρουν από θρόμβους αίματος ή κομμάτια λιπαρού υλικού που διασπώνται από την επένδυση του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων. Η βλάβη στις αρτηρίες μπορεί επίσης να δημιουργήσει **αδύναμα σημεία που σπάνε εύκολα ή λεπτές κηλίδες** που διογκώνουν το τοίχωμα της αρτηρίας με αποτέλεσμα ένα ανεύρυσμα (Malakar et al., 2019).

Η ποσότητα του αίματος που αντλείται από την καρδιά και το μέγεθος και η κατάσταση των αρτηριών καθορίζει την αρτηριακή πίεση. Ωστόσο,

πολλοί άλλοι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την αρτηριακή πίεση, συμπεριλαμβανομένης της κατάστασης της **νεφρικής λειτουργίας και των επιπέδων των διάφορων ορμονών στο σώμα** (Foëx & Sear, 2004).

Μερικοί άνθρωποι αντιμετωπίζουν ουσιαστική υπέρταση, η οποία δεν **έχει αναγνωρίσιμη αιτία**. Η προέλευσή μπορεί να είναι **γενετική ή επίκτητη** (λόγω του τρόπου ζωής του ατόμου), συμπεριλαμβανομένης της διατροφής, του βάρους και της σωματικής δραστηριότητας. **Η δευτερογενής υπέρταση** προκαλείται από μια άλλη πάθηση όπως νεφρικές παθήσεις, χρήση ορισμένων φαρμάκων και ορισμένα άλλα ιατρικά προβλήματα (Foëx & Sear, 2004). Ο Kannel (1996) ανέφερε ότι, στην κοόρτη Framingham, παρατηρήθηκε συστολική αύξηση 20 mmHg και διαστολική αύξηση 10 mmHg από την ηλικία των 30 ετών σε 65 ετών.

Στην μελέτη των Danaei et al. (2009), η υπέρταση και το κάπνισμα ήταν οι βασικότεροι παράγοντες για τον μεγαλύτερο αριθμό θανάτων **συγκρίνοντας δώδεκα τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου**. Ωστόσο η μελέτη των Merai et al. (2016) έδειξε ότι μόνο το **54% αυτών των ασθενών** επιτυγχάνει επαρκή έλεγχο της αρτηριακής πίεσης.



Εικόνα (7): Επιπλοκές που σχετίζονται με την υπέρταση (πηγή: Häggström,2014).

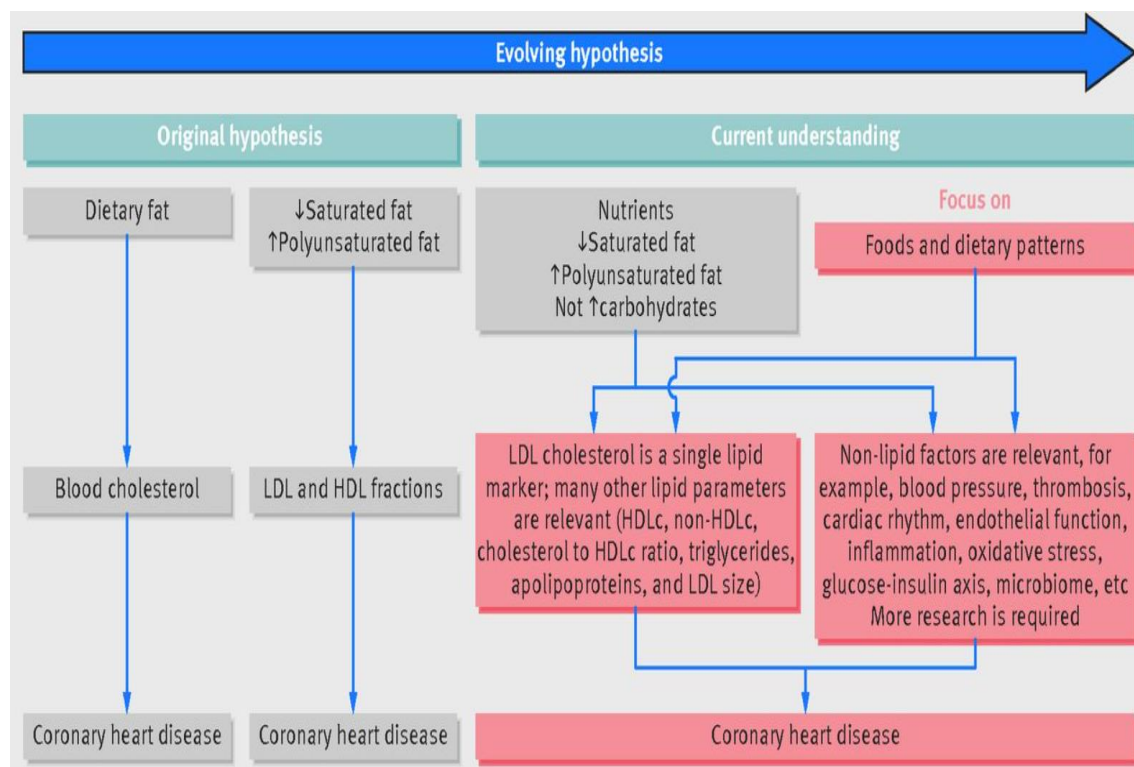
3.2.2. Υπερλιπιδαιμία

Η υπερλιπιδαιμία θεωρείται ο δεύτερος πιο κοινός παράγοντας κινδύνου για ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας , η αυξημένη χοληστερόλη είναι υπεύθυνη για περίπου **2,6 εκατομμύρια θανάτους** (Mozaffarian et al., 2015).

Η πρόσφατη μελέτη διατομής των AbdAlamir et al. (2018), που χρησιμοποίησε την βαθμολόγηση ασβεστίου στεφανιαίας αρτηρίας έδειξε 55%, 41% και 20% υψηλότερη επικράτηση υπερχοληστερολαιμίας, συνδυασμένης υπερλιπιδαιμίας και χαμηλής HDL-c, αντίστοιχα. Επίσης σύμφωνα με τους Benjamin et al., (2019) τα αυξημένα ποσοστά τριγλυκεριδίων έχουν επίσης συσχετιστεί με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Ωστόσο, η σχέση είναι πιο περίπλοκη καθώς **ο συσχετισμός εξασθενεί** όταν προσαρμόζεται με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η κακή διατροφή. ***Επομένως, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί η μεμονωμένη επίδραση των τριγλυκεριδίων στη στεφανιαία νόσο.***

Η ιδέα ότι η διατροφή, η χοληστερόλη και οι καρδιαγγειακές παθήσεις σχετίζονται αιτιωδώς, οδήγησαν στην υπόθεση διατροφής-καρδιάς (diet-heart hypothesis) πριν από σχεδόν 70 χρόνια (εικόνα 8). Αυτή η υπόθεση υποδηλώνει ότι η μείωση του διαιτητικού κορεσμένου λίπους μειώνει τη χοληστερόλη στον ορό του αίματος, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων (DuBroff and de Lorgeril, 2019).Καθώς η υπόθεση διατροφής-καρδιάς εξελίχθηκε στις πρόσφατες δεκαετίες, **η εστίαση μετατοπίστηκε από την επίδραση του διαιτητικού λίπους στην ολική χοληστερόλη στην χοληστερόλη LDL (DuBroff and de Lorgeril, 2019).** Ωστόσο, οι αλλαγές στη LDL χοληστερόλη δεν αποτελούν πραγματικό μέτρο των ίδιων των καρδιακών παθήσεων. Οποιαδήποτε διατροφική παρέμβαση μπορεί να επηρεάσει άλλους, πιθανώς μη μετρημένους, αιτιώδεις παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αναμενόμενη επίδραση της αλλαγής

της LDL χοληστερόλης. Αυτή η πιθανότητα φαίνεται σαφώς από **την αποτυχία αρκετών κατηγοριών φαρμάκων να μειώσουν τα**



καρδιαγγειακά επεισόδια παρά τις σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα χοληστερόλης LDL στο πλάσμα (AIM-HIGH Investigatorsetal., 2011, Lincoffetal., 2017).

Εικόνα (8): Υπόθεση διατροφής-καρδιάς και τρέχουσα κατανόηση. HDL: λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, HDLc: χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας, LDL: λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (πηγή: Forouhietal., 2018).

Η χοληστερόλη LDL μπορεί επίσης να μειωθεί μέσω της διατροφής με τρόπους που δεν μειώνουν τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Για παράδειγμα, όταν το κορεσμένο λίπος αντικαθίσταται από υδατάνθρακες, αυτό μειώνει τη χοληστερόλη LDL αλλά επίσης μειώνει τη χοληστερόλη HDL και αυξάνει τα τριγλυκερίδια (Milanloueietal., 2020). Στο παρελθόν, αυτά τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν λιγότερο σημαντικά καθώς οι ερευνητές και η φαρμακευτική βιομηχανία επικεντρώθηκαν στην επίδραση της μείωσης της LDL χοληστερίνη (Forouhi et al., 2018).

Από τη δεκαετία του 1980, μελέτες για τον ίδιο τον βιοδείκτη χοληστερόλης LDL και τις επιδράσεις των διαιτητικών λιπών σε άλλους βιοδείκτες της νόσου αποκάλυψαν μια πιο περίπλοκη κατάσταση. **Οι ερευνητές αναγνωρίζουν πλέον ευρέως την ύπαρξη μιας σειράς σωματιδίων LDL με διαφορετικά φυσικοχημικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους και της πυκνότητας, και ότι αυτά τα σωματίδια και οι παθολογικές τους ιδιότητες δεν μετρώνται με ακρίβεια με τον τυπικό προσδιορισμό χοληστερόλης LDL (Krauss, 2014).**

Ως εκ τούτου, η εκτίμηση άλλων αθηρογόνων σωματιδίων λιποπρωτεΐνης (είτε LDL μόνη της, είτε non-HDL χοληστερόλης συμπεριλαμβανομένης της LDL, λιποπρωτεϊνών ενδιάμεσης πυκνότητας, λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας, και η αναλογία απολιποπρωτεΐνης B / απολιποπρωτεΐνη A1 στον ορό) έχουν προταθεί ως εναλλακτικές λύσεις έναντι της LDL χοληστερόλης για την εκτίμηση και τη διαχείριση του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων (Emerging Risk Factors Collaboration et al., 2012, Mente et al., 2017).

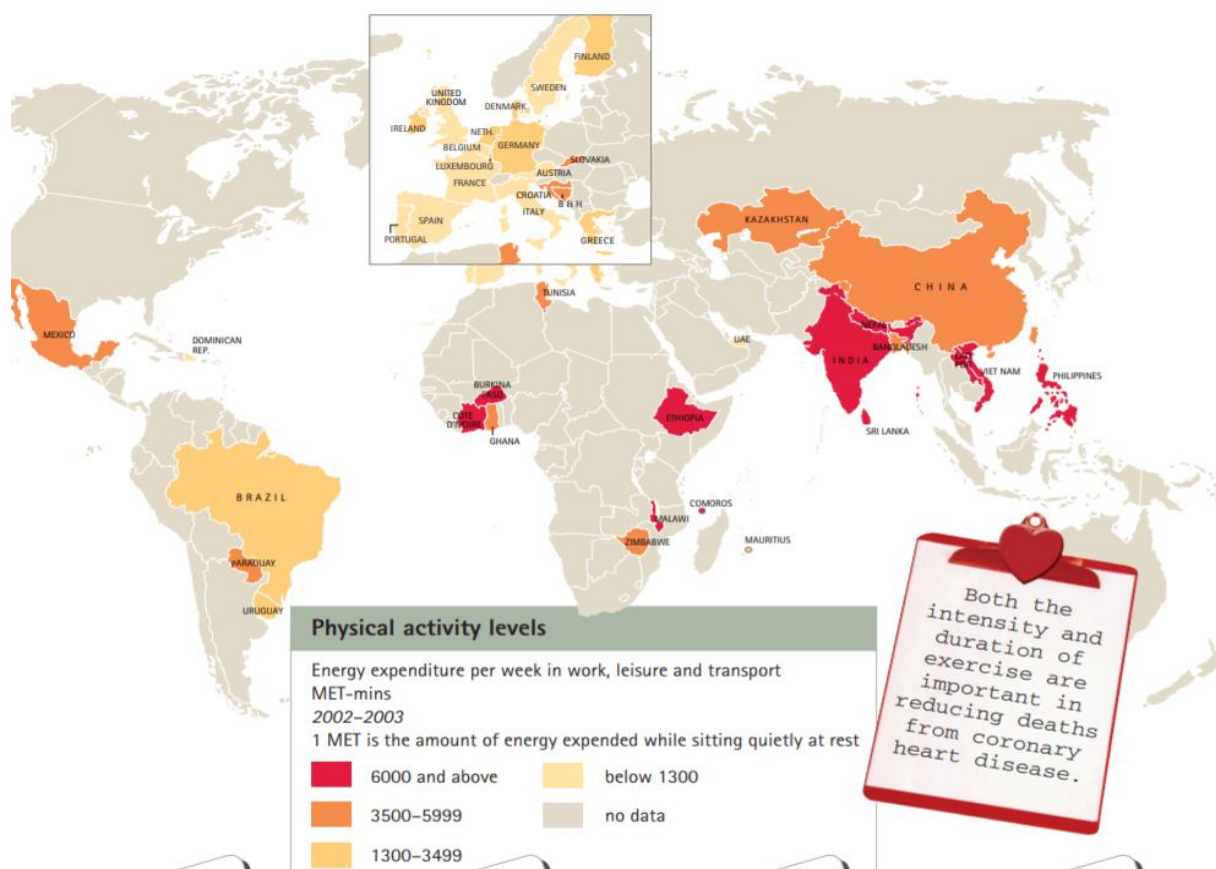
Επιπλέον, τα επίπεδα στο αίμα των μικρότερων εμπλουτισμένων με χοληστερίνη σωματίδια (π.χ. apo E) εμφανίζονται πιο έντονα να σχετίζονται με τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων από τα μεγαλύτερα σωματίδια εμπλουτισμένα με χοληστερίνη σωματίδια (π.χ. pre-β 2-HDL) (Forouhi et al., 2018).

Αντιθέτως οι αυξήσεις στην πρόσληψη κορεσμένου λίπους (με μειωμένη κατανάλωση υδατανθράκων) μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα πλάσματος μεγαλύτερων σωματιδίων LDL σε μεγαλύτερη έκταση από τα μικρότερα σωματίδια LDL. Σε αυτήν την περίπτωση, η επίδραση της κατανάλωσης κορεσμένου λίπους στη χοληστερόλη LDL στον ορό μπορεί να μην αντικατοπτρίζει με ακρίβεια την επίδρασή της στον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων. **Ενώ τα πολυακόρεστα λίπη και τα μονοακόρεστα λίπη μειώνουν τα επίπεδα χοληστερόλης LDL, τα αποτελέσματά τους στους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου που σχετίζονται με σωματίδια λιποπρωτεϊνών είναι λιγότερο σαφή (Forouhi et al., 2018).**

Παρόλο που υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με τον αιτιώδη ρόλο, εάν υπάρχει, των αυξημένων τριγλυκεριδίων ή των χαμηλών επιπέδων χοληστερόλης HDL στις στεφανιαίες καρδιακές παθήσεις, **υπάρχει συνεχές ενδιαφέρον λόγω της συσχέτισης τους με την αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο και τη συνάφεια τους με τους παγκόσμιους πληθυσμούς** (Kohli et al., 2017, Mente et al., 2017). Συγκεκριμένα, αυτοί οι δείκτες λιπιδίων βελτιώνονται - δηλαδή, τα τριγλυκερίδια μειώνονται ή η HDL χοληστερόλη αυξάνεται - όταν τα κορεσμένα, τα μονοακόρεστα ή τα πολυακόρεστα λιπαρά αντικαθιστούν τους υδατάνθρακες. (Kohli et al., 2017).

3.2.3. Φυσική αδράνεια

Η αυξανόμενη αστικοποίηση και μηχανοποίηση του κόσμου έχει μειώσει τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας πιστεύει ότι περισσότερο από το 60% του παγκόσμιου πληθυσμού δεν είναι επαρκώς ενεργό (European Heart Network's Physical Activity Expert Group, 2019).



Εικόνα (9): Επίπεδα σωματικής αδράνειας παγκοσμίως (πηγή: WHO, 2010).

Παρόλο που η American Heart Association, το American College of Cardiology και το American College of Sports Medicine, μεταξύ άλλων κορυφαίων οργανισμών, έχουν τονίσει ότι η καθιστική ζωή και η σωματική αδράνεια **είναι σημαντικοί τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων**, ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό του παγκόσμιου πληθυσμού εξακολουθούν να επιδεικνύει υψηλά επίπεδα φυσικής αδράνειας και χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας (Lavie et al., 2015, Wisloff & Lavie, 2017, Fletcher et al., 2018).





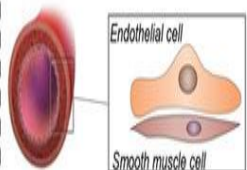

Επιπλέον των θετικών επιδράσεων στην καρδιαγγειακή υγεία που σχετίζονται με αυξήσεις στην μέτρια και έντονη σωματική δραστηριότητα, υπάρχουν **αναδυόμενες ενδείξεις** για αρκετές αρνητικές συνέπειες στην υγεία που σχετίζονται με την φυσική αδράνεια, που έχει οριστεί ως οποιαδήποτε συμπεριφορά που χαρακτηρίζεται από ενεργειακή δαπάνη **μικρότερη από 1,5 μεταβολικό ισοδύναμο μυϊκής άσκησης (MET)**, ενώ το άτομο βρίσκεται σε καθιστή, ανακλινόμενη ή επικλινή στάση (Tremblay et al., 2017).

Πίνακας 3: Μεταβολικό Ισοδύναμο Μυϊκής Άσκησης (MET)

Activity level	Definition	Descriptive measure
Sedentary	≤1.5 METs	Activities that usually involve sitting or reclining and that have little additional movement
Light	1.6–2.9 METs	An activity that does not cause a noticeable change in breathing heart rate (eg. walking slowly, cooking a meal)
Moderate	3.0–5.9 METs	An activity that is able to be conducted whilst maintaining a conversation uninterrupted (walking at 3–4.5 mph, vacuuming, mowing lawn)
Vigorous	≥6.0 METs	An activity in which a conversation generally cannot be maintained uninterrupted (walking at ≥5.0 mph, jogging, cycling at ≥10 mph or uphill)

Πηγή: Verschuren, Mead & Visser-Meily, 2014

Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι οι σχετικοί κίνδυνοι που σχετίζονται με την φυσική αδράνεια είναι υψηλότεροι σε άτομα που δεν είναι τακτικά σωματικά ενεργά. Για παράδειγμα, η μετα-ανάλυση επιδημιολογικών μελετών των Biswas et al., (2015) ανέφερε ένα συνολική αναλογία κινδύνου που σχετίζεται με τη φυσική αδράνεια 1,46 (95% CI, 1,22-1,75) σε άτομα με χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας έναντι συνολική αναλογία κινδύνου ,1,16 (95% CI, 0,84-1,59) σε αυτούς με υψηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας.

	<u>Mitochondrial</u>	<u>Skeletal Muscle</u>	<u>Cardiac Muscle</u>	<u>Conduit Arteries</u>
 Sedentary	 <ul style="list-style-type: none"> • ↑ mitochondrial DNA deletions and mutations⁷¹ • Electron transport chain abnormalities⁷² • ↑ mitochondrial fission⁷³ • ↓ mitochondrial content⁷⁴ • ↓ respiration⁴ 	 <ul style="list-style-type: none"> • ↑ IL-6 and CRP⁸⁰ • Activation of proteolytic systems⁸¹ • Inactivation of the PI3K/Akt/mTOR pathway⁸² • ↓ lean muscle mass⁸³ • Greater proportion of hybrid fibers possibly due to dysregulation in MHC isoform expression⁸⁴ 	 <ul style="list-style-type: none"> • ↑ AGE accumulation indicative of collagen cross-linking⁸⁷ • ↑ Left ventricular stiffness⁸⁸ • β-adrenergic receptor desensitization resulting in impaired inotropic and chronotropic responses to adrenergic stimulation^{89, 90} • ↓ SERCA2a contributes to prolonged calcium transients⁹¹ 	 <ul style="list-style-type: none"> • ↓ sympathetic baroreflex sensitivity and ↑ sympathetic activation⁸⁴ • ↑ NOS uncoupling, ↓ NO bioavailability, thereby ↑ oxidative stress⁸⁴ • Extracellular matrix remodeling through elastin degradation by MMPs and formation of AGEs⁸⁵ • Endothelial dysfunction⁸⁶
 Physical Activity	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ mitochondrial protein turnover through degradation of damaged proteins and de novo synthesis of new functional proteins⁷⁵ • ↑ expression of PGC-1α^{76, 77} • ↑ SIRT3 content⁷⁸ • ↑ mitochondrial volume⁷⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ metabolic enzymes profile: citrate synthase, β-HAD, glycogen phosphorylase⁸⁵ • ↓ catabolic mRNA expression (FOXO3a, MuRF-1, Atrogin-1, myostatin)⁸⁶ • ↑ capillary-to-fiber ratio⁸⁵ • ↑ insulin sensitivity⁷⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ SERCA2a mRNA & protein expression⁹² • ↑ phosphorylation of threonine-17 residue of phospholamban allowing for faster reuptake of cytoplasmic calcium⁹² • ↑ contractility and relaxation due to faster systolic rise and diastolic decay time of calcium⁹³ • ↓ Left ventricular stiffness⁸⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> • Lower expression of the transcription factor p53 which is associated with senescence compared to sedentary counterparts⁸⁷ • Lower markers of senescence (p21 and p16)⁸⁷ • ↓ expression of nitrotyrosine and NADPH oxidase (prooxidant)⁹⁶ • ↑ expression of manganese SOD (antioxidant)⁹⁶

Εικόνα (10): Οι πολυδιάστατοι μηχανισμοί που σχετίζονται με τις επιβλαβείς επιδράσεις της φυσικής αδράνειας και τα ευεργετικά αποτελέσματα της σωματικής δραστηριότητας που εμφανίζονται στα μιτοχόνδρια, τους σκελετικούς μύες, το μυοκάρδιο και τις αρτηρίες (πηγή: Lavie et al., 2019).

Στη μεγαλύτερη μελέτη μέχρι σήμερα, οι Ekelund et al., (2016) συγκέντρωσαν δεδομένα από 791 συμμετέχοντες για να εξετάσουν τις συνδυαστικές επιδράσεις της φυσικής αδράνειας και της σωματικής άσκησης στην θνησιμότητα που οφείλεται σε καρδιαγγειακά νοσήματα, και έδειξαν ότι η μέτρια έως έντονη σωματική δραστηριότητα συσχετίστηκε αντιστρόφως με θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών παθήσεων σε συνδυασμό

με κάθε επίπεδο καθιστικής δραστηριότητας (<2, 2–5,9, 6–8 και > 8 ώρες την ημέρα). Αντίθετα, ο χρόνος καθιστική δραστηριότητας ως ανεξάρτητη μεταβλητή συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα.

Κατά τη μελέτη των επιδράσεων της σωματικής αδράνειας σε διαφορετικά επίπεδα σωματικής άσκησης, φάνηκε ότι ενώ οι συσχετίσεις μεταξύ φυσικής αδράνειας και θνησιμότητας ήταν σημαντικές σε άτομα με μέτρια επίπεδα σωματικής άσκησης, η σχέση μεταξύ φυσικής αδράνειας και θνησιμότητας δεν ήταν πλέον σημαντική σε άτομα που συμμετείχαν σε $\geq 35,5$ ώρες δραστηριοτήτων MET ανά εβδομάδα (**$\approx 60-75$ λεπτά την ημέρα μέτριας έντασης σωματικής άσκησης**).

Η American Heart Association κυκλοφόρησε πρόσφατα μια επιστημονική αναφορά που υπογράμμισε την επιβλαβή συσχέτιση μεταξύ της φυσικής αδράνειας και των επιπέδων νοσηρότητας και θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακής νόσου. (Young et al., 2016). Ωστόσο, η έκθεση της American Heart Association δεν δημοσίευσε συγκεκριμένες ποσοτικές συστάσεις σχετικά με τα επίπεδα στόχου μείωσης της σωματικής αδράνειας, αλλά τόνισε την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα που θα τεκμηριώσει τις μελλοντικές ποσοτικές κατευθυντήριες γραμμές για τη δημόσια υγεία, συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης για παρεμβάσεις με χρήση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμαστικών κλινικών (Young et al., 2016).

Η American Diabetes Association έχει ενσωματώσει την φυσική αδράνεια στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της σχετικά με τη σωματική άσκηση / γύμναση και τον σακχαρώδη διαβήτη, συνιστώντας στους ενήλικες να μειώσουν τη συνολική καθιστική συμπεριφορά τους και να διακόψουν παρατεταμένες περιόδους φυσικής αδράνειας με περιόδους σωματικής άσκησης (Colberg et al., 2016).

Ορισμένες χώρες, όπως η Αυστραλία και το Ηνωμένο Βασίλειο, έχουν επίσης αρχίσει να εκδίδουν κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τα επίπεδα σωματικής αδράνειας και οδηγίες σωματικής άσκησης για παιδιά, αλλά δεν κάνουν συγκεκριμένες ποσοτικές συστάσεις για ενήλικες (Fox, 2011, Australian Government Department of Health, 2019). Αντίθετα, συνιστούν την ελαχιστοποίηση του χρόνου που ξοδεύουν καθήμενοι και την διακοπή των

παρατεταμένων περιόδων καθίσματος. Δεδομένων των διαφορών στον καθιστικό χρόνο μεταξύ των αυτοαναφερόμενων και των αντικειμενικά μετρημένων εκτιμήσεων και της έλλειψης ενός σαφούς ορίου επιπέδων σωματικής δραστηριότητας που μειώνει τους κινδύνους για την υγεία.

Είναι δύσκολο προς το παρόν να διατυπωθεί μια ποσοτική σύσταση για τα ελάχιστα επίπεδα φυσικής αδράνειας ή τα ελάχιστα επίπεδα σωματικής άσκησης. Ως εκ τούτου, οι μελλοντικές μελέτες απαιτούν πιθανώς την χρήση εξοπλισμού που μπορούν να συμβάλλουν στην αντικειμενική ποσοτικοποίηση της φυσικής αδράνειας και στην αναγνώριση κρίσιμων κατώτατων ορίων που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (Lavie et al., 2019).

3.2.4. Κάπνισμα

Από τη **δεκαετία του 1940** είναι γνωστό ότι το κάπνισμα συνδέεται με καρδιακές παθήσεις και καρκίνο. Από τότε, ο καπνός εμφανίζεται σε μια αυξανόμενη λίστα παραγόντων κινδύνου για μια σειρά από καταστάσεις που προκαλούν νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η χρήση καπνού είναι η κύρια παγκόσμια αιτία θανάτου, που αντιπροσωπεύει περισσότερους από 6 εκατομμύρια θανάτους ετησίως ή τουλάχιστον το 12% των θανάτων μεταξύ ατόμων ηλικίας 30 ετών και άνω (16% για τους άνδρες, 7% για τις γυναίκες) (WHO, 2012, Bilano et al., 2015). **Είναι η μόνη πιο αποτρέψιμη αιτία καρδιαγγειακών παθήσεων**, οι οποίες περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό παθήσεων και είναι η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, **αντιπροσωπεύοντας περίπου 17,3 εκατομμύρια έως 17,5 εκατομμύρια θανάτους ετησίως** (Banks et al., 2019, WHO, 2019). **Ο καπνός είναι επίσης η κύρια αιτία πρόωρου θανάτου από καρδιαγγειακές παθήσεις (θάνατοι πριν από την ηλικία των 70 ετών), αντιπροσωπεύοντας περίπου 5,9 εκατομμύρια πρόωρους θανάτους το 2013** (Roth et al., 2015).

Η χρήση καπνού προκαλεί επίσης σημαντική νοσηρότητα και έχει ως αποτέλεσμα τεράστιο κόστος υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζεται με την αντιμετώπιση και διαχείριση καρδιαγγειακών παθήσεων. Αν και η χρήση καπνού επηρεάζει όλες τις χώρες ανεξάρτητα από το επίπεδο ανάπτυξης του οικονομικού ή υγειονομικού συστήματος, ο αντίκτυπος είναι βαθύτερος στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, οι οποίες επωμίζονται το

μεγαλύτερο μερίδιο των συνολικών και πρόωρων θανάτων από καρδιαγγειακές παθήσεις παγκοσμίως (WHO, 2019). Οι μελλοντικές προβλέψεις είναι ανησυχητικές, με τις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος να αντιπροσωπεύουν μεγάλο μέρος της μελλοντικής παγκόσμιας επιβάρυνσης της χρήσης καπνού και της σχετικής θνησιμότητας και νοσηρότητας των καρδιαγγειακών παθήσεων (Ezzati and Lopez 2003).

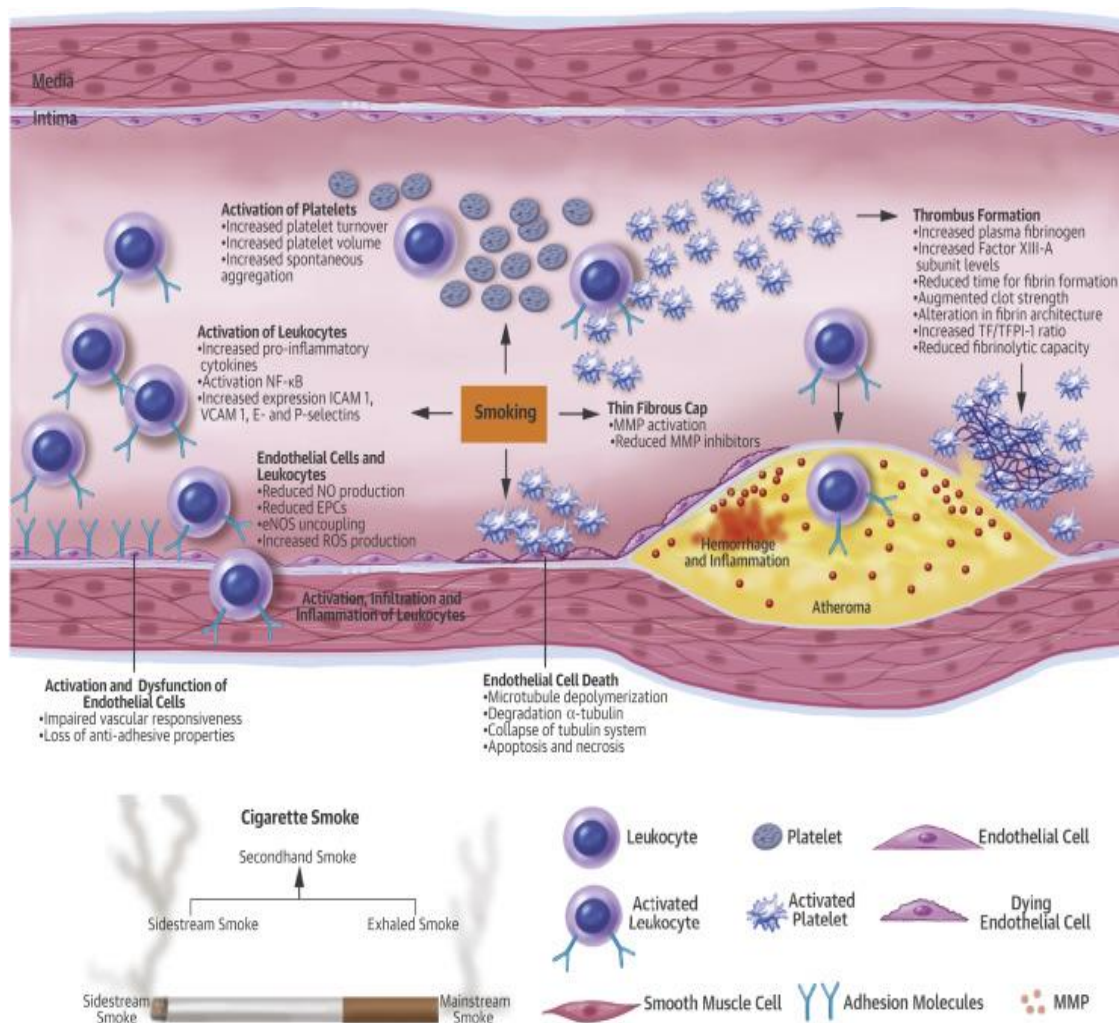
Το κάπνισμα συνδέεται με συνέπεια και αιτιώδη συνάφεια με τη στεφανιαία νόσο σε προοπτικές μελέτες (Stallones, 2015). Η μελέτη INTER HEART (Yusuf et al., 2004), μια μεγάλη διεθνής μελέτη περίπτωσης, έδειξε ότι **το κάπνισμα τριπλασίασε τον κίνδυνο καρδιακής προσβολής**. Ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος **στους νεότερους ασθενείς**, στους οποίους η χρήση καπνού **αύξησε τον κίνδυνο περισσότερο από επτά φορές**.

Ο κίνδυνος **είχε σχέση δόσης-απόκρισης, αυξανόμενος γραμμικά με αύξηση του αριθμού των τσιγάρων ανά ημέρα και της διάρκειας χρήσης** (Yusuf et al., 2004). Επιπλέον, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν καπνό χάνουν την προστασία έναντι καρδιαγγειακών παθήσεων που συνδέεται με την προστασία του φύλου τους παρατηρείται σε γυναίκες κάτω των 50 ετών (Tolstrup et al., 2014). Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση περισσότερων από 2,4 εκατομμυρίων ανθρώπων, οι γυναίκες καπνιστές είχαν 25% περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν στεφανιαία νόσο από τους άνδρες καπνιστές (RR 1,25, 95% CI 1,12-1,39) (King 2011).

Η χρήση καπνού έχει μυριάδες αποτελέσματα στο καρδιαγγειακό σύστημα που συμβάλλει στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών παθήσεων. Τα αποτελέσματα του καπνίσματος και της έκθεσης στον παθητικό καπνό έχουν μελετηθεί περισσότερο, **αλλά πολλά από αυτά είναι κοινά σε άλλες μορφές χρήσης, συμπεριλαμβανομένου του καπνού χωρίς καπνό**. Η χρήση προϊόντων καπνού παράγει δύο μορφές καπνού: Καπνός κεντρικού ρεύματος (mainstream) και Παράπλευρος καπνός (sidestream). Ο κύριος καπνός εισπνέεται και εκπνέεται από τον καπνιστή, ενώ ο καπνός πλευρικής ροής προέρχεται από το καύσιμο άκρο του τσιγάρου **και είναι ακόμη πιο τοξικός από τον κύριο καπνό** (Hurst et al., 2013).

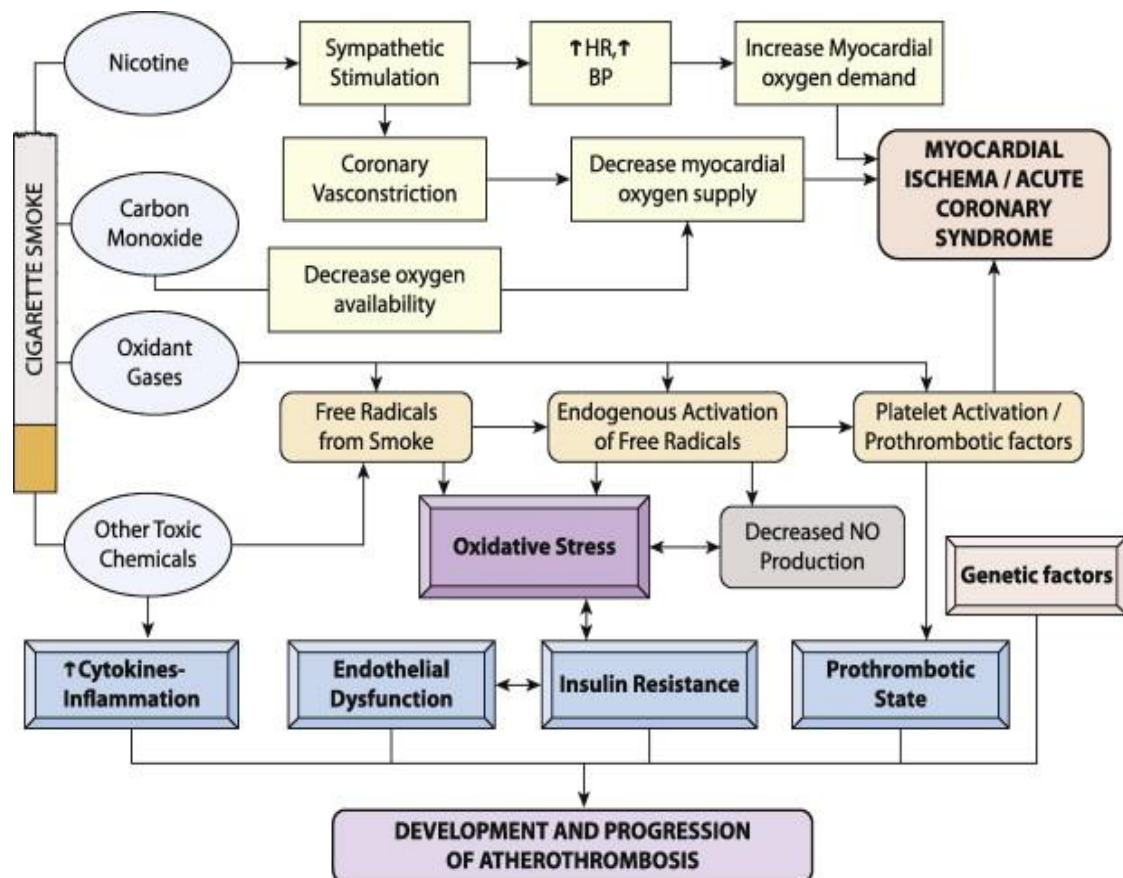
Μεταξύ των περισσότερων από 7.000 χημικών ουσιών στον καπνό τσιγάρων, πολλά συστατικά είναι γνωστό ότι μεσολαβούν στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών παθήσεων πλακών (Morris et al., 2015). Τοξικές χημικές ουσίες όπως μονοξειδίο του άνθρακα, πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, νικοτίνη, βαρέα μέταλλα και τα οξειδία τους έχουν βαθιές επιδράσεις στο αγγειακό ενδοθήλιο, τα λιπίδια του αίματος και τους παράγοντες πήξης (θρομβωτικοί παράγοντες) που προκαλούν αθηροσκλήρωση. Το τελευταίο επηρεάζει αρτηρίες. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα μεταξύ των οποίων και στεφανιαία νόσος (Morris et al., 2015).

Η εικόνα 10 απεικονίζει τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην αθηροσκλήρωση που σχετίζεται με τον καπνό. Οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα προκαλεί και προάγει την **αθηρογένεση** και, κατά συνέπεια, την **αθηροσκλήρωση** και την **αθηροθρόμβωση** είναι πολύπλοκοι και αλληλοσυνδέονται. Οι βασικές οδοί είναι η φλεγμονή, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η προθρόμβωση, ο μεταβολισμός των λιπιδίων, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αυξημένη ζήτηση αλλά μειωμένη παροχή οξυγόνου και αίματος του μυοκαρδίου (αναντιστοιχία ζήτησης-προσφοράς) (Morris et al., 2015).



Εικόνα (11): Παθογόνες επιδράσεις του καπνού: σχηματισμός αθηροσκληρωτικών πλακών (πηγή: Morris et al., 2015).

Το κάπνισμα είναι επίσης γνωστό ότι ευθύνεται για την αυξημένη απελευθέρωση κατεχολαμινών, οι οποίες ασκούν καρδιαγγειακά αποτελέσματα όπως αυξημένος καρδιακός ρυθμός, αγγειοσυστολή και αυξημένη καρδιακή έξοδος (Conklin et al., 2019). Η εικόνα 11 δείχνει τα βασικά συστατικά που εμπλέκονται σε μερικούς από αυτούς τους μηχανισμούς.



Εικόνα (12): Επισκόπηση των διαφόρων παθοφυσιολογικών μηχανισμών του καπνού στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων (BP = αρτηριακή πίεση, HR = καρδιακός ρυθμός, NO = μονοξείδιο του αζώτου). (πηγή: Salahuddin et al., 2012).

Η παθητική έκθεση σε προϊόντα καπνού έχει παθοφυσιολογικές επιδράσεις παρόμοιες με εκείνες του ενεργού καπνού: οξειδωμένα λιπίδια, αυξημένη αρτηριακή πάχυνση και μειωμένη ταχύτητα στεφανιαίας ροής (Lee et al., 2017). Επιβλαβείς καρδιαγγειακές επιδράσεις εμφανίζονται ακόμη και σε εκτεθειμένα παιδιά (Raghuveer et al., 2016). Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση της παθητικής έκθεσης στον καπνό με τα αποτελέσματα της στεφανιαίας νόσου. Η μετα-ανάλυση των Fischer and Kraemer (2015) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κατά 27% αυξημένο κίνδυνο (RR 1,27, 95% CI 1,10-1,48) σε άτομα που εκτίθενται συστηματικά στον καπνό παρά σε σχέση με εκείνα τα άτομα που δεν είχαν καμία παθητική έκθεση.

Εν συντομία, η αθηρογένεση ξεκινά όταν τα φλεγμονώδη κύτταρα που ενεργοποιούνται από το κάπνισμα προσκολλώνται στο εσωτερικό τοίχωμα

του αγγείου (ενδοθήλιο) που έχει υποστεί βλάβη από το κάπνισμα και συσσωρεύονται κάτω από την επιφάνεια του αγγείου (υποενδοθήλιο), προκαλώντας χρόνια φλεγμονή. Αυτός και άλλοι μηχανισμοί συμβάλλουν στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία(Lee & Cooke, 2011). Τα φλεγμονώδη υποενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν ουσίες που προάγουν τον σχηματισμό και την ανάπτυξη πλάκας μέσω της συσσώρευσης κυττάρων πλούσιων σε χοληστερόλη. Η συνεχιζόμενη φλεγμονή αποσταθεροποιεί και θραύει ορισμένες από αυτές τις πλάκες, προκαλώντας αγγειοσυστολή και θρόμβωση. **Αυτή η διαδικασία μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων, προκαλώντας καρδιαγγειακά συμβάντα όπως καρδιακές ή εγκεφαλικές προσβολές (Lee & Cooke, 2011).**

Επιπλέον, τα ανθρώπινα γονίδια επηρεάζονται επίσης από την χρήση προϊόντων καπνού, μεταβάλλοντας τον μεταβολισμό των υποπροϊόντων του καπνού και παίζοντας ενδιάμεσο ρόλο σε άλλες παθοφυσιολογικές οδούς που οδηγούν σε καρδιαγγειακές παθήσεις (Breitling, 2013). Ενώ τα γονίδια μπορεί να διαδραματίσουν οριακό ρόλο στον εθισμό στο κάπνισμα και στη σχέση με τις καρδιαγγειακές παθήσεις, **η επιγενετική τροποποίηση των γονιδίων μπορεί να διαδραματίσει μεγαλύτερο ρόλο στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης και της στεφανιαίας νόσου.** Οι επιγενετικές τροποποιήσεις πολλών κυττάρων του σώματος, λόγω της χρήσης προϊόντων καπνού, οδηγούν σε βλάβη του τοιχώματος των αγγείων, αυξάνοντας την τάση για την δημιουργία θρομβώσεων και φλεγμονή, τα οποία συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων (Breitling, 2013, Freson, Izzi και VanGeet 2012, Vinci, Polvani και Pesce 2013).

3.2.5. Διατροφή

Ο ρόλος της διατροφής είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη και την πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Η διατροφή είναι ένας από τους βασικότερους μεταβλητούς παράγοντες που θα επηρεάσουν πολλούς από τους προαναφερόμενους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Μια δίαιτα **με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά** αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακών παθήσεων και εγκεφαλικού επεισοδίου. Εκτιμάται ότι προκαλεί

περίπου το 31% των στεφανιαίων καρδιακών παθήσεων και το 11% των εγκεφαλικών επεισοδίων παγκοσμίως (Anand et al., 2015).

Οι συγκρίσεις μεταξύ μιας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα λιπαρά, με πολλά φρέσκα φρούτα και λαχανικά και της τυπικής διατροφής των ατόμων που ζουν στις αναπτυσσόμενες χώρες, δείχνουν ότι στην πρώτη κατηγορία υπάρχει μείωση κατά 73% του κινδύνου νέων σοβαρών καρδιακών επεισοδίων (VanHorn et al., 2020). Οι δίαιτες κακής ποιότητας είναι πλούσιες σε εκλεπτυσμένους κόκκους και πρόσθετα σάκχαρα, αλάτι, ανθυγιεινά λίπη και τρόφιμα ζωικής προέλευσης και χαμηλή σε δημητριακά ολικής αλέσεως, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ψάρια και ξηρούς καρπούς. Συχνά έχουν υψηλή περιεκτικότητα **σε μεταποιημένα τρόφιμα** - συνήθως συσκευασμένα και συχνά έτοιμα για κατανάλωση - και ελαφριά σε ολόκληρα τρόφιμα και φρέσκα πιάτα (Popkin, Adair and Ng, 2012). Αυτές οι ανθυγιεινές δίαιτες **διευκολύνονται από σύγχρονα διατροφολογικά πρότυπα**, ένα πρόβλημα που είναι πιθανό να γίνει πιο διαδεδομένο καθώς οι διατροφικές συνήθειες στις αναπτυσσόμενες χώρες τείνουν να εξομοιωθούν με εκείνα των ανεπτυγμένων χωρών (Baker and Friel, 2014).

1.2.5.1. Λίπη

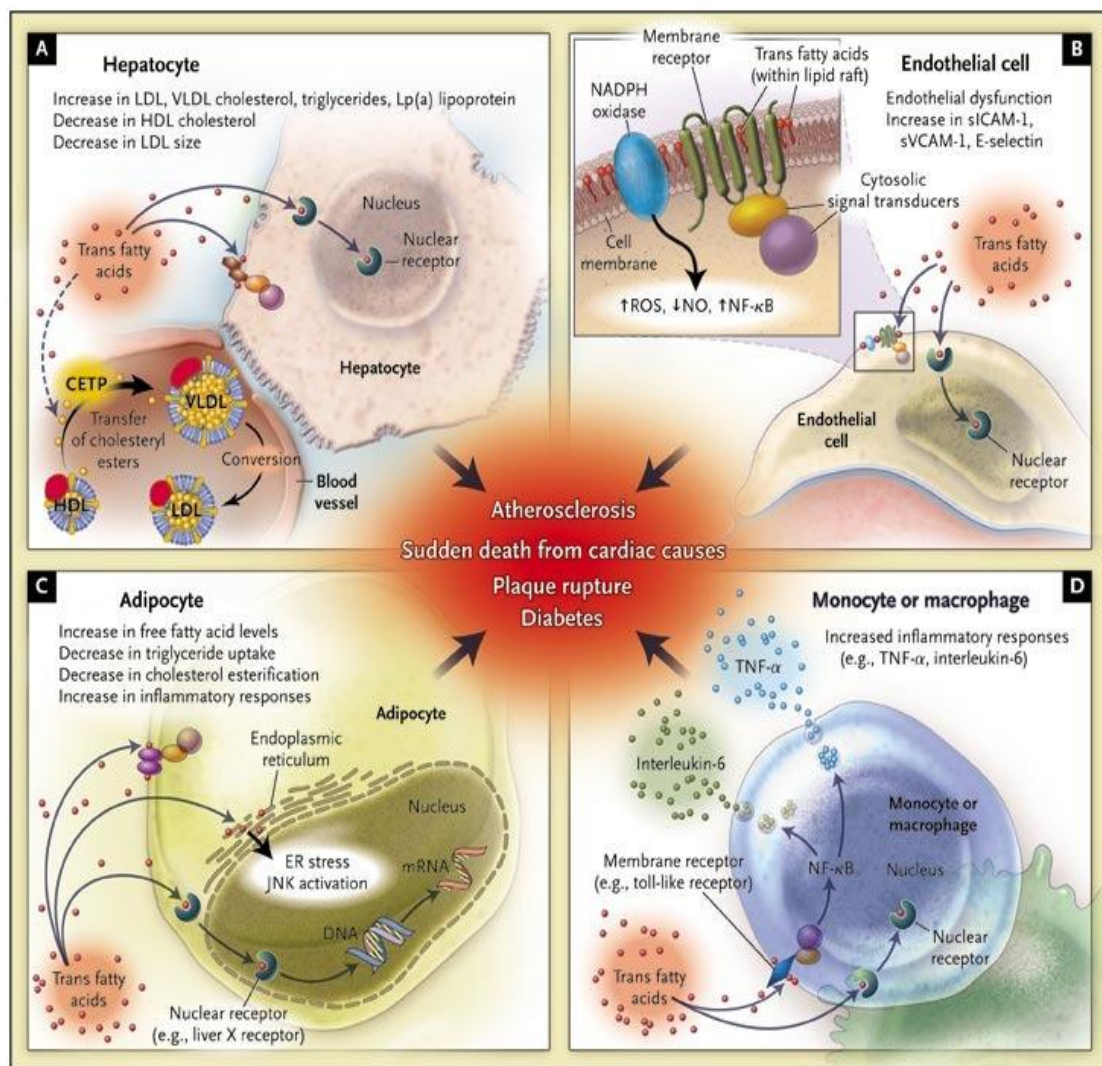
Η έρευνα καθιστά σαφές ότι τα ανώμαλα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα έχουν ισχυρή συσχέτιση με τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, καρδιακής προσβολής και στεφανιαίου θανάτου. Με τη σειρά τους, **τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σχετίζονται με την διατροφή του ατόμου**. Μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα λίπη (π.χ. τυρί) και τρανς λιπαρά (συχνά χρησιμοποιούνται σε κέικ, μπισκότα και fastfood) οδηγεί σε υψηλά επίπεδα χοληστερόλης (DiNicolantonio and O'Keefe, 2018). Τα κορεσμένα και τρανς λιπαρά αυξάνουν τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, τα οποία με τη σειρά τους μπορούν να οδηγήσουν σε αθηροσκλήρωση (Siri-Tarino et al., 2010).

Αντιθέτως, τα ακόρεστα λίπη, τα πολυακόρεστα και τα μονοακόρεστα είναι ευεργετικά για την υγεία της καρδιάς. Υπάρχουν σε ψάρια, ξηρούς καρπούς, σπόρους και λαχανικά (Frouhi et al., 2018). **Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα ωμέγα-3 και ωμέγα-6 βρίσκονται σε λιπαρά ψάρια, σε**

ξηρούς καρπούς και σπόρους. Το ανθρώπινο σώμα δεν μπορεί να συνθέσει αυτά τα οξέα, οπότε τα προμηθεύεται μέσω της διατροφής ώστε να εξυπηρετήσει τις ανάγκες τους και να εκμεταλλευτεί τα οφέλη τους, όπως η βελτίωση των επιπέδων καλής χοληστερόλης στο σώμα(Forouhi et al., 2018). Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι εάν η συνολική πρόσληψη λίπους **είναι μεγαλύτερη από το 37% των συνολικών διατροφικών θερμίδων, τότε ακόμα κι αν αυτό το λίπος είναι ακόρεστο αυξάνετε ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου.** Η πρόσληψη κορεσμένου λίπους δεν πρέπει να υπερβαίνει **το 10% της συνολικής ενέργειας** και για ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως τα άτομα με διαβήτη, η συνολική πρόσληψη λίπους πρέπει να είναι **7% ή λιγότερο της συνολικής ενέργειας**(Zhu, Bo and Liu, 2019).

Τα trans ακόρεστα λιπαρά οξέα είναι ένα παράδειγμα κατηγορίας λιπαρών οξέων των οποίων οι επιδράσεις των λιπιδίων/βιοδεικτών που σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι συνεπείς με τη συσχέτιση τους με συμβάντα καρδιαγγειακών παθήσεων σε προοπτικές μελέτες κοόρτης. Όταν υποκαθίστανται με άλλα μακροθρεπτικά συστατικά, αυτά τα λιπαρά οξέα, όπως εκείνα σε βιομηχανικά παραγόμενα υδρογονωμένα έλαια, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και τον αριθμό των αθηρογενών λιποπρωτεϊνών (LDL και πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL)), ενώ αυξάνουν επίσης τα τριγλυκερίδια, μειώνουν την χοληστερόλη HDL και το μέγεθος των σωματιδίων της LDL (εικόνα 13)(Gebauer et al., 2015).

Για να περιπλέξει περαιτέρω τη σχέση, η διατροφική σύνθεση λιπαρών οξέων μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου ανεξάρτητα από αυτά τα λιπίδια/βιοδείκτες, ειδικά μέσω των επιδράσεων στη φλεγμονή, την ενδοθηλιακή λειτουργία, τη θρόμβωση, τις κοιλιακές αρρυθμίες και την αρτηριακή πίεση. **Ωστόσο, όπως αναθεωρήθηκε πρόσφατα, υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τις επιδράσεις του τύπου λιπαρού οξέος σε αυτούς τους παράγοντες**(Siri-Tarino et al., 2015).

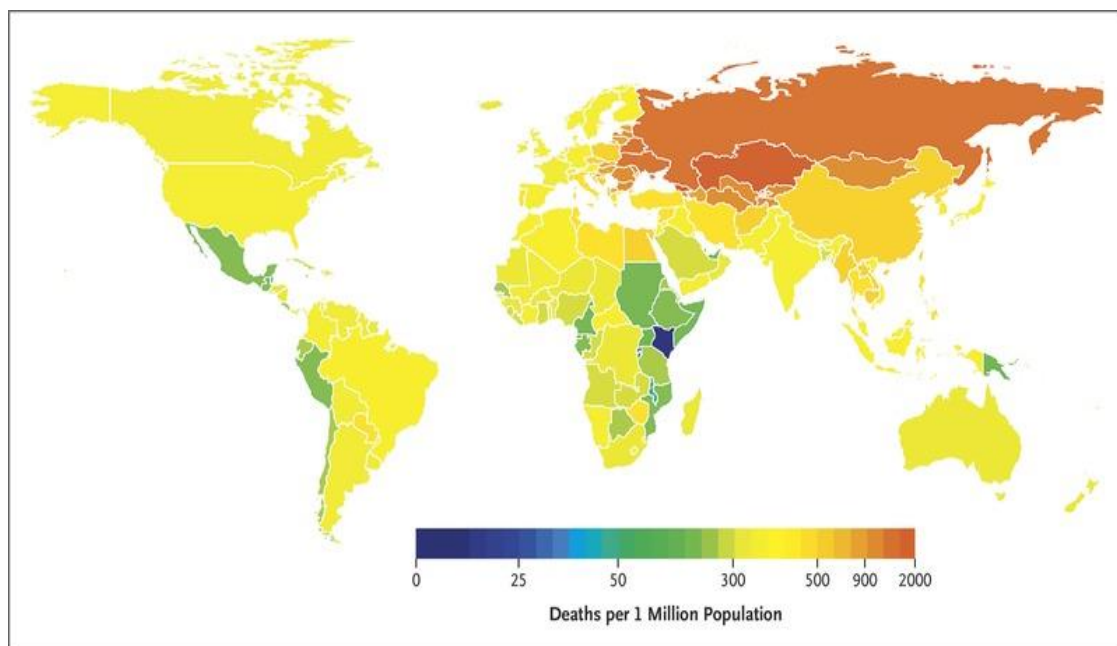


Εικόνα (13): Πιθανές φυσιολογικές επιδράσεις των trans λιπαρών οξέων. Α) Ηπατοκύτταρο, β) Ενδοθηλιακό κύτταρο, γ) Λιποκύτταρο, δ) Μονοκύτταρο ή Μακροφάγο (πηγή: Mozaffarian et al., 2006).

1.2.5.1. Νάτριο

Η υπέρταση είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως προαναφέρθηκε. Μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε νάτριο μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση υπέρτασης (Smyth et al., 2015). Έχει εκτιμηθεί ότι μια καθολική μείωση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου κατά περίπου **1 g νατρίου την ημέρα, περίπου 3 g αλατιού**, θα οδηγούσε σε μείωση κατά 50% του αριθμού των ατόμων που χρειάζονται θεραπεία για υπέρταση. Η ίδια μείωση θα οδηγήσει σε πτώση 22% στον αριθμό των θανάτων που οφείλονται σε εγκεφαλικά επεισόδια και

16% μείωση στον αριθμό των θανάτων από στεφανιαία νόσο(Smyth et al., 2015).



Εικόνα (14): Απόλυτη καρδιαγγειακή θνησιμότητα που αποδίδεται στην κατανάλωση νατρίου πάνω από 2,0 g την ημέρα το 2010 ανά έθνος. (πηγή: Mozaffarianetal., 2014).

Είναι πλέον ευρέως αναγνωρισμένο ότι μια μεταβολή στον χειρισμό νατρίου από τα νεφρά παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση όλων των μορφών υπέρτασης, αν και πρόσφατα ευρήματα δείχνουν ότι νέοι μοριακοί μηχανισμοί στο δέρμα θα μπορούσαν επίσης να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο (Stamler et al., 2018). Υπάρχει σημαντική συζήτηση σχετικά με τους ακριβείς μηχανισμούς που οδηγούν στην πρωτοπαθή υπέρταση και στην ευαισθησία της αρτηριακής πίεσης στο αλάτι.

Περιγράφοντας τη **σχέση μεταξύ της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και του ισοζυγίου νατρίου**, έχει αποδειχθεί ο βασικός ρόλος της απέκκρισης νερού και νατρίου από τα νεφρά στην μακροπρόθεσμη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης Frame, A. A., & Wainford, R. D. (2018). Επίσης έχουν διαχωριστεί οι μορφές δευτερογενούς υπέρτασης : a) σε ευαίσθητη στο νάτριο και b) ανθεκτική στο νάτριο. Αν και τα ερευνητικά αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι με την πάροδο του χρόνου, η υπέρταση μπορεί να μετατοπιστεί από έναν αρχικά ανθεκτικό σε αλάτι τύπο σε έναν επακόλουθο

τύπο ευαίσθητου στο αλάτι μετά τη συσσώρευση λεπτής νεφρικής βλάβης (Sanchez, 2015). Μια ενοποιητική οδό για την παθογένεση της υπέρτασης (και της ευαίσθητης στο αλάτι υπέρτασης) που συνδυάζει πολλές από τις προηγουμένως διαμορφωμένες υποθέσεις έχει επίσης προταθεί, σύμφωνα με την οποία η ευαισθησία στο αλάτι πιθανώς προκύπτει από μια ανισορροπία μεταξύ των αγγειοσυσταλτικών (σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και του συμπαθητικού νεύρου σύστημα) και αγγειοδιασταλτικά (νιτρικό οξείδιο και σύστημα καλλικρενίνης), παράλληλα με ουσίες και μηχανισμούς που οδηγούν σε προοδευτικούς νεφρικούς σπειραματικούς και / ή σωληναριακούς τραυματισμούς (Sanchez, 2015).

Πρόσθετες παρατηρήσεις που ενισχύουν την άποψη ότι το νάτριο παίζει βασικό ρόλο στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης είναι ότι (i) σχεδόν όλες οι σπάνιες μονογονικές μορφές υπέρτασης είναι ευαίσθητες στο αλάτι και (ii) όλα τα υποψήφια γονίδια αρτηριακής πίεσης που έχουν αναγνωρισθεί μέχρι στιγμής σχετίζονται είτε άμεσα είτε έμμεσα με χειρισμός νεφρικού νατρίου σε ανθρώπους (Bochud et al., 2011).

1.2.5.2. Φρούτα και λαχανικά

Η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε φρέσκα φρούτα και λαχανικά προστατεύει την καρδιά. Η χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών αντιπροσωπεύει περίπου το 20% των καρδιαγγειακών παθήσεων παγκοσμίως. Τα φρούτα και τα λαχανικά περιέχουν συστατικά που προστατεύουν από καρδιακές παθήσεις και εγκεφαλικά επεισόδια (Aune et al., 2017). Μια σειρά μετα-αναλύσεων μελετών παρατήρησης που πραγματοποιήθηκαν στα μέσα της δεκαετίας του 2000 έδειξαν συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης πρόσληψης φρούτων και λαχανικών και της μείωσης του ρίσκου για εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων, με κάποιες ενδείξεις επίδρασης στη δόση-απόκριση (Aune et al., 2017).

Τα συγκριτικά αποτελέσματα μελετών που εξέτασαν το ποσοστό ρίσκου καρδιαγγειακών παθήσεων ατόμων που καταναλώνουν 3-5 μερίδες φρούτων και λαχανικών ημερησίως σε σύγκριση με εκείνους που κατανάλωναν λιγότερες από τρεις μερίδες, ο συγκεντρωτικός

σχετικός κίνδυνος (RR) ήταν 0. 93 (95% CI 0 · 86, 1 · 00; P = 0 · 06) για εκείνους που κατανάλωναν τρία έως πέντε μερίδες ημερησίως και 0. 83 (0 · 77, 0 · 89, P <0 · 0001) για όσους καταναλώνουν περισσότερες από πέντε μερίδες / ημέρα. κατανάλωναν (Aune et al., 2017).

1.3. Νέοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις

Οι επιστήμονες καταλαβαίνουν τώρα ότι η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης. Σε απόκριση σε έναν τραυματισμό, το πρώτο βήμα στην **αθηροσκλήρωση είναι μια φλεγμονώδης απόκριση που συνίσταται σε αλλοιωμένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου με προσκόλληση των λευκοκυττάρων**. Αφού διασχίσουν την επιφάνεια του ενδοθηλίου, τα λευκοκύτταρα συσσωρεύονται εντός του εσωτερικού τοιχώματος της αρτηρίας (intima) (Gregersen & Halvorsen, 2017). Καθώς η διαδικασία συνεχίζεται, τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε **ενεργοποιημένα μακροφάγα** και προσλαμβάνουν οξειδωμένα σωματίδια λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας και μετατρέπονται έτσι **αφρώδη κύτταρα**. Ο σχηματισμός και η συσσώρευση αφρωδών κυττάρων εντός του εσωτερικού τοιχώματος δημιουργούν τις **λιπαρές γραμμές** των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων (Gregersen & Halvorsen, 2017). Εάν δεν απομακρυνθούν οι παράγοντες κινδύνου, αυτή η διαδικασία συνεχίζεται και οδηγεί σε **πολύπλοκες βλάβες**.

Αυτές οι σύνθετες βλάβες περιέχουν στρώματα λείου μυός, συνδετικούς ιστούς, μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα. Με την πάροδο του χρόνου, ινώδη καλύμματα, αποτελούμενα από λείους μυς, κολλαγόνο και ελαστικές ίνες, σχηματίζονται για να καλύψουν τις σύνθετες βλάβες και να εισβάλουν στο αρτηριακό τοίχωμα. Μαζί με την παρεμπόδιση της ροής του αίματος στον αυλό, αυτές οι ινώδεις πλάκες μπορεί να σπάσουν, **προκαλώντας σχηματισμό θρόμβου, εξέλιξη της πλάκας ή θάνατο** (Gregersen & Halvorsen, 2017).

Αν και είναι κατανοητή η πρόοδος των αθηροσκληρωτικών πλακών μέσω της φλεγμονής, **παραμένει ασαφές ποια συμβάντα ενεργοποιούν την δημιουργία τους**. Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου (διαβήτης,

υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κατάχρηση καπνού και οικογενειακό ιστορικό) **εξηγούν μόνο τις μισές από τις περιπτώσεις καρδιαγγειακών παθήσεων.**

Πιθανές αιτίες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που οδηγούν σε αθηροσκλήρωση σε άτομα χωρίς παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου **βρίσκονται υπό διερεύνηση.** Μεταξύ των πιθανών αιτιών που εξετάζονται εδώ είναι η ομοκυστεϊναιμία, η αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και η μόλυνση (Gregersen & Halvorsen, 2017).

3.3.1. Υπερομοκυστεϊναιμία

Η ομοκυστεΐνη έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου ήδη από τη δεκαετία του 1990, για την παρουσία αθηροσκληρωτικών αγγειακών παθήσεων και καταστάσεων υπερπηκτικότητας (Shenoy et al., 2013). Οι αναλύσεις υπο-ομάδων που διεξήχθησαν σε μια μελέτη έδειξαν επίσης ότι η αυξημένη ομοκυστεΐνη συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική δυσλειτουργία (Ganguly & Alam, 2015). Οι ερευνητές έχουν συζητήσει εδώ και πολύ καιρό το βαθμό στον οποίο η ομοκυστεΐνη πρέπει να θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, καθώς σύμφωνα με τα ερευνητικά αποτελέσματα, **μόνο το 50% των καρδιαγγειακών παθήσεων μπορεί να εξηγηθεί από «κλασικούς» παράγοντες κινδύνου, ενώ ταυτόχρονα οι «νέοι» παράγοντες κινδύνου θα μπορούσαν να ενισχύσουν σημαντικά την προγνωστική ισχύ για τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων** (Ganguly & Alam, 2015).

Η βαθμολογία κινδύνου Framingham (FRS), γνωστή ως σημαντικό μέσο για την πρόβλεψη της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης (DM) και κάπνισμα, **φαίνεται να υποτίμησε τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου άτομα με υψηλά πλασματικά επίπεδα ομοκυστεΐνης** (Ganguly & Alam, 2015). Η έρευνα έδειξε μια σχέση μεταξύ των μέτρια αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαία, καρδιακή, εγκεφαλοαγγειακή και περιφερική αρτηριακή νόσος) (Ganguly & Alam, 2015).

Η ομόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί την ομοκυστεΐνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπερομοκυστεϊναιμία όπου η συγκέντρωση

της ομοκυστεΐνης είναι έως και 40 φορές πολλαπλάσια των φυσιολογικών επιπέδων. Αυτή η ασθένεια εμφανίζεται **σε περίπου 1 από 100.000 ζωντανές** γεννήσεις. Όταν δεν θεραπεύεται, εμφανίζεται αγγειακό συμβάν (εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, άλλη θρομβοεμβολική επιπλοκή) σε περίπου τους μισούς από αυτούς τους ασθενείς πριν από την ηλικία των 30 ετών (Ganguly & Alam, 2015).

Μια άλλη αιτία σπάνιας, γενετικά μεσολαβούμενης σοβαρής υπερομοκυστεΐναιμίας οφείλεται **σε ομόζυγες μεταλλάξεις του MTHFR**. Άτομα με αυτές τις μεταλλάξεις έχουν παρατηρηθεί ότι έχουν πρόωρα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ωστόσο, μια μεγάλη μετα-ανάλυση έδειξε την έλλειψη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης μεταξύ των μεταλλάξεων MTHFR και της στεφανιαίας νόσου, εκτός από τη Μέση Ανατολή και την Ιαπωνία, όπου παρουσίαζε στατιστική σημασία (Ganguly & Alam, 2015).

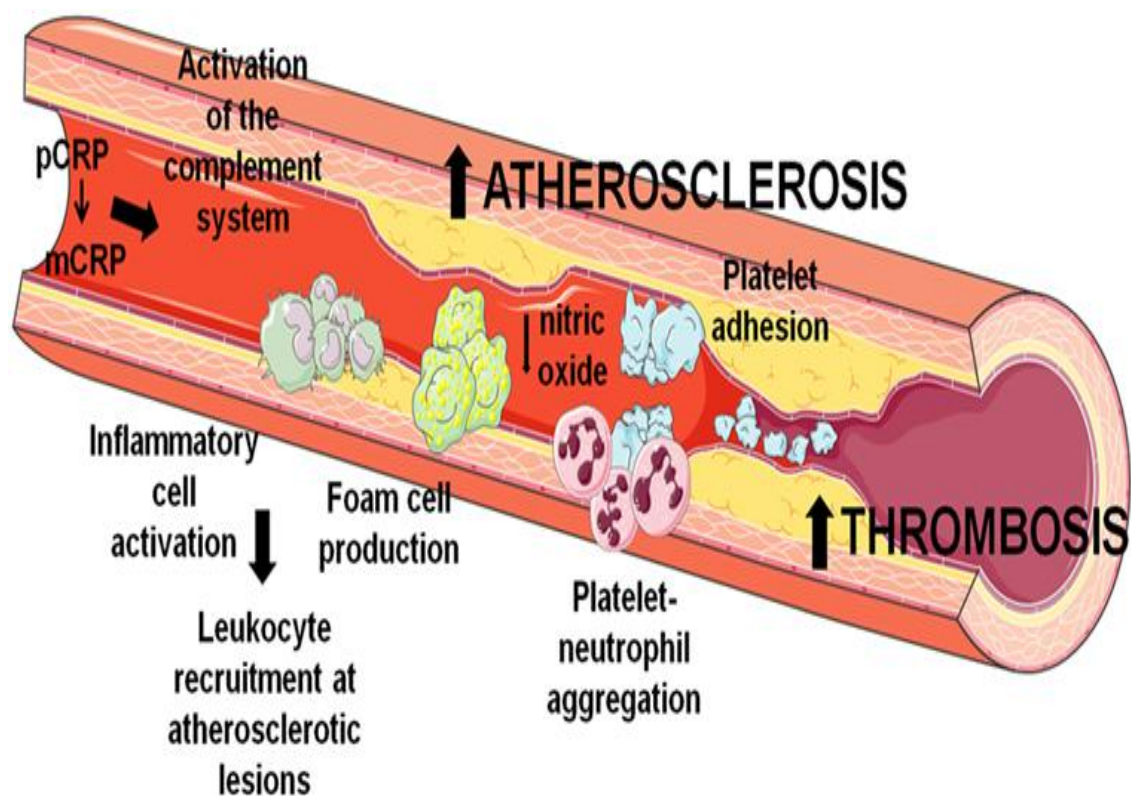
3.3.2. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Οι αποκρίσεις οξείας φάσης προκαλούνται από κυτοκίνες που απελευθερώνονται από τον επηρεαζόμενο ιστό. Αυτές οι κυτοκίνες διεγείρουν το συκώτι για να συνθέσουν πρωτεΐνες οξείας φάσης, συμπεριλαμβανομένης της C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) (Niccoli et al., 2013). Η CRP στο πλάσμα αυξάνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια των αντιδράσεων οξείας φάσης. In vitro, η CRP εμφανίζει τόσο αντιφλεγμονώδη όσο και προφλεγμονώδη αποτελέσματα. Το τελευταίο περιλαμβάνει την ικανότητα της CRP που συνδέεται με προσδέματα να ενεργοποιεί το σύστημα συμπληρώματος (Niccoli et al., 2013).

Όσον αφορά τους συσχετισμούς μεταξύ της κυκλοφορούσας CRP και των καρδιαγγειακών παθήσεων, πρέπει να διακρίνονται οι ασθένειες χωρίς (αθηροσκλήρωση με σταθερή και ασταθή στηθάγχη) ή με βλάβη του μυοκαρδίου. Στην τελευταία περίπτωση, η απόκριση οξείας φάσης προκαλείται, τουλάχιστον εν μέρει, **από νέκρωση του μυοκαρδίου**, και αναλύονται μεταβολές στην αύξηση του κυκλοφορούσας CRP μετά το έμφραγμα. Αντίθετα, στην πρώτη δεν προκαλείται η απόκριση οξείας φάσης (τουλάχιστον **όχι από νέκρωση του μυοκαρδίου**) και μελετώνται τα βασικά επίπεδα της κυκλοφορούσας CRP. Αυτό εξηγεί γιατί τα επίπεδα CRP που

σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ή χειρότερη πορεία ποικίλλουν από σημεία αποκοπής 0,3 mg / dL σε ασταθή στηθάγχη έως 20 mg / dL σε έμφραγμα του μυοκαρδίου(Lipri et al., 2010).

Τα επίπεδα CRP έχουν θεωρηθεί ότι αντικατοπτρίζουν την έκταση των φλεγμονωδών αντιδράσεων στα αθηροσκληρωτικά αγγεία. Έτσι, λόγω της συμπεριφοράς της οξείας φάσης, το CRP είναι δείκτης σοβαρότητας και εξέλιξης των αθηροσκληρωτικών διεργασιών στα αγγεία (Singh et al., 2008). Ωστόσο, πολλοί ασθενείς με σταθερή και με ασταθή στηθάγχη έχουν φυσιολογικά επίπεδα πρωτεϊνών οξείας φάσης, πράγμα που υποδηλώνει ότι η ίδια η στεφανιαία αθηροσκλήρωση δεν προκαλεί πλήρη απόκριση οξείας φάσης. Επιπλέον, τα επίπεδα άλλων αντιδρώντων οξείας φάσης δεν εμφανίζουν παρόμοιες συσχετίσεις με αυτές που αναφέρονται για CRP(Singh et al., 2008).



Εικόνα (15): Συμμετοχή της C-αντιδραστικής πρωτεΐνης (CRP) στην αθηροθρόμβωση (πηγή: Badimon et al., 2018).

Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης όπως η γλυκοπρωτεΐνη α1-οξέος ή η α1-αντιμυοτροψίνη δεν συσχετίζονται επίσης με καρδιαγγειακές παθήσεις. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι τα επίπεδα CRP συσχετίζονται με τη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίων συμβάντων μόνο όταν δεν προσαρμόζονται για το ινωδογόνο (Singh et al., 2008). Η βασική CRP αντικατοπτρίζει την έκταση των αρτηριοσκληρωτικών διεργασιών, τα επίπεδα αναμένεται να είναι υψηλότερα σε ασθενείς με στηθάγχη από ό, τι σε φαινομενικά υγιή άτομα, όπως πράγματι βρέθηκε σε μερικές μικρές μελέτες (The Emerging Risk Factors Collaboration, 2012). Τέλος, η πιθανότητα η CRP να συνδέεται με καρδιαγγειακές παθήσεις επειδή αυξάνεται σε απόκριση του σχηματισμού θρόμβων που υπερτίθεται σε αθηροσκληρωτικές βλάβες στα αγγεία είναι απίθανη (The Emerging Risk Factors Collaboration, 2012).

Η CRP μπορεί να αυξηθεί στην καρδιαγγειακή νόσο ως απόκριση σε μολυσματικούς παράγοντες (ιογενείς, βακτηριακούς) που προκαλούν φλεγμονώδεις αντιδράσεις στα (στεφανιαία) αγγεία (Shrivastava et al., 2015). Αν και αυτή η δυνατότητα δεν μπορεί να αποκλειστεί σίγουρα, οι μολυσματικοί παράγοντες στα στεφανιαία αγγεία ή στο μυοκάρδιο δεν έχουν αποδειχθεί πειστικά μέχρι τώρα (Shrivastava et al., 2015). Συγκεκριμένα, οι χρόνιες λοιμώξεις αλλού στο σώμα σχετίζονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, η χρονολογική σειρά της μόλυνσης από παθογόνα και η έναρξη και η εξέλιξη των καρδιαγγειακών παθήσεων απομένει να διευκρινιστεί. Αυτές οι λοιμώξεις πιθανώς σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα CRP. Ως εκ τούτου, οι χρόνιες λοιμώξεις μπορεί να σχετίζονται με καρδιαγγειακές παθήσεις από μια ταυτόχρονη αύξηση της CRP στο πλάσμα λόγω της πρόκλησης απόκρισης οξείας φάσης (Shrivastava et al., 2015).

Συμπεράσματα

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι η κύρια αιτία θανάτου στον κόσμο, ειδικά λόγω του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του εγκεφαλικού. Η αρχή τους, ωστόσο, ξεκινά πολλά χρόνια νωρίτερα με

την αθηροσκληρωτική διαδικασία λόγω των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, με διαφορετικά βάρη στον παγκόσμιο κίνδυνο. Οι εκτιμήσεις του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη, επιτρέποντας την ταξινόμηση των παραγόντων κινδύνου σε ευνόητες και χρήσιμες κατηγορίες προς όφελος της λήψης αποφάσεων.

Η συνέχεια της φροντίδας είναι ένα βασικό χαρακτηριστικό της ιατρικής πρακτικής στην πρωτοβάθμια υγειονομική περίθαλψη, πρώτα σε υγιή άτομα και, από ένα σημείο, επίσης και στις ασθένειες που σχεδόν αναπόφευκτα θα εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της ζωής αυτών των ατόμων.

Υπάρχουν διάφοροι αλγόριθμοι για να προσδιοριστεί ο κίνδυνος καρδιαγγειακών παθήσεων, δεδομένης της ποικιλομορφίας των παραγόντων που διακυβεύονται. Κανένα από αυτά δεν είναι αρκετά αξιόπιστο για να πάρει μια καθολική σύσταση. Η εκτίμηση επικινδυνότητας μας επιτρέπει να σταθμίσουμε τους διαφορετικούς παράγοντες, βοηθώντας στην κατηγοριοποίηση των ασθενών μας από καρδιαγγειακή προοπτική και στην αρχέγονη πρόληψη, στοχεύοντας να δώσουμε προτεραιότητα στην καλύτερη απόφαση για μείωση του φορτίου των καρδιαγγειακών παθήσεων, τόσο στο άτομο όσο και σε ολόκληρο τον πληθυσμό.

Βιβλιογραφία

Ξενόγλωση βιβλιογραφία

- [1] Abd Alamir, M., Goyfman, M., Chaus, A., Dabbous, F., Tamura, L., Sandfort, V., Brown, A., & Budoff, M. (2018). The Correlation of Dyslipidemia with the Extent of Coronary Artery Disease in the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of lipids*, 2018, 5607349. <https://doi.org/10.1155/2018/5607349>
- [2] AIM-HIGH Investigators, Boden, W. E., Probstfield, J. L., Anderson, T., Chaitman, B. R., Desvignes-Nickens, P., Koprowicz, K., McBride, R., Teo, K., & Weintraub, W. (2011). Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *The New England journal of medicine*, 365(24), 2255–2267. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107579>

- [3] Akers, E. J., Nicholls, S. J., & Bartolo, B. A. (2019). Plaque Calcification. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 39(10), 1902–1910. doi:10.1161/atvbaha.119.311574
- [4] American Heart Association. (2020). Coronary Artery Disease - Coronary Heart Disease. Ανακτήθηκε Σεπτέμβριο 2020 από τον ιστότοπο <https://www.heart.org/en/health-topics/consumer-healthcare/what-is-cardiovascular-disease/coronary-artery-disease>
- [5] Anand, S.S., Hawkes, C., de Souza, R.J., Mente, A., Dehghan, M., Nugent, R., Zulyniak, M.A., Weis, T., Bernstein, A.M., Krauss, R.M., Kromhout, D., Jenkins, D.J.A., Malik, V., Martinez-Gonzalez, M.A., Mozaffarian, D., Yusuf, S., Willett, W.C. and Popkin, B.M. (2015). Food Consumption and its Impact on Cardiovascular Disease: Importance of Solutions Focused on the Globalized Food System. *Journal of the American College of Cardiology*, [online] 66(14), pp.1590–1614. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4597475/>.
- [6] Araujo J. A. (2010). Particulate air pollution, systemic oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis. *Air quality, atmosphere, & health*, 4(1), 79–93. <https://doi.org/10.1007/s11869-010-0101-8>
- [7] Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., Himmelfarb, C. D., Khera, A., Lloyd-Jones, D., McEvoy, J. W., Michos, E. D., Miedema, M. D., Muñoz, D., Smith, S. C., Jr, Virani, S. S., Williams, K. A., Sr, Yeboah, J., & Ziaeian, B. (2019). 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*, 140(11), e596–e646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>
- [8] Aune, D., Giovannucci, E., Boffetta, P., Fadnes, L. T., Keum, N., Norat, T., Greenwood, D. C., Riboli, E., Vatten, L. J., & Tonstad, S. (2017). Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *International journal of epidemiology*, 46(3), 1029–1056. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw319>
- [9] Australian Government Department of Health. (2019, April 12). Australia’s physical activity and sedentary behaviour guidelines and the Australian 24-hour movement guidelines. Ανακτήθηκε Νοέμβριο 2020 από τον ιστότοπο <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/health-publth-strateg-phys-act-guidelines>
- [10] Bachmann, J. M., Willis, B. L., Ayers, C. R., Khera, A., & Berry, J. D. (2012). Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*, 125(25), 3092–3098. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065490>

- [11] Badimon, L., Peña, E., Arderiu, G., Padró, T., Slevin, M., Vilahur, G., & Chiva-Blanch, G. (2018). C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00430>
- [12] Baker, P. and Friel, S. (2014). Processed foods and the nutrition transition: evidence from Asia. *Obesity Reviews*, 15(7), pp.564–577.
- [13] Banks, E., Joshy, G., Korda, R. J., Stavreski, B., Soga, K., Egger, S., Day, C., Clarke, N. E., Lewington, S., & Lopez, A. D. (2019). Tobacco smoking and risk of 36 cardiovascular disease subtypes: fatal and non-fatal outcomes in a large prospective Australian study. *BMC Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1351-4>
- [14] Barnett, L. A., Prior, J. A., Kadam, U. T., & Jordan, K. P. (2017). Chest pain and shortness of breath in cardiovascular disease: a prospective cohort study in UK primary care. *BMJ open*, 7(5), e015857. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-015857>
- [15] Benjamin, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R., . . . Muntner, P. (2017). Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 135(10). doi:10.1161/cir.0000000000000485
- [16] Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
- [17] Berry, J. D., Dyer, A., Cai, X., Garside, D. B., Ning, H., Thomas, A., Greenland, P., Van Horn, L., Tracy, R. P., & Lloyd-Jones, D. M. (2012). Lifetime risks of cardiovascular disease. *The New England journal of medicine*, 366(4), 321–329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012848>
- [18] Bilano, V., Gilmour, S., Moffiet, T., d'Espaignet, E. T., Stevens, G. A., Commar, A., Tuyl, F., Hudson, I., & Shibuya, K. (2015). Global trends and projections for tobacco use, 1990-2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information Systems for Tobacco Control. *Lancet* (London, England), 385(9972), 966–976. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60264-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60264-1)
- [19] Biswas, A., Oh, P. I., Faulkner, G. E., Bajaj, R. R., Silver, M. A., Mitchell, M. S., & Alter, D. A. (2015). Sedentary Time and Its Association With Risk for Disease Incidence, Mortality, and Hospitalization in Adults. *Annals of Internal Medicine*, 162(2), 123. <https://doi.org/10.7326/m14-1651>

- [20] Bochud, M., Marques-Vidal, P., Burnier, M., & Paccaud, F. (2011). Dietary Salt Intake and Cardiovascular Disease: Summarizing the Evidence. *Public Health Reviews*, 33(2), 530–552. <https://doi.org/10.1007/bf03391649>
- [21] Breitling, L. P. (2013). Current Genetics and Epigenetics of Smoking/Tobacco-Related Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 33(7), 1468–1472. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.112.300157>
- [22] Carnethon, M. R., Pu, J., Howard, G., Albert, M. A., Anderson, C., Bertoni, A. G., Mujahid, M. S., Palaniappan, L., Taylor, H. A., Jr, Willis, M., Yancy, C. W., & American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council (2017). Cardiovascular Health in African Americans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 136(21), e393–e423. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000534>
- [23] Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., ... Tate, D. F. (2016). Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 39(11), 2065–2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>
- [24] Conklin, D. J., Schick, S., Blaha, M. J., Carll, A., DeFilippis, A., Ganz, P., Hall, M. E., Hamburg, N., O'Toole, T., Reynolds, L., Srivastava, S., & Bhatnagar, A. (2019). Cardiovascular injury induced by tobacco products: assessment of risk factors and biomarkers of harm. A Tobacco Centers of Regulatory Science compilation. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 316(4), H801–H827. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00591.2018>
- [25] Cook N. R. (2010). Assessing the Incremental Role of Novel and Emerging Risk Factors. *Current cardiovascular risk reports*, 4(2), 112–119. <https://doi.org/10.1007/s12170-010-0084-x>
- [26] Danaei, G., Ding, E. L., Mozaffarian, D., Taylor, B., Rehm, J., Murray, C. J., & Ezzati, M. (2009). The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS medicine*, 6(4), e1000058. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000058>
- [27] Dawber, T. R., Meadors, G. F., & Moore, F. E. (1951). Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study. *American Journal of Public Health and the Nations Health*, 41(3), 279–286. doi:10.2105/ajph.41.3.279
- [28] DiNicolantonio, J.J. and O'Keefe, J.H. (2018). Effects of dietary fats on blood lipids: a review of direct comparison trials. *Open Heart*, 5(2), p.e000871.

- [29] DuBroff, R. and de Lorgeril, M. (2019). Fat or fiction: the diet-heart hypothesis. *BMJ Evidence-Based Medicine*, [online] p.bmjebm-2019-111180. Available at: <https://ebm.bmj.com/content/early/2019/07/10/bmjebm-2019-111180>
- [30] Ekelund, U., Steene-Johannessen, J., Brown, W. J., Fagerland, M. W., Owen, N., Powell, K. E., Bauman, A., & Lee, I.-M. (2016). 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. *The Lancet*, *388*(10051), 1302–1310. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30370-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30370-1)
- [31] Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio, E., Gao, P., Pennells, L., Kaptoge, S., Caslake, M., Thompson, A., Butterworth, A. S., Sarwar, N., Wormser, D., Saleheen, D., Ballantyne, C. M., Psaty, B. M., Sundström, J., Ridker, P. M., Nagel, D., Gillum, R. F., Ford, I., Ducimetiere, P., Kiechl, S., ... Danesh, J. (2012). Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*, *307*(23), 2499–2506. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.6571>
- [32] European Heart Network's Physical Activity Expert Group. (2019). *Physical Activity Policies for Cardiovascular Health (Rep.)*. BELGIUM: European Heart Network AISBL.
- [33] European Society of Cardiology. (2019). *ESC Guidelines on Chronic Coronary Syndromes (Previously titled Stable Coronary Artery Disease)*. Retrieved October 12, 2020, from <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Chronic-Coronary-Syndromes>
- [34] Fischer, F., & Kraemer, A. (2015). Meta-analysis of the association between second-hand smoke exposure and ischaemic heart diseases, COPD and stroke. *BMC Public Health*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2489-4>
- [35] Fletcher, G. F., Landolfo, C., Niebauer, J., Ozemek, C., Arena, R., & Lavie, C. J. (2018). Promoting Physical Activity and Exercise. *Journal of the American College of Cardiology*, *72*(14), 1622–1639. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2141>
- [36] Foëx, P., & Sear, J. (2004). Hypertension: pathophysiology and treatment. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, *4*(3), 71–75. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkh020>
- [37] Forouhi, N.G., Krauss, R.M., Taubes, G. and Willett, W. (2018). Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ*, *361*(k2139), p.k2139.
- [38] Fox, K., (2011). *Start Active, Stay Active: A Report on Physical Activity for Health From the Four Home Countries' Chief Medical Officers*. Start Active, Stay Active: A report on physical activity for health from the four home countries' Chief Medical Officers.

- [39] Frame, A. A., & Wainford, R. D. (2018). Mechanisms of altered renal sodium handling in age-related hypertension. *American journal of physiology. Renal physiology*, 315(1), F1–F6. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00594.2017>
- [40] Framingham Heart Study. (2018). About FHS. Ανακτήθηκε Νοέμβριο του 2020 από τον ιστότοπο, from <https://framinghamheartstudy.org/fhs-about/>
- [41] Freson, K., Izzi, B., & Van Geet, C. (2012). From genetics to epigenetics in platelet research. *Thrombosis research*, 129(3), 325–329. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.11.050>
- [42] Fuchs, F. D., & Whelton, P. K. (2020). High Blood Pressure and Cardiovascular Disease. *Hypertension*, 75(2), 285–292. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.14240>
- [43] Ganguly, P., & Alam, S. F. (2015). Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-6>
- [44] Gebauer, S. K., Destailats, F., Dionisi, F., Krauss, R. M., & Baer, D. J. (2015). Vaccenic acid and trans fatty acid isomers from partially hydrogenated oil both adversely affect LDL cholesterol: a double-blind, randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(6), 1339–1346. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.116129>
- [45] Genders, T. S., Steyerberg, E. W., Alkadhi, H., Leschka, S., Desbiolles, L., Nieman, K., Galema, T. W., Meijboom, W. B., Mollet, N. R., de Feyter, P. J., Cademartiri, F., Maffei, E., Dewey, M., Zimmermann, E., Laule, M., Pugliese, F., Barbagallo, R., Sinitsyn, V., Bogaert, J., Goetschalckx, K., ... CAD Consortium (2011). A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *European heart journal*, 32(11), 1316–1330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr014>
- [46] Gregersen, I., & Halvorsen, B. (2017). Inflammatory Mechanisms in Atherosclerosis. *Atherosclerosis - Yesterday, Today and Tomorrow*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.72222>
- [47] Häggström, Mikael (2014). "Medical gallery of Mikael Häggström 2014". *WikiJournal of Medicine* 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.008. ISSN 2002-4436. Public Domain.
- [48] Hajar R. (2017). Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart views : the official journal of the Gulf Heart Association*, 18(3), 109–114. https://doi.org/10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17
- [49] Hochner-Celnikier, D., Chajek-Shaul, T., & Manor, O. (2013). Sex differences in risk factors for coronary artery disease and stroke in men and women aged 45-65 years. *Heart Asia*, 5(1), 229–232. <https://doi.org/10.1136/heartasia-2013-010258>
- [50] Hurst, J. W., Walsh, R. A., Fuster, V., & Fang, J. C. (2013). *Hurst's the heart manual of cardiology*. New York: McGraw-Hill.

- [51] Kannel W. B. (1996). Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*, 275(20), 1571–1576.
- [52] Katriitis, D., Camm, A. J., & Gersh, B. J. (2016). *Clinical cardiology: Current practice guidelines*. Oxford: Oxford University Press.
- [53] Kohli, A., Siddhu, A., Pandey, R., & Reddy, Ks. (2017). Relevance of the triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio as an important lipid fraction in apparently healthy, young, and middle-aged Indian men. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 21(1), 113. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196020>
- [54] King A. (2011). Risk factors: Cigarette smoking increases the risk of coronary heart disease in women more than in men. *Nature reviews. Cardiology*, 8(11), 612. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.134>
- [55] Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R. F., Deaton, C., Cuisset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B. J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., ... ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal*, 41(3), 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- [56] Krauss, R.M. (2014). All Low-Density Lipoprotein Particles Are Not Created Equal. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(5), pp.959–961.
- [57] Laaksonen, M. A., Knekt, P., Rissanen, H., Härkänen, T., Virtala, E., Marniemi, J., Aromaa, A., Heliövaara, M., & Reunanen, A. (2010). The relative importance of modifiable potential risk factors of type 2 diabetes: a meta-analysis of two cohorts. *European journal of epidemiology*, 25(2), 115–124. <https://doi.org/10.1007/s10654-009-9405-0>
- [58] Lavie, C. J., Arena, R., Swift, D. L., Johannsen, N. M., Sui, X., Lee, D., ... Blair, S. N. (2015). Exercise and the Cardiovascular System. *Circulation Research*, 117(2), 207–219. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.305205>
- [59] Lavie, C. J., Ozemek, C., Carbone, S., Katzmarzyk, P. T., & Blair, S. N. (2019). Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circulation Research*, 124(5), 799–815. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312669>
- [60] Lee, J.-E., & Cooke, J. P. (2011). The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 215(2), 281–283. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.003>
- [61] Lee, W., Hwang, S. H., Choi, H., & Kim, H. (2017). The association between smoking or passive smoking and cardiovascular diseases using a Bayesian hierarchical model: based on the 2008-2013 Korea Community Health Survey. *Epidemiology and health*, 39, e2017026. <https://doi.org/10.4178/epih.e2017026>

- [62] Linton MRF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL, Doran AC, Vickers KC (2019). The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. PMID: 26844337. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Διαθέσιμο στον ιστότοπο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>
- [63] Lincoff, A.M., Nicholls, S.J., Riesmeyer, J.S., Barter, P.J., Brewer, H.B., Fox, K.A.A., Gibson, C.M., Granger, C., Menon, V., Montalescot, G., Rader, D., Tall, A.R., McErean, E., Wolski, K., Ruotolo, G., Vangerow, B., Weerakkody, G., Goodman, S.G., Conde, D., McGuire, D.K., Nicolau, J.C., Leiva-Pons, J.L., Pesant, Y., Li, W., Kandath, D., Kouz, S., Tahirkheli, N., Mason, D., Nissen, S.E. and ACCELERATE Investigators (2017). Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular Disease. *The New England Journal of Medicine*, [online] 376(20), pp.1933–1942. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28514624/> [Accessed 29 Oct. 2020].
- [64] Lippi, G., Favaloro, E. J., Montagnana, M., & Franchini, M. (2010). C-reactive protein and venous thromboembolism: causal or casual association? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 48(12). <https://doi.org/10.1515/cclm.2010.335>
- [65] Mahmood, S. S., Levy, D., Vasan, R. S., & Wang, T. J. (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* (London, England), 383(9921), 999–1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3)
- [66] Malakar, A. K., Choudhury, D., Halder, B., Paul, P., Uddin, A., & Chakraborty, S. (2019). A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of cellular physiology*, 234(10), 16812–16823. <https://doi.org/10.1002/jcp.28350>
- [67] Mente, A., Dehghan, M., Rangarajan, S., McQueen, M., Dagenais, G., Wielgosz, A., Lear, S., Li, W., Chen, H., Yi, S., Wang, Y., Diaz, R., Avezum, A., Lopez-Jaramillo, P., Seron, P., Kumar, R., Gupta, R., Mohan, V., Swaminathan, S., ... Mapanga, R. (2017). Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(10), 774–787. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30283-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30283-8)
- [68] Merai, R., Siegel, C., Rakotz, M., Basch, P., Wright, J., Wong, B., DHSc, & Thorpe, P. (2016). CDC Grand Rounds: A Public Health Approach to Detect and Control Hypertension. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 65(45), 1261–1264. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6545a3>
- [69] Milanlouei, S., Menichetti, G., Li, Y., Loscalzo, J., Willett, W.C. and Barabási, A.-L. (2020). A systematic comprehensive longitudinal evaluation of dietary factors associated with acute myocardial infarction and fatal coronary heart disease. *Nature Communications*, 11(1).
- [70] Mozaffarian, D., Katan, M. B., Ascherio, A., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (2006). Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *New England*

Journal of Medicine, 354(15), 1601–1613.

<https://doi.org/10.1056/nejmra054035>

- [71] Morris, P. B., Ference, B. A., Jahangir, E., Feldman, D. N., Ryan, J. J., Bahrami, H., El-Chami, M. F., Bhakta, S., Winchester, D. E., Al-Mallah, M. H., Sanchez Shields, M., Deedwania, P., Mehta, L. S., Phan, B. A. P., & Benowitz, N. L. (2015). Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(12), 1378–1391. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.037>
- [72] Mozaffarian, D., Fahimi, S., Singh, G. M., Micha, R., Khatibzadeh, S., Engell, R. E., Lim, S., Danaei, G., Ezzati, M., & Powles, J. (2014). Global Sodium Consumption and Death from Cardiovascular Causes. *New England Journal of Medicine*, 371(7), 624–634. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1304127>
- [73] Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., de Ferranti, S., Després, J. P., Fullerton, H. J., Howard, V. J., Huffman, M. D., Judd, S. E., Kissela, B. M., Lackland, D. T., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Liu, S., Mackey, R. H., Matchar, D. B., McGuire, D. K., ... American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2015). Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 131(4), e29–e322. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000152>
- [74] Navar, A. M., Peterson, E. D., Wojdyla, D., Sanchez, R. J., Sniderman, A. D., D'Agostino, R. B., & Pencina, M. J. (2016). Temporal Changes in the Association Between Modifiable Risk Factors and Coronary Heart Disease Incidence. *Jama*, 316(19), 2041. doi:10.1001/jama.2016.13614
- [75] Nelson, J., Wani, O., May, H., & Budoff, M. (2017). Potential benefits of eicosapentaenoic acid on atherosclerotic plaques. *Vascular Pharmacology*, 91, 1-9. doi:10.1016/j.vph.2017.02.004
- [76] NHS. (2020). Coronary heart disease Symptoms. Ανακτήθηκε Σεπτέμβριο 2020 από τον ιστότοπο <https://www.nhs.uk/conditions/coronary-heart-disease/symptoms/>
- [77] Niccoli, G., Sgueglia, G. A., Latib, A., Crea, F., & Colombo, A. (2013). Association of baseline C-reactive protein levels with periprocedural myocardial injury in patients undergoing percutaneous bifurcation intervention: A CACTUS study subanalysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 83(1), E37–E44. <https://doi.org/10.1002/ccd.25102>
- [78] Oikonomou, E., Latsios, G., Vogiatzi, G., & Tousoulis, D. (2018). Atherosclerotic Plaque. *Coronary Artery Disease*, 31-41. doi:10.1016/b978-0-12-811908-2.00003-9
- [79] Pencina, M. J., Navar, A. M., Wojdyla, D., Sanchez, R. J., Khan, I., Elassal, J., D'Agostino, R. B., Sr, Peterson, E. D., & Sniderman, A. D. (2019). Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease. *Circulation*, 139(13), 1603–1611. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031855>

- [80] Popkin, B.M., Adair, L.S. and Ng, S.W. (2012). Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition Reviews*, 70(1), pp.3–21.
- [81] Raghuvver, G., White, D. A., Hayman, L. L., Woo, J. G., Villafane, J., Celermajer, D., Ward, K. D., de Ferranti, S. D., & Zachariah, J. (2016). Cardiovascular Consequences of Childhood Secondhand Tobacco Smoke Exposure: Prevailing Evidence, Burden, and Racial and Socioeconomic Disparities: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 134(16). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000443>
- [82] Rodriguez, C. J., Allison, M., Daviglius, M. L., Isasi, C. R., Keller, C., Leira, E. C., Palaniappan, L., Piña, I. L., Ramirez, S. M., Rodriguez, B., Sims, M., American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, American Heart Association Council on Clinical Cardiology, & American Heart Association Council on Cardiovascular and Stroke Nursing (2014). Status of cardiovascular disease and stroke in Hispanics/Latinos in the United States: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*, 130(7), 593–625. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000071>
- [83] Roth, G. A., Forouzanfar, M. H., Moran, A. E., Barber, R., Nguyen, G., Feigin, V. L., Naghavi, M., Mensah, G. A., & Murray, C. J. L. (2015). Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *New England Journal of Medicine*, 372(14), 1333–1341. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1406656>
- [84] Salahuddin, S., Prabhakaran, D., & Roy, A. (2012). Pathophysiological Mechanisms of Tobacco-Related CVD. *Global Heart*, 7(2), 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2012.05.003>
- [85] Sanchez R. (2015). Editorial: Salt Sensitive Hypertension: Mechanisms, Management, Prognosis and Treatment. *Current hypertension reviews*, 11(1), 7. <https://doi.org/10.2174/157340211101150617154123>
- [86] Sanchis-Gomar, F., Perez-Quilis, C., Leischik, R., & Lucia, A. (2016). Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of translational medicine*, 4(13), 256. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.06.33>
- [87] Shenoy, V., Mehendale, V., Prabhu, K., Shetty, R., & Rao, P. (2013). Correlation of Serum Homocysteine Levels with the Severity of Coronary Artery Disease. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 29(3), 339–344. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0373-5>
- [88] Shrivastava, A. K., Singh, H. V., Raizada, A., & Singh, S. K. (2015). C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *The Egyptian Heart Journal*, 67(2), 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2014.11.005>
- [89] Siri-Tarino, P.W., Sun, Q., Hu, F.B. and Krauss, R.M. (2010). Saturated Fatty Acids and Risk of Coronary Heart Disease: Modulation by Replacement Nutrients. *Current Atherosclerosis Reports*, [online] 12(6), pp.384–390. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943062/>.

- [90] Singh, S. K., Suresh, M. V., Voleti, B., & Agrawal, A. (2008). The connection between C-reactive protein and atherosclerosis. *Annals of Medicine*, 40(2), 110–120. <https://doi.org/10.1080/07853890701749225>
- [91] Siri-Tarino, P. W., Chiu, S., Bergeron, N., & Krauss, R. M. (2015). Saturated Fats Versus Polyunsaturated Fats Versus Carbohydrates for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. *Annual Review of Nutrition*, 35(1), 517–543. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034449>
- [92] Smyth, A., O'Donnell, M., Mente, A., & Yusuf, S. (2015). Dietary Sodium and Cardiovascular Disease. *Current Hypertension Reports*, 17(6). <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0559-8>
- [93] Stallones, R. A. (2015). The association between tobacco smoking and coronary heart disease. *International Journal of Epidemiology*, 44(3), 735–743. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv124>
- [94] Stamler, J., Chan, Q., Daviglius, M. L., Dyer, A. R., Van Horn, L., Garside, D. B., Miura, K., Wu, Y., Ueshima, H., Zhao, L., Elliott, P., & INTERMAP Research Group (2018). Relation of Dietary Sodium (Salt) to Blood Pressure and Its Possible Modulation by Other Dietary Factors: The INTERMAP Study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 71(4), 631–637. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09928>
- [95] Sun, Z. H., Liu, Y. P., Zhou, D. J., & Qi, Y. (2012). Use of coronary CT angiography in the diagnosis of patients with suspected coronary artery disease: findings and clinical indications. *Journal of geriatric cardiology : JGC*, 9(2), 115–122. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1263.2012.01041>
- [96] The Emerging Risk Factors Collaboration. (2012). C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction. *NewEngland Journal of Medicine*, 367(14), 1310–1320. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1107477>
- [97] Tolstrup, J. S., Hvidtfeldt, U. A., Flachs, E. M., Spiegelman, D., Heitmann, B. L., Bälter, K., Goldbourt, U., Hallmans, G., Knekt, P., Liu, S., Pereira, M., Stevens, J., Virtamo, J., & Feskanich, D. (2014). Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged, and older adults. *American journal of public health*, 104(1), 96–102. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.301091>
- [98] Tousoulis, D. (2018). *Coronary artery disease: From biology to clinical practice*. London: Elsevier/Academic Press.
- [99] Tremblay, M. S., Aubert, S., Barnes, J. D., Saunders, T. J., Carson, V., Latimer-Cheung, A. E., ... Chinapaw, M. J. M. (2017). Sedentary Behavior Research Network (SBRN) – Terminology Consensus Project process and outcome. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12966-017-0525-8>
- [100] Van Horn, L., Aragaki, A.K., Howard, B.V., Allison, M.A., Isasi, C.R., Manson, J.E., Neuhauser, M.L., Mossavar-Rahmani, Y., Thomson, C.A., Vitolin,

- M.Z., Wallace, R.B. and Prentice, R.L. (2020). Eating Pattern Response to a Low-Fat Diet Intervention and Cardiovascular Outcomes in Normotensive Women: The Women's Health Initiative. *Current Developments in Nutrition*, 4(3).
- [101] Verschuren, O., Mead, G., & Visser-Meily, J.M.A.. (2014). Sedentary Behaviour and Stroke: Foundational Knowledge is Crucial. *Translational stroke research*. 6. 10.1007/s12975-014-0370-x.
- [102] Vinci, M. C., Polvani, G., & Pesce, M. (2013). Epigenetic programming and risk: the birthplace of cardiovascular disease?. *Stem cell reviews and reports*, 9(3), 241–253. <https://doi.org/10.1007/s12015-012-9398-z>
- [103] Volgman, A. S., Palaniappan, L. S., Aggarwal, N. T., Gupta, M., Khandelwal, A., Krishnan, A. V., Lichtman, J. H., Mehta, L. S., Patel, H. N., Shah, K. S., Shah, S. H., Watson, K. E., & American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council (2018). Atherosclerotic Cardiovascular Disease in South Asians in the United States: Epidemiology, Risk Factors, and Treatments: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 138(1), e1–e34. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000580>
- [104] Vlodaver, Z., Wilson, R. F., & Garry, D. J. (2014). Coronary heart disease: Clinical, pathological, imaging, and molecular profiles. Berlin: Springer.
- [105] WHO. (2010, December 09). The Atlas of Heart Disease and Stroke. Ανακτήθηκε Σεπτέμβριο 2020 https://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/
- [106] WHO. (2012). WHO | WHO global report: mortality attributable to tobacco. WHO. Ανακτήθηκε Σεπτέμβριο 2012 από τον ιστότοπο https://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/rep_mortality_attributable/en/
- [107] WHO. (2019, June 11). Cardiovascular diseases. Who.Int; World Health Organization: WHO. Ανακτήθηκε Σεπτέμβριο 2012 από τον ιστότοπο https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1
- [108] Wisloff, U., & Lavie, C. J. (2017). Taking Physical Activity, Exercise, and Fitness to a Higher Level. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 60(1), 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.06.002>
- [109] Young, D. R., Hivert, M.-F., Alhassan, S., Camhi, S. M., Ferguson, J. F., Katzmarzyk, P. T., ... Yong, C. M. (2016). Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*, 134(13). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000440>

- [110] Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., & Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*, 364(9438), 937–952. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17018-9)
- [111] Zhu, Y., Bo, Y. and Liu, Y. (2019). Dietary total fat, fatty acids intake, and risk of cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Lipids in Health and Disease*, [online] 18(1). Available at: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-019-1035-2>.

Ελληνική βιβλιογραφία

- [1] Θεοδώρου, Σ. (2014). Τι είναι η στηθάγχη και η στεφανιαία νόσος;. Ανακτήθηκε Σεπτέμβριο 2020 <http://cardiolimassol.weebly.com/tauiota-epsilon943nualphaiota-eta-sigmatauetatheta940gammachieta-kappaalphaiota-eta-sigmatauepsilonphialphanuiotaalpha943alpha-nu972sigmaomicronsigmaf.html>
- [2] InCardiology.gr. (2020). Τα αγγεία της καρδιάς. Ανακτήθηκε Σεπτέμβριο 2020 από τον ιστότοπο <http://www.incardiology.gr/kardia/aggeiosi.html>

