

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ-ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΥ ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ: ΦΡΑΝΤΖΕΣΚΑΚΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ-
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ**

**ΑΘΗΝΑ
ΙΟΥΝΙΟΣ 2017**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Φραντζεσκάκη Αναστάσιου-Εμμανουήλ

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Κωνσταντίνος Τσιούφης....., Επιβλέπων
- Ελένη Κυρίτση.....
- Δημήτρης Τούσουλης.....

Η τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών (συνεδρίαση της) για την αξιολόγηση και εξέταση του υποψηφίου του Φραντζεσκάκη Αναστάσιου-Εμμανουήλ, συνεδρίασε σήμερα // .

Η επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του του Φραντζεσκάκη Αναστάσιου –Εμμανουήλ με τίτλο: **«Συσχέτιση καπνίσματος και καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε υπερτασικούς ασθενείς»**, είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ’ όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's). Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Κωνσταντίνος Τσιούφης, Επιβλέπων (Υπογραφή) _____
- Ελένη Κυρίτση (Υπογραφή) _____
- Δημήτρης Τούσουλης (Υπογραφή) _____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την εκπλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας, θεωρώ χρέος να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στον Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. **Κωνσταντίνο Τσιούφη** για τη δυνατότητα που μου παρείχε να εργάζομαι στη Μονάδα Υπέρτασης της Α΄Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών. Ευχαριστώ θερμά την Καθηγήτρια Νοσηλευτικής Α΄ του ΑΤΕΙ Αθηνών κ. **Ελένη Κυρίτση** για την πολύπλευρη βοήθεια της από τα πρώτα στάδια των σπουδών μου. Τέλος, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω θερμά όλους τους συνεργάτες της Μονάδας Υπέρτασης της Α΄ Καρδιολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου, και ιδιαίτερα τον κ. **Αλέξανδρο Κασιακόγια** για τις συμβουλές του, την κριτική του και για τη συνεργασία που είχαμε σε όλα τα στάδια της παρούσας μελέτης.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	4
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	6
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	7
Επιδημιολογία.....	7
Επιδημιολογία του καπνίσματος στην Ταιβάν	8
Επιδημιολογία του καπνίσματος στην Κίνα	9
Φυσικές και βιοχημικές ιδιότητες του τσιγάρου	10
Κάπνισμα και αθηροσκλήρυνση	12
Κάπνισμα και αθηροσκλήρυνση- κλινικές πειραματικές μετρήσεις	13
Αγγειοκινητικές Δυσλειτουργίες	13
Λειτουργικές και δομικές μεταβολές των μεγάλων αρτηριών	14
Η φλεγμονή.....	15
Τροποποίηση του προφίλ των λιπιδίων	16
Γενετική προδιάθεση	17
Κάπνισμα και θρόμβωση-κλινικές και πειραματικές παρατηρήσεις	18
Δυσλειτουργία αιμοπεταλίων	18
Αλλοίωση των αντιθρομβωτικών και προθρομβωτικών παραγόντων	19
Μεταβολή της ινωδολύσης	19
Παράγοντες και μηχανισμοί που ευθύνονται για αγγειακή δυσλειτουργία.....	20
Επιπτώσεις του καπνίσματος στις γυναίκες	21
Παθητικό κάπνισμα.....	22
Διαταραχή της μεταφοράς οξυγόνου	22
Πρόκληση αρρυθμιών.....	23
ΥΠΕΡΤΑΣΗ.....	24
Ορισμός.....	24
Στάδιοποίηση της υπέρτασης.....	24
Η πίεση ως βιοδείκτης για την υπέρταση	25
Στάδιο 1 υπέρτασης με πρώιμο καρδιαγγειακό κίνδυνο	27
Στάδιο 2 υπέρτασης μαζί με νόσο	28
Στάδιο 3 υπέρταση με έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο	29
ΣΥΣΧΕΤΗΣΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ: ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	30
Επίδραση του καπνίσματος στην αρτηριακή πίεση	34
Κάπνισμα και υπέρταση ως παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου	38
Πώς το κάπνισμα και η υψηλή αρτηριακή πίεση ενεργούν για καρδιαγγειακό κίνδυνο	39
ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ	42
Στρατηγικές διακοπής καπνίσματος στην Ευρώπη.....	42
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	44
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	45
Σκοπός της μελέτης.....	45
Υλικό και μέθοδος.....	45
Δείγμα της μελέτης	45
Μεθοδολογία	46
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ	49
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	50
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	51
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ, ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΑΙ ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ	53
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	57
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	60
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	65

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι βλαπτικές επιπτώσεις του καπνίσματος στον άνθρωπο είναι ήδη γνωστές από πολλές μελέτες¹. Το κάπνισμα είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειοπάθεια και ανεύρυσμα αορτής. Ακόμη, έχει ενοχοποιηθεί για την παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης. Όπως προκύπτει από τα επίσημα στοιχεία του παγκόσμιου οργανισμού υγείας το κάπνισμα προκαλεί 4.000.000 θανάτους το χρόνο και σύμφωνα με υπολογισμούς επιδημιολογικών προγραμμάτων αναμένεται ότι το 2020 ο αριθμός των θανατηφόρων συμβαμάτων εξαιτίας του καπνίσματος θα ανέλθει στα 10.000.000 ετησίως. Άλλες επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν σθεναρά τον ισχυρισμό ότι το κάπνισμα και στους άνδρες και στις γυναίκες συσχετίζεται και αυξάνει τη συχνότητα του εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) και τη θανατηφόρα στεφανιαία νόσο (CAD)².

Ακόμη και τα τσιγάρα χαμηλής περιεκτικότητας σε πίσσα και καπνού χωρίς καύση έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σε σύγκριση με τους μη καπνιστές³. Επιπλέον, το παθητικό κάπνισμα (περιβαλλοντική έκθεση στον καπνό) με μια έκθεση στον καπνό περίπου ένα εκατοστό από ότι το ενεργητικό κάπνισμα συνδέεται περίπου με αύξηση κατά 30% του κινδύνου για θανατηφόρα στεφανιαία νόσο, σε σχέση με το ενεργητικό κάπνισμα που ο αντίστοιχος κίνδυνος για θανατηφόρα στεφανιαία νόσο φτάνει 80% για τους ενεργούς καπνιστές⁴.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο της αθηροσκλήρυνσης δεν έχουν αποσαφηνιστεί, φαίνεται ότι το κάπνισμα επιταχύνει την ανάπτυξη της καθώς και την εμφάνιση θρομβοτικών φαινομένων⁵. Το κάπνισμα προάγει τη συνάθροιση και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο. Το κάπνισμα φαίνεται ότι αυξάνει τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων μέσω της αναστολής της σύνθεσης προστακυκλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και της αυξημένης σύνθεσης θρομβίνης. Το Κάπνισμα συντελεί αρνητικά στην καρδιαγγειακή λειτουργία και η σχέση μεταξύ καπνίσματος και καρδιαγγειακού κινδύνου έχει σαφώς αποδειχθεί. Ένα αναπάντητο ερώτημα είναι το αν υπάρχει ή όχι μια γραμμική επίδραση της δόσης (πόσα πακέτα ή τσιγάρα) σχετίζονται με καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αρκετές πρόσφατες μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες

δείχνουν μια τάση για περισσότερα καρδιαγγειακά συμβάματα σε βαριούς ενεργούς καπνιστές έχουν αποτύχει, όμως, να βρουν μια σημαντική δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ καρδιαγγειακών κινδύνου και του αριθμού των τσιγάρων που καπνίστηκαν ή πόσα πακέτα ανά έτος έκθεσης.⁶ Βέβαια, όπως θα δούμε παρακάτω έρχεται μια έρευνα από την Ταϊβάν να δείξει, ότι υπάρχει μια δοσοεξαρτώμενη σχέση με την κατανάλωση τσιγάρου και την καρδιακή νοσηρότητα. Όταν το υπερτασικό άτομο καπνίζει, η προστιθέμενη επικινδυνότητα ισοδυναμεί με περεταίρω αύξηση της ΣΑΠ κατά 40mm/Hg. Για παράδειγμα, ένας καπνιστής με πίεση του αίματος 145 mm/Hg θα έχει ισοδύναμο κίνδυνο θνησιμότητας (με ένα μην καπνιστή) με μια πίεση του αίματος ΣΑΠ=185 mm/Hg εξαιτίας του καπνίσματός του. Ακόμη και για ένα καπνιστή με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (π.χ. 110mm/Hg), το κάπνισμα θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο θνησιμότητας του με εκείνη ενός ατόμου με αρτηριακή πίεση 150 mm/Hg.⁷

Αφού οι βλαπτικές συνέπειες του καπνίσματος είναι ειδή γνωστές επιτάσσονται άμεσα να ξεκινήσουν στρατηγικές διακοπής του καπνίσματος για τη μείωση των συνεπειών που προέρχονται από το κάπνισμα. Τα διαθέσιμα εργαλεία για τη διακοπή του καπνίσματος είναι μη φαρμακολογικά ή φαρμακολογικά και έχουν αναλυθεί σε βάθος σε αρκετές πρόσφατες δημοσιευμένες μελέτες και περιλαμβάνουν την παροχή συμβουλών με ελάχιστη παρέμβαση, όπως τα υποκατάστατα νικοτίνης και βουπροπιόνης ως θεραπείες πρώτης γραμμής.⁸

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε υπερτασικούς ασθενείς υπό ή άνευ αγωγής, οι οποίοι είναι καπνιστές, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.

Η παρούσα εργασία αποτελείται από το γενικό και το ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος γίνεται αναφορά στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του καπνίσματος, καθώς και στη συσχέτιση του καπνίσματος με την υπέρταση και την καρδιακή νοσηρότητα τις αιτίες της καθώς και την επίπτωσή της στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα.

Στο ειδικό μέρος αναφέρονται ο σκοπός της εργασίας, ο πληθυσμός της μελέτης, η μεθοδολογία, η ανάλυση και η συζήτηση των αποτελεσμάτων και τα συμπεράσματα, καθώς επίσης παρατίθεται η περίληψη της εργασίας στην ελληνική και αγγλική γλώσσα.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΑΠΝΙΣΜΑ

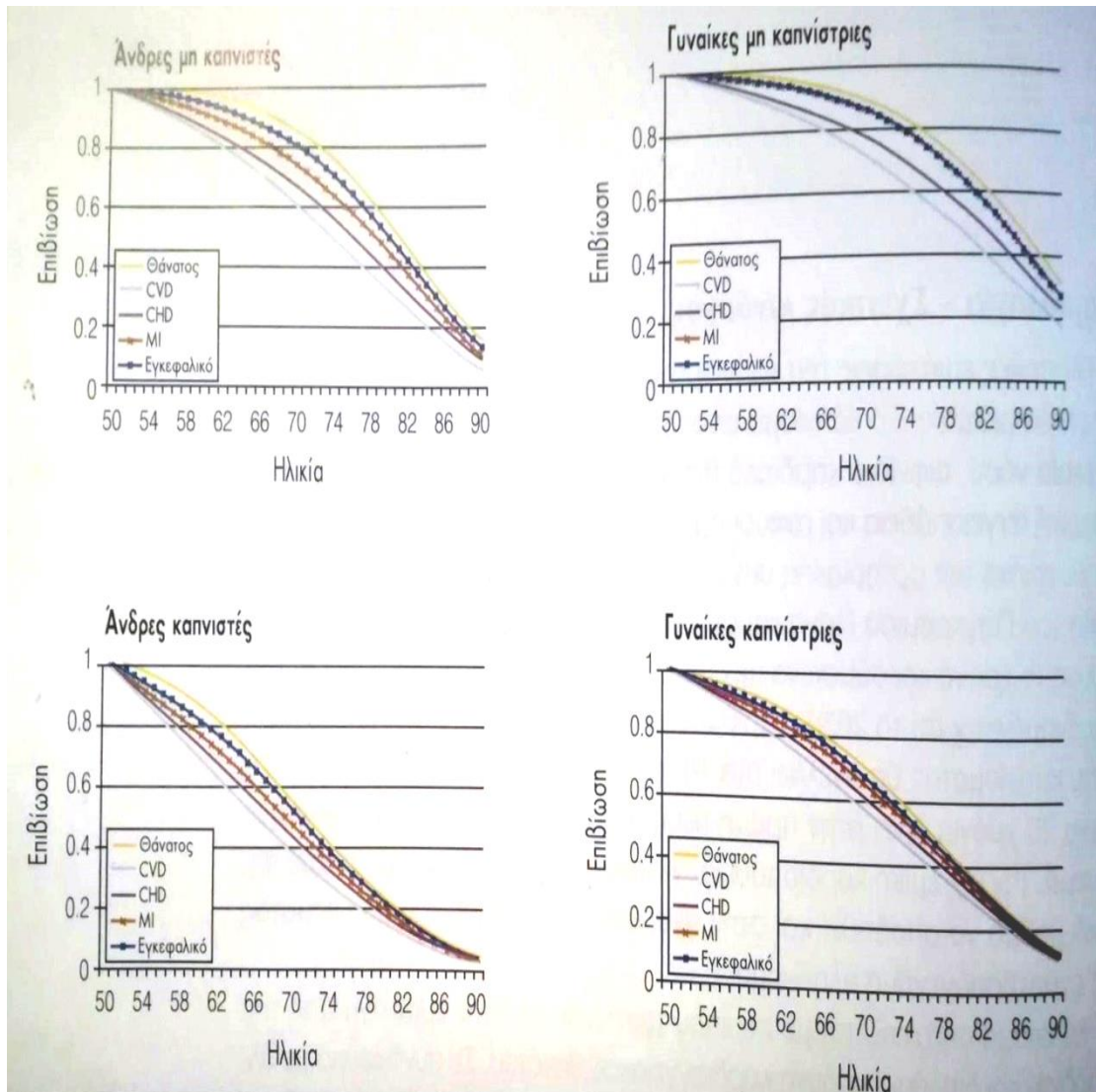
Επιδημιολογία

Οι βλαπτικές επιπτώσεις του καπνίσματος στον άνθρωπο είναι ήδη γνωστές από πολλές μελέτες⁹. Το κάπνισμα είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειοπάθεια και ανεύρυσμα αορτής. Ακόμη, έχει ενοχοποιηθεί για την παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης. Όπως προκύπτει από τα επίσημα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας το κάπνισμα προκαλεί 4.000.000 θανάτους τον χρόνο και σύμφωνα με υπολογισμούς επιδημιολογικών προγραμμάτων αναμένεται ότι το 2020 ο αριθμός των θανατηφόρων συμβαμάτων εξαιτίας του καπνίσματος θα ανέλθει στα 10.000.000 ετησίως. Μια προβολή για τα επόμενα 20 χρόνια δίνει στην πρώτη θέση αιτιών θανάτου, για τον παγκόσμιο πληθυσμό, την ισχαιμική καρδιοπάθεια, γεγονός το οποίο θα μπορούσε σε σημαντικό βαθμό να αποδοθεί και στη αναμενόμενη αύξηση του καπνίσματος στους αναπτυσσόμενους πληθυσμούς¹⁰. Το κάπνισμα συσχετίζεται με περίπου τριπλάσιο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και διπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου. Σε συνδυασμό με άλλο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (π.χ δυσλιπιδαιμία), το κάπνισμα οδηγεί σε 20πλάσιο κίνδυνο θανάτου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ακόμη, ο κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος αυξάνει 5,5 φορές στους βαρείς καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές Εικόνα 1. Δεν έχει μέχρι τώρα βρεθεί ωστόσο, ουδός βλαπτικού καπνίσματος, ενώ ο σχετικός κίνδυνος είναι ανάλογος τόσο του αριθμού των τσιγάρων που καταναλίσκονται όσο και της διάρκειας του καπνίσματος.

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου είναι ιδιαίτερα αυξημένος σε άτομα που ξεκίνησαν σε ηλικία μικρότερη των 15 ετών¹¹. Οι κίνδυνοι από το κάπνισμα επεκτείνονται και στις μεγάλες ηλικίες και η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να βελτιώσει το προσδόκιμο επιβίωσης και στους ηλικιωμένους.

Είναι βέβαιο ότι από τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο που έχει τεκμηριωθεί με στεφανιογραφικό έλεγχο, οι καπνιστές διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αιφνίδιου θανάτου σε σχέση με εκείνους που διέκοψαν το κάπνισμα. Αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ο κίνδυνος επαναφράγματος ή θανάτου, είναι αυξημένος κατά 22-

47 % στους καπνιστές, συγκριτικά με τους μη καπνιστές, ενώ μετά από εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ο κίνδυνος διπλασιάζεται.



(Εικόνα 1). Καμπύλες επιβίωσης από τη μελέτη Framingham οι οποίες δείχνουν στο σύνολο ότι οι μη καπνιστές (άνδρες και γυναίκες) ζουν κατά μέσο όρο 8 χρόνια περισσότερο από τους καπνιστές. CVD=καρδιαγγειακή νόσος, MI=οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Από AL Mamun A, et al. EurHeart J2004;25:409-415 κατόπιν άδειας.

Επιδημιολογία του καπνίσματος στην Ταϊβάν

Το κάπνισμα και η υπέρταση έχουν δύο κοινά χαρακτηριστικά. Και οι δύο αυτοί παράγοντες έχουν υψηλή επικράτηση στην Ταϊβάν. Σχεδόν ένα στους δύο ενήλικες άνδρες καπνίζουν¹² και δύο από τους πέντε έχουν υπέρταση¹³. Και οι δύο είναι γνωστό ότι είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για κάθε αιτία θνησιμότητας¹⁴ και για καρδιαγγειακή θνησιμότητα (CVD)¹⁵ και όμως το κάπνισμα και η υπέρταση έχουν χωριστά κλινικά χαρακτηριστικά.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το κάπνισμα να περνά περισσότερο σαν δεύτερη σκέψη κατά τη διάρκεια των κλινικών συναντήσεων και να μην λαμβάνει τη δέουσα έμφαση¹⁶. Κάτι ανάλογο ισχύει με τη σχέση ανάμεσα στο κάπνισμα και τον διαβήτη¹⁷. Οι κλινικοί γιατροί θα έπρεπε κανονικά να επικεντρωθούν στη σημασία του καπνίσματος για την αντιμετώπιση της υπέρτασης ή του διαβήτη επειδή οι ασθενείς δεν εκτιμούν τη σημασία του καπνίσματος. Έτσι, η κλινική σύνδεση μεταξύ το καπνίσματος και της αρτηριακής πίεσης συσχετίζεται. Η παρούσα μελέτη είχε ως στόχο να αξιολογεί τους κινδύνους θνησιμότητας για τους καπνιστές, για ασθενείς με υπέρταση, αλλά και τα δύο κάπνισμα και υπέρταση συνυπάρχουν, σε μια μεγάλη ομάδα των εργαζομένων στην Ταϊβάν.

Με βάση τη σχέση αυτή προσδιορίζονται οι κίνδυνοι της θνησιμότητας από το κάπνισμα που μετατρέπεται σε ισοδύναμο κίνδυνο με την υπέρταση μεταξύ των μη καπνιστών, έτσι ώστε ο κίνδυνος του καπνίσματος θα μπορούσε να εκφράζεται με την υπέρταση που προκαλεί στους καπνιστές.

Επιδημιολογία του καπνίσματος στην Κίνα

Το κάπνισμα είναι ένα σοβαρό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία σε όλο τον κόσμο, λόγω της υψηλής επικράτησής του και των ταυτόχρονων κινδύνων αφού αποτελεί τη μεγαλύτερη αιτία σε καρδιοαγγειακά νοσήματα και θνησιμότητα¹⁸. Σύμφωνα με την Παγκόσμια Έρευνα καπνού που διεξήχθη κατά την τριετία 2008-2010 σε 13 χαμηλές και μεσαίου εισοδήματος πόλεις στην Κίνα, ο επιπολασμός του καπνίσματος εκτιμάται σε περίπου στο 30%.¹⁹

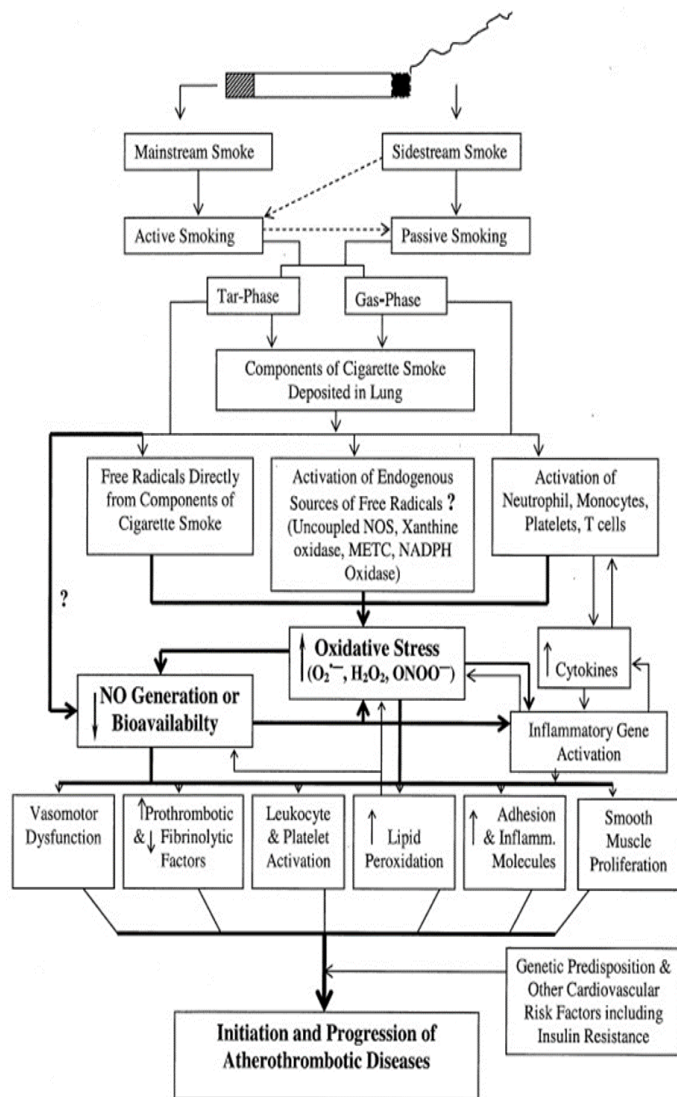
Συνολικά 5,4 εκατομμύρια θάνατοι κάθε χρόνο σε όλο τον κόσμο οφείλονται στο κάπνισμα και ο αριθμός αυτός αναμένεται εντυπωσιακά να αυξηθεί σε περισσότερα από 8 εκατομμύρια μέχρι το 2030 με πάνω από το 80% των θανάτων αυτών είναι στις αναπτυσσόμενες χώρες.²⁰

Η Κίνα, ως η μεγαλύτερη αναπτυσσόμενη χώρα στον κόσμο και η μεγαλύτερος καταναλωτής σε τσιγάρα, φέρει ένα σημαντικό ποσοστό της παγκόσμιας επιβάρυνσης σε θανάτους που σχετίζονται με το κάπνισμα²¹. Πιο ανησυχητικό είναι το γεγονός, που αποκάλυψαν πολλές εθνικές έρευνες ότι οι καπνιστές που κάπνιζαν τουλάχιστον 20 τσιγάρα την ημέρα και νεαρές γυναίκες καπνίστριες ηλικίας 15-24 χρονών μεταξύ και των νυν καπνιστών δεν επιθυμούν να διακόψουν το κάπνισμα ²².

Τέλος αρκετές μελέτες που έχουν διεξαχθεί στην Κίνα μεταξύ καπνιστών και υπερτασικών έδειξαν συσχέτιση του καπνίσματος με θνησιμότητα και καρδιαγγειακό κίνδυνο^{23,24}.

Φυσικές και βιοχημικές ιδιότητες του τσιγάρου

Συμβατικά, ο καπνός του τσιγάρου χωρίζεται σε δύο φάσεις, τη φάση της πίσσας και την αέρια φάση όπως φαίνεται και στην (Εικόνα 2). Η φάση της πίσσας ή των σωματιδίων ορίζεται ως το υλικό που παγιδεύεται όταν ο καπνός διέρχεται μέσω του φίλτρου του τσιγάρου και διατηρεί το 99,9% του συνόλου του σωματιδιακού υλικού με μέγεθος $>0,1 \mu\text{m}^{25}$. Η αέρια φάση είναι το υλικό που περνάει μέσω του φίλτρου. Η φάση της πίσσας του τσιγάρου περιέχει 10^{17} ελεύθερες ρίζες / g, και η αέρια φάση περιέχει 10^{15} ελεύθερες ρίζες / φύσημα²⁶. Οι ρίζες που συνδέονται με τη φάση της πίσσας είναι μακράς διάρκειας ζωής (ώρες έως μήνες), ενώ οι ρίζες που συνδέονται με την αέρια φάση έχουν μικρότερη διάρκεια ζωής (δευτερόλεπτα)²⁷. Ο καπνός του τσιγάρου που εισπνέεται από έναν ενεργό καπνιστή είναι γνωστό ως το κύριο ρεύμα καπνού. Παράπλευρα του καπνού του τσιγάρου είναι ο καπνός που εκπέμπεται από το κάψιμο του άκρου του τσιγάρου. Ο κύριος καπνός του τσιγάρου αποτελείται από 8% πίσσα και 92% από αέρια συστατικά²⁸. Περιβαλλοντικά αποτελέσματα του καπνού από τον συνδυασμό του παράπλευρου καπνού (85%) και ένα μικρό κλάσμα του εκπνεόμενου το κύριο ρεύμα καπνού (15%) εισπνέεται από τους καπνιστές.²⁹ Το παράπλευρο ρεύμα του καπνού του τσιγάρου περιέχει μία σχετικά υψηλότερη συγκέντρωση του τοξικού αερίου, συστατικό από τον καπνό που διέρχεται μέσα από το φίλτρο του τσιγάρου ³⁰. Από όλες τα γνωστά συστατικά, η νικοτίνη, ένα συστατικό της φάσης πίσσας, είναι η εθιστική ουσία που περιέχεται στον καπνού του τσιγάρου³¹.



(Εικόνα 2). Σχηματική απεικόνιση της παθοφυσιολογίας του καπνίσματος.

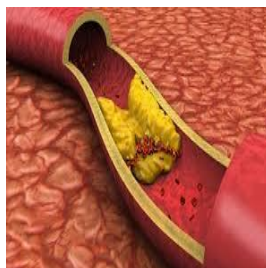
Κάπνισμα και αθηροσκλήρυνση

Παρόλο που οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο της αθηροσκλήρυνσης δεν έχουν αποσαφηνιστεί, φαίνεται ότι το κάπνισμα επιταχύνει την ανάπτυξή της καθώς και την εμφάνιση θρομβοτικών φαινομένων³².

Το κάπνισμα προάγει την συνάθροιση και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στον ενδοθήλιο και φαίνεται ότι αυξάνει τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων μέσω της αναστολής της σύνθεσης προστακυκλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και της αυξημένης σύνθεσης θρομβίνης.

Σε χρόνιους καπνιστές παρατηρείται μείωση του προερχόμενου από τα αιμοπετάλια μονοξειδίου του αζώτου που εμποδίζει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Ακόμη, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το κάπνισμα επηρεάζει αρνητικά με πολλαπλούς μηχανισμούς την αιμάτωση και την ενδογενή ινωδολυτική ικανότητα, αυξάνει φλεγμονώδεις παράγοντες όπως η CRP (C-Reactive Protein), το ινωδογόνο και το ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης ICAM-1, ενεργοποιεί την προσκόλληση μονοκύτταρων στο ενδοθήλιο και μειώνει την από το ενδοθήλιο εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή λόγω ελαττωμένης παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου από το ενδοθήλιο. Επίσης, αυξάνεται η οξειδωση της LDL-C και μειώνονται τα επίπεδα της HDL-C. Παρακάτω φαίνεται αγγείο με εικόνα αθηροσκλήρυνσης, Εικόνα.3.

Οι παραπάνω μηχανισμοί δικαιολογούν τα ευρήματα επιδημιολογικών μελετών σύμφωνα με τα οποία το κάπνισμα αυξάνει μεν την επίπτωση της σταθερής στηθάγχης, αυξάνει όμως πολύ περισσότερο τον κίνδυνο εμφάνισης οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου και αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Φαίνεται δηλαδή ότι τα χαρακτηριστικά των καπνιστών αποτελούν κυρίως η παρουσία μεγαλύτερου θαμβωτικού φορτίου και λιγότερο η εκδήλωση σημαντικής αθηρωμάτωσης.



(Εικόνα 3). (Αγγείο με αθηροσκλήρυνση)

Κάπνισμα και αθηροσκλήρυνση- κλινικές πειραματικές μετρήσεις

Το κάπνισμα προδιαθέτει τον καπνιστή σε πολλά διαφορετικά κλινικά σύνδρομα συμπεριλαμβανομένων της σταθερής στηθάγχης, του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, του αιφνίδιου θανάτου και του εμφράγματος.

Η αορτική και περιφερική αθηροσκλήρυνση είναι επίσης αυξημένη, οδηγώντας σε διαλείπουσα χωλότητα λόγω αθηροσκλήρυνσης της κοιλιακής αορτής³³. Διάφορες τεχνικές με κλινική απεικόνιση έχουν χρησιμοποιηθεί για να εξακριβωθεί άμεσα η σχέση μεταξύ του καπνίσματος και της αθηροσκλήρυνσης. Οι πρώτες μελέτες που σχετίζονται είναι με βάση τον αριθμό των πακέτων σε τσιγάρα σε μια χρονιά ενός καπνιστή και αγγειογραφικά προσδιορίζουν την αθηροσκλήρυνση³⁴.

Το κάπνισμα βρέθηκε επίσης να είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης στον σχηματισμό αλλοιώσεων των στεφανιαίων σε μια Καναδική μελέτη που αφορούσε άτομα με αθηροσκλήρυνση³⁵. Όμως η αγγειογραφία είναι ένας ευαίσθητος δείκτης του ποσοστού της αθηροσκλήρυνσης, γι' αυτό άλλες τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί για να εκτιμηθεί ο βαθμός της αθηροσκλήρυνσης που συνδέεται με την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου.

Η αθηροσκλήρυνση της θωρακικής αορτής αξιολογήθηκε με διοισοφάγιο ηχοκαρδιογράφημα και βρέθηκε αυξημένη σε καπνιστές³⁶. Έχει επίσης αναφερθεί ότι τόσο το ενεργητικό όσο και το παθητικό κάπνισμα συνδέονται με μια συνεχή αύξηση του πάχους του έσω και μέσου χιτώνα της καρωτιδικής αρτηρίας όπως αξιολογήθηκε με καρωτιδικό υπερηχογράφημα³⁷.

Δυσλειτουργία αγγειοκινητική, φλεγμονή, και τροποποιημένα λιπίδια αποτελούν αναπόσπαστα συστατικά για την έναρξη και πρόοδο της αθηροσκλήρυνσης. Αυτά τα στοιχεία προηγούνται από τις εμφανείς διαρθρωτικές και κλινικές παθολογικές εκδηλώσεις της αθηροσκλήρυνσης³⁸.

Αγγειοκινητικές Δυσλειτουργίες

Μείωση της λειτουργίας των αγγειοδιασταλτικών ιδιοτήτων των αγγείων είναι μία από τις πρώτες εκδηλώσεις της αθηροσκλήρυνσης. Στα ανθρώπινα και ζωικά μοντέλα, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο η ενεργητική όσο και η παθητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου συνδέθηκαν με μείωση της αγγειοδιαστολής.³⁹ Στους ανθρώπους η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου μειώνει

την αγγειοδιαστολή του ενδοθηλίου (EDV) στα στεφανιαία αγγεία και την βραχιόνιο αρτηρία⁴⁰. Το νιτρικό οξύ (NO), μια ελεύθερη ρίζα, είναι κυρίως υπεύθυνη για τη μείωση της λειτουργίας των αγγειοδιασταλτικών ιδιοτήτων του ενδοθηλίου⁴¹. Χρησιμοποιώντας εκχύλισμα από τον καπνό του τσιγάρου ή απομονώνοντας συστατικά όπως η νικοτίνη, πολλαπλές in vitro μελέτες έχουν δείξει ότι κάπνισμα σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα νιτρικού οξέος ⁴². Επειδή υπάρχουν πολλές γνωστές και άγνωστες συνιστώσες του καπνού του τσιγάρου του οποίου η μεταβολική τύχη στο ανθρώπινο σώμα είναι άγνωστη, ένα κατάλληλο in vitro μοντέλο μπορεί να δώσει απαντήσεις. Σε μια προσπάθεια να παραχθεί ένα παθοφυσιολογικό in vitro μοντέλο, επώαστηκαν ενδοθηλιακά κύτταρα με ορό από καπνιστές. Ο Barga et al, ⁴³ αναμιγνύοντας τον ορό των καπνιστών, στα φλεβικά ενδοθηλιακά κύτταρα (HUVECs)= ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα ομφάλιας φλέβας παρατήρησε μειωμένα επίπεδα ενδοθηλιακού νιτρικού οξέος⁴⁴.

Παρομοίως, άλλα μελέτες που χρησιμοποίησαν in vivo έγχυση της (L-NMMA) έμμεσα έδειξαν, ότι η μειωμένη ενδοθηλιακή αγγειοδιαστολή (EDV) σχετίζεται με το κάπνισμα και μάλιστα σε μειωμένη διαθεσιμότητα του νιτρικού οξέος⁴⁵. Δεν είναι μόνο το νιτρικό οξύ το αγγεικανονιστικό μόριο, που βοηθά στη ρύθμιση της φλεγμονής, στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων, στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τη θρόμβωση⁴⁶.

Ως εκ τούτου, μια μεταβολή στη βιοσύνθεση του νιτρικού οξέος θα μπορούσε να έχει και πρωτογενείς και δευτερογενείς επιπτώσεις στην έναρξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης και των θρομβωτικών επεισοδίων.

Λειτουργικές και δομικές μεταβολές των μεγάλων αρτηριών

Το κάπνισμα συνοδεύεται με επιδείνωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής και των μεγάλων αρτηριών.⁴⁷ Από μελέτη που έγινε στην Καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών διαπιστώθηκε ότι το κάπνισμα προκαλεί μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής ως συνέπεια του συμψηφισμού της ενεργητικής σκλήρυνσης του αγγείου λόγω αύξησης του αγγειακού τόνου και της παθητικής διάτασης του αγγείου λόγω ανόδου της πίεσης. Η αύξηση της σκληρότητας της αορτής έχει ως συνέπεια την καταπόνηση της αριστερής κοιλίας (αυξημένο μεταφορτίο) και τη μείωση της ροής του αίματος στα στεφανιαία αγγεία. Μελέτες σαφώς έχουν καταδείξει ότι και το ενεργητικό και το παθητικό κάπνισμα

μειώνουν, τόσο οξέως όσο και μακροχρόνια, την ενδοθηλοεξαρθώμενη αγγειοδιαστολή των αρτηριών λόγω ελαττωμένης παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου από το ενδοθήλιο. Μέσα από αρκετές μελέτες εξάλλου αναδεικνύεται η δοδοεξαρθώμενη συσχέτιση του καπνίσματος και το πάχος του συμπλέγματος έσω και μέσου χιτώνα (IMT) των καρωτίδων, μια παράμετρο η οποία αποτελεί προγνωστικό δείκτη υποκλινικής αθηρωματικής νόσου και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

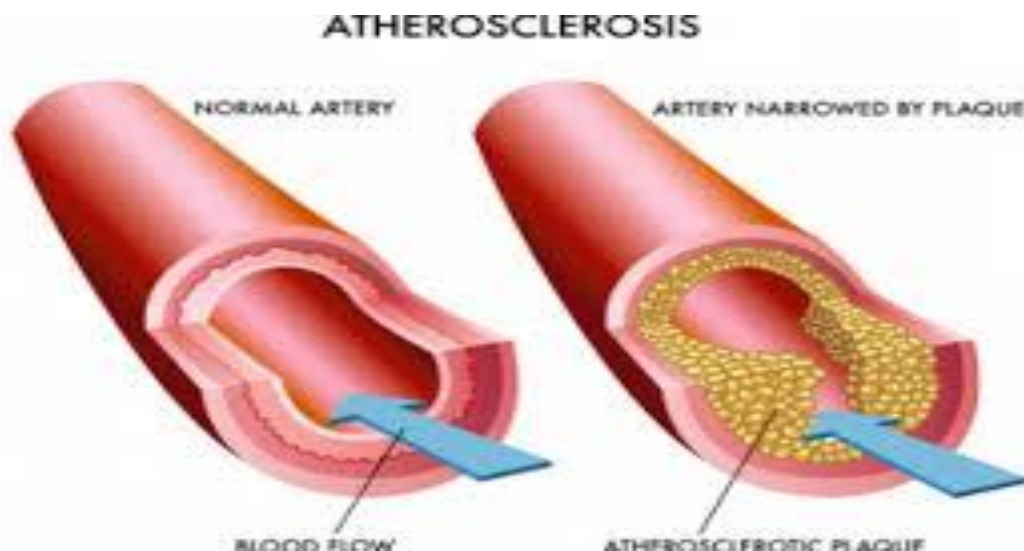
Η φλεγμονή

Η φλεγμονώδης απόκριση είναι μια βασική διαδικασία στην έναρξη και την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το κάπνισμα προκαλεί περίπου 20% έως 25% αύξηση στον αριθμό των λευκοκυττάρων περιφερικού αίματος⁴⁸. In vivo, το κάπνισμα συσχετίζεται με αυξημένο επίπεδο πολλαπλών δεικτών φλεγμονής συμπεριλαμβανομένης της C-αντιδρώσα πρωτεΐνης ,παράγοντας της ιντερλευκίνης-6, και νέκρωσης του όγκου άλφα τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες καπνιστές ⁴⁹.

Τοπική στρατολόγηση των λευκοκυττάρων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι ένα πρώιμο συμβάν της αθηροσκλήρυνσης. Οι αυξήσεις των προφλεγμονωδών κυτταροκινών αυξάνουν τα λευκοκύτταρα στο ενδοθήλιο και η αλληλεπίδραση των κυττάρων οδηγεί σε λευκοκυττάρωση. Πράγματι, η VCAM-1(πρωτεΐνη προσκόλλησης αγγειακού κυττάρου), ICAM-1(μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης), τα επίπεδα E-σελεκτίνης είναι υψηλότερα στους καπνιστές ⁵⁰. Όλα τα προηγούμενα μόρια συντελούν θετικά στην δημιουργία της φλεγμονής στο ενδοθήλιο .

Το κάπνισμα προκαλεί επίσης ενεργοποίηση του προαθηρογονικού μορίου που οδηγεί σε αλλοίωση και σε αλληλεπιδράσεις κυττάρου-κυττάρου. Έκθεση από εκχύλισμα του καπνίσματος συνδέθηκε με μια αύξηση 70% έως 90% σε προσκόλληση μεταξύ ανθρώπινων μονοκυττάρων και με κύτταρα (HUVEC) (ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα ομφάλιας φλέβας) σε καλλιέργεια που αναλογεί με την αυξημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια των δύο μονοκυττάρων και (HUVECs) (ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα ομφάλιας φλέβας) ⁵¹.

Έκθεση στο κάπνισμα αυξήσε κατά 200% το ποσοστό της διαενδοθηλιακής μετανάστευσης των μονοκυττάρων, σε άλλη μονοστοιβάδα των κυττάρων (HUVEC) (ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα ομφάλιας φλέβας) ⁵². Τα μονοκύτταρα που απομονώθηκαν από τα κύτταρα (HUVEC) έδειξαν αυξημένη έκφραση της ιντεγκρίνης CD 11b / CD 18, στο οποίο οφείλεται η συγκολλητικότητα των μονοκυττάρων (HUVECs) (ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα ομφάλιας φλέβας) ⁵³. Παρομοίως, ο Adams.⁵⁴, εκθέτοντας τον ορό των καπνιστών σε κύτταρα HUVECs(ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα ομφάλιας φλέβας), βρέθηκε μια σημαντική αύξηση της πρόσφυσης μεταξύ των κυττάρων που προέρχονταν από τον ορό των καπνιστών και των κυττάρων HUVECs . Το οποίο συσχετίστηκε με αυξημένη έκφραση του μορίου (ICAM-1) (μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης) στα κύτταρα (HUVECs) (ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα ομφάλιας φλέβας). Αρα το κάπνισμα είναι καύσιμο η πυρκαγιά φλεγμονής στο αίμα και στο τοίχωμα του αγγείου.



Τροποποίηση του προφίλ των λιπιδίων

Οι καπνιστές έχουν σημαντικά υψηλότερη χοληστερόλη ορού, τριγλυκεριδίων, και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) στο αίμα, αλλά η λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας είναι μικρότερη σε καπνιστές από ότι σε μη καπνιστές⁵⁵.

Οι μηχανισμοί που ευθύνονται δεν είναι ευδιάκριτοι, και ο ρόλος των διατροφικών διαφορών μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών είναι άγνωστη. Τα τριγλυκερίδια / υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης έχουν πρόσφατα δειχθεί να σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Στην πραγματικότητα, έχει προταθεί ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μια πιθανή λύση και σύνδεση μεταξύ καπνίσματος και καρδιαγγειακής νόσου⁵⁶.

Το κάπνισμα τσιγάρων αυξάνει επίσης την οξειδωτική τροποποίηση της LDL. Τα κυκλοφορούντα προϊόντα της υπεροξειδωσης των λιπιδίων και οι τίτλοι αυτών των αντισωμάτων σε οξειδωμένη LDL αυξήθηκε σημαντικά σε καπνιστές⁵⁷. Το 1988, οι Yakode et al.⁵⁸ ανέφεραν ότι η έκθεση στο κάπνισμα προκάλεσε τροποποίηση της LDL, η οποία παριλαμβάνεται από τα μακροφάγα με μορφή αφρό-κυττάρων σε καλλιέργεια. Ο Frei et al⁵⁹ επίσης παρατήρησε ότι έκθεση του ανθρωπίνου πλάσματος στην αέρια φάση του τσιγάρου προκάλεσε οξειδωτική τροποποίηση της LDL στο πλάσμα. Επί πλέον, από τα κύτταρα (HUVECs) απομονώθηκαν από τους καπνιστές σημαντικά αυξημένα επίπεδα οξειδωμένης και τροποποιημένης LDL σε σύγκριση από τα κύτταρα HUVECs που απομονώθηκαν από τους μη καπνιστές⁶⁰. Η έκθεση στο κάπνισμα μπορεί επίσης να μειώσει τη δραστηριότητα της παραοξονάση, ένα ένζυμο που προστατεύει από την οξείδωση της LDL. Πιο πρόσφατα, σε ένα μοντέλο κουνελιού μέσω υπερλιπιδαιμικής έγχυσης σε καπνό από τσιγάρο βρέθηκε επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση μέσω της οξειδωτικής τροποποίησης της LDL.⁶¹

Γενετική προδιάθεση

Πρόσφατα, η γενετική προδιάθεση βρέθηκε να επηρεάζει την ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης σε άτομα που εκτίθενται στον καπνό του τσιγάρου. Η διατομική μεταβλητότητα στην αθηροσκληρωτική διαδικασία σε καπνιστές μπορεί να μεσολαβεί από γενετικές παραλλαγές είτε CYP1A1 MSP (κυτοχρώματος P450 οικογένεια 1 υποοικογένεια) από πολυμορφισμός ή ορισμένες ενδοθηλιακές συνθάσες νιτρικού οξέος και ιντρονίου 4. Οι πολυμορφισμοί αυτοί αύξησαν την ευαισθησία σε έκθεση που σχετίζονται με τον καπνό του τσιγάρου των ασθενειών αρτηριοσκλήρυνσης συμπεριλαμβανομένων των πολυαγγειακών, καρδιαγγειακών νόσων (CAD) και οξέος εμφράγματος MI⁶².

Ωστόσο, σήμερα, η σημασία αυτών των γενετικών παραλλαγών είναι άγνωστη, όπως η εξάπλωσή τους σε ολόκληρο τον πληθυσμό σε καπνιστές τσιγάρων δεν έχει προσδιοριστεί.

Κάπνισμα και θρόμβωση-κλινικές και πειραματικές παρατηρήσεις

Το κάπνισμα τσιγάρων σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση του οξέος εμφράγματος. Διακοπή του καπνίσματος μειώνει σημαντικά αυτόν τον κίνδυνο από ένα έως τρία έτη με μια εκθετική μείωση που πλησιάζει τον κίνδυνο σε πρώην καπνιστές μέσα σε πέντε χρόνια από την παύση του καπνίσματος⁶³.

Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν μια άμεση μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων με τη διακοπή του καπνίσματος. Μια μελέτη υποβληθείσα από τους Sargent, Shepard, και Glantz στο 52ο Ετήσιο Αμερικανικό Καρδιολογικό Συνέδριο τον Μάρτιο του 2003 ανέφερε, ότι σε όλη την πόλη η απαγόρευση του καπνίσματος σε δημόσιους χώρους άνω των έξι μηνών στην περιοχή της Μοντάνα μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης οξέος εμφράγματος κατά 60% κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου.

Επιπλέον παθολογοανατομικές μελέτες του αιφνιδίου θανάτου από στεφανιαίο επεισόδιο δείχνουν ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο ρήξης της αθηρωματικής πλάκας και την εμφάνιση οξείας θρόμβωσης μέσω ενός λεπτού αθηρώματος σε άνδρες και γυναίκες καπνιστές. Ο επικρατών μηχανισμός ήταν η διάβρωση της θρομβούμενης πλάκας⁶⁴.

Ακόμα η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου μπορεί να αυξήσει την αγγειακή αντίσταση στην στεφανιαία αρτηρία, μειώνοντας την στεφανιαία ροή⁶⁵. Το κάπνισμα μπορεί επίσης να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για αγγειόσπασμο των στεφανιαίων αρτηριών⁶⁶. Οι προθρομβωτικές επιπτώσεις της έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου έχουν επανειλημμένα αποδειχθεί ότι προκαλούν μεταβολές στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, αντιθρομβωτικών-προθρομβωτικών παραγόντων και των ινωδολυτικών παραγόντων.

Δυσλειτουργία αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια που απομονώνονται από τους καπνιστές παρουσιάζουν μια αυξημένη διέγερση καθώς και αυθόρμητη συνάθροιση⁶⁷. Μετά από έκθεση σε

ορό καπνιστών τα αιμοπετάλια που απομονώνονται σε σχέση από τους μη καπνιστές μας δείχνουν υπέρ-συσσωρευτικότητα⁶⁸. Το κάπνισμα μπορεί να μειώσει τη διαθεσιμότητα του προερχόμενου από αιμοπετάλια νιτρικού οξέος και να μειώσει την ευαισθησία των αιμοπεταλίων στο εξωγενές νιτρικό οξύ, οδηγώντας έτσι σε αυξημένη ενεργοποίηση και προσκόλληση⁶⁹.

Αλλοίωση των αντιθρομβωτικών και προθρομβωτικών παραγόντων

Οι καπνιστές έχουν υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου που συσχετίζεται με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζουν. Πρώην καπνιστές έχουν τα επίπεδα του ινωδογόνου με εκείνα των μη-καπνιστών⁷⁰. Μεταβολές του παράγοντα ιστού (TF) και του οδού αναστολέα-1(TFPI-1) σχετίζονται σημαντικά με την αύξηση στην θρομβωτική δυναμική. Σε κύτταρα (HUVECs)= ανθρώπινο ομφάλιο λώρο σε ενδοθηλιακή φλέβα τα κύτταρα που εκτέθηκαν από ορό χρόνιων καπνιστών έδειξαν μια σημαντική μειωμένη στάθμη του TFPI-1 και σχετικά υψηλότερη αλλά μη στατιστικά σημαντική αύξηση του επιπέδου TF στον δείγμα αυτο⁷¹.

Μια αυξημένη ανοσοαντιδραστικότητα του TF και αύξηση της TF δραστηριότητας παρατηρήθηκαν σε αρτηριοσκληρωτικές πλάκες που απομονώνονται από ποντίκια που εκτέθηκαν σε ένα δεύτερο μη φιλτραρισμένο τσιγάρο για πέντε ημέρες την εβδομάδα, και για οκτώ εβδομάδες⁷². Επίσης στους καπνιστές 2 ώρες μετά το κάπνισμα δύο τσιγάρων η αύξηση των επιπέδων TF έχει επίσης ανιχνευτεί στο ανθρώπινο πλάσμα⁷³. Επιπλέον έχουν βρεθεί ότι οι υψηλότερες μετρήσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιματοκρίτη, ιξώδες του αίματος, και μια συνεχής φλεγμονώδης διαδικασία να ενισχύει την προθρομβωτική διαδικασία που σχετίζεται με την έκθεση στον καπνό⁷⁴.

Μεταβολή της ινωδόλυσης

Σε κύτταρα (HUVECs) τα ενδοθηλιακά κύτταρα από την ομφάλια φλέβα που εκτέθηκαν σε ορό χρόνιων καπνιστών είχαν σημαντικές μειώσεις στην ουσία-P, αλλά και τα διεγερμένα t-PA που απελευθερώθηκαν έπαιξαν σημαντικό ρόλο στην μεταβολή της t-PA /μοριακή αναλογία PAI-1⁷⁵. Ομοίως, παρατηρείται μειωμένο στο πλάσμα το t-PA αντιγόνο αλλά και της δραστηριότητας του παρατηρήθηκαν σε καπνιστές σε δείγματα που απομονωθήκαν από τη βραχιόνιο αρτηρία και από στεφανιαίες αρτηρίες μετά από φαρμακολογική διέγερση⁷⁶.

Ως εκ τούτου το κάπνισμα συνδέεται με δυσλειτουργία των θρομβοεμβολικών-αιμοστατικών μηχανισμών που προάγουν την έναρξη και διάδοση του σχηματισμού θρόμβων και περιορίζει την αποτελεσματική διάλυσή τους.

Παράγοντες και μηχανισμοί που ευθύνονται για αγγειακή δυσλειτουργία

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πάνω από 4.000 γνωστά συστατικά των οποίων μόνο μερικά συστατικά έχουν εξεταστεί και απομονωθεί. Το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) είναι ένα τέτοιο στοιχείο, αλλά τα αποτελέσματά του σε αρτηριοθρομβωτική νόσο είναι διφορούμενα. Μια προηγούμενη μελέτη προτείνει ότι το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) μπορεί να είναι υπεύθυνο για το ότι το κάπνισμα σχετίζεται με καρδιαγγειακές νοσήματα ⁷⁷.

Ωστόσο, πιο πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) του καπνού του τσιγάρου ήταν μια πιθανή αιτία για την αθηροσκλήρωση ή σχηματισμό θρόμβου. Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες που βρέθηκαν στο κλάσμα πίσσας του καπνού των τσιγάρων έχουν επίσης μελετηθεί και αυτά τα συστατικά, τουλάχιστον σε πειραματικά μοντέλα, επιταχύνουν την αθηροσκλήρωση ⁷⁸.

Η νικοτίνη στον καπνό του τσιγάρου είναι πιθανώς το πιο μελετημένο συστατικό. Παρά το γεγονός ότι η νικοτίνη παίζει ένα σημαντικό ρόλο, ώστε το κάπνισμα να συσχετίζεται με αύξηση της καρδιακής παροχής, του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης, ο ρόλος της νικοτίνης για αρτηριοθρομβωτική νόσο παραμένει αμφιλεγόμενη⁷⁹. Η νικοτίνη δεν έχει αναφερθεί ότι προκαλεί καμία αλλαγή, μείωση ή και αύξηση στην ενδοθήλια αγγειοδιαστολή (EDV) ή μείωση στη διαθεσιμότητα του νιτρικού οξέος (NO)⁸⁰. Σε διάφορα μοντέλα, αν και υψηλές δόσεις της νικοτίνης προκαλούν αθηρωματικές αλλαγές, στην πλειοψηφία τα σημερινά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η νικοτίνη, σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές που συναντάμε στο αίμα ενός καπνιστή, έχει μικρή επίδραση στην πυροδότηση ή εξάπλωση της αθηροσκλήρωσης⁸¹.

Ομοίως, η επίδραση της νικοτίνης επί θρόμβο-αιμοστατικών παραγόντων, όπως τα αιμοπετάλια, ινωδογόνο ή t-PA, PAI-1 φαίνεται να είναι ασήμαντη ⁸². Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η νικοτίνη είναι η γνωστή εθιστική ουσία στον

καπνό του τσιγάρου και οι εθιστικές του ιδιότητες πιθανό να διαιωνίσει την έκθεση σε άλλα πιο επιζήμια συστατικά του τσιγάρου.

Επί του παρόντος οι ελεύθερες ρίζες, μέσω του οξειδωτικού στρες αναδύονται ως βασική αιτία για την ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης⁸³. Σε ένα περιβάλλον καπνού, οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να προέλθουν : 1) από την αέρια φάση ή την φάση της πίσσας (φάσεις της διαδικασίας του καπνίσματος) 2) να ενεργοποιηθούν από τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα και 3) από ενδογενείς πηγές και αντιδραστικά είδη οξυγόνου όπως ENOS, η οξειδάση ξανθίνης, και η μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφορών⁸⁴. Μια αντίδραση μεταξύ ελεύθερων ριζών όπως υπεροξειδίου και νιτρικό οξύ (NO) όχι μόνο μειώνει την διαθεσιμότητα σε (NO), αλλά παράγει επίσης υπεροξεινιτρικό, το οποίο περαιτέρω ενισχύει το κυτταρικό οξειδωτικό στρες⁸⁵. Αυξημένο οξειδωτικό στρες με την απώλεια της προστατευτικής επίδρασης του μονοξειδίου του οξέος (NO) συμβάλλει στο να διαταράσσει την κυτταρική ισορροπία σε ένα προθερμογενετικό και προθρομβωτικό περιβάλλον ⁸⁶. Πολλές από τις ανωμαλίες που περιγράφονται παραπάνω, συμπεριλαμβανομένης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, προφλεγμονώδεις επιδράσεις στον τοίχωμα του αγγείου, προθρομβωτικά αποτελέσματα όπως αυξημένη αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων, μείωση της ενδογενούς ινωδολύσης και λιπιδική υπεροξειδωση, μπορεί σε μεγάλο βαθμό, να εξηγηθεί από τις επιπτώσεις της αύξησης του οξειδωτικού στρες⁸⁷. Επιπλέον, τα αντιοξειδωτικά ή παράγοντες που μειώνουν το οξειδωτικό στρες ή την αυξημένη διαθεσιμότητα σε νιτρικό οξύ (NO) έχουν αποδειχθεί είτε να βελτιώνουν είτε να αντιστρέφουν την προθερμογενετική, προφλεγμονώδη και προθρομβωτική διαδικασία που σχετίζονται με το κάπνισμα⁸⁸.

Επιπτώσεις του καπνίσματος στις γυναίκες

Στις γυναίκες έχει βρεθεί ότι το κάπνισμα ακόμα και 1 έως και 4 τσιγάρων ημερησίως συνδέεται με διπλάσιο κίνδυνο ισχαιμικής καρδιοπάθειας, ενώ για περισσότερα από 35 τσιγάρα την ημέρα, ο κίνδυνος είναι 5,5 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με τις μη καπνίστριες⁸⁹.

Επίσης ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται αν συνυπάρχει χρήση αντισυλληπτικών δισκίων και ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας ή διαβήτη τύπου II. Ειδικότερα σε γυναίκες που χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά δισκία στεροειδών

ορμονών, διάφορες μελέτες έδειξαν 2-3 φορές αύξηση του σχετικού κίνδυνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου με μεγαλύτερη αύξηση στις γυναίκες άνω των 35 ετών.

Παθητικό κάπνισμα

Η έκθεση σε περιβάλλον με καπνό αυξάνει τον κίνδυνο για εκδήλωση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κίνδυνου⁹⁰. Στους μη καπνιστές που εκτίθενται σε καπνό τσιγάρων ο σχετικός κίνδυνος για στεφάνια νόσο είναι 1,25 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τους μη καπνιστές που δεν εκτίθενται στις βλαπτικές ουσίες του καπνού .

Επίσης, ο παθητικός καπνιστής που εκτίθεται στον καπνό που προέρχεται από περισσότερα από 20 τσιγάρα κατά την διάρκεια της ημέρας διατρέχει μιάμιση φορά μεγαλύτερο κίνδυνο για να νοσήσει από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ακόμα και 30 λεπτά παθητικού καπνίσματος στον μη καπνιστή, βρέθηκε ότι είναι αρκετά για να μειωθεί σημαντικά η στεφανιαία ροή και να επιδράσει δυσμενώς στη στεφανιαία κυκλοφορία.

Υποστηρίζεται ότι στους παθητικούς καπνιστές που εκτίθενται επί μακρό αλλά και σε εκείνους που εκτίθενται επί βραχύ χρονικό διάστημα, συμβαίνουν μεταβολές του ενδοθηλίου και των αιμοπεταλίων παρόμοιες με τις μεταβολές που παρατηρούνται στους ενεργητικούς καπνιστές. Σε ορισμένες μάλιστα περιπτώσεις οι επιδράσεις είναι ακόμα πιο έντονες, όπως η αγγειοσύσπαση που προκαλεί το παθητικό κάπνισμα.

Σε πρόσφατη μελέτη που διενεργήθηκε στην Καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών διαπιστώθηκε ότι και το παθητικό κάπνισμα επιδρά δυσμενώς στις ελαστικές ιδιότητες της αορτής.

Διαταραχή της μεταφοράς οξυγόνου

Η νικοτίνη που περιέχεται στον καπνό αυξάνει την απελευθέρωση κατεχολαμινών που με τη σειρά τους προκαλούν αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας⁹¹. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει 2%-6% μονοξειδίο του άνθρακα, το οποίο συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη και σχηματίζοντας την ανθρακυλαιμοσφαιρινή εμποδίζει τη μεταφορά οξυγόνου.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, επηρεάζεται δυσμενώς το ισοζύγιο προσφοράς

και αναγκών οξυγόνου στο μυοκάρδιο με αποτέλεσμα την εκδήλωση στηθάγχης σε στεφανιαίους ασθενείς.

Πρόκληση αρρυθμιών

Το κάπνισμα προκαλεί εκτός από ταχυκαρδία, μείωση των τιμών της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας για ένα τουλάχιστον ημίωρο και μείωση του οδού για την εμφάνιση κοιλιακών αρρυθμιών⁹².

ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Ορισμός

Η υπέρταση είναι ένα προοδευτικό καρδιαγγειακό σύνδρομο που προκύπτει από πολύπλοκες και αλληλένδετες αιτιολογίες. Πρώιμοι δείκτες του συνδρόμου είναι συχνά παρόντες πριν η αρτηριακή πίεση μεγαλώσει. Ως εκ τούτου, η υπέρταση δεν μπορεί να χαρακτηριστεί μόνο με διακριτά όρια της αρτηριακής πίεσης.

Η εξέλιξη της υπέρτασης συνδέεται στενά με λειτουργικές και διαρθρωτικές καρδιακές και αγγειακές ανωμαλίες που βλάπτουν την καρδιά, τα νεφρά, τον εγκέφαλο, το αγγειακό σύστημα και άλλα όργανα και μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρη νοσηρότητα και θάνατο. Μείωση της αρτηριακής πίεσης, όταν τα όργανα-στόχοι έχουν αποδεδειγμένη βλάβη, μειώνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα. Σημείωση ότι έχουμε διαχωρίσει αυξημένη ΑΠ (ως εκδήλωση και όχι ως νόσο) από υπέρταση (ίσον νόσος).

Στάδιοποίηση της υπέρτασης

Σταδιοποίηση μιας ασθένειας, όπως η υπέρταση, είναι η αξιολόγηση του βαθμού στον οποίο η ασθένεια έχει προχωρήσει σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, δηλαδή, είναι ένα «Στιγμιότυπο» της παθοφυσιολογικής διαδικασίας.

Αντίθετα, η συνολική εκτίμηση του κινδύνου είναι μια προσπάθεια να προβλέψουμε στο μέλλον την πιθανότητα εμφάνισης ενός γεγονότος όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το εγκεφαλικό επεισόδιο.

Η σταδιοποίηση της υπέρτασης και της συνολικής εκτίμησης του καρδιακού κινδύνου CV είναι σχετικές αλλά όχι ταυτόσημες. Η εξέλιξη της υπέρτασης από αρχικό και για προχωρημένο στάδιο μπορεί να παριστάνεται ως στάδια 1, 2, και 3 υπέρτασης. Κάθε στάδιο της υπέρτασης χαρακτηρίζεται από την αθροιστική παρουσία ή απουσία των δεικτών των υπερτασικών για καρδιαγγειακή νόσο (CVD) και τα στοιχεία του στόχου βλάβης των οργάνων ανεξάρτητα από το επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Για παράδειγμα, η εξέλιξη της υπέρτασης περιλαμβάνει τέτοιες παραμέτρους όπως μικρολευκωματινουρία ή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας. Η εμφάνιση ενός καρδιακού κινδύνου τοποθετεί σαφώς την εξέλιξη της νόσου σε μια πιο προηγμένη κατηγορία (στάδιο).

Η πίεση ως βιοδείκτης για την υπέρταση

Η πίεση χρησιμεύει ως βιοδείκτης για την υπέρταση. Ωστόσο, τα άτομα με τα ίδια επίπεδα αρτηριακής πίεσης θα μπορούσαν να κατατάσσονται σε διαφορετικά στάδια υπέρτασης Πίνακας 1. Επιπλέον, μερικά άτομα μπορεί να εμφανίζουν αυξημένη ΑΠ χωρίς να κατατάσσονται ως υπερτασικά. Για σκοπούς υπολογισμού του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να αξιολογηθεί στο πλαίσιο των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και οι δείκτες της νόσου

(Πίνακας 1). Ορισμός και ταξινόμηση της υπέρτασης

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ	ΣΤΑΔΙΟ 1 ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ	ΣΤΑΔΙΟ 2 ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ	ΣΤΑΔΙΟ 3 ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ
Περιγραφή Κατηγορία	Φυσιολογική ή ανεβασμένη BP Χωρίς CV	Περιστασιακή ή διαλείπουσα αυξομείωση της BP και πρόωρη CV Ασθένεια	Παρατεταμένες αυξήσεις της BP ή προοδευτική CV	Μόνιμη υψηλή BP ή προχωρημένη CV
Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου (Πίνακας 2).	Καμία ή μερικά	Διάφοροι παράγοντες κινδύνου στο παρόν	πολλοί παράγοντες κινδύνου στο παρόν	πολλοί παράγοντες κινδύνου στο παρόν
Πρώιμος Δείκτης Ασθενείας (Πίνακας 3).	Καμία	Συνήθως παρούσα	Φανερά παρόν	Φανερά παρόν με προχώρηση
όργανο-στόχο ασθένεια (Πίνακας 4).	Καμία	Καμία	Τα πρώτα σημάδια στο παρόν	φανερά παρόν ή χωρίς CVD συμβάματα

Ορισμός και ταξινόμηση της υπέρτασης με την κατάταξη των ατόμων από το επίπεδο της πίεσης του αίματος ή καρδιαγγειακή κατάσταση. Ωστόσο, προτεραιότητα δίνεται στην καρδιαγγειακή κατάσταση-ονομασία της νόσου. Η ονομασία της καρδιαγγειακής νόσου καθορίζεται από τους παράγοντες κινδύνου, δείκτες πρώιμο στάδιο της νόσου, και την ασθένεια όργανο-στόχο, όπως παρατίθενται στους Πίνακες 2.

Πίνακας 2. Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

<p>Αύξηση της ηλικίας Αυξημένη αρτηριακή πίεση Ταχυκαρδία Παχυσαρκία Αυξημένος δείκτης μάζας σώματος Κεντρική παχυσαρκία Αυξημένη κοιλιακή περιφέρεια Αυξημένη κοιλιακή παχυσαρκία (μέσης-ισχίων) Δυσλιπιδαιμία Αυξημένη LDL Χαμηλή HDL Αυξημένα τριγλυκερίδια Αυξημένη γλυκόζη στο αίμα, αντίσταση στην ινσουλίνη Χρόνια νεφρική νόσος Κάπνισμα Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (<50 ετών στους άνδρες, <Ηλικία 60 ετών στις γυναίκες) Καθιστική ζωή ψυχοκοινωνικοί στρεσογόνοι παράγοντες Αυξημένα hs-CRP</p>
<p>Συνομογραφίες: CVD=καρδιαγγειακή νόσο, HDL=λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, hs-CRP =υψηλής ευαισθησίας, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, LDL= χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, non-HDL =χοληστερόλη, ολική χοληστερόλη) HDL=χοληστερίνη.</p>

(Πίνακας 3). Πρώιμοι δείκτες των υπερτασικών Καρδιαγγειακών ασθενειών.

ΣΥΣΤΗΜΑ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ
Αρτηριακή Πίεση	Νυχτερινή πίεση, υπερβολική ανταπόκριση της πίεσης στην άσκηση, ψυχολογικό στρες, ευαισθησία στο αλάτι και διευρυμένη πίεση παλμού.
Καρδιά	Υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (ήπια) Αυξημένη κολπική πίεση πλήρωσης Μειωμένη διαστολική χαλάρωση Αυξημένη νατριουρητικό πεπτιδίο
Αγγείων	Αυξημένη κεντρική αρτηριακή δυσκαμψία ή ταχύτητα σφυγμικού κύματος Δυσκαμψία μικρής αρτηρίας Αυξημένη συστηματική αγγειακή αντίσταση Αυξημένη αντανάκλαση των κυμάτων και τη συστολική πίεση αύξηση Αυξημένη καρωτιδικό πάχος του έσω χιτώνα Ασβεστοποίηση της στεφανιαίας ή στενώσεις από υπολογιστική τομογραφική αγγειογραφία Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία Τριχοειδική αραίωση
Νεφρά	Μικρολευκωματινουρία (απέκκριση της λευκωματίνης απέκκριση 30-300 mg / d) Αυξημένη κρεατινίνη ορού Μειωμένη εκτιμάται GFR (60-90 mL/min)
Αμφιβληστροειδούς	Αμφιβληστροειδούς αλλαγές

Συνομογραφία GFR= ρυθμός σπειραματικής διήθησης. επίσηςδείκτης της νόσου μικροκυκλοφορίας

(Πίνακας 4.)Υπέρταση στα όργανα-στόχους ζημιές και εμφανή Καρδιαγγειακές νόσοι

ΣΥΣΤΗΜΑ	ΑΠΟΔΕΙΚΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΓΙΑ ΒΛΑΒΗ ΣΤΑ ΟΡΓΑΝΑ ΣΤΟΧΟΥΣ
Αγγειωση	Περιφερική αρτηριακή νόσο Καρωτιδική αρτηριακή νόσο Ανεύρυσμα αορτής Ευρεία πίεση παλμού (> 65 mm Hg)
Νεφρά	Λευκωματουρία (λευκωματίνης στα ούρα απέκκριση> 300 mg / dl) Χρόνια νεφρική νόσος (που εκτιμάται GFR <60mL/ min) ή νεφροπάθεια τελικού σταδίου
Αγγειακό εγκεφαλικό	Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο Μειωμένη νοητική λειτουργία άνοια Απώλεια της όρασης
Καρδιά	Αριστερή κοιλιακή υπερτροφία (μέτρια έως σοβαρή) Συστολική ή η διαστολική καρδιακή δυσλειτουργία Συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια Έμφραγμα μυοκαρδίου Στηθάγχη Ισχαιμικής καρδιοπάθειας ή πριν επαναγγείωση

Συντομογραφίες: ESRD= νεφρική νόσο τελικού σταδίου, τελικού σταδίου νεφρική νόσο GFR=ρυθμός σπειραματικής διήθησης

Κατάταξη της υπέρτασης

Η Αμερικανική Εταιρεία Υπέρτασης ορίζει ως άτομα που δεν πάσχουν από υπέρταση όσοι έχουν τα βέλτιστα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και δεν υπάρχουν αναγνωρίσιμοι πρώιμοι δείκτες καρδιαγγειακής νόσου. Με μέση αρτηριακή πίεση σε ηρεμία <120/80 mm/Hg, αλλά περιστασιακά αυξημένη αρτηριακή πίεση, ακόμη και σε επίπεδα 140/90 mm /Hg, μπορεί να συμβεί στα άτομα αυτά. Μερικά άτομα τα οποία ορίζονται ως προ υπέρτασικά από JNC 7 θα ταξινομούνται ως κανονικά από την Αμερικανική Εταιρεία Υπέρτασης .Ακριβής διάγνωση σε ορισμένα από αυτά τα άτομα μπορεί να γίνει με καταγραφή εικοσιτετράωρης παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης μέσου HOLTER (ABPM⁹³).

Στάδιο 1 υπέρτασης με πρώιμο καρδιαγγειακό κίνδυνο

Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Υπέρτασης στάδιο 1 είναι το πρώτο αναγνωρίσιμο στάδιο της υπέρτασικής νόσου. Αυτό το στάδιο είναι συχνά που χαρακτηρίζεται από τα πρώτα σημάδια λειτουργικών ή δομικών μεταβολών στην

καρδιά ή σε μικρές αρτηρίες. Τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης είναι πάνω από 115/75 mm /Hg και μπορεί να είναι αυξημένα, ιδιαίτερα με το περιβαλλοντικό στρες. Οι ασθενείς συχνά έχουν πάνω από 1 παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου Πίνακας 2. Η κατηγορία αυτή εφαρμόζεται μόνο σε εκείνα τα άτομα με δείκτες πρώιμου σταδίου της νόσου Πίνακας 3, οι οποίοι δεν δείχνουν καμία ένδειξη βλάβης στα όργανα-στόχους Πίνακας 4. Η Αμερικανική Εταιρεία Υπέρτασης ως στάδιο 1 υπέρταση είναι ένα κρίσιμο στάδιο για να τη διερευνήσει σε δύο μέτωπα: πρώτον, για να φέρει ένα ειδικό και αποδοτικό τεστ που μπορεί να ανιχνεύσει νωρίς δείκτες καρδιαγγειακής νόσου Πίνακας 3 και δεύτερον, να προσδιοριστεί αν οι πρόωρες αγγειακές διαταραχές μπορούν να εξασθενίσουν ή να αναστραφούν πριν την έναρξη της βλάβης στο όργανο-στόχο ή στην εκδήλωση καρδιαγγειακή νόσου.



Συχνός έλεγχος της πίεσεως ως πρόληψη για την υπέρταση

Στάδιο 2 υπέρτασης μαζί με νόσο

Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Υπέρτασης ως άτομα με στάδιο 2 υπέρταση (JNC7 το στάδιο 1 υπέρταση) συχνά έχουν υποστεί να έχουν σταθερά επίπεδα της αρτηριακής πίεσης = 140/90 mm Hg, με πολύ υψηλότερες αυξήσεις στην τιμή της αρτηριακής πίεσης από ότι προκαλείται από φυσικούς ή ψυχολογικούς στρεσογόνους παράγοντες.

Ωστόσο, τα άτομα με πολλούς νόσο δείκτες (Πίνακας 3) ή περιορισμένα στοιχεία της πρώιμης βλάβης των οργάνων στόχων, όπως υπερτροφία της αριστερής κοιλίας(Πίνακας 4) περιλαμβάνονται σε αυτή την ομάδα, ανεξάρτητων των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης. Η Αμερικανική Εταιρεία Υπέρτασης δείχνει ότι το στάδιο 2 της υπέρτασης, ότι η ασθένεια έχει αναπτυχθεί ως αποτέλεσμα της επίμονης λειτουργικής και δομικής αλλαγής της αρτηριακής πίεσης και των μηχανισμών ελέγχου αυτής από την καρδιά και τα αγγεία.

Μερικές από τις χαρακτηριστικές βλάβες στα όργανα-στόχους, νωρίς σε αυτό το στάδιο της υπέρτασης, μπορεί να ανιχνεύονται με εξειδικευμένες μελέτες,

οι οποίες θα πρέπει να αξιολογηθούν περαιτέρω για να καθορίσουν την χρησιμότητά τους και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας σε κλινικό περιβάλλον. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται από την Αμερικανική Εταιρεία Υπέρτασης για το στάδιο 2 της υπέρτασης, αν δεν τροποποιηθούν, εξακολουθούν να συμβάλλουν στην ασθένεια και να βλάπτουν τα όργανα στόχους.

Στάδιο 3 υπέρταση με έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο

Σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Υπέρτασης ως άτομα με στάδιο 3 υπέρτασης (JNC 7 στάδιο 2 υπέρταση) έχουν τιμές αρτηριακής πίεσης = 140/90 mm/Hg, και σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα αρτηριακής πίεσης > 160/100 mm/Hg. Όλα τα άτομα με κλινικά αποδεδειγμένες ενδείξεις με εμφανή βλάβη στα όργανα-στόχους(Πίνακας 4 ή με καρδιαγγειακή νόσο συμπεριλαμβάνονται στην κατηγορία αυτή, καθώς και εκείνους που έχουν ήδη υποστεί καρδιαγγειακά συμβάματα, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.

Η Αμερικανική Εταιρεία Υπέρτασης ως στάδιο 3 υπέρταση ορίζει ότι είναι ένα προχωρημένο στάδιο της υπέρτασης συχνά στο οποίο η προφανής βλάβη στο όργανο στόχο είναι αποδεδειγμένη και τα καρδιαγγειακά συμβαμάτα μπορεί να έχουν ήδη συμβεί ή επίκειται¹²⁹.

Η διάρκεια και η επιμονή των άλλων αναγνωρίσιμων παραγόντων κινδύνου μαζί με αύξηση της αρτηριακής πίεσης, μπορεί να επιδεινώσει και να επιταχύνει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας. Στρατηγικές διαχείρισης για αυτή τη φάση της υπέρτασης περιγράφονται αναλυτικά. Φτάνοντας σε αυτό το στάδιο της υπέρτασης σημαίνει ότι η βλάβη σε όργανα στόχους καθώς και οι εμφανείς αγγειακές, καρδιακές, και νεφρικές νόσοι έχουν ήδη συμβεί ή επίκειται να συμβούν. Σθεναρές προσπάθειες μείωσης της αρτηριακής πίεσης, καθώς και επιθετική διαχείριση άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου πρέπει να ξεκινήσουν αμέσως σε αυτά τα άτομα για την πρόληψη ή για να καθυστερήσουν περαιτέρω την πρόοδό τους.

ΣΥΣΧΕΤΗΣΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ: ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Σε σύγκριση με την ομάδα αναφοράς (μη καπνιστές με φυσιολογική αρτηριακή συστολική πίεση, 80-119 mm/Hg), ο κίνδυνος της θνησιμότητας αυξάνεται με την αύξηση της πίεσης του αίματος και για τους δύο καπνιστές και μη καπνιστές Πίνακας 5-6, αλλά οι καπνιστές είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο από τους μη καπνιστές σε κάθε αύξηση της πίεσης. Ο σχετικός κίνδυνος RR αυξήθηκε από 1,30 (προ-υπέρτασης) έως 2.16 (με συστολική πίεση 160 mmHg) για τους μη καπνιστές, αλλά από 1,85 έως 3.16 για τους καπνιστές. Όλες οι αυξήσεις ήταν στατιστικώς σημαντικές.

(πίνακας 5) Σύγκριση της θνησιμότητας από κάθε αίτιο κινδύνου μεταξύ των καπνιστών και των μη καπνιστών σε διαφορετικά επίπεδα της πίεσης του αίματος

Blood pressure (mmHg)	Total number of subjects	Nonsmokers			Smokers											
		Subjects	Deaths	RR ^b (95% CI)	≤10 ^a			11-20 ^a			>20 ^a					
Screened value		Subjects	Deaths	RR ^b (95% CI)	Subjects	Deaths	RR ^b (95% CI)	Subjects	Deaths	RR ^b (95% CI)	Subjects	Deaths	RR ^b (95% CI)	Subjects	Deaths	RR ^b (95% CI)
All	23 755	13 101 (55.2%)	724	-	10 654 (44.8%)	1047	-	4198	325	-	4634	501	-	864	123	-
80-109	5352	2923	97	1.00	2429	155	1.65 (1.28-2.13)	998	52	1.04 (0.77-1.42)	1056	76	1.31 (1.00-1.71)	172	12	1.29 (0.72-2.31)
110-119	6038	3440	144	1.15 (0.89-1.49)	2598	205	1.84 (1.45-2.35)	1092	66	1.08 (0.82-1.43)	1102	100	1.53 (1.20-1.95)	178	25	1.97 (1.30-2.99)
120-129	5202	2919	157	1.30 (1.01-1.68)	2283	207	1.85 (1.45-2.36)	872	54	0.94 (0.70-1.28)	1001	111	1.65 (1.30-2.08)	183	17	1.29 (0.79-2.13)
130-139	3498	1955	147	1.57 (1.22-2.04)	1543	166	1.87 (1.45-2.42)	603	62	1.41 (1.06-1.87)	657	72	1.34 (1.02-1.76)	153	15	1.13 (0.87-1.91)
140-159	2913	1496	129	1.50 (1.15-1.97)	1417	230	2.55 (2.00-3.26)	508	71	1.64 (1.25-2.16)	639	104	1.83 (1.43-2.33)	132	35	2.92 (2.03-4.20)
≥ 160	752	368	50	2.16 (1.52-3.05)	384	84	3.16 (2.34-4.27)	125	20	1.73 (1.09-2.75)	179	38	2.19 (1.54-3.11)	46	19	4.25 (2.84-6.84)
Screened hypertension (≥ 140) ^c	3665	1864	179	1.64 (1.27-2.11)	1801	314	2.68 (2.12-3.40)	633	91	1.66 (1.29-2.13)	818	142	1.91 (1.53-2.38)	178	54	3.28 (2.41-4.45)

CI, Confidence interval; RR, relative risk. ^a Daily cigarette quantity. ^b Adjusted for age, body mass index (24 kg/m²), cholesterol (240 mg/dl) and fasting blood glucose (126 mg/dl). ^c Screened hypertension means those with systolic blood pressure at or above 140 mmHg.

(Πίνακας 6) Η ισοτιμία του καπνίσματος της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) σε διαφορετικούς σχετικούς κινδύνους

Blood pressure (mmHg)	Nonsmoker's relative risk	Smoker's relative risk	Smoker's BP (mean) (mmHg)	Corresponding nonsmoker's BP (mmHg)	Smoking equivalence of BP ^a (mmHg)	Weighted average [†] (mmHg)	Weighted average [‡] (mmHg)
80-109	1.00	1.65	99.4	144.2	44.7		
110-119	1.15	1.84	111.3	154.1	42.9	(37.6)	
120-129	1.30	1.85	121.3	154.4	33.1		(38.1)
130-139	1.57	1.87	131.2	155.5	24.2		
140-159	1.50	2.55	144.7	185.2 [‡]	40.5	(40.4)	
≥ 160	2.16	3.16	166.9	207.2	40.3		

^a The difference between smoker's BP and corresponding nonsmoker BP. [†] Smoking equivalence of BP, weighted by BP distribution of smokers. [‡] The corresponding nonsmoker's BP yielding 185.2 mmHg was found by solving x in the regression line, $2.55 = 0.91582 - 0.00798x + 9.081 \times 10^{-5}x^2$. The blood pressure of this smoker at 2.25 was 144.7 mmHg but, because of his smoking, his increased risk level was equivalent to that of 185.2 mmHg.

➤ Συσχέτιση καπνίσματος και αρτηριακής πίεσης

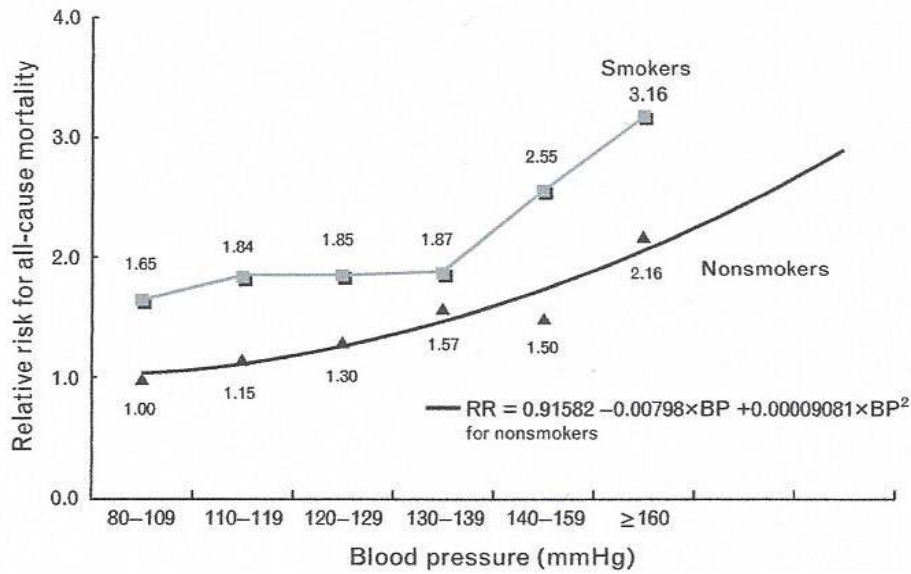
Οι σχετικοί κίνδυνοι RRs για κάθε αιτία θνησιμότητας σχεδιάζονται κατά της αύξησης των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης όπως φαίνεται στην Εικόνα.) για καπνιστές και για τους μη καπνιστές. Για κάθε δεδομένη αύξηση της πίεσης του αίματος, οι καπνιστές είχαν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας σε σχέση με τους μη καπνιστές. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν για καρδιαγγειακά νοσήματα και διαβήτη σε συνδυασμό όπως φαίνεται Εικόνα. 5.

Η αύξηση των κινδύνων θνησιμότητας των μη καπνιστών με την αύξηση της πίεσης του αίματος ήταν εφοδιασμένη με μια γραμμή, έτσι ώστε, για κάθε δεδομένο κίνδυνο θνησιμότητας, θα μπορούσαν να προσδιορίσουν την πίεση του αίματος ενός μη καπνιστή. Αυτό παρείχε τη βάση για τον προσδιορισμό της αντίστοιχης πίεσης αίματος για τους μη καπνιστές από τον δεδομένο κίνδυνο θνησιμότητας ενός καπνιστή. Το χάσμα μεταξύ των μη καπνιστών με πίεση του αίματος και των καπνιστών με πίεση του αίματος στο να αναπτύξουν καρδιαγγειακά προβλήματα η διαβήτη ήταν υπέρ των καπνιστών και βρέθηκε ότι υπάρχει συσχέτιση με το κάπνισμα.

Συγκεκριμένα, όλα τα αίτια κινδύνων θνησιμότητας των μη καπνιστών προσαρμοσμένα με την ηλικία, τον BMI, τη χοληστερόλη και τη γλυκόζη του αίματος, προσαρμόστηκαν με μία τετραγωνική γραμμή παλινδρόμησης στην (εικ.1) μέσω μιας συνάρτησης $y(RR) = a + b_1x + b_2x^2$, όπου x είναι τιμή της αρτηριακής πίεσης των μη καπνιστών και y είναι ο σχετικός κίνδυνος RR των μη καπνιστών. Για ένα δεδομένο σχετικό κίνδυνο RR ενός καπνιστή, η αρτηριακή πίεση του αντίστοιχου καπνιστή μπορεί να υπολογιστεί από την εξίσωση παλινδρόμησης. Με βάση την Εικόνα. 4 παρατηρούμε, ότι σε υπερτασικούς ασθενείς με αρτηριακή πίεση ΣΑΠ > 140 mm/Hg ο σχετικός κίνδυνος των καπνιστών είναι μεγαλύτερος και συγκεκριμένα σχετικός κίνδυνος RR(καπνιστών) = 2,55 ενώ σχετικός κίνδυνος RR (μη καπνιστών) = 1,50. Επίσης από την (εικ.2) βλέπουμε ότι σε υπερτασικούς ασθενείς ο σχετικός κίνδυνος RR εμφάνισης άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων ή και διαβήτη είναι μεγαλύτερος στους καπνιστές για ίδιες τιμές πίεσης ΣΑΠ > 140 mmHg σε σχέση με τους μη καπνιστές και πιο συγκεκριμένα σχετικός κίνδυνος RR = 5,11 έναντι σχετικός κίνδυνος RR = 3,42.

(Εικόνα 4)

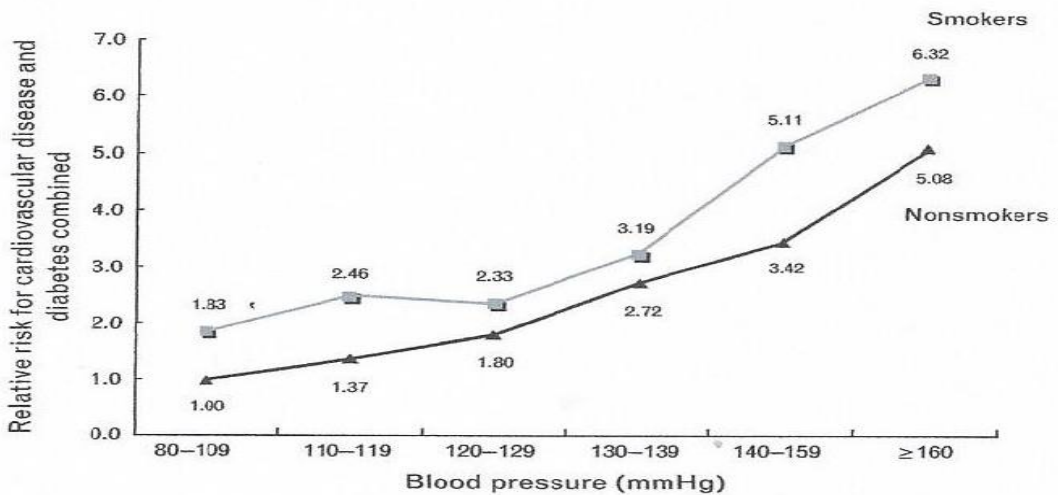
Fig. 1



Σύγκριση των σχετικών κινδύνων (RR) μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών για κάθε αιτία θνησιμότητας (ICD-9: 001-999). Προσαρμόσται για την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος ($24 \text{ kg} / \text{m}^2$), χοληστερίνης ($240 \text{ mg} / \text{dl}$) και γλυκόζη νηστείας στο αίμα ($126 \text{ mg} / \text{dl}$). BP, αρτηριακή πίεση.

(Εικόνα 5)

Fig. 2



Σύγκριση των σχετικών κινδύνων μεταξύ των καπνιστών και των μη καπνιστών για καρδιαγγειακή νόσο (CVD) (ICD-9: 401-448) και διαβήτη (ICD-9: 250) θνησιμότητα σε συνδυασμό. Προσαρμόσται για την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος ($24 \text{ kg} / \text{m}^2$), χοληστερόλης ($240 \text{ mg} / \text{dl}$) και γλυκόζη νηστείας στο αίμα ($126 \text{ mg} / \text{dl}$).

Η παραπάνω μελέτη ανέπτυξε τη συσχέτιση της αρτηριακής πίεσης και του καπνίσματος κάνοντας χρήση της παρατηρούμενης σχέσης ανάμεσα στο κάπνισμα, την υπέρταση και τη διαδραστική ικανότητα στο να αυξάνει την θνητότητα πέρα από όλα τα άλλα αίτια.

Όταν το υπερτασικό άτομο καπνίζει, η προστιθέμενη επικινδυνότητα ισοδυναμεί με περαιτέρω αύξηση της ΣΑΠ κατά 40mm/Hg. Για παράδειγμα, ένας καπνιστής με πίεση του αίματος 145 mm/Hg θα έχει ισοδύναμο κίνδυνο θνησιμότητας (με ένα μην καπνιστή) με μια πίεση του αίματος ΣΑΠ=185 mm/Hg εξαιτίας του καπνίσματος του. Ακόμη και για ένα καπνιστή με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (π.χ. 110mm/Hg), το κάπνισμα θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο θνησιμότητάς του με εκείνη ενός ατόμου με αρτηριακή πίεση 150 mm/Hg.

Οι ασθενείς πάντα ενδιαφέρονται για τη διατήρηση της αρτηριακής τους πίεση σε ένα κανονικό επίπεδο, μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 40 mm/Hg ή διακοπή του καπνίσματος μπορεί να επιφέρει τον παραπάνω στόχο για μείωση της αρτηριακής πίεσης. Έτσι το παραπάνω μπορεί να αποτελέσει ισχυρό κίνητρο για τη διακοπή του καπνίσματος. Λίγα φάρμακα θα μπορούσαν να μειώσουν την αρτηριακή πίεση και την επίτευξη για μόνιμη μείωση των κινδύνων από ότι μπορεί να επιτύχει η διακοπή του καπνίσματος.

Μέχρι σήμερα οι Ασιάτες έχουν δώσει μικρή προσοχή για τη σχέση υπέρτασης και τσιγάρου. Η σχέση μεταξύ του καπνίσματος και της υπέρτασης έλαβε λίγη προσοχή μεταξύ των Ασιατών. Πρώτον στον Ασιατικό πληθυσμό οι καπνιστές είχαν αυξημένη υπέρταση που προερχόταν από διάφορα αίτια, αλλά για τους καπνιστές εμφανίστηκε μια δόσοεξαρτώμενη σχέση με την πίεση (όσο περισσότερα τσιγάρα κάπνιζαν τόσο μεγαλύτερη πίεση εμφάνιζαν)⁹⁴. Δεύτερον, το κάπνισμα επιδεινώνει τους κινδύνους θνησιμότητας που οφείλονται στην υπέρταση, για όλες τις αιτίες και για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε συνδυασμό και με σακχαρώδη διαβήτη. Η αλληλεπίδραση ήταν συνεργική (κάπνισμα-αρτηριακή πίεση).

Όταν συνυπάρχει κάπνισμα και υπέρταση ο σχετικός κίνδυνος είναι RR=4.25, ο οποίος είναι μεγαλύτερος και από το αν αθροίσουμε τους δυο προηγούμενους σχετικούς κινδύνους. Η παραπάνω παρατήρηση ήταν η βάση για την ανάπτυξη της θεωρίας για συσχέτιση καπνίσματος και αρτηριακής πίεσης.

Επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με την επίδραση του καπνίσματος και της αρτηριακής πίεσης ήταν ανάμεικτες. Πολλοί ανέφεραν ότι οι καπνιστές είχαν

παρόμοια ή χαμηλότερη αρτηριακή πίεση από τους μη καπνιστές⁹⁵, και εν μέρει ο λόγος που δόθηκε ήταν οι καπνιστές είχαν μικρότερο σωματικό βάρος από ότι οι μη καπνιστές⁹⁶. Από την άλλη, λόγω της άμεσης επίδρασης της νικοτίνης βρέθηκε αύξηση της αρτηριακής πίεσης⁹⁷, στους καπνιστές όταν γινόταν εικοσιτετράωρη παρακολούθηση της αρτηριακής τους πίεσης⁹⁸.

Γενικά οι μελέτες έδειξαν αυξημένη αρτηριακή πίεση στους καπνιστές,⁹⁸ και κάποιες μελέτες έδειξαν τις τιμές αρτηριακής πίεσης ανάλογα με την ημερήσια κατανάλωση τσιγάρων.¹⁰⁰ Το Κάπνισμα είναι γνωστό ότι σχετίζεται αιτιολογικά και υπό-κλινικά με αρτηριακή δυσκαμψία και αθηροσκλήρυνση που συνδέεται στενά με την υπέρταση¹⁰¹. Από την παρούσα μελέτη το συμπέρασμα είναι ότι το κάπνισμα και η υπέρταση μαζί εμφανίζουν αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα από όλα τα αίτια θνητότητας¹⁰² Εικόνα.5.

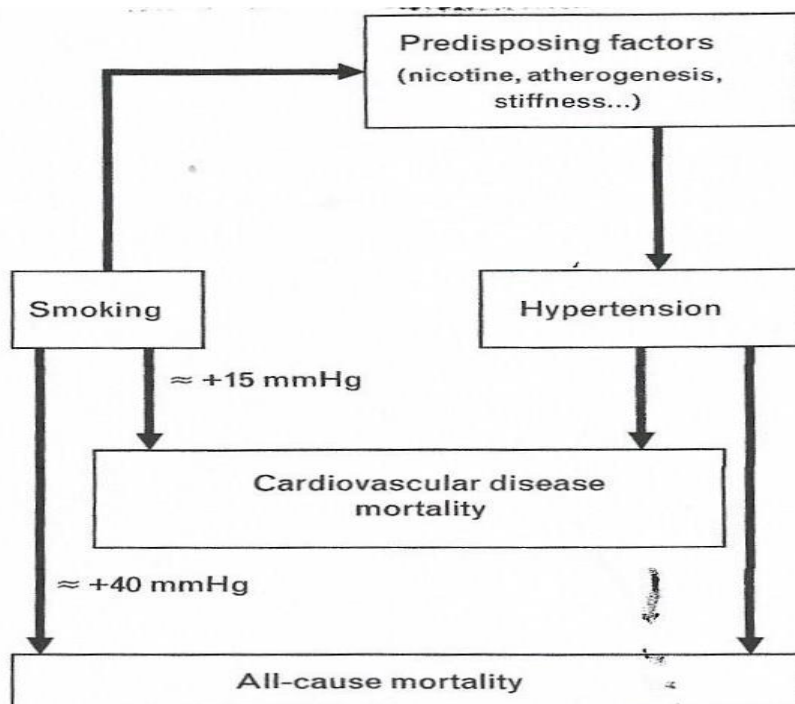
Επίδραση του καπνίσματος στην αρτηριακή πίεση

Οι καπνιστές έχουν υψηλότερο επιπολασμό σε εμφάνιση υπέρτασης (16,9%) από τους μη καπνιστές (14,2%) σύμφωνα με τον Πίνακα 3 και Εικόνα 6. Αυτό αυξάνεται με την αύξηση του ποσού της ημερήσιας κατανάλωσης σε αριθμών τσιγάρων. Έτσι έχουμε τον επιπολασμό στο 17,7% για τα άτομα που κάπνιζαν 11-20 τσιγάρα και 20,6% για εκείνους που κάπνιζαν περισσότερα από ένα πακέτο ανά ημέρα. Ο επιπολασμός αυξάνεται με τον αριθμό σε πακέτα που καπνίζει ο κάθε καπνιστής σε ένα έτος έτσι έχουμε 15,5% για μικρότερο έως 20 πακέτα καπνίσματος, 18,7% για 21-40 πακέτα και το 24,5% για > 40 πακέτα-έτη. Υπολογίστηκαν οι λόγοι πιθανοτήτων για τη σύγκριση της πιθανότητας να αναπτύξουν υπέρταση μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών. Η συνολική ηλικία προσαρμοσμένη σε ποσοστό πιθανότητας για καπνιστές σε σχέση με την ανάπτυξη υπέρτασης ήταν 1,23 (1,14-1,32) ή 23% υψηλότερη, το οποίο ήταν στατιστικά διαφορετική από τους μη καπνιστές, με μια σχέση δόσης-απόκρισης, όταν η ημερήσια ποσότητα σε τσιγάρα αυξήθηκε: 7% υψηλότερη από (1,07) για όσους καπνίζουν μισό έως ένα πακέτο ή λιγότερο, 29% υψηλότερη από (1,29) για όσους κάπνιζαν 11-20 τσιγάρα και 57% υψηλότερη από (1,57) για εκείνους που κάπνιζαν περισσότερα από ένα πακέτο.

(Πίνακας 3)

Blood pressure (mmHg)	Total cohort		Number of nonsmokers		Number of smokers		Cigarettes/day ^b						Pack-years ^b					
							≤ 10		11–20		> 20		≤ 20		21–40		> 40	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N ^c	%	N ^c	%	N ^c	%
80–109	5352	22.5	2923	22.3	2429	22.8	998	23.8	1056	22.8	172	19.9	1506	24.0	547	21.9	84	16.1
110–119	6038	25.4	3440	26.3	2598	24.4	1092	26.0	1102	23.8	178	20.6	1614	25.7	538	21.5	112	21.4
120–129	5202	21.9	2919	22.3	2283	21.4	872	20.8	1001	21.6	183	21.2	1321	21.0	561	22.4	100	19.1
130–139	3498	14.7	1955	14.9	1543	14.5	603	14.4	657	14.2	153	17.7	866	13.8	388	15.5	99	18.9
140–159	2913	12.3	1496	11.4	1417	13.3	508	12.1	639	13.8	132	15.3	773	12.3	365	14.6	90	17.2
≥ 160	752	3.2	368	2.8	384	3.6	125	3.0	179	3.9	46	5.3	197	3.1	104	4.2	38	7.3
Screened hypertension ≥ 140 ^a	3665	15.4	1864	14.2	1801	16.9	633	15.1	818	17.7	178	20.6	970	15.5	469	18.7	128	24.5
Total	23755	100	13101	55.2	10654	44.8	4198	43.3	4634	47.8	864	8.9	6277	67.5	2503	26.9	523	5.6

^aScreened hypertension means those with systolic blood pressure at or above 140 mmHg. ^bOnly those smokers with quantity data indicated were included. ^cNumber of pack-years is product of years of smoking and number of pack(s) smoked per day.



(Εικόνα 6). Διάγραμμα που δείχνει ότι τόσο το κάπνισμα όσο και η υπέρταση μπορεί να προκαλέσουν καρδιαγγειακή νόσο και θνησιμότητας από κάθε αίτιο.

Μία άλλη μελέτη η οποία διενεργήθηκε στην Κίνα εξέτασε τον κίνδυνο του καπνίσματος στα καρδιαγγειακά νοσήματα (CVD) και τη θνησιμότητα σε κάθε αίτιο μεταξύ των υπερτασικών ασθενών. Πραγματοποιήθηκε μια προοπτική μελέτη μεταξύ 36.943 υπερτασικών ασθενών ηλικίας τουλάχιστον 40 ετών. Ελήφθησαν

δεδομένα σχετικά με το κάπνισμα και άλλων μεταβλητών από το 1991 και ο επανέλεγχος διεξήχθη από 1999-2000. Κατά τη διάρκεια διάμεσης παρακολούθησης στα 8,2 χρόνια, παρουσιάστηκαν 7.194 θάνατοι μεταξύ 36.943 υπερτασικών ασθενών. Σε σύγκριση με τους μη καπνιστές ο σχετικός κίνδυνος RR για τους καπνιστές ήταν για καρδιαγγειακά νοσήματα και θνησιμότητα 1,19 (1,07, 1,31) και 1,33 (1,23, 1,45) για όσους κάπνιζαν 1 έως 19 τσιγάρα την ημέρα 20 πακέτα - τον χρόνο, τουλάχιστον με ($p < 0,001$). Ένα παρόμοιο πρότυπο παρατηρήθηκε για όλες τις αιτίες θνησιμότητας. Μια συσχέτιση δόσης-απόκρισης μεταξύ αριθμού πακέτων και καπνίσματος με ($p = 0,001$) και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας από κάθε αιτία βρέθηκε μεταξύ των ομάδων με ΣΑΠ (140-159, 160-179, και 180 mm/Hg), διαστολική πίεση (<90, 90-94, και 100-109 mm/Hg), και με πίεση παλμού (50-59, 60-69 και 70 mmHg). Επιπλέον, σε σύγκριση με τους μη καπνιστές με στάδιο 1 υπέρταση, ο σχετικός κίνδυνος RR της καρδιαγγειακής νόσου και για όλες τις αιτίες θνησιμότητας για εκείνους που κάπνιζαν τουλάχιστον 20 πακέτα-χρόνο το στάδιο 3 υπέρτασης σημαντικά αυξημένη με σχετικό κίνδυνο RR 3,06 (2,64, 3,54) και σχετικό κίνδυνο RR 2,51 (2,24, 2,80), αντίστοιχα¹⁰⁴. Συμπερασματικά το κάπνισμα όχι μόνο αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας από οποιοδήποτε άλλο αίτιο μεταξύ των υπερτασικών ομάδων, αλλά και η συνεργική επίδραση στον κίνδυνο σε καρδιαγγειακά νοσήματα και υπήρχε θνησιμότητα από πέρα από κάθε άλλο αίτιο μεταξύ καπνίσματος και κατηγορίας της αρτηριακής πίεσης. Ως εκ τούτου, εκτός από αντιμετώπιση της αρτηριακής πίεσης, η διακοπή του καπνίσματος θα πρέπει να είναι ένα βασικό συστατικό για την πρόληψη των θανάτων που σχετίζονται με το κάπνισμα.

Πολυάριθμες μελέτες έχουν διεξαχθεί για να διερευνήσουν αναλυτικότερα τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁰⁶, καθώς προσπάθειες έχουν επίσης γίνει για τη διαλεύκανση του πιθανού αιτίου για σχετικά υψηλού κινδύνου για την καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε υπερτασικούς υπό αγωγή.¹⁰⁷ Το κάπνισμα, για παράδειγμα, έχει από καιρό γίνει γνωστό ως ισχυρός προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου, αλλά λίγες μελέτες πραγματικά στοχεύουν να απαντήσουν στο ερώτημα του πώς το κάπνισμα τροποποιεί την πίεση του αίματος και προκαλεί τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Αυτό μπορεί να γίνει εκ νέου και να διατυπωθεί ως σε ποιο βαθμό το κάπνισμα επηρεάζει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε σχέση με τη συστολική πίεση του αίματος και τη

θνησιμότητα στον πληθυσμό. Στο Μάλμε έγινε Προληπτική μελέτη μεταξύ 1974 και 1992, το οποίο αποσκοπούσε στην ανίχνευση παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακούς ασθενείς και σε άτομα υψηλού κινδύνου¹⁰⁸.

Οφειλόμενος στο μεγάλο αριθμό των ατόμων-χρόνου υπό παρατήρηση μελέτη είναι κατάλληλη για την πραγματοποίηση μακροπρόθεσμης επιδημιολογικής έρευνας σχετικά με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Το έργο έχει ήδη δείξει ότι σχεδόν τα δύο τρίτα των μεσήλικων ανδρών από ένα αστικό πληθυσμό στη Σουηδία βρίσκονται έως δώδεκα φορές σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων και θνητότητας, σε σύγκριση με τους άνδρες, χωρίς παράγοντες κινδύνου¹⁰⁹. Ένα σημαντικό ποσοστό (17%) των ανδρών παρουσίασαν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου¹¹⁰.

Ως εκ τούτου, το ενδιαφέρον είναι η κατανόηση της διαδικασίας των κινδύνων και για να διευκολυνθεί ο πρώτος στόχος αυτής της μελέτης ήταν να εξετάσει σε πιο βαθμό οι συνήθειες των καπνιστών επηρεάζουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε σχέση με τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης στους άνδρες αυτούς. Δεύτερον, ήθελε να συγκρίνουν μια μακροπρόθεσμη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα μεταξύ μιας ομάδας που είχαν υπέρταση σε σχέση με όλους τους υπόλοιπους που δεν είχαν υπέρταση.

Μεταξύ 1974 και 1984, 22.444 άντρες που γεννήθηκαν μεταξύ 1921 και 1949, έλαβαν μέρος στο Μάλμε σε προοπτική μελέτη. Το σχέδιο υλοποιήθηκε από το Τμήμα Ιατρικής, στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Μάλμε, στην νότια Σουηδία. Η παρακολούθηση διήρκεσε μέχρι τα τέλη του 1996 και κατά μέσο όρο για 17 χρόνια. Ο Στόχος του συγκεκριμένου έργου ήταν να εντοπίσουν και να αντιμετωπίσουν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο¹¹¹. Κατά την περίοδο της διαλογής, οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε φυσική εξέταση και τους ζητήθηκε να απαντήσουν σε ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με τον τρόπο ζωής, τους κοινωνικούς παράγοντες και το ατομικό ιατρικό ιστορικό τους. Η εξέταση ελέγχου έγινε μετά από παρότρυνση των νοσηλευτών για νηστεία των συμμετεχόντων στην έρευνα την παραμονή πριν την εξέταση. Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε περίπου 200 ερωτήσεις και επικεντρώνεται στο οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, υπέρτασης, διαβήτη, το κάπνισμα και το αλκοόλ, συνήθειες σωματικής δραστηριότητας, τις διατροφικές συνήθειες, και την παρουσία συμπτωμάτων καρδιαγγειακής νόσου¹¹². Η πίεση του αίματος σε (mm/Hg) και

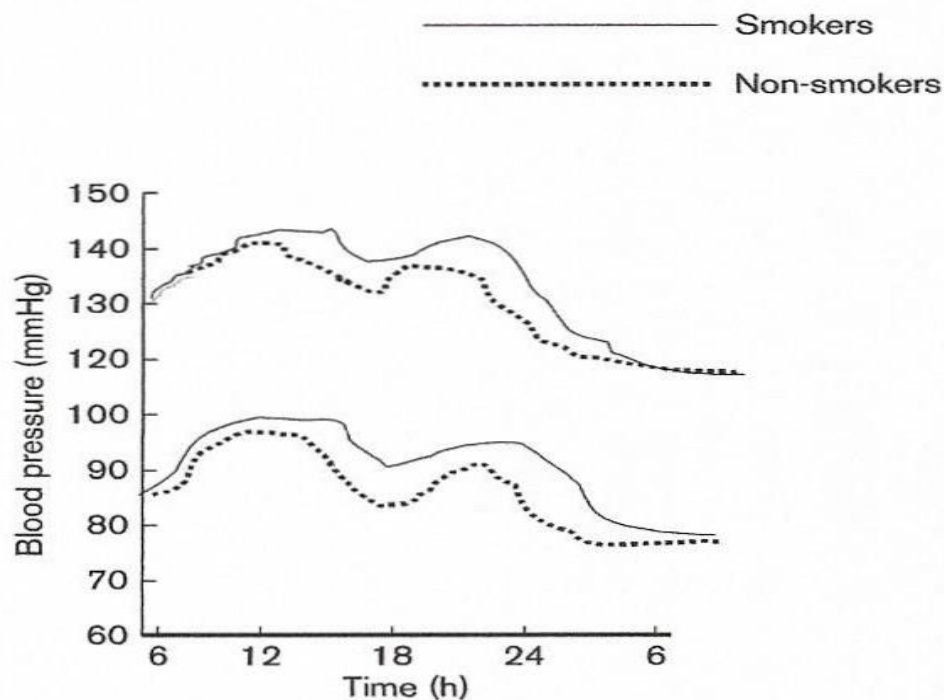
ρυθμός παλμών (παλμοί / λεπτό) στο δεξί χέρι μετρήθηκαν δύο φορές κατά τη διάρκεια της ίδιας επίσκεψης μετά από 10 λεπτά ανάπαυσης σε ύπτια θέση. Η μέση τιμή καταγράφηκε. Η συστολική πίεση του αίματος προσδιορίζεται με ακρίβεια 5 ή 10 mmHg. Τα δείγματα αίματος για τη γλυκόζη του αίματος, τα τριγλυκερίδια του ορού και χοληστερόλης στον ορό αντλήθηκαν μετά από ολονύχτια νηστεία και αναλύθηκαν με τη χρήση των συνήθων μεθόδων κατά το Τμήμα Κλινικής Χημείας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Μάλμε. Η αρτηριακή υπέρταση ορίστηκε ως αρτηριακή πίεση > 160 mm/Hg συστολική 100 mm/Hg¹¹³. Υπερχοληστερολαιμία ορίστηκε ως ολική χοληστερόλη > 6,5 mmol/L. Υπερτριγλυκεριδαιμία ορίστηκε ως τριγλυκερίδια ορού > 2,3 mmol/L. Ο σακχαρώδης διαβήτης ήταν παρών, αν υπήρχε θετικό ιατρικό ιστορικό της νόσου ή και σε νηστεία με γλυκόζης αίματος > 6,7 mmol/L. Τα στατιστικά δεδομένα που αντλήθηκαν από το (Σουηδικό Συμβούλιο για την Υγεία και την Πρόνοια) για θέματα, όπως η συνολική θνησιμότητα, αιτία θνησιμότητας, μη-θανατηφόρα ισχαιμική καρδιοπάθεια, και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ICD 9 αριθμούς: 410-414 και 430-438). Ο χρόνος παρακολούθησης ήταν κατά μέσο όρο τα 17 χρόνια και ο συνολικός αριθμός των ανθρώπων υπό παρακολούθηση ήταν 377. 475.

Κάπνισμα και υπέρταση ως παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Έχει διασταυρωθεί ότι το κάπνισμα και η υψηλή αρτηριακή πίεση είναι δύο μείζονες καρδιαγγειακοί παράγοντες και είναι υπεύθυνες για μεγάλη καρδιαγγειακή θνησιμότητα παγκοσμίως . Σύμφωνα με τις τελευταίες εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, πάνω από πέντε εκατομμύρια θάνατοι οφείλονται στη συνήθεια του καπνίσματος και όχι λιγότερο από επτά εκατομμύρια σε υψηλή πίεση του αίματος¹¹⁴.

Ο επιπολασμός της συνήθειας του καπνίσματος υπολογίζεται να είναι περίπου 30% του ενήλικου πληθυσμού σε όλο τον κόσμο (47% στους άνδρες και 12% στις γυναίκες)¹¹⁵ και η υψηλή συστολική αρτηριακή πίεσης (> 140/90 mm/Hg) βρίσκεται σε όχι λιγότερο από 30% του ενήλικου πληθυσμού στις περισσότερες χώρες, είτε ανεπτυγμένες ή αναπτυσσόμενες⁹. Η συνύπαρξη των δύο παραγόντων κινδύνου (Κάπνισμα και υπέρταση) σε άτομα σε κοινοτικό επίπεδο είναι 5%. Για δεκαετίες, έχει αναφερθεί ότι οι καπνιστές είχαν χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής

πίεσης από τους μη καπνιστές. Παρ'όλα αυτά, τα τελευταία χρόνια, αρκετές επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει το αντίθετο και έδειξαν σημαντικές διαφορές σε εικοσιτετράωρη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης¹¹⁶ Εικόνα. 7. Τάσεις στην επικράτηση του καπνίσματος και η υψηλή αρτηριακή πίεση είναι σχετικά σταθερή, με μια ελαφρά αύξηση που σχετίζονται με την διαδικασία της γήρανσης του πληθυσμού στην περίπτωση της υψηλής αρτηριακής πίεσης, καθώς και με την πρόληψη του καπνίσματος και προγράμματα ελέγχου που δείχνει μικρή επίδραση, ιδιαίτερα σε νεαρές ηλικίες



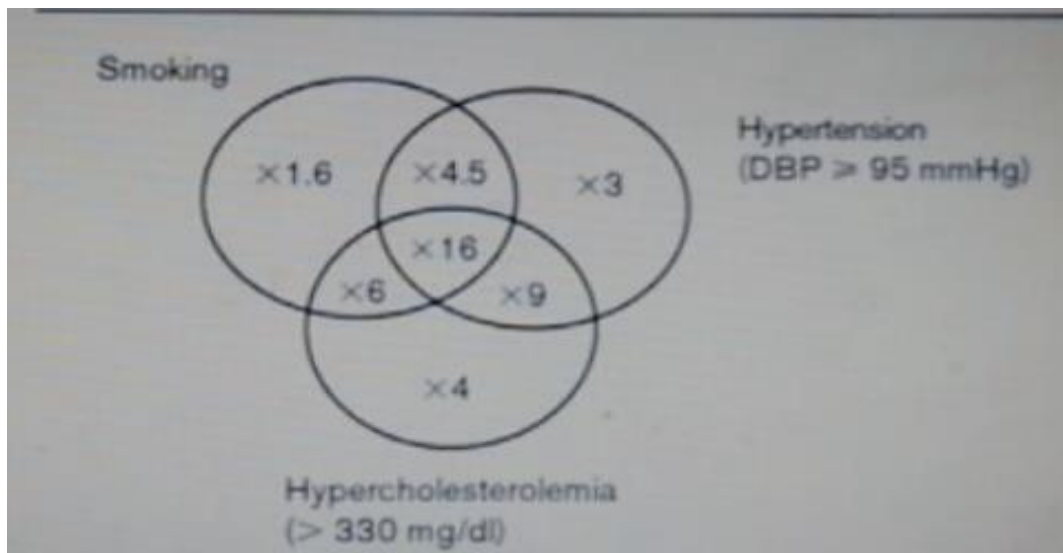
(Εικόνα. 7) (Έχουμε 24ωρη παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης σε καπνιστές μη καπνιστές με χρήση Holter Πίεσεως)

Πώς το κάπνισμα και η υψηλή αρτηριακή πίεση ενεργούν για καρδιαγγειακό κίνδυνο

Και οι δύο παράγοντες κινδύνου αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όταν ενεργούν ανεξάρτητα, αλλά η αλληλεπίδρασή τους στο ίδιο το άτομο συμβάλλει σε μια αύξηση του κινδύνου περισσότερο από τέσσερις φορές Εικόνα. 8 ¹¹⁷. Αυτό οφείλεται κυρίως στην αλληλεπίδραση του καπνίσματος με την πίεση του αίματος και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου Πίνακας 4 ¹¹⁸.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό, στεφανιαία νόσο και νεφρική ανεπάρκεια, ενώ το κάπνισμα αυξάνει δραματικά τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, περιφερικής αγγειακής ασθένειας και σε μικρότερο βαθμό από εγκεφαλικό. Ο υποκείμενος μηχανισμός και στις δύο περιπτώσεις είναι κυρίως η επιτάχυνση της αθηροσκλήρυνσης από κοινού με αγγειακή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η νικοτίνη, το μονοξείδιο του άνθρακα, οξειδωτικά και το κάδμιο είναι τα κύρια προϊόντα της καύσης του και άλλες ενώσεις που οδηγούν σε βλάβη των οργάνων. Μερικές από τις χημικές ενώσεις που προέρχονται από τον καπνό συνδέονται με τους φυσιολογικούς μηχανισμούς που ρυθμίζουν την πίεση του αίματος, η οποία θα μπορούσε να εξηγήσει την επιρροή του καπνίσματος στην αύξηση της πίεσης του αίματος πίνακας 4.

Εν όψει αυτών των στοιχείων, η διακοπή του καπνίσματος είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην ολοκληρωμένη διαχείριση των υπερτασικών ασθενών. Δυστυχώς, αρκετά μελέτες έχουν δείξει περιορισμένη συμμετοχή των γιατρών σε πρωτοβουλίες για την καταπολέμηση του καπνίσματος, ακόμη και σε ασθενείς που καπνίζουν και το κάπνισμα σχετίζεται με χρόνιες ασθένειες¹²⁰, τα αποτελέσματα είναι λιγοστά για κλινικές παρεμβάσεις με στόχο τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα από τη διακοπή του καπνίσματος¹²¹



(Εικόνα 8)Κίνδυνος για στεφανιαία νόσου ανάλογα με τον συνδυασμό του καπνίσματος, αρτηριακής υπέρτασης και της υπερχοληστερολαιμίας. DBP= διαστολική αρτηριακή πίεση.

Πίνακας 4. Κίνδυνος στεφανιαίας νόσου ανάλογα με τον συνδυασμό του καπνίσματος, αρτηριακής υπέρτασης και της υπερχοληστερολαιμίας. (DBP= διαστολική αρτηριακή πίεση).

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ	ΛΙΠΙΔΙΑ ΟΡΟΥ	ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	ΓΛΟΙΟΤΗΤΑ ΑΙΜΑΤΟΣ	ΠΕΡΟΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΙΠΤΙΚΑ	ΟΡΜΟΝΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ
<p>Αυξάνεται με το κάπνισμα. Κατά κανόνα οι καπνιστές έχουν στοιχεία χαμηλότερης αρτηριακής πίεσης.</p> <p>Είναι πιο δύσκολο να επιτευχθεί ο έλεγχος της πίεσης του αίματος.</p> <p>Έχουν χειρότερη πρόγνωση.</p> <p>Είναι πιο πιθανό να έχουν αθηροσκληρωτική νεφραγγειακή υπέρταση.</p> <p>Είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν κακοήγη υπέρταση.</p>	<p>Αυξημένη ολική χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη.</p> <p>Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη-χοληστερόλη.</p>	<p>Κατά κανόνα, οι καπνιστές έχουν χαμηλότερο σωματικό βάρος.</p>	<p>Αύξηση Ινωδογόνου, ιξώδες του αίματος, Και αιματοκρίτη Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων αυξάνεται.</p>	<p>Σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιου και θρομβοεμβολικών επεισοδίων.</p>	<p>Αυξημένη οιστραδιόλη στο πλάσμα (άνδρες) και βασοπρεσίνης και επιδεινώνουν την ανοχή στη γλυκόζη.</p>

ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ

Στρατηγικές διακοπής καπνίσματος στην Ευρώπη

Στρατηγικές διακοπής του καπνίσματος είναι σήμερα πολύ σημαντικές για τη μείωση των συνεπειών που προέρχονται από το κάπνισμα. Τα διαθέσιμα εργαλεία για τη διακοπή του καπνίσματος είναι μη φαρμακολογικά ή φαρμακολογικά και έχουν αναλυθεί σε βάθος σε αρκετές πρόσφατες δημοσιευμένες μελέτες¹²². Περιλαμβάνουν την παροχή συμβουλών με ελάχιστη παρέμβαση, όπως τα υποκατάστατα νικοτίνης και βουπροπιόνης ως θεραπείες πρώτης γραμμής. Επιπλέον, ειδικευμένη ψυχολογική παρέμβαση και άλλες φαρμακολογικές ουσίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν, όπως παράγοντες (κλονιδίνης, αντικαταθλιπτικά, κ.λπ.). Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να υλοποιηθούν παράλληλα και με ανάλογη αντιυπερτασική αγωγή σύμφωνα και με τον Πίνακα 5, με στόχο τη διευκόλυνση της συμμετοχής των γιατρών στη διακοπή του καπνίσματος. Έτσι έχουμε μη φαρμακολογικές στρατηγικές, δηλαδή την παροχή συμβουλών και ελάχιστη παρέμβαση σε λιγότερο από 5 λεπτά (ρωτήστε, συμβουλευέστε, αξιολογείστε, βοηθήστε, και οργανώστε) , μπορούν να τεθούν σε εφαρμογή τακτικά σε κάθε συζήτηση στην οποία συμμετείχαν ασθενείς- καπνιστές. Η παραπάνω προσέγγιση είναι αποτελεσματική σε περίπου 15% των περιπτώσεων κατά μέσο όρο ¹²³.

Όσον αφορά τη φαρμακολογική θεραπεία, οι πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενοι παράγοντες είναι τα υποκατάστατα νικοτίνης και προϊόντων (τσίχλα, patch, ρινικό σπρέι και συσκευή εισπνοής) και βουπροπιόνης. Ανάλογα με το πλαίσιο και σχετικά με το μέγεθος της παρέμβασης, και την αποτελεσματικότητά της εκτιμάται σε 20-25% ¹²⁴.

Ως κανόνας η χρήση υποκατάστατου νικοτίνης σε υπερτασικούς ασθενείς δεν χρειάζεται ειδική προσοχή, εκτός από τις περιπτώσεις σοβαρής και ανθεκτικής υπέρτασης, και μετά από ένα στεφανιαίο συμβάν. Σε αυτές τις περιπτώσεις η χρήση νικοτίνης αντενδείκνυται. Το μόνο που πρέπει να γνωρίζουμε είναι η αποφυγή τους σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση, (δηλαδή νικοτίνη τσίχλας συν επίθεμα νικοτίνης)¹²⁵, γιατί θα μπορούσε να οδηγήσει σε συνεργική δράση και εμφάνιση περισσότερων υπερτασικών επεισοδίων. Οι γιατροί πρέπει να γνωρίζουν ότι οριστική αποχή από το κάπνισμα έρχεται μετά από πολλές αποτυχημένες προσπάθειες διακοπής του καπνίσματος. Κατά συνέπεια, θα

πρέπει να είναι επίμονοι, ξανά και ξανά, στο έδαφος της προσπάθειας και να βοηθήσουν τους ασθενείς καπνιστές να σταματήσουν το κάπνισμα¹²⁶ πάντα με ανάλογη αντιπερτασική αγωγή όπου χρειάζεται ανάλογα με το στάδιο της υπέρτασης.

(πίνακας 5).Αλγόριθμος για τη θεραπεία ασθενών που καπνίζουν

ΒΗΜΑΤΑ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ
Βήμα 1 όλοι καπνιστές	Συμβουλευτική / ελάχιστη παρέμβαση
Βήμα 2 Οι καπνιστές που χρειάζονται φαρμακολογική θεραπεία	NRT+ Βουπροπιόνης
Βήμα 3 Οι καπνιστές που χρειάζονται πιο εντατική φαρμακολογική θεραπεία	NRT+Βουπροπιόνης ή NRT συνδυασμοί (π.χ. ταμπλέτα ή αυτοκόλλητο
Βήμα 4 Οι καπνιστές που χρειάζονται άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις	Άλλες φαρμακολογικές θεραπείες (π.χ. αντιπερτασικά, αντικαταθλιπτικά) Εξειδικευμένη ψυχολογική θεραπεία

(NRT= Nicotine replacement therapy)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Το κάπνισμα εμφανίζει αυξημένο επιπολασμό τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και ειδικότερα σε υπερτασικούς ασθενείς. Διαφαίνεται επίσης πως την τελευταία δεκαετία το κάπνισμα παρουσιάζει αυξητική τάση στις γυναίκες ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά των ανδρών παραμένουν σταθερά.

Εστιάζοντας σε μελέτες υπερτασικών ασθενών χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου φαίνεται πως το κάπνισμα συνδέεται με εμφάνιση στεφανιαίας νόσου καθώς και καρδιαγγειακής θνητότητας. Επιπλέον, το κάπνισμα, συνδέεται με εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου, υπέρτασης και καρκίνων ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου για τις παθήσεις αυτές.

Με βάσει αυτά τα δεδομένα το κάπνισμα χρήζει ιδιαίτερης διερεύνησης. Η συχνότερη μέθοδος ποσοτικοποίησης του καπνίσματος είναι ο αριθμός σε πακέτα τσιγάρων ημερησίως. Ερευνητικό ενδιαφέρον παρουσιάζει το ερώτημα εάν μεταξύ υπερτασικών ασθενών, το κάπνισμα σχετίζεται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ειδικότερα του συνθέτου εγκεφαλικού επεισοδίου και στεφανιαίας νόσου.

Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε υπερτασικούς ασθενείς υπό ή άνευ αγωγής, οι οποίοι είναι καπνιστές, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου

Υλικό και μέθοδος

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 1699 ασθενείς που προσήλθαν για πρώτη φορά στη Μονάδα Υπέρτασης της Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου κατά τη χρονική περίοδο 2003-2008 και παρακολουθούνται έκτοτε προοπτικά.

Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη

- Ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση υπό ή άνευ αγωγής
- Ηλικία 30 έως 75 ετών

Κριτήρια αποκλεισμού

- Ασθενείς με δευτεροπαθή υπέρταση
- Εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος
- Νεφρική νόσος τελικού σταδίου (eGFR<15ml/Kg/min²)
- Σοβαρού βαθμού βαλβιδοπάθειες
- Λοιπά χρόνια συστηματικά νοσήματα
- Ψυχιατρικά νοσήματα ή γνωστικές διαταραχές που θα εμπόδιζαν τη σωστή συμμετοχή τους στη μελέτη
- Ασθενείς που αρνήθηκαν να συμπεριληφθούν στη μελέτη
- Ασθενείς που αδυνατούσαν να εξεταστούν στο ιατρείο σε τακτική βάση

Μεθοδολογία

Πρόκειται για διαχρονική μελέτη κοόρτης που διεξήχθη στη Μονάδα Υπέρτασης της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών, από τον Μάρτιο του 2012 έως τον Σεπτέμβριο του 2014.

Τα στοιχεία του δείγματος αντλήθηκαν από το αρχείο των ασθενών που επισκέφθηκαν πρώτη φορά τη Μονάδα Υπέρτασης της Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου κατά τη χρονική περίοδο 2003-2008 και παρακολουθούνταν έκτοτε προοπτικά. Εξ αυτών επιλέχθηκαν οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη, και οι οποίοι παρακολουθήθηκαν έως και το 2014, με τουλάχιστον μία επίσκεψη στο ιατρείο ανά χρόνο. Οι ασθενείς αυτοί είχαν ενημερωθεί για τον σκοπό της καταγραφής και συμφώνησαν να συμμετάσχουν σε αυτήν. Όπως φαίνεται και στο ακόλουθο ροόγραμμα της μελέτης, εφαρμόζοντας τα κριτήρια αποκλεισμού καταλήξαμε στο τελικό δείγμα της μελέτης που αποτελείται από **1699** ασθενείς.

Ροή μελέτης



Αρχική εκτίμηση

Στην αρχική επίσκεψη λαμβάνεται ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό, γίνεται φυσική εξέταση του ασθενούς και καταγράφονται τα σωματομετρικά δεδομένα. Γίνεται μέτρηση της Α.Π. στο ιατρείο, ΗΚΓ και υπερηχοκαρδιογράφημα και προγραμματίζεται ο εργαστηριακός έλεγχος ρουτίνας συμφώνως με τις ευρωπαϊκές οδηγίες διάγνωσης και θεραπείας υπέρτασης. Ακολούθως, γίνεται έναρξη ή τροποποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής προς βέλτιστη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσεως με στόχο κάτω από 140/90mmHg.

Ιατρικό ιστορικό

Κατά την αρχική εξέταση των ασθενών λαμβάνονταν δεδομένα σχετικά με τις υγειονομικές συνήθειες του ατόμου όπως κάπνισμα, κατανάλωση άλατος και αλκοόλ καθώς και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας. Αντλούνταν πληροφορίες για την ποιότητα ύπνου στην περίπτωση που το άτομο ροχαλίζει και υπάρχουν ενδείξεις συνδρόμου άπνοιας στον ύπνο. Ρωτήθηκαν για την παρουσία συμπτωμάτων ή προηγούμενου ιστορικού στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, περιφερικής αγγειοπάθειας, καρδιακής ανεπάρκειας, νεφρικής νόσου, αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ), δυσλιπιδαιμίας, ή οποιασδήποτε άλλης συστηματικής νόσου. Έγινε έλεγχος αν υπάρχει σύγχρονη λήψη οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής και ιδίως αυτών που επηρεάζουν την ΑΠ (πχ μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αντισυλληπτικά, ναρκωτικές ουσίες). Τέλος, συλλέχθηκαν πληροφορίες για το οικογενειακό ιστορικό του ατόμου.

Φυσική εξέταση

Πέραν της προσεκτικής μέτρησης της ΑΠ και των σφύξεων απαιτείται πλήρης φυσική εξέταση αναζητώντας σημεία δευτεροπαθούς υπέρτασης ή βλάβης οργάνων στόχων. Αναζητήθηκε ύπαρξη τέταρτου καρδιακού τόνου (30-50% των υπερτασικών το εμφανίζουν), παρουσία ή όχι συστολικού φυσήματος τύπου εξωθήσεως, σημεία καρδιακής ανεπάρκειας ή περιφερικής αγγειοπάθειας.

Μετρήθηκε το βάρος και το ύψος του ατόμου και υπολογίσθηκε ο ΔΜΣ κατηγοριοποιώντας το άτομο ανάλογα. Το **ύψος** μετρήθηκε στο ιατρείο, άνευ υποδημάτων, σε σταδιόμετρο (Holtain, UK) που η ακρίβεια του είχε πιστοποιηθεί. Το **βάρος** μετρήθηκε επίσης στο ιατρείο, αφαιρώντας οι ασθενείς παπούτσια ή ότι

άλλο βαρύ αντικείμενο είχαν μαζί τους. Οι μετρήσεις έγιναν με ζυγαριά ακριβείας (Seca, Germany). Ο **Δείκτης Μάζας Σώματος** υπολογίσθηκε βάσει του τύπου Kg/m^2 και οι κατανομές των ασθενών βάσει του ΔΜΣ.

Μέτρηση ΑΠ ιατρείου

Η αρτηριακή πίεση χαρακτηρίζεται από μεγάλη μεταβλητότητα τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας, όσο και μεταξύ ημερών, μηνών και εποχών. Η εκτίμηση της ΑΠ βασίσθηκε σε 2 μετρήσεις στο ιατρείο σε 2 επισκέψεις. Όσον αφορά τον τύπο του πιεσόμετρου, χρησιμοποιήσαμε αυτόματο σφυγμομανόμετρο βραχίονα πιστοποιημένο συμφώνως τυποποιημένων πρωτοκόλλων (Omron 705 IT). Για την ακριβή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης τηρούνταν οι παρακάτω κανόνες:

- Πριν την μέτρηση της ΑΠ ο ασθενής παρέμενε ήρεμος σε ήσυχο μέρος για τουλάχιστον 5 λεπτά.
- Κατά τη διάρκεια της μέτρησης ο ασθενής παρέμενε ακίνητος και χωρίς να ομιλεί.
- Το άνω άκρο ήταν τοποθετημένο στο σταθερό σημείο στο ύψος της καρδιάς.
- Για τον προσδιορισμό της τιμής της ΑΠ πραγματοποιήθηκαν 3 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1-2 λεπτών. Η ΑΠ ιατρείου καταχωρήθηκε ως ο μέσος όρος της δεύτερης και τρίτης μέτρησης.

Υπερηχοκαρδιογράφημα καρδιάς

Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη διενεργήθηκε από έμπειρο κλινικό γιατρό ο οποίος δεν γνώριζε το κλινικό υπόβαθρο του εξετασθέντα. Για την εξέταση χρησιμοποιήθηκε μηχανήμα της General Electric Medical System Vivid 3 Pro (Milwaukee, Wisconsin, USA) εξοπλισμένο με ένα μετατροπέα στα 2,5- 5 MHz, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες τις Ευρωπαϊκής εταιρείας υπερηχοκαρδιογραφίας. Η μάζα της αριστερής κοιλίας (LVM) υπολογίσθηκε με τη μέθοδο Devereaux και ρυθμίσθηκε για την επιφάνεια σώματος (BSA) και το ύψος. Ως υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ορίσθηκε η LVM/BSA μεγαλύτερη από 115g/m^2 στους άνδρες και 95g/m^2 στις γυναίκες. Η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας εκτιμήθηκε με τις κλασσικές διαμτροειδικές ροές και με τη χρήση ιστικού Doppler στα βασικά τμήματα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του πλαγίου τοιχώματος.

Επισκέψεις follow-up και καταληκτικό σημείο

Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε τακτικές επισκέψεις (τουλάχιστον μία ανά έτος) προς επανεκτίμηση της αρτηριακής πίεσης, διαχείριση των λοιπών παραγόντων κινδύνου και τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής.

Βάσει επισήμων ιατρικών/νοσηλευτικών εγγράφων που προσκόμιζαν οι ασθενείς γινόταν συλλογή δεδομένων που αφορούσαν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα:

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο: καρδιαγγειακή νοσηρότητα οριζόμενη ως το σύνθετο στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου:

Στεφανιαία νόσος: Έμφραγμα του Μυοκαρδίου ή σημαντική στένωση των στεφανιαίων αρτηριών που αποκαλύφθηκε μετά από αγγειογραφία ή στεφανιαία επαναγγείωση (διαδερμική αγγειοπλαστική, αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα)

Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο: Ταχεία έναρξη νευρολογικού ελλείμματος για τουλάχιστον 24 ώρες, με επιβεβαίωση με αξονική/μαγνητική αγγειογραφία.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση. Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί και ως ποσοστά του αντίστοιχου πληθυσμού. Μελέτη αναλογικών κινδύνων παλινδρόμησης Cox πραγματοποιήθηκε για την εκτίμηση της προγνωστικής αξίας των δεικτών παχυσαρκίας για το σύνθετο της καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Αρχικώς εφαρμόστηκε μονοπαραγοντική ανάλυση και έπειτα πολυπαραγοντική ανάλυση οπότε και έγινε ρύθμιση για συνήθεις παράγοντες κινδύνου.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε ως τιμή $p < 0.05$. Όλες οι αναλύσεις έγιναν με το στατιστικό πακέτο Statistical Package for Social Sciences, version 17.0 (SPSS Inc; Chicago, Illinois, USA)

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σε κάθε επιστημονική μελέτη για να αποτραπεί κάθε πιθανότητα εμφάνισης χειρισμών που θα μπορούσαν να βλάψουν τα υποκείμενα που λαμβάνουν μέρος σε αυτήν, θα πρέπει να εφαρμόζονται και να τηρούνται αυστηρά οι αρχές δεοντολογίας, οι οποίες διασφαλίζουν και καθορίζουν τους ηθικούς άξονες μέσα στους οποίους αναπτύσσεται και ολοκληρώνεται μια μελέτη. Στη παρούσα μελέτη τηρήθηκαν όλες οι δεοντολογικές αρχές που διέπουν την έρευνα σε ανθρώπους και δόθηκε η σχετική άδεια από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου. Όλοι οι ασθενείς ενημερώθηκαν για το σκοπό της έρευνας και έδωσαν προφορικά τη συγκατάθεσή τους,

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο τελικός αριθμός του δείγματος της μελέτης αποτελείται από 1699 υπερτασικούς ασθενείς υπό ή άνευ αγωγής χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Τα κλινικά και δημογραφικά του δείγματος αναγράφονται αναλυτικά στους Πίνακες 1,2

Από τους 1699 υπερτασικούς ασθενείς (45,4% ήταν άνδρες εκ των οποίων το 11,5% ήταν καπνιστές και το 54,6% ήταν γυναίκες εκ των οποίων το 12,4% ήταν καπνίστριες) το 70,2% είχε αρρυθμιστη ΑΥ. Δυσλιπιδαιμία παρουσίαζε το 53,7%. Οι ασθενείς υπό αγωγή ελάμβαναν κατά μέσο όρο 2,26 φάρμακα, εκ των οποίων το 84,5% ήταν φάρμακο του άξονα ρενίνης -αγγειοτασίνης, το 54,6% ήταν αποκλειστές ασβεστίου, το 33,4% β-αποκλειστές, το 47% διουρητικά και το 3,6 άλλη αγωγή.

Παρατηρούμε από τον Πίνακα 4, ότι οι καπνιστές είχαν μικρότερη ηλικία, μικρότερη LDL(mg/dl) σε σχέση με τους μη καπνιστές. Επίσης παρατηρούμε, ότι οι καπνιστές με χρόνια νεφρική νόσο ήταν αριθμητικά περισσότεροι σε σχέση με τους μη καπνιστές.

Στον πίνακα 5, φαίνεται ότι οι καπνιστές με υπέρταση ήταν λιγότεροι από τους μη καπνιστές, επίσης οι καπνιστές είχαν μικρότερη συστολική πίεση ιατρείου (mm/Hg) και μέση πίεση. Τέλος παρατηρούμε ότι οι καπνιστές έπαιρναν 2,14 λιγότερα φάρμακα κατά την πρώτη επίσκεψη στο Ιατρείο σε σχέση με τους μη καπνιστές, επίσης οι καπνιστές που έπαιρναν φάρμακο του άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης σε σχέση με τους μη καπνιστές ήταν περισσότεροι.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 6, οι καπνιστές είχαν επηρεασμένη την ΕΑ σε σχέση με τους μη καπνιστές.

Στο δείγμα της μελέτης καταγράφηκαν 56 καρδιαγγειακά συμβάματα εκ των οποίων τα 39 αντιστοιχούσαν σε διαγνώσεις στεφανιαίας νόσου και 17 σε εγκεφαλικά επεισόδια. Εκ της μελέτης καμπυλών επιβίωσης Kaplan-Meier (Γράφημα 1). Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην επιβίωση άνευ εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος μεταξύ των ομάδων καπνιστών και μη καπνιστών (log-rank P: 0.035).

Εκ της μονοπαραγοντικής μελέτης παλινδρόμησης Cox, θέτοντας ως ανεξάρτητη μεταβλητή το κάπνισμα παρατηρήθηκε ότι οι καπνιστές εμφάνιζαν 78.8% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν καρδιαγγειακό σύμβαμα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (HR: 1.78, CI 95%: 1.035-3.089, p:0.035) Πίνακας 7.

Σε μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης Cox Πίνακας 8, θέτοντας διαδοχικά ως ανεξάρτητες μεταβλητές τους καταγεγραμμένους προγνωστικούς παράγοντες για καρδιαγγειακή νοσηρότητα όπως είναι το κάπνισμα, η ηλικία, το φύλο, ο ΣΔ, η συστολική πίεση. Παρατηρείται δηλαδή ότι μετά από ρύθμιση για κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, αναδεικνύεται περαιτέρω η σημαντική θετική συσχέτιση του καπνίσματος (HR:2,56, CI: 95%:1,404-4,675, P:0,002), η ηλικία (HR:1,03,CI:95%:1,006-1,074,P:0,022), το ανδρικό φύλο (HR:4,97, CI:95%:2,428-10,202, P:0.000), η δυσλιπιδαιμία (HR:2,00, CI:95%:1,103-3,645,P:0,023), η συστολική πίεση (HR:1,02,CI;95%:1,006-1,042,P:0,008) και η GFR (HR:1,01, CI:95%:1,002-1,034,P:0,026) για εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ, ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΑΙ ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ

Πίνακας 1: Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	Τιμές
Ηλικία, έτη	60,07±10,84
Άνδρες, n (%)	771 (45,4)
Γυναίκες, n(%)	928 (54,6)
Δ.Μ.Σ. (kg/m ²)	28,46±4,38
Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mm/hg)	142,46±17,94
Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mm/hg)	87,35±11,39
Σφύξεις (beats /λεπτό)	73,43±10,65
Κάπνισμα, n (%)	406 (23,9)
Σ.Δ., n (%)	301 (18,1)
Δυσλιπιδαιμία, n (%),	905 (55,5)
Χρόνια νεφρική νόσος, n (%)	250 (14,7)
Διάρκεια υπέρτασης (έτη)	3,55±1,83
Αρρυθμιστη ΑΠ, n (%)	1193 (70,2)
Συστολική πίεση ιατρείου (mm/Hg)	142.46±17,94
Διαστολική πίεση ιατρείου (mm/Hg)	87,35±11,39
Σφίξεις (beats/min)	73.43±10,65
Αριθμός φαρμάκων (n)	2,26±1,02
Άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης, n (%)	1436 (84,5)
Αναστολείς ασβεστίου, n (%)	927 (54,6)
Διουρητικά, n (%)	798 (47)
Β-αναστολείς, n (%)	567 (33,4)
Άλλα, n (%)	62 (3,6)

Πίνακας 2:Υπερηχογραφικά ευρήματα του δείγματος

EF, %	63,24±5,55
LAD, cm	3,84±0,50
EA, cm	0,94±0,27
E/E'	10,85±4,11
IVRT,ms	99,57±25,70
DT	231,78±55,54
LVMI	90,76±22,30
RWT	0,44±0,07
LVH/BSA (N, %)	187 (11,7)

Πίνακας 3: Αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων του δείγματος

Γλυκόζη (mg/dl)	102,90±22,84
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,29±1,63
Εκτιμώμενο GFR (ml/min/m ²)	77,66±18,29
Χοληστερόλη (mg/dl)	212,85±38,44
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	126,62±75,73
HDL (mg/dl)	53,29±13,04
LDL (mg/dl)	134,41±34,06

Πίνακας 4: Κλινικά και δημογραφικά στοιχεία ασθενών (καπνιστών-μη καπνιστών)

Μεταβλητές	Ολικός πληθυσμός	Καπνιστές	Μη καπνιστές	p-value
Ηλικία, έτη	60,07±10,84	55,40±10,45	61,54±10,55	<0,001
Άνδρες n(%)	771(45,4)	195(48)	576(44,5)	0,241
Δ.Μ.Σ. (kg/m ²)	28,46±4,38	28,26±4,50	28,53±4,34	0,273
Διαβήτης(%)	308(18,1)	65(16)	243(18,8)	0,232
Γλυκόζη (mg/dl)	102,9±22,84	102,5±24,60	103,02±22,26	0,068
Υπερχοληστεριναιμία n(%)	308(18,1)	65(16)	243(18,8)	0,232
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	212,85±38,44	215,13±38,43	212,14±38,43	0,075
HDL(mg/dl)	53,29±13,04	50,41±12,41	54,19±13,10	<0,001
LDL(mg/dl)	134,41±34,06	136,54±35,92	133,74±33,44	0,162
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	126,62±75,73	142,46±88,36	121,73±70,72	<0,001
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,29±1,63	5,18±1,64	5,33±1,63	0,137
Χρόνια νεφρική νόσος n(%)	1427(85,1)	356(88,8)	1071(83,9)	0,022
Νεφρική κάθαρση GFR(mg/dl)	77,66±18,29	80,55±18,65	76,73±18,08	<0,001

Πίνακας 5: Στοιχεία αρτηριακής πίεσης και αντιπερτασικών φαρμάκων (καπνιστών-μη καπνιστών)

Μεταβλητές	Ολικός πληθυσμός	Καπνιστές	Μη καπνιστές	p-value
Με υπέρταση n(%)	1193(70,2)	269(66,3)	924(71,5)	0,053
Συστολική πίεση ιατρείου (mm/Hg)	142,46±17,94	140,50±17,93	143,07±17,91	0,012
Διαστολική πίεση ιατρείου (mm/Hg)	87,35±11,39	88,25±11,83	87,07±11,24	0,069
Μέση πίεση	55,10±15,18	52,25±13,74	56±15,50	<0,001
Σφύξεις (beats /λεπτό)	73,43±10,65	73,96±10,67	73,26±10,65	0,244
Αριθμός φαρμάκων που έπαιρναν κατά την πρώτη επίσκεψη στο ιατρείο	2,26±1,02	2,14±1,00	2,30±1,02	0,005
Με φάρμακο του άξονα n(%)	1443(86,5)	320(78,8)	1116(76,3)	<0,001
Με β-αναστολέα n(%)	567(33,4)	219(53,9)	708(54,8)	0,817
Με διουρητικό n(%)	798(47)	170(41,9)	628(48,6)	0,021

Πίνακας 6: Υπερηχογραφικά αποτελέσματα (μη καπνιστών-καπνιστών)

Μεταβλητές	Συνολικό Πληθυσμός	Καπνιστές	Μη καπνιστές	p-value
LAD	3,84±0,50	3,80±0,49	3,85±0,50	0,059
Με υπερτροφία της Αριστερής κοιλίας n(%)	187(11,7)	52(13,6)	135(11,1)	0,221
LAVI	23,18±7,68	22,60±7,37	23,77±7,68	0,034
EA	0,94±0,27	0,97±0,28	0,93±0,27	0,012
ΕΤΟΕΜ	10,85±4,11	10,42±3,52	10,99±4,28	0,022
IVRT	99,57±25,70	101,68±28,71	98,89±24,63	0,083
DT	231,78±55,54	232,08±53,01	231,68±56,32	0,907
LVMI	90,76±22,30	91,92±22,04	90,40±22,38	0,243
RWT	0,44±0,07	0,45±0,08	0,44±0,07	0,067
EF	63,24±5,55	63,44±5,97	63,18±5,41	0,438

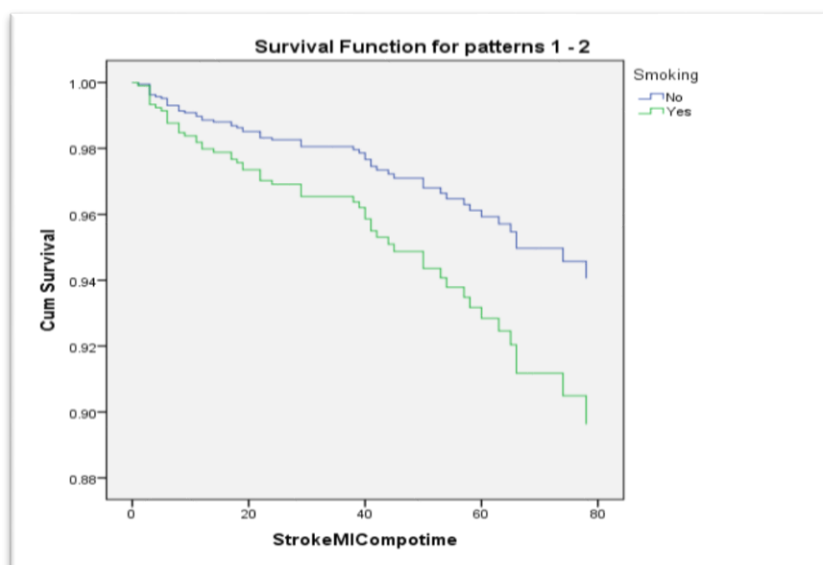
Πίνακας7: Μονοπαραγοντική παλινδρόμηση Cox

	B	p	HR	95%CI	
				Lower	Upper
Κάπνισμα	0.0581	0,035	1.788	1.035	3.089

Πίνακας 8 : Πολυπαραγοντική παλινδρόμηση Cox

	B	p	HR	95%CI	
				Lower	Upper
κάπνισμα	0,941	0,002	2,562	1,404	4,675
Ηλικία	0,038	0,022	1,039	1,006	1,074
Φύλο (ανδρικό)	1,605	<0,001	4,977	2,428	10,202
ΣΔ	0,260	0,440	1,297	0,670	2,513
Δυσλιπιδαιμία	0,695	0,023	2,005	1,103	3,645
Συστολική πίεση	0,024	0,008	1,024	1,006	1,042
Διαστολική πίεση	-0,012	0,463	0,988	0,955	1,021
Σφύξεις ανα λεπτό	0,005	0,738	1,005	0,977	1,033
LVMl	0,009	0,137	1,009	0,977	1,021
GFR	0,018	0,026	1,018	1,002	1,034

Γράφημα 1: Καμπύλες επιβίωσης καπνιστών και μη καπνιστών για το σύνθετο καταληκτικό σημείο καρδιαγγειακής νόσου



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία και ο τρόπος ζωής έχει φανεί επανειλημμένα ότι επηρεάζει την εμφάνισή της. Τα δεδομένα για ακόμη και μικρές αυξήσεις σε συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση και η υπερλιπιδαιμία και η νεφρική κάθαρση υποδεικνύουν την αδιάσειστη προγνωστική αξία τους. Αντίθετα, όσον αφορά τη συνέχιση του καπνίσματος σε υπερτασικούς ασθενείς δεδομένα της τελευταίας δεκαπενταετίας υποστηρίζουν ότι χρήση καπνού δεν έχει θετική συσχέτιση με τον ΣΔ, με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, με αυξημένη ολική χοληστερόλη, με αυξημένο αριθμό σφίξεων, με αυξημένη συστολική πίεση και με αυξημένο αριθμό φαρμάκων όπως με β-αναστολείς. Η παρούσα μελέτη έρχεται να προσθέσει δεδομένα όσον αφορά τη προγνωστική θέση του καπνίσματος σε υπερτασικούς ασθενείς.

Το κύριο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι οι καπνιστές είχαν κατά 78.8% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν καρδιαγγειακό σύμβαμα (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή αγγειακό ισχαιμικό επεισόδιο) κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους σε σχέση με τους μη καπνιστές. Η παρατήρηση αυτή είναι μετά από ρύθμιση για κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των αρχικών επιπέδων ΑΠ και της χρήσης καπνού ή όχι.

Στην παρούσα μελέτη, το δείγμα αποτελούνταν από άνδρες και γυναίκες 1699 άτομα. Οι άνδρες ήταν 771(45,4%) εκ των οποίων καπνιστές ήταν οι 195(11,5%), ενώ οι γυναίκες ήταν οι 928(54,6%) εκ των οποίων κάπνιζαν οι 211(12,4%). Σακχαρώδη διαβήτη είχε το 18,1%, ενώ αρρυθμιστη Αρτηριακή πίεση είχε το 70,2%.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι το κάπνισμα προκαλεί μακροπρόθεσμα υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, μακροπρόθεσμη αύξηση της συστολικής πίεσης, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, δυσλιπιδαιμία (χαμηλά επίπεδα HDL) και αύξηση των τριγλυκεριδίων. Επίσης, βρέθηκε ότι οι υπερτασικοί ασθενείς που συνέχισαν το κάπνισμα να μην υπάρχει θετική συσχέτιση με την υπερτροφία αριστερής κοιλίας, με αύξηση της LDL χοληστερόλης. Αντίθετα, βρέθηκε να υπάρχει θετική συσχέτιση σε υπερτασικούς ασθενείς που συνέχισαν το κάπνισμα με αύξηση των τριγλυκεριδίων και μείωση της HDL χοληστερόλης. Η υπέρταση συντελείται από την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου που μειώνει την ενδοθήλιο-αγγειοδιαστολή (EDV) στα στεφανιαία αγγεία και στη βραχιόνιο αρτηρία¹²⁷. Το νιτρικό οξύ (NO), μια ελεύθερη ρίζα, είναι κυρίως η υπεύθυνη για τη μείωση της

λειτουργίας των αγγειοδιασταλτικών ιδιοτήτων του ενδοθηλίου¹²⁸. Ο μηχανισμός που η LDL και τα τριγλυκερίδια αλληλεπιδρούν με το καπνό του τσιγάρου συμβάλλει στην αθηροσκλήρυνση άρα σε καρδιακή νόσο που έδειξε το 1988, οι Yakode et al.¹²⁹ οι οποίοι ανέφεραν ότι η έκθεση στο κάπνισμα προκάλεσε τροποποίηση της LDL, η οποία παραλαμβάνεται από τα μικροφάγα με μορφή αφρό-κυττάρων σε καλλιέργεια. Frei et al.¹³⁰ Τα τριγλυκερίδια / υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης έχουν πρόσφατα δηχθεί να σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Στην πραγματικότητα, έχει προταθεί ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μια πιθανή λύση και σύνδεση μεταξύ καπνίσματος και καρδιαγγειακής νόσου¹³¹. Το κάπνισμα τσιγάρων αυξάνει επίσης την οξειδωτική τροποποίηση της LDL. Τα κυκλοφορούντα προϊόντα της υπεροξειδωσής των λιπιδίων και οι τίτλοι αυτών των αντισωμάτων σε οξειδωμένη LDL αυξήθηκε σημαντικά σε καπνιστές¹³². Παρομοίως, ο Adams¹³³ έδειξε, εκθέτοντας τον ορό των καπνιστών σε κύτταρα HUVECs(ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα ομφάλιας φλέβας) μια σημαντική αύξηση της πρόσφυσης των μονοκυττάρων η οποία συσχετίστηκε με αυξημένη έκφραση του μορίου (ICAM-1) (μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης) στα κύτταρα (HUVECs) (ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα ομφάλιας φλέβας). Έτσι το κάπνισμα είναι καύσιμο ή πυρκαγιά φλεγμονής στο αίμα και στο τοίχωμα του αγγείου.

Η θέση λοιπόν του καπνίσματος, όσον αφορά την παθοφυσιολογική και προγνωστική του συσχέτιση με την επιβίωση και την καρδιακή νοσηρότητα, φαίνεται ότι μεταβάλλεται αναλόγως της πληθυσμιακής ομάδας που μελετάται. Οι επιπτώσεις, των βαριά καπνιστών παρατηρούνται και από τα επιδημιολογικά δεδομένα καθώς όπως προκύπτει από τα επίσημα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας το κάπνισμα προκαλεί 4.000.000 θανάτους τον χρόνο¹³⁴.

Σε κλινικό επίπεδο, η σύσταση για διακοπή του καπνίσματος είναι κεντρικής σημασίας στον γενικό πληθυσμό. Μελέτες παρατήρησης για Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο έχουν δείξει μία συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος μέσω της υπέρτασης και της αθηροσκλήρυνσης με το εγκεφαλικό επεισόδιο και στεφανιαία νόσο. Αυτή η αύξηση του κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να αποδοθεί στον υψηλότερο επιπολασμό της ΑΥ που οφείλεται στο κάπνισμα¹³⁵.

Το κάπνισμα έχει συσχετισθεί με τις περισσότερες καρδιαγγειακές παθήσεις συμπεριλαμβανομένων της υπέρτασης, του στεφανιαίου συνδρόμου, της καρδιακής ανεπάρκειας και κολπικής μαρμαρυγής. Εντούτοις, τα τελευταία χρόνια

υπάρχει αυξανόμενος όγκος δεδομένων που υποδεικνύουν ότι οι καπνιστές αρχικά έχουν φαινομενικά μικρότερη συστολική πίεση κάτι το οποίο βρέθηκε και στην παρούσα μελέτη, όπου οι καπνιστές έχουν ΣΑΠ=140,50 mm/hg έναντι των μη καπνιστών που έχουν ΣΑΠ=143,07mm/hg). Όμως, όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος ένας καπνιστής με πίεση του αίματος ΣΑΠ=145 mm/Hg θα έχει ισοδύναμο κίνδυνο θνησιμότητας-νοσηρότητας (με ένα μην καπνιστή) με μια πίεση του αίματος ΣΑΠ=185 mm/Hg εξαιτίας του καπνίσματός του¹³⁶. Δηλαδή ένας καπνιστής με φυσιολογική ΣΑΠ=120 mm/hg στην ουσία έχει εν δυνάμει κίνδυνο που αντιστοιχεί με ΣΑΠ συν 40mm/hg άρα ΣΑΠ=160mm/hg. Αυτή η διαπίστωση έχει ονομασθεί ως το «Παράδοξο του καπνίσματος». Σε σύγκριση με την ομάδα αναφοράς στην έρευνα στην Ταϊβάν (μη καπνιστές με φυσιολογική αρτηριακή συστολική πίεση, 80-119 mmHg), ο κίνδυνος της θνησιμότητας αυξάνεται με την αύξηση της πίεσης του αίματος και για τους δύο καπνιστές και μη καπνιστές, αλλά οι καπνιστές είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο από τους μη καπνιστές σε κάθε αύξηση της πίεσης. Ο σχετικός κίνδυνος RR αυξήθηκε από 1,30 (προ-υπέρτασης) έως 2.16 (με συστολική πίεση 160 mmHg) για τους μη καπνιστές, αλλά από 1,85 έως 3.16 για τους καπνιστές. Όλες οι αυξήσεις ήταν στατιστικά σημαντικές¹³⁶.

Επίσης από την έρευνα στην Ταϊβάν προκύπτει ότι οι καπνιστές έχουν υψηλότερο επιπολασμό σε εμφάνιση υπέρτασης (16,9%) (κάτι που προκύπτει και από την παρούσα έρευνα αφού μεταξύ των καπνιστών το 66,3% είχε ΣΑΠ>140 (mm/hg) ενώ μόλις του 33,7% των καπνιστών είχε ΣΑΠ<140 (mm/hg) .

Επίσης έγινε προσπάθεια δημιουργίας ενός μοντέλου συσχέτισης του καπνίσματος με βάση την ημερήσια αλλά και την ετήσια κατανάλωση τσιγάρων. Αυτό το μοντέλο έδειξε ότι αυξάνεται ο επιπολασμός της υπέρτασης στους καπνιστές με την αύξηση του ποσού της ημερήσιας κατανάλωσης σε αριθμό τσιγάρων. Έτσι έχουμε τον επιπολασμό στο 17,7% για τα άτομα που κάπνιζαν 11-20 τσιγάρα ημερησίως και 20,6% για εκείνους που κάπνιζαν περισσότερα από ένα πακέτο την ημέρα. Ο επιπολασμός αυξάνεται με τον αριθμό σε πακέτα που καπνίζει ο κάθε καπνιστής σε ένα έτος, έτσι έχουμε 15,5% για μικρότερο έως 20 πακέτα καπνίσματος/ έτος, 18,7% για 21-40 πακέτα/έτος και το 24,5% για > 40 πακέτα-έτη. Επίσης από την ίδια έρευνα διαπιστώθηκε, ότι και οι δύο παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα και υπέρταση) αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όταν ενεργούν ανεξάρτητα, αλλά η αλληλεπίδρασή τους στο ίδιο το άτομο συμβάλλει σε μια αύξηση του κινδύνου περισσότερο από τέσσερις φορές¹³⁷. Αυτό οφείλεται

κυρίως στην αλληλεπίδραση του καπνίσματος με την πίεση του αίματος και για άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κίνδυνου¹³⁸.

Η υψηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό, στεφανιαία νόσο και νεφρική ανεπάρκεια, ενώ το κάπνισμα αυξάνει δραματικά τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, περιφερικής αγγειακής ασθένειας και σε μικρότερο βαθμό για εγκεφαλικό. Τα παραπάνω συμφωνούν και με τα αποτελέσματα της παρούσας όπου όντως, οι καπνιστές εμφάνιζαν 78.8% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν καρδιαγγειακό σύμβαμα και στεφανιαία νόσο και ότι η ηλικία, το φύλο, η δυσλιπιδαιμία, η συστολική πίεση και η GFR είχαν θετική συσχέτιση ως ανεξάρτητοι καρδιαγγειακοί δείκτες για περεταίρω καρδιακή νοσηρότητα. Ο υποκείμενος μηχανισμός και στις δύο περιπτώσεις είναι κυρίως η επιτάχυνση της αθηροσκλήρυνσης από κοινού με αγγειακή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Το προηγούμενο εύρημα έρχεται να επιβεβαιωθεί και από του ότι το κάπνισμα είναι ένας ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι σχετικοί κίνδυνοι RRs όπως περιγράφηκαν αναλυτικά και στο γενικό μέρος για κάθε αιτία θνησιμότητας σχεδιάζονται κατά της αύξησης των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης για καπνιστές και για τους μη καπνιστές. Για κάθε δεδομένη αύξηση της πίεσης του αίματος, οι καπνιστές είχαν υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας και καρδιακής νοσηρότητας σε σχέση με τους μη καπνιστές.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Στη παρούσα μελέτη επιβεβαιώθηκε η θετική συσχέτιση του καπνίσματος με την καρδιαγγειακή νόσο και την εμφάνιση στεφανιαίου συνδρόμου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς υπέρτασικούς υπό ή άνευ αγωγής χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, επιβεβαιώνεται η σημαντικότητα των κλασσικών παραγόντων κινδύνου, για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Τέλος, η εφαρμογή τρόπων διακοπής του καπνίσματος και η σωστή αντιπερτασική αγωγή παραμένει η κύρια θεραπευτική προσέγγιση αυτών των ασθενών.

Συμπερασματικά μπορούμε να καταλάβουμε πως η σύσταση για μείωση του καπνίσματος είναι κεντρικής σημασίας για την καρδιαγγειακή πρόληψη. Αυτό φάνηκε από τα πρόσφατα στοιχεία που δείχνουν μια άμεση μείωση των θρομβωτικών επεισοδίων με τη διακοπή του καπνίσματος. Μια μελέτη υποβληθείσα από Sargent, Shepard, και Glantz ανέφερε ότι σε όλη την πόλη η

απαγόρευση του καπνίσματος σε δημόσιους χώρους άνω των έξι μηνών στην περιοχή της Μοντάνα μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης οξέος εμφράγματος κατά 60% κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου. Γι αυτό στρατηγικές διακοπής του καπνίσματος είναι σήμερα πολύ σημαντικές για την μείωση των συνεπειών που προέρχονται από το κάπνισμα. Τα διαθέσιμα εργαλεία για τη διακοπή του καπνίσματος είναι μη φαρμακολογικά ή φαρμακολογικά και έχουν αναλυθεί σε βάθος σε αρκετές πρόσφατες δημοσιευμένες μελέτες. Περιλαμβάνουν την παροχή συμβουλών με ελάχιστη παρέμβαση, όπως τα υποκατάστατα νικοτίνης και βουπροπιόνης ως θεραπείες πρώτης γραμμής.

Επιπλέον, ειδικευμένη ψυχολογική παρέμβαση και άλλες φαρμακολογικές ουσίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν, όπως παράγοντες (κλονιδίνης, αντικαταθλιπτικά, κ.λπ.). Αυτές οι θεραπείες θα πρέπει να υλοποιηθούν παράλληλα και με ανάλογη αντιυπερτασική αγωγή με στόχο τη διευκόλυνση της συμμετοχής των γιατρών στην διακοπή του καπνίσματος.

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης είναι το δείγμα το οποίο είναι ένα αρκετά μεγάλο δείγμα με συνολικά 1699 ασθενείς. Εστίασε σε ένα πληθυσμό που δεν έχει μελετηθεί εκτενώς, τους υπερτασικούς ασθενείς χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Τέλος, μέσα από την παρούσα μελέτη συγκεντρώθηκε ένας μεγάλος όγκος κλινικών και παρακλινικών δεδομένων από ένα εξειδικευμένο κέντρο Υπέρτασης στον Ελλαδικό χώρο

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα μειονεκτήματα –περιορισμοί της μελέτης εστιάζονται στο ότι βασίστηκε στα αρχικά δεδομένα των ασθενών και δεν αξιολογήθηκαν οι αλλαγές στο βάρος, στη περίμετρο της μέσης και στους παράγοντες κινδύνου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Η μελέτη μας ήταν αναδρομική ανάλυση προοπτικών συγκεντρωμένων στοιχείων μίας μονοκεντρικής καταγραφής υπερτασικών ασθενών. Τέλος, ο συνολικός αριθμός των συμβαμάτων ήταν μικρός (56) αλλά και εν μέρει αναμενόμενος λόγω του υγιούς πληθυσμού, υπερτασικοί ασθενείς χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν μία θετική σχέση του καπνίσματος με την καρδιακή νοσηρότητα σε υπερτασικούς ασθενείς. Η συσχέτιση όμως του καπνίσματος με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα μεταξύ υπερτασικών ασθενών δεν είναι επαρκώς μελετημένη.

Σκοπός: Να μελετηθεί ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε σχέση με το κάπνισμα σε υπερτασικούς ασθενείς υπό ή άνευ αγωγής, έως, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.

Υλικό και Μέθοδος: Παρακολουθήθηκαν 1699 υπερτασικοί ασθενείς (45,4% άνδρες, 11,5% καπνιστές και 54,6% γυναίκες, 12,4% καπνιστές και 70,2% με αρρύθμιστη υπέρταση), που επισκέφθηκαν τη Μονάδα Υπέρτασης της Α΄ Πανεπιστημιακής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου για μέσο διάστημα $3,5 \pm 1,83$ έτη. Κατά την αρχική εκτίμηση έγινε καταγραφή κλινικών στοιχείων συμπεριλαμβανομένων της χρήση τσιγάρου, χρήση φαρμάκων, αρτηριακής πίεσης ιατρείου, και πραγματοποιήθηκε συνήθης εργαστηριακός και υπερηχογραφικός έλεγχος. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ορίστηκε η καρδιαγγειακή νοσηρότητα που αντιστοιχεί στο σύνθετο στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η ανάλυση των στοιχείων έγινε με τη στατιστική δοκιμασία t-test , παλινδρόμησης cox και χ^2 και έγινε ρύθμιση για συνήθεις παράγοντες κινδύνου. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 5%

Αποτελέσματα: Καταγράφηκαν συνολικά 56 καρδιαγγειακά συμβάματα εκ των οποίων 39 αντιστοιχούσαν σε διαγνώσεις στεφανιαίας νόσου και 17 σε εγκεφαλικά επεισόδια. Εκ της μονοπαραγοντικής μελέτης παλινδρόμησης Cox, ως ανεξάρτητες μεταβλητή το κάπνισμα παρατηρήθηκε ότι οι καπνιστές εμφάνιζαν 78.8% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν καρδιαγγειακό σύμβαμα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (HR: 1.78, CI=95%:1.035-3.089 , p=0.035). Επίσης εκ της μονοπαραγοντικής παλινδρόμησης Cox, εμφάνισαν ανεξάρτητη θετική συσχέτιση με καρδιαγγειακά συμβάματα οι καρδιαγγειακοί δείκτες νοσηρότητας, όπως το κάπνισμα (HR:2,56,CI:95%:1,404-4,675, p=0,002), η ηλικία (HR:1,03,CI:95%:1,006-1,074, p=0,022), η συστολική πίεση (HR:1,02, CI:95%:1,006-1,042, p=0,008), δυσλιπιδαιμία (HR:2,00, CI:95%:1,103-3,645,

$p=0,023$), το ανδρικό φύλο (HR:4,97, CI:95%:2,428-10,202, $p<0.001$) και GFR (HR:1,01, CI:95%:1,002-1,034, $p=0,026$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σε υπερτασικούς ασθενείς η περαιτέρω συνέχιση του καπνίσματος σχετίζεται με αύξηση των καρδιακών συμβαμάτων. Η σωστή θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών πρέπει να περιλαμβάνει την βέλτιστη αντιυπερτασική αγωγή, στρατηγικές διακοπής του καπνίσματος και τη σωματική άσκηση.

CORRELATION OF SMOKING AND CARDIOVASCULAR MORBIDITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS

ABSTRACT

Objectives: Recent data suggest a positive relationship of smoking to heart disease in hypertensive patients. But the association of smoking with cardiovascular diseases among hypertensive patients is not sufficiently studied.

Purpose: Consider the risk of cardiovascular disease compared with smoking in hypertensive patients with or without treatment, up, without a history of cardiovascular disease.

Methods: 1699 patients with hypertension was examined (45.4% men, 11.5% smokers and 54.6% women, 12.4% smokers and 70.2% with uncontrolled hypertension), who visited the Hypertension Unit A University Clinic of Hippocratic Hospital for a mean of $3,5 \pm 1,83$ years. Firstly, At clinical data were recorded including tobacco use, drug use, blood pressure clinic, and it was performed a routine laboratory and ultrasound examination. The primary endpoint was defined as cardiovascular morbidity corresponding to the composite of coronary heart disease and stroke. The analysis of the data was done by using cox regression and χ^2 and then adjusted for common risk factors and testing with t-statistic . The significance level was set at 5%.

Results: In total there were 56 cardiovascular compatible of which 39 corresponded to coronary heart disease diagnoses and 17 strokes. Of univariate Cox regression study as independent variable smoking observed that smokers had 78.8% greater probability of cardiovascular events during follow-up (HR: 1,78, CI :95%:1.035-3.089, $p=0,035$). Also from the univariate Cox regression showed an independent correlation with cardiovascular compatible the cardiovascular events indicators such as smoking (HR: 2,56, CI: 95%:1,404-4,675, $P= 0.002$), age (HR: 1,03, CI : 95%:1,006-1,074, $P=0.022$), systolic pressure (HR: 1,02, CI: 95%:1,006-1,042, $P=0.008$), dyslipidemia (HR: 2,00, CI: 95%:1,103-3,645, $P=0.023$), male sex (HR: 4,97, CI: 95%:2,428-10,202, $P<0.001$) and GFR (HR: 1,01, CI: 95%:1,002-1,034, $P=0.026$)

Conclusions: Prolonged smoking in hypertensive patients is related to heart diseases .The correct therapeutic approach for those patients should include the optimal antihypertensive treatment, quitting smoking strategies and physical activity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Βλαχόπουλος Χ. Κάπνισμα , Παθήσεις της καρδιάς, σύγγραμμα Στεφανάδης Χ. Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης . 2009: 960-399-785-6.
2. Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2nd edition. New York, NY: Raven Press Ltd., 1995:2621–47.
Pearl R. Tobacco smoking and longevity. Science 1998;87:216–7.
Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. BMJ 1997;1071–81.
3. Negri E. Tar yield of cigarettes and risk of acute myocardial infarction. Smoking and cardiovascular disease. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2nd edition. New York, NY: Raven Press Ltd. 1995:2621–47.
4. Glantz SA. Passive smoking and heart disease: epidemiology, physiology, and biochemistry. Circulation 1991;83:1–12.
Law M R. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. BMJ 1997;315:973–80.
5. Βλαχόπουλος Χ. Κάπνισμα , Παθήσεις της καρδιάς, σύγγραμμα Στεφανάδης Χ. Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης . 2009: 960-399-785-6.
6. Glantz SA. Passive smoking and heart disease: epidemiology, physiology, and biochemistry. Circulation 1991;83:1–12
7. Elliott J, Simpson F. Cigarettes and accelerated hypertension. NZ Med J 1980; 91:447–449.
Dyer A, Stamler J, Shekelle R. Pulse pressure – II. Factors associated with follow-up values in three Chicago epidemiologic studies. J Chron Dis 1982; 35:275–282.
8. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Engl J Med 1990; 323:22–27.
Coca A, Aguilera MT, de la Sierra A, Sa´nchez M, Picado MJ, Lluich MM, Urbano-Marquez A. Chronic alcohol intake induces reversible disturbances on cellular metabolism in humans: its relationship with changes in blood pressure. Alcohol Clin Exp Res 1992; 16:714–720.
9. Βλαχόπουλος Χ. Κάπνισμα , Παθήσεις της καρδιάς, σύγγραμμα Στεφανάδης Χ. Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης . 2009: 960-399-785-6.

- 10.** Βλαχόπουλος Χ. Κάπνισμα , Παθήσεις της καρδιάς, σύγγραμμα Στεφανάδης Χ. Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης . 2009: 960-399-785-6.
- 11.** Βλαχόπουλος Χ. Κάπνισμα , Παθήσεις της καρδιάς, σύγγραμμα Στεφανάδης Χ. Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης . 2009: 960-399-785-6.
- 12.** Wen CP, Levy DT, Cheng TY, Hsu CC, Tsai SP. Smoking behavior in Taiwan. *Tob Control* 2005: 14:51–55.
- 13.** Pan WH, Chang HY, Yeh WT, Hsiao SY, Hung YT. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Taiwan: results of Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT) 1993–1996. *J Hypertens* 2001 15:793–798.
- 14.** Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ, Dyer AR, Stamler R, Stamler J. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Arch Intern Med* 1998: 158:2007–2014.
- 15.** Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Smoking, quitting, and the risk of cardiovascular disease among women and men in the Asia-Pacific region. *Int J Epidemiol* 2005: 34: 1036–1045.
Khalili P, Nilsson PM, Nilsson J-A, Berglund G. Smoking as a modifier of the systolic blood pressure-induced risk of cardiovascular events and mortality:a population based prospective study of middle-aged men. *J Hypertens*2002: 20:1759–1764.
- 16.** Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and nonsmoking hypertensives. *Blood Press Monit* 2000: 5:271–274.
- 17.** Wen CP, Cheng TYD, Tsai SP, Hsu HL, Chan HT, Hsu CC. Exploring the relationships between diabetes and smoking: with the development of ‘glucose equivalent’ concept for diabetes management. *Diabetes Res Clin Pract* 2006: 73:70–76.
- 18.** Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006: 367:1747–1757.
- 19.** Palipudi KM, Gupta PC, Sinha DN, Andes LJ, Asma S, McAfee T. Social determinants of health and tobacco use in thirteen low and middle income countries: evidence from Global Adult Tobacco Survey. *PloS One* 2012: 7:33466.
- 20.** WHO.WHOreport on the global tobacco epidemic, 2008: the MPOWER package. Geneva: World Health Organization: 2008.

- 21.** Yang G, Ma J, Chen A, Zhang Y, Samet JM, Taylor CE, et al. Smoking cessation in China: findings from the 1996 national prevalence survey. *Tobacco Control* 2001; 10:170–174.
- Schultz H. Tobacco or health: a global status report. *Ann Saudi Med* 1998; 18:669.
- 22.** Qian J, Cai M, Gao J, Tang S, Xu L, Critchley JA. Trends in smoking and quitting in China from 1993 to 2003: National Health Service Survey data. *Bull WHO* 2010; 88:769–776.
- 23.** Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Effects of individual risk factors on the residual risk of cardiovascular events in a population of treated Chinese patients with hypertension: data from the Felodipine Event Reduction (FEVER) study. *J Hypertens* 2010; 28:2016–2025.
- Wang JG, Staessen JA, Fagard R, Gong L, Liu L. Risks of smoking in treated and untreated older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:187–192.
- 24.** Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A. Effects of individual risk factors on the residual risk of cardiovascular events in a population of treated Chinese patients with hypertension: data from the Felodipine Event Reduction (FEVER) study. *J Hypertens* 2010; 28:2016–2025.
- 25.** Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxyacetaldehyde, and peroxyacetaldehyde. *Ann NY Acad Sci* 1993; 686:12–28.
- 26.** Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxyacetaldehyde, and peroxyacetaldehyde. *Ann NY Acad Sci* 1993; 686:12–28.
- 27.** Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxyacetaldehyde, and peroxyacetaldehyde. *Ann NY Acad Sci* 1993; 686:12–28.
- 28.** Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxyacetaldehyde, and peroxyacetaldehyde. *Ann NY Acad Sci* 1993; 686:12–28.
- 29.** Taylor AE, Johnson DC, Kazemi H. Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease: a position paper from the Council on Cardiopulmonary and Critical Care, American Heart Association. *Circulation* 1992;86:699–702.
- 30.** Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: epidemiology, physiology, and biochemistry. *Circulation* 1991;83:1–12.
- 31.** Powell JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med* 1998;3:21–8.

- 32.** Βλαχόπουλος Χ. Κάπνισμα , Παθήσεις της καρδιάς, σύγγραμμα Στεφανάδης Χ. Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης . 2009: 960-399-785-6.
- 33.** Black HR. Smoking and cardiovascular disease. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. 2nd edition. New York, NY: Raven Press Ltd., 1995:2621–47.
- 34.** Herbert WH. Cigarette smoking and arteriographically demonstrable coronary artery disease. *Chest* 1975;67:49–52.
- 35.** Waters D, Lesperance J, Gladstone P, et al. Effects of cigarette smoking on the angiographic evolution of coronary atherosclerosis: a Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention trial (CCAIT) substudy: CCAIT Study Group. *Circulation* 1996;94:614–21.
- 36.** Inoue T, Oku K, Kimoto K, et al. Relationship of cigarette smoking to the severity of coronary and thoracic aortic atherosclerosis. *Cardiology* 1995;86:374–9.
- 37.** Diez-Roux AV, Nieto FJ, Comstock GW, Howard G, Szklo M. The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12 to 14 years later. *Prev Med* 1995;24:48–55.
- 38.** Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26. Clarkson TB, Weingand KW, Kaplan JR, et al. Mechanisms of atherogenesis. *Circulation* 1987;76:20–8.
- 39.** Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149–55.
- McVeigh GE, Lemay L, Morgan D, Cohn JN. Effects of long-term cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol* 1996;78:668–72.
- 40.** Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149–55.
- 41.** McVeigh GE, Lemay L, Morgan D, Cohn JN. Effects of long-term cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol* 1996;78:668–72 Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 2001;5:88–97.

- 42.** Mayhan WG, Sharpe GM. Effect of cigarette smoke extract on arteriolar dilatation in vivo. *J Appl Physiol* 1996;81:1996–2003.
Mayhan WG, Patel KP. Effect of nicotine on endothelium-dependent arteriolar dilatation in vivo. *Am J Physiol* 1997;272:H2337–42.
- 43.** Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001;104:1905–10.
- 44.** Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001;104:1905–10.
- 45.** Kugiyama K, Yasue H, Ohgushi M, et al. Deficiency in nitric oxide bioactivity in epicardial coronary arteries of cigarette smokers. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1161–7.
- 46.** Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 2001;5:88–97.
McVeigh GE, Lemay L, Morgan D, Cohn JN. Effects of long-term cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol* 1996;78:668–72.
- 47.** Βλαχόπουλος Χ. Κάπνισμα , Παθήσεις της καρδιάς, σύγγραμμα Στεφανάδης Χ. Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης . 2009: 960-399-785-6.
- 48.** Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;158:257–6755.
Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2167–76.
- 49.** Tappia PS, Troughton KL, Langley-Evans SC, Grimble RF. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defenses. *Clin Sci (Lond)* 1995;88:485–9.
- 50.** Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002;89:1117–9.

- 51.** Kalra VK, Ying Y, Deemer K, Natarajan R, Nadler JL, Coates TD. Mechanism of cigarette smoke condensate induced adhesion of human monocytes to cultured endothelial cells. *J Cell Physiol* 1994;160:154–62.
- 52.** Shen Y, Rattan V, Sultana C, Kalra VK. Cigarette smoke condensate-induced adhesion molecule expression and transendothelial migration of monocytes. *Am J Physiol* 1996;270:H1624–33.
- 53.** Weber C, Erl W, Weber K, Weber PC. Increased adhesiveness of isolated monocytes to endothelium is prevented by vitamin C intake in smokers. *Circulation* 1996;93:1488–92.
- 54.** Adams MR, Jessup W, Celermajer DS. Cigarette smoking is associated with increased human monocyte adhesion to endothelial cells: reversibility with oral L-arginine but not vitamin C. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:491–7.
- 55.** Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989;298:784–8.
- 56.** Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardio-vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1044–7.
- 57.** Heitzer T, Yla-Herttuala S, Luoma J, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia: role of oxidized LDL. *Circulation* 1996;9:1346–53.
- 58.** Yokode M, Kita T, Arai H, et al. Cholesteryl ester accumulation in macrophages incubated with low density lipoprotein pretreated with cigarette smoke extract. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:2344–8.
- 59.** Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991;277:133–8.
- 60.** Pech-Amsellem MA, Myara I, Storogenko M, Demuth K, Proust A, Moatti N. Enhanced modifications of low-density lipoproteins (LDL) by endothelial cells from smokers: a possible mechanism of smoking-related atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 1996;31:975–83.
- 61.** Nishio E, Watanabe Y. Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236:289–93.

- 62.** Wang XL, Greco M, Sim AS, Duarte N, Wang J, Wilcken DE. Effect of CYP1A1 MspI polymorphism on cigarette smoking related coronary artery disease and diabetes. *Atherosclerosis* 2002;162:391–7.
- Wang XL, Sim AS, Wang MX, Murrell GA, Trudinger B, Wang J. Genotype dependent and cigarette specific effects on endothelial nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity. *FEBS Lett* 2000;471:45–50.
- 63.** Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985;313:1511–4.
- 64.** Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998;97:2110–6.
- 65.** Czernin J, Sun K, Brunken R, Bottcher M, Phelps M, Schelbert H. Effect of acute and long-term smoking on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1995;91:2891–7.
- 66.** Sugiishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation* 1993;87:76–9.
- 67.** Fusegawa Y, Goto S, Handa S, Kawada T, Ando Y. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res* 1999;93:271–8.
- 68.** Blache D. Involvement of hydrogen and lipid peroxides in acute tobacco smoking-induced platelet hyperactivity. *Am J Physiol* 1995;268:H679–85.
- 69.** Ichiki K, Ikeda H, Haramaki N, Ueno T, Imaizumi T. Long-term smoking impairs platelet-derived nitric oxide release. *Circulation* 1996;94:3109–14.
- Sawada M, Kishi Y, Numano F, Isobe M. Smokers lack morning increase in platelet sensitivity to nitric oxide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;40:571–6.
- 70.** Kannel WB, D’Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1006–10.
- 71.** Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds LJ. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: an in vitro demonstration. *Circulation* 2002;106:905–8

- 72.** Matetzky S, Tani S, Kangavari S, et al. Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation* 2000;102:602–4.
- 73.** Sambola A, Osende J, Hathcock J, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation* 2003;107:973–7.
- 74.** Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: epidemiology, physiology, and biochemistry. *Circulation* 1991;83:1–12.
- Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;158:257–67.
- 75.** Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds LJ. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: an in vitro demonstration. *Circulation* 2002;106: 905–8.
- 76.** Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1411–5.
- 77.** Kjeldsen K, Thomsen HK, Astrup P. Effects of carbon monoxide on myocardium: ultrastructural changes in rabbits after moderate, chronic exposure. *Circ Res* 1974;34:339–48.
- 78.** Penn A, Snyder C. Arteriosclerotic plaque development is promoted by polynuclear aromatic hydrocarbons. *Carcinogenesis* 1988;9:2185–9.
- 79.** Benowitz NL. The role of nicotine in smoking-related cardiovascular disease. *Prev Med* 1997;26:412–7.
- 80.** Sun YP, Zhu BQ, Browne AE, et al. Nicotine does not influence arterial lipid deposits in rabbits exposed to second-hand smoke. *Circulation* 2001;104:810–4.
- Mayhan WG, Sharpe GM. Chronic exposure to nicotine alters endothelium-dependent arteriolar dilatation: effect of superoxide dismutase. *J Appl Physiol* 1999;86:1126–34.
- 81.** Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;158:257–67.
- 82.** Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;158:257–67.

- 83.** Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994;330:1431–8.
- 84.** Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann NY Acad Sci* 1993: 686:12–28.
Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;158:257–67.
- 85.** Kojda G, Harrison D. Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999;43:562–71.
- 86.** Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J* 2003;79:195–200. Ruberg FL, Loscalzo J. Prothrombotic determinants of coronary atherothrombosis. *Vasc Med* 2002;7:289–99.
- 87.** Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogenperoxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann NY Acad Sci* 1993.686:12–28.
Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents ofcigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis*2001;158:257–67.
- 88.** Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996;94: 6–9.
Fennessy FM, Moneley DS, Wang JH, Kelly CJ, Bouchier-Haye DJ. Taurine and vitamin C modify monocyte and endothelial dysfunction in young smokers. *Circulation* 2003;107:410–5.
- 89.** Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease:mechanisms and risk. *JAMA* 1995;273:1047–53.παθήσεις της καρδιάς (Χριστόδουλος Στεφανάδης) τόμος 1σελ.375-379
- 90.** Βλαχόπουλος Χ. Κάπνισμα , Παθήσεις της καρδιάς, σύγγραμμα Στεφανάδης Χ. Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης . 2009: 960-399-785-6.
- 91.** Βλαχόπουλος Χ. Κάπνισμα , Παθήσεις της καρδιάς, σύγγραμμα Στεφανάδης Χ. Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης . 2009: 960-399-785-6.
- 92.** Βλαχόπουλος Χ. Κάπνισμα , Παθήσεις της καρδιάς, σύγγραμμα Στεφανάδης Χ. Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης . 2009: 960-399-785-6.

- 93.** Pickering TG, White WB, on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. When and how to use self (home) and ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Soc Hypertens.* 2008; 23:119–124
- 94.** Elliott J, Simpson F. Cigarettes and accelerated hypertension. *NZ Med J* 1980; 91:447–449.
- 95.** Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure. Evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37:187–193.
- 96.** Jacobs DR, Gothenborg S. Smoking and weight: the Minnesota Lipid Research Clinic. *Am J Public Health* 1981; 71:391–396.
- 97.** Benowitz N, Jacob P, Jones R, Rosenberg J. Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 221:368–372.
- 98.** Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers: a case–control study. *JAMA* 1991; 265:2226–2228.
- 99.** Al-Safi SA. Does smoking affect blood pressure and heart rate? *Eur J Cardiovasc Nurs* 2005; 4:286–289.
- 100.** Elliott J, Simpson F. Cigarettes and accelerated hypertension. *NZ Med J* 1980; 91:447–449. Dyer A, Stamler J, Shekelle R, Schoenberger JA, Stamler R, Shekelle, et al. Pulse pressure – II. Factors associated with follow-up values in three Chicago epidemiologic studies. *J Chron Dis* 1982; 35:275–282.
- 101.** Al-Safi SA. Does smoking affect blood pressure and heart rate? *Eur J Cardiovasc Nurs* 2005; 4:286–289.
- 102.** Gazmararian JA, Foxman B, Yen LT, Morgenstern H, Edington DW. Comparing the predictive accuracy of Health Risk Appraisal: the centers for disease control versus Carter center program. *Am J Public Health* 1991; 81:1296–1301.
- 103.** Wen CP, Tsai SP, Chen CJ, Cheng TY. The mortality risks of smokers in Taiwan. Part I: cause-specific mortality. *Prev Med* 2004; 39:528–535.
- 104.** Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367:1747–1757.

- 106.** Nilsson P, Andersson D, Andersson P, Schwan A, Ostlund B, Malmberg R, et al. Cardiovascular risk factors in treated hypertensives – a nation-wide, cross-sectional study in Sweden. *J Internal Med* 1993; 233:239–245.
- Sigurdsson J-A, Bengtsson C, Lapidus L, Lindquist O, Rafnsson V. Morbidity and mortality in relation to blood pressure and antihypertensive treatment. A 12 year follow-up study of a population sample of Swedish women. *Acta Med Scand* 1984; 215:313–322.
- 107.** Samuelsson O, Wilhelmsen L, Andersson O-K, Pennert K, Berglund G. Cardiovascular morbidity in relation to change in blood pressure and serum cholesterol levels in treated hypertension. *JAMA* 1987; 258:1768–1776.
- 108.** Berglund G, Eriksson K, Israelsson B, Kjellström T, Lindgärde F, Mattiasson I, et al. Cardiovascular risk groups and mortality in an urban Swedish male population: the Malmö preventive project. *J Int Med* 1996; 239:489–497.
- 109.** Berglund G, Eriksson K, Israelsson B, Kjellström T, Lindgärde F, Mattiasson I, et al. Cardiovascular risk groups and mortality in an urban Swedish male population: the Malmö preventive project. *J Int Med* 1996; 239:489–497.
- 110.** Berglund G, Eriksson K, Israelsson B, Kjellström T, Lindgärde F, Mattiasson I, et al. Cardiovascular risk groups and mortality in an urban Swedish male population: the Malmö preventive project. *J Int Med* 1996; 239:489–497.
- 111.** Berglund G, Eriksson K, Israelsson B, Kjellström T, Lindgärde F, Mattiasson I, et al. Cardiovascular risk groups and mortality in an urban Swedish male population: the Malmö preventive project. *J Int Med* 1996; 239:489–497.
- 112.** Berglund G, Nilsson P, Eriksson K, Nilsson J-A°, Hedblad B, Kristenson H, et al. Long-term outcome of the Malmö preventive project: mortality and cardiovascular morbidity. *J Int Med* 2000; 247:19–29.
- 113.** Berglund G, Nilsson P, Eriksson K, Nilsson J-A°, Hedblad B, Kristenson H, et al. Long-term outcome of the Malmö preventive project: mortality and cardiovascular morbidity. *J Int Med* 2000; 247:19–29.
- 114.** World Health Organization. The World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: WHO: 2002.
- 115)** Mackay J, Eriksen J. The tobacco atlas. Geneva: World Health Organization: 2002.

- 116.** Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13:1209–1215.
- 117.** Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas J, Toutouza M, Papaioannou I, et al. Effects of chronic alcohol consumption on lipid levels, inflammatory and haemostatic factors in the general population: the 'ATTICA' Study. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10:355–362.
- 118.** O'Callaghan CJ, Phillips PA, Krun H, Howes LG. The effects of short-term alcohol intake on clinic and ambulatory blood pressure in normotensive 'social' drinkers. *Am J Hypertens* 1995; 8:572–577.
- 119.** O'Callaghan CJ, Phillips PA, Krun H, Howes LG. The effects of short-term alcohol intake on clinic and ambulatory blood pressure in normotensive 'social' drinkers. *Am J Hypertens* 1995; 8:572–577.
- 120.** Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001; 38:1112–1117.
- 121.** Estruch R, Sacanella E, De la Sierra A, Aguilera MT, Antunez E, Nicolas JM, et al. Effects of alcohol withdrawal on 24 hour ambulatory blood pressure among alcohol dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27:2002–2008.
- 122.** Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323:22–27.
- 123.** Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, Brown ED, Campbell WS, Taylor PR. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:2559–2562.
- 124.** Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, Brown ED, Campbell WS, Taylor PR. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:2559–2562.
- 125.** Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA. The relationship between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanente study. *Circulation* 1986; 73:628–636.

- 126.** Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO, et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease and cancer. *Ann Intern Med* 2000; 133:411–419.
- 127.** Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149–55.
- 128.** McVeigh GE, Lemay L, Morgan D, Cohn JN. Effects of long-term cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol* 1996;78:668–72.
- 129.** Yokode M, Kita T, Arai H, et al. Cholesteryl ester accumulation in macrophages incubated with low density lipoprotein pretreated with cigarette smoke extract. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:2344–8.
- 130.** Frei B, Forte TM, Ames BN, Cross CE. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991;277:133–8.
- 131.** Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1044–7.
- 132.** Heitzer T, Yla-Herttuala S, Luoma J, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia: role of oxidized LDL. *Circulation* 1996;9:1346–53.
- 133.** Adams MR, Jessup W, Celermajer DS. Cigarette smoking is associated with increased human monocyte adhesion to endothelial cells: reversibility with oral L-arginine but not vitamin C. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:491–7.
- 134.** Βλαχόπουλος Χ. Κάπνισμα , Παθήσεις της καρδιάς, σύγγραμμα Στεφανιάδης Χ. Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης . 2009: 960-399-785-6.
- 135.** Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ, Dyer AR, Stamler R, Stamler J. Impact of major cardiovascular disease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. *Arch Intern Med* 1998. 158:2007–2014.
- 136.** Elliott J, Simpson F. Cigarettes and accelerated hypertension. *NZ Med J* 1980; 91:447–449. Dyer A, Stamler J, Shekelle R, Schoenberger JA, Stamler R, Shekelle S, et al. Pulse pressure – II. Factors associated with follow-up values in three Chicago epidemiologic studies. *J Chron Dis* 1982; 35:275–282.

- 137** Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas J, Toutouza M, Papaioannou I, et al. Effects of chronic alcohol consumption on lipid levels, inflammatory and haemostatic factors in the general population: the 'ATTICA' Study. *J Cardiovasc Risk* 2003; 10:355–362.
- 138.** O'Callaghan CJ, Phillips PA, Krun H, Howes LG. The effects of short-term alcohol intake on clinic and ambulatory blood pressure in normotensive 'social' drinkers. *Am J Hypertens* 1995; 8:572–577.
- 139.** Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323:22–27.

