

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

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ  
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΘΕΜΑ: ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ 10-ΕΤΟΥΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΥ  
ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΕΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΣΤΕΛΕΧΗ ΤΟΥ ΣΤΡΑΤΟΥ  
ΞΗΡΑΣ ΜΕ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ:ΣΙΩΠΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ  
ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2020**

## ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

### ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Του Μεταπτυχιακού Φοιτητή Σιώπη Δημητρίου

#### Εξεταστική Επιτροπή

- Τούτουζας Κωνσταντίνος, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη,
- Τούσουλης Δημήτριος

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 κ. Σιώπη Δημητρίου, συνεδρίασε σήμερα.../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία του κ. Σιώπη Δημητρίου με τίτλο **«ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ 10-ΕΤΟΥΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΕΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΣΤΕΛΕΧΗ ΤΟΥ ΣΤΡΑΤΟΥ ΞΗΡΑΣ ΜΕ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ»**, 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 την απονομή 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

Τούτουζας Κωνσταντίνος

(Υπογραφή)

\_\_\_\_\_

Κυρίτση Ελένη

(Υπογραφή)

\_\_\_\_\_

Τούσουλης Δημήτριος

(Υπογραφή)

\_\_\_\_\_

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Με την εκπλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας θεωρώ χρέος μου να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Καρδιολογίας του ΕΚΠΑ, Κωνσταντίνο Τούτουζα, για την πολύ σημαντική βοήθεια που μου προσέφερε.

Ευχαριστώ την Καθηγήτρια Νοσηλευτικής του ΠΑΔΑ Ελένη Κυρίτση και τον Καθηγητή Δημήτριο Τούσουλη για την πολύτιμη και πολύπλευρη βοήθεια και τις συμβουλές τους στην ολοκλήρωση της εργασίας μου.

Αισθάνομαι υποχρέωση να ευχαριστήσω από καρδιάς τον Συνταγματάρχη Νευροχειρουργό Αριστοτέλη Μήτσο, Διευθυντή του Τμήματος Εμβολισμού Ανευρυσμάτων Εγκεφάλου του 401 ΓΣΝΑ, που ως μέντορας με ενέπνευσε αυτά τα χρόνια, μέσα από την άμεση συνεργασία μας, με αποτέλεσμα την ακαδημαϊκή και επαγγελματική μου ανάδειξη

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου, τη σύζυγό μου Μαρία Λαγουδιανάκη και τα παιδιά μου Εβελίνα και Γιώργο, που όλα αυτά τα χρόνια στάθηκαν δίπλα μου, μου συμπαραστάθηκαν και με παρακινούσαν διαρκώς παρά τις δυσκολίες και τις αντιξοότητες.

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	6
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	8
<b>ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ</b> .....	9
Νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα.....	9
Κλινικές Εκδηλώσεις Στεφανιαίας Νόσου.....	12
Χρόνια Στεφανιαία Νόσος-Σταθερή στηθάγχη .....	12
Οξεία στεφανιαία σύνδρομα .....	12
Παθοφυσιολογία στεφανιαίας νόσου .....	14
Επιδημιολογία των παραγόντων κινδύνου στην Ελλάδα .....	16
<b>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ</b> .....	38
Κλασσικοί Παράγοντες Κινδύνου .....	39
Νεότεροι παράγοντες κινδύνου.....	47
<b>ΜΟΝΤΕΛΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ-ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b> 66	
Τα μαθηματικά (στοχαστικά) μοντέλα κινδύνου .....	66
Το μοντέλο της μελέτης Framingham Heart Study .....	66
Ετερογένεια μεταξύ των πληθυσμών στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Μελέτη των Επτά Χωρών).....	69
Ένα Ελληνικό Μοντέλο Κινδύνου από τη μελέτη CARDIO-2000 .....	71
Το Μοντέλο ESC SCORE .....	73
Το Μοντέλο HELLENIC SCORE .....	74
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	78
<b>ΣΚΟΠΟΣ</b> .....	79
<b>ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ</b> .....	79
<b>Δείγμα της μελέτης</b> .....	79
<b>Κριτήρια επιλογής του δείγματος</b> .....	80
<b>Μεθοδολογία</b> .....	80
<b>ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ</b> .....	80
<b>ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b> .....	81
<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	82
<b>Περιγραφικά αποτελέσματα</b> .....	82
<b>Στατιστικά αποτελέσματα</b> .....	85

<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b> .....	94
<b>ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b> .....	96
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ</b> .....	96
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ</b> .....	97
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ</b> .....	99
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	100

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στεφανιαία νόσος ευθύνεται σχεδόν για το 1/3 όλων των θανάτων παγκοσμίως και για το μεγαλύτερο ποσοστό των θανάτων στις ηλικίες κάτω των 60 ετών. Παρόλο που εμφανίζεται 7-10 χρόνια νωρίτερα στους άνδρες φαίνεται ότι το ποσοστό θανάτων στις γυναίκες άνω των 65 ετών είναι μεγαλύτερο. Είναι η πρώτη αιτία θανάτου στον αναπτυσσόμενο κόσμο, ευθύνεται για το 54% των θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο, ενώ η πιθανότητα για ύπαρξη ΣΝ με συμπτώματα στη διάρκεια της ζωής μετά τα 40, είναι 49% για τους άντρες και 32% για τις γυναίκες.<sup>1,2,3</sup>

Όταν οι αθηρωματικές πλάκες δημιουργηθούν στα τοιχώματα των στεφανιαίων αγγείων παρουσιάζεται στένωση των αγγείων αυτών και έτσι μειώνεται η παροχή αίματος στο μυοκάρδιο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ο ασθενής να παρουσιάζει στηθάγχη, δύσπνοια καθώς και άλλα σημεία και συμπτώματα.<sup>4</sup>

Επειδή η νόσος δημιουργείται με την πάροδο του χρόνου πολλοί ασθενείς δεν παρουσιάζουν τα συμπτώματα αμέσως και αυτό ονομάζεται χρόνια στεφανιαία νόσος. Όταν οι αθηρωματικές πλάκες ραγούν δημιουργείται φλεγμονή και θρόμβος με αποτέλεσμα να φράξει ο θρόμβος το αγγείο και να παρουσιαστούν διάφορες επιπλοκές. Η διαδικασία της απόφραξης του αγγείου οδηγεί στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα.<sup>4</sup>

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα χωρίζονται στην ασταθή στηθάγχη, στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανύψωση του ST, στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανύψωση του ST και στον αιφνίδιο θάνατο.<sup>4</sup>

Είναι γνωστό ότι η θνησιμότητα αλλά και η νοσηρότητα από στεφανιαία νόσο διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό από χώρα σε χώρα αλλά και από πληθυσμό σε πληθυσμό. Όσον αφορά στη θνησιμότητα στοιχεία από τον Π.Ο.Υ. σε επιλεγμένες χώρες δείχνουν ότι η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο, στους άνδρες, ήταν 802 ανά 100.000 άτομα στη Λευκορωσία, 57 ανά 100.000 άτομα στην Ιαπωνία και 175 ανά 100.000 άτομα στην Ελλάδα, ενώ στις γυναίκες ήταν 359 ανά 100.000 στην Ουκρανία, 19 στις 100.000 στην Ιαπωνία και 49 ανά 100.000 άτομα στην Ελλάδα<sup>2</sup>.

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο χωρίζονται στους μείζονες και στους ελάσσονες. Οι μείζονες παράγοντες κινδύνου είναι η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα και

το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου. Οι ελάχιστονες παράγοντες κινδύνου είναι η παχυσαρκία, ο περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας, η αθηρογόνος δίαιτα και η καθιστική ζωή.<sup>5-7</sup>

Οι ασθενείς με χρόνια στεφανιαία νόσο στη πορεία της νόσου μπορεί να εμφανίσουν σημαντικές για την ζωή επιπλοκές όπως είναι η καρδιακή ανεπάρκεια το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, σοβαρές αρρυθμίες και σοβαρής μορφής στηθάγχη.<sup>4</sup>

**Σκοπός** της παρούσας εργασίας είναι η εκτίμηση του 10-ετους στεφανιαίου κινδύνου σε εν ενεργεία στελέχη του στρατού ξηράς με υπερχοληστερολαιμία

Η παρούσα εργασία αποτελείται από το γενικό μέρος όπου γίνεται εννοιολογική προσέγγιση του θέματος με αναφορά στις βασικές σχετικές έννοιες και τους βασικούς ορισμούς, την επιδημιολογία, τους αιτιολογικούς παράγοντες την παθοφυσιολογία, παθογένεια και τις διαθέσιμες θεραπευτικές μεθόδους.

Στο ειδικό μέρος παρατίθεται ο σκοπός της μελέτης, το υλικό και η μέθοδος, η στατιστική ανάλυση, τα αποτελέσματα, η συζήτηση και τα συμπεράσματα.

Στο τέλος παρατίθεται η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα, η βιβλιογραφία και το παράρτημα στο οποίο περιλαμβάνονται το δελτίο καταγραφής των στοιχείων και η άδεια εκπόνησης της εργασίας

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## **ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ**

### **Νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα**

Η Στεφανιαία Νόσος (ΣΝ), το φάσμα δηλαδή των συμπτωμάτων και των νοσημάτων που οφείλονται σε βλάβες των στεφανιαίων αγγείων, των αρτηριών που παρέχουν αίμα στην καρδιά, αποτελεί πραγματική μάστιγα. Είναι η πρώτη αιτία θανάτου (ένας στους πέντε θανάτους) στον αναπτυσσόμενο κόσμο, ευθύνεται για το 54% των θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο, ενώ η πιθανότητα για ύπαρξη ΣΝ με συμπτώματα στη διάρκεια της ζωής μετά τα 40, είναι 49% για τους άντρες και 32% για τις γυναίκες. Αναμένεται αύξηση δε των παραπάνω αριθμών στην επόμενη δεκαετία, λόγω γήρανσης του πληθυσμού και της αύξησης της συχνότητας της παχυσαρκίας, του Σακχαρώδη Διαβήτη(ΣΔ), του μεταβολικού συνδρόμου και της υψηλότερης συχνότητας των παραγόντων κινδύνου στις νεότερες γενιές. Υπολογίζεται ότι το έτος 2020 οι θάνατοι από ΣΝ θα είναι 11,1 εκατομμύρια παγκοσμίως συγκρινόμενοι με τα 7,1 εκατομμύρια το 2002.

Η Στεφανιαία Νόσος παραμένει η κύρια αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας στις ανεπτυγμένες χώρες. Υπάρχουν αρκετές επιδημιολογικές έρευνες στην Ευρώπη και στις Η.Π.Α. για τον υπολογισμό της επίπτωσης της Στεφανιαίας Νόσου. Όμως τα περισσότερα αξιόπιστα στοιχεία για την εκτίμηση συγκριτικών διακρατικών διαφορών της συχνότητας της Στεφανιαίας Νόσου σε διάφορους πληθυσμούς προκύπτουν από τα δεδομένα θνησιμότητας, επειδή οι θάνατοι καταγράφονται υποχρεωτικά και με σχετική αξιοπιστία, ενώ η νοσηρότητα είναι επιδεκτική τόσο σε διαφυγές όσο και σε πολλαπλές καταγραφές<sup>1</sup>.

Είναι γνωστό ότι η θνησιμότητα αλλά και η νοσηρότητα από στεφανιαία νόσο διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό από χώρα σε χώρα αλλά και από πληθυσμό σε πληθυσμό. Όσον αφορά στη θνησιμότητα στοιχεία από τον Π.Ο.Υ. σε επιλεγμένες χώρες δείχνουν ότι η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο, στους άνδρες, ήταν 802 ανά 100.000 άτομα στη Λευκορωσία, 57 ανά 100.000 άτομα στην Ιαπωνία και 175 ανά 100.000 άτομα στην Ελλάδα, ενώ στις γυναίκες ήταν 359 ανά 100.000 στην Ουκρανία, 19 στις 100.000 στην Ιαπωνία και 49 ανά 100.000 άτομα στην Ελλάδα<sup>2</sup>.

Σύμφωνα με τους Mackay και Mensah, 3.8 εκατομμύρια άνδρες και 3.4 εκατομμύρια γυναίκες πέθαναν το 2002 από στεφανιαία νόσο, οι μεγαλύτεροι δε αριθμοί θανάτων παρατηρήθηκαν στην Ινδία(1.531.354), στην Κίνα(702.925), στη Ρωσία(674.881) και στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (514.450)<sup>3</sup>.

Στις Η.Π.Α. το 2002, ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου έφτανε στο 6,9% και η διακύμανση μεταξύ γυναικών και ανδρών ήταν 5,6% και 8,4% αντίστοιχα, ενώ η επίπτωση της νόσου το 2001 ήταν 442.5 ανά 100.000 άτομα και ήταν υψηλότερη στη μαύρη φυλή. Το 2002 η θνησιμότητα από τη στεφανιαία νόσο ήταν 170,8 ανά 100.000 και ήταν υψηλότερη στη μαύρη φυλή και στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Στις Η.Π.Α., η μέση ηλικία πρώτου καρδιακού επεισοδίου είναι 65.8 έτη για τους άνδρες και 70.4 έτη για τις γυναίκες. Όσον αφορά συνολικά την εμφάνιση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας καθυστερεί κατά 10 έτη στις γυναίκες και κατά 20 έτη για τον αιφνίδιο θάνατο και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου<sup>4</sup>.

Κατά τη δεκαετία 1988-1998, η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο στις ηλικίες 35-74 σε επιλεγμένες χώρες μειώθηκε κατά 30% στους άνδρες και κατά 29% στις γυναίκες στις Η.Π.Α. κατά 43% στους άνδρες και κατά 40% στις γυναίκες στη Σουηδία, κατά 46% στους άνδρες και κατά 52% στις γυναίκες στην Αυστραλία και κατά 11% στους άνδρες και κατά 15% στις γυναίκες στην Ελλάδα, ενώ αυξήθηκε κατά 8% στους άνδρες και μειώθηκε κατά 10% στις γυναίκες στην Ιαπωνία. Αντίθετα αυξήθηκε κατά 61% στις γυναίκες στην Κροατία και κατά 62% στους άνδρες, κατά 30% στις γυναίκες και κατά 53% στους άνδρες στη Λευκορωσία και κατά 26% στις γυναίκες και κατά 20% στους άνδρες στη Ρουμανία<sup>3</sup>.

Στην ηλικία των 60 ετών και άνω, οι θάνατοι από στεφανιαία νόσο και στα δύο φύλα για το 2002 ήταν 5825 ανά 100.000<sup>3</sup>. Στην Ελλάδα το 2001 η θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια στην ηλικία των 65 ετών και άνω ήταν 663,4 ανά 100.000 για τους άνδρες και 393,7 ανά 100.000 για τις γυναίκες και επήλθε μείωση από 1995-2000 κατά 11.6% στους άνδρες και κατά 9.2% στις γυναίκες. Σε μελέτη των Παπαθανασίου και συν. βρέθηκε ότι η επίπτωση της ισχαιμικής καρδιοπάθειας προσαρμοσθείσα για τις ηλικίες 30-80 ετών ήταν 45,2 περιστατικά ανά 10.000 κατοίκους/έτος (70.2/10.000 για τους άνδρες και 20.9/10.000 για τις γυναίκες). Σε μελέτη ηλικιωμένων ηλικίας άνω των 65 ετών, στα Κέντρα Ανοικτής Προστασίας Ηλικιωμένων (Κ.Α.Π.Η.), ιστορικό στεφανιαίας νόσου ανέφερε το 27,6% των ανδρών και το 10,2% των γυναικών<sup>5</sup>. Στην Ευρώπη, η στεφανιαία νόσος, η πιο κοινή αιτία θανάτου, ευθύνεται για περίπου 1.95 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, περίπου για το 23% του συνόλου των θανάτων στις γυναίκες και το 21% του συνόλου των θανάτων στους άνδρες και είναι η κύρια

αιτία θανάτου σε άνδρες ηλικίας 45 ετών και άνω και σε γυναίκες ηλικίας 65 ετών και άνω. Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης η στεφανιαία νόσος ευθύνεται για περίπου 744.000 θανάτους ετησίως, από αυτούς ποσοστό 17% (1 στους 6 θανάτους) στους άνδρες και 15% (1 στους 7 θανάτους) στις γυναίκες<sup>6</sup>.

Η θνησιμότητα και κατά συνέπεια η επίπτωση της νόσου αυξάνονται σε συνάρτηση με την ηλικία και είναι μεγαλύτερες μεταξύ ανδρών παρά μεταξύ γυναικών<sup>7</sup> και μάλιστα εμφανίζεται στους άνδρες σε μικρότερη ηλικία, αλλά οι κλινικές εκδηλώσεις της (στηθάγχη, έμφραγμα, αιφνίδιος θάνατος) παρατηρούνται στους άνδρες στην ηλικία των 50-60 ετών και στις γυναίκες στην ηλικία των 60-70 ετών. Οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα από τις γυναίκες σε αναλογία 4/1. Αυτή η αναλογία πριν την ηλικία των 40 ετών είναι 8/1 και μετά την ηλικία των 70 ετών είναι 4/1. Ο Kannel και συνεργάτες<sup>8</sup> καθώς και ο Mann και συνεργάτες<sup>9</sup> ερμηνεύοντας τη διαφορά στη συχνότητα της στεφανιαίας νόσου στα δύο φύλα την απέδωσαν στον πιθανό προστατευτικό ρόλο των οιστρογόνων και στα διαφορετικά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα και ιδιαίτερα της HDL. Επειδή στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση παύει να υπάρχει ο προστατευτικός ρόλος των οιστρογόνων, αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου<sup>8,9</sup>.

Στις αναπτυγμένες χώρες η στεφανιαία νόσος είναι τώρα συχνότερη στις χαμηλότερες κοινωνικοοικονομικές τάξεις, σε αντίθεση με τις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες όπου εξακολουθεί να είναι συχνότερη στις ανώτερες κοινωνικοοικονομικές τάξεις και ο λόγος είναι ότι σε αυτές τις χώρες δεν έχει επέλθει ακόμα η αναστροφή της σχέσης που χαρακτηρίζει τη διαχρονική εξέλιξη της νόσου και είναι απότοκος κυρίως της αγωγής υγείας που γίνεται αποδεκτή αρχικά περισσότερο από άτομα ανώτερου εκπαιδευτικού και κοινωνικοοικονομικού επιπέδου<sup>10,11</sup>.

Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι η φυλή παίζει κάποιο ρόλο στην εμφάνιση ισχαιμικής καρδιοπάθειας, έτσι οι μαύροι στις Η.Π.Α. εμφανίζουν μεγαλύτερο επιπολασμό παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου όπως είναι η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης<sup>12</sup> και ορισμένες έρευνες σημειώνουν υψηλότερες τιμές θνησιμότητας και θνητότητας από ισχαιμική καρδιοπάθεια σε πληθυσμούς μαύρων<sup>13</sup>.

## **Κλινικές Εκδηλώσεις Στεφανιαίας Νόσου**

Οι κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου ποικίλουν. Έτσι λοιπόν υπάρχουν τα εξής κλινικά σύνδρομα:

### **1. Χρόνια Στεφανιαία Νόσος-Σταθερή στηθάγχη**

Αλλιώς ονομάζεται και στηθάγχη προσπάθειας. Εμφανίζεται σε καταστάσεις αυξημένων αναγκών σε οξυγόνο του μυοκαρδίου όταν δεν επαρκεί η προσφορά αίματος. Χαρακτηρίζεται από το αίσθημα δυσφορίας ή συμπίεσης ή σφιξίματος στο στήθος. Συχνά η στηθάγχη αντανακλά σε άλλα σημεία του σώματος όπως τους ώμους, τους βραχίονες (κυρίως αριστερά), τον τράχηλο και την κάτω γνάθο.

Συχνά επίσης συνυπάρχει με δύσπνοια, ναυτία, δυσπεπτικά ενοχλήματα, εφίδρωση, κόπωση και κακουχία. Εκλύεται συνήθως κατά την εκτέλεση διαφόρων δραστηριοτήτων όπως η άσκηση, η συναισθηματική φόρτιση, η σεξουαλική επαφή ή η λήψη τροφής και διαρκεί για λίγα λεπτά.

Υφίεται ή με τη διακοπή του εκλυτικού παράγοντα ή με τη λήψη υπογλωσσίου φαρμάκου ( σκεύασμα νιτρώδους )<sup>14</sup>.

### **2 Οξεία στεφανιαία σύνδρομα**

Προκαλούνται από τη ρήξη αθηρωματικών πλάκων, τις λεγόμενες ευάλωτες πλάκες που, στην πλειονότητα, δεν προκαλούν σημαντικές στενώσεις τουλάχιστον αγγειογραφικά.

#### **➤ Ασταθής στηθάγχη**

Η ασταθής στηθάγχη είναι ένα σύνδρομο που μερικές φορές δεν μπορεί να διακριθεί εύκολα από το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αυτό που μπορούμε να πούμε είναι ότι χαρακτηρίζεται από αυξανόμενης έντασης πόνο στο στήθος, ο οποίος είναι πιο έντονος και χρονικά διαρκεί περισσότερο από αυτόν της σταθερής στηθάγχης, έχει κάνει την εμφάνισή του τις τελευταίες εβδομάδες πριν από την προσέλευση του ασθενούς στον γιατρό ή σε άτομα με προϋπάρχουσα στηθάγχη εκλύεται μετά από λιγότερη άσκηση ή και κατά την ηρεμία και έχει μειωμένη απάντηση στη λήψη φαρμάκων. Η μορφή αυτή της στηθάγχης είναι χαρακτηριστικό ότι εκλύεται ως αποτέλεσμα πλημμελούς αιμάτωσης του

μυοκαρδίου και όχι λόγω αυξημένων αναγκών όπως συμβαίνει στη σταθερή στηθάγχη. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι όταν ένα άτομο εμφανίσει τα συμπτώματα αυτά πρέπει να απευθυνθεί αμέσως στο γιατρό του<sup>15</sup>.

➤ **Έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανόσπωση του ST διαστήματος (non STEMI)**

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου που δεν εμφανίζει ανόσπωση του ST διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ούτε κύματα Q αντιπροσωπεύει νέκρωση του μυοκαρδίου η οποία όμως δεν αφορά σε όλο το πάχος του τοιχώματος του μυοκαρδίου. Έχει τα ίδια συμπτώματα με το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανόσπωση του ST διαστήματος και ανιχνεύεται από την ύπαρξη δεικτών μυοκαρδιακής νέκρωσης (τροπονίνης, CK-MB) στο αίμα.

➤ **Έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανόσπωση του ST διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα(STEMI)**

Ο πόνος του εμφράγματος είναι πιο έντονος από αυτόν της στηθάγχης. Περιγράφεται σαν σφίξιμο, κάψιμο ή πίεση στο θώρακα κυρίως εντοπιζόμενη πίσω από το στέρνο που συνοδεύεται από αίσθημα επικείμενου θανάτου. Διαρκεί περισσότερο από 30 λεπτά και δεν υφίσταται με τη λήψη δισκίων νιτρογλυκερίνης. Μπορεί να αντανακλά και στα δύο άνω άκρα αλλά κυρίως στο αριστερό, στην πλάτη ή στην κάτω γνάθο. Σε μερικές περιπτώσεις ο πόνος εντοπίζεται στο επιγάστριο και συνοδεύεται από ναυτία και τάση προς έμετο, γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει τους ασθενείς να τον αποδώσουν σε έλκος στομάχου. Ακόμη κυρίως στους διαβητικούς ασθενείς το έμφραγμα μπορεί να επέλθει χωρίς να αισθανθούν κανένα πόνο λόγω της συνυπάρχουσας νευροπάθειας και αυτό είναι γνωστό σαν σιωπηρό έμφραγμα.

Για να τεθεί η διάγνωση του εμφράγματος θα πρέπει να ισχύουν 2 από τα παρακάτω:

1. Τυπικά συμπτώματα μυοκαρδιακής ισχαιμίας
2. Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα εμφράγματος
3. Αυξημένοι βιοχημικοί δείκτες ισχαιμίας, ο κυριότερος από τους οποίους είναι η τροπονίνη.

### ➤ **Αιφνίδιος θάνατος**

Είναι αποτέλεσμα αρρυθμίας (κοιλιακής μαρμαρυγής ή κοιλιακής ταχυκαρδίας ) που οφείλεται στην ύπαρξη οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ή μυοκαρδιακής ουλής σαν αποτέλεσμα του εμφράγματος<sup>16</sup>.

### **Παθοφυσιολογία Στεφανιαίας Νόσου**

Υπάρχουν δύο μορφές αθηρωματικών πλακών οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν κλινικές εκδηλώσεις προκαλώντας στένωση στις στεφανιαίες αρτηρίες.

Η μια μορφή πλάκας είναι η σταθερή η οποία αποτελείται κυρίως από συνδετικό ιστό και μικρό πυρήνα στο κέντρο της. Η πλάκα αυτή η οποία αναπτύσσεται συνήθως με αργό ρυθμό είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση της σταθερής στηθάγχης.

Η δεύτερη μορφή είναι η ασταθής ή ευάλωτη πλάκα η οποία αποτελείται από λεπτή ινώδη κάψα, μεγάλο λιπώδη πυρήνα, αυξημένη συγκέντρωση κυττάρων φλεγμονής και νεοαγγείωση.

Η πλάκα αυτή είναι υπεύθυνη για την εκδήλωση των οξέων καρδιακών συμβαμάτων καθώς μετά από τη ρήξη της λεπτής κάψας επάνω στο σημείο της ρήξης επέρχεται συγκέντρωση αιμοπεταλίων αρχικώς και ακολουθούν η απόφραξη του αγγείου με το σχηματισμό ερυθρού θρόμβου και η μείωση της αιματικής παροχής. Στην ασταθή στηθάγχη το αγγείο δεν αποφράσσεται πλήρως, ενώ στο έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρση του ST διαστήματος έχουμε πλήρη απόφραξη του αγγείου. Στηθάγχη καλείται το κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αίσθημα δυσφορίας στο στήθος, την κάτω γνάθο, τους ώμους, τη ράχη ή τους βραχίονες. Στην τυπική της μορφή, η στηθάγχη εκλύεται κατά την άσκηση ή τη συναισθηματική φόρτιση και ανακουφίζεται με τη χρήση σκευασμάτων νιτρογλυκερίνης. Η στηθάγχη συνήθως παρουσιάζεται σε ασθενείς με ΣΝ, όταν προσβάλλεται το επικαρδιακό τμήμα μίας τουλάχιστον στεφανιαίας αρτηρίας. Στηθάγχη όμως παρουσιάζεται συχνά και σε ασθενείς με βαλβιδοπάθεια, υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια ή πλημμελώς ελεγχόμενη Αρτηριακή Υπέρταση(ΑΥ). Επίσης, στηθάγχη ενδέχεται να εμφανίζουν άτομα με “φυσιολογικές” στεφανιαίες αρτηρίες. Στην περίπτωση αυτή η στηθάγχη οφείλεται σε αγγειακό σπασμό ή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Τέλος, συμπτωματολογία

προσομοιάζουσα σε στηθάγχη εμφανίζεται σε εξωκαρδιακές παθολογικές καταστάσεις, όπως π.χ. παθήσεις του οισοφάγου, των πνευμόνων ή του θωρακικού τοιχώματος<sup>17,18</sup>.

Για περιγραφικούς, αλλά κυρίως για κλινικούς και προγνωστικούς λόγους, η στηθάγχη ταξινομείται σε επιμέρους μορφές.

1) Η στηθάγχη ορίζεται ως σταθερή ή στηθάγχη προσπαθείας όταν δεν υπάρχει ουσιαστική επιδείνωση των συμπτωμάτων για αρκετές εβδομάδες(2-3 μήνες). Παρά ταύτα, το σύμπτωμα της σταθερής στηθάγχης ενδέχεται να παρουσιάζει διακυμάνσεις από στιγμή σε στιγμή, κάτι που εξαρτάται από τη μυοκαρδιακή κατανάλωση O<sub>2</sub>, τη συναισθηματική φόρτιση και τις μεταβολές της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος. Στην πλειονότητα των ασθενών, η σταθερή στηθάγχη οφείλεται στην ύπαρξη “σταθερής” αθηρωματικής πλάκας σε μία, τουλάχιστον, μεγάλη επικαρδιακή αρτηρία.

2) Ασταθής ονομάζεται η στηθάγχη, όταν η βαρύτητα των συμπτωμάτων επιδεινώνεται απότομα, δηλαδή αυξάνεται η συχνότητα ή/και η διάρκεια τους χωρίς να υπάρχει φανερό αίτιο της αύξησης των μυοκαρδιακών αναγκών σε O<sub>2</sub>, ή όταν η στηθάγχη εμφανίζεται σε ηρεμία. Από κλινική άποψη, η ασταθής στηθάγχη εμφανίζεται σε τρεις πιθανές μορφές: σοβαρή στηθάγχη πρόσφατης έναρξης, επιδεινούμενη στηθάγχη ή στηθάγχη ηρεμίας. Η ασταθής στηθάγχη συχνότερα οφείλεται σε εξέγκωση ή ρήξη αθηρωματικής πλάκας στεφανιαίου αγγείου και σχηματισμό ενδοαγγειακού θρόμβου. Ενδέχεται να συμμετέχει και αύξηση του τόνου ή σπασμός της στεφανιαίας αρτηρίας.

3) Σε μερικούς ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη στηθάγχη, ενδέχεται να μην είναι εύκολη η διάκριση μεταξύ σταθερής και ασταθούς στηθάγχης, ακόμη και αν η ένταση των συμπτωμάτων είναι σχετικά σταθερή στη διάρκεια λίγων εβδομάδων. Οι ασθενείς αυτοί θεωρείται ότι βρίσκονται σε ένα ενδιάμεσο στάδιο στηθάγχης.

4) Η στηθάγχη Prinzmetal αναφέρεται σε κρίσεις στηθάγχης που αναπτύσσονται χωρίς σαφές εκλυτικό αίτιο και συνοδεύονται από ανάρση του τμήματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα επιφανείας. Συνηθέστερα οφείλεται σε σπασμό στεφανιαίας αρτηρίας, και καλείται και “αγγειοσυσπαστική”. Ο σπασμός μπορεί να προκληθεί σε φυσιολογική στεφανιαία αρτηρία ή συνηθέστερα, σε αρτηρία με προϋπάρχουσα αθηρωματική βλάβη. Αυτή η μορφή στηθάγχης είναι συχνότερη σε γυναίκες<sup>19,20,21</sup>.

## Επιδημιολογία των παραγόντων κινδύνου στην Ελλάδα

### ➤ Κάπνισμα

Ο επιπολασμός του καπνίσματος σε άνδρες και γυναίκες, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, φαίνεται στον παρακάτω πίνακα<sup>22</sup>:

Ηλικία	Άνδρες	Γυναίκες
<b>18-34</b>	49,5	43
<b>35-44</b>	55	46,5
<b>45-54</b>	50	42,2
<b>55-64</b>	41,5	33,5
<b>65-74</b>	29,4	20,6
<b>75-89</b>	9,3	7,3
<b>Συνολικά</b>	47,4	39,6

Με βάση παλαιότερες μελέτες στην Ελλάδα, το 15% των καπνιστών είναι ως 25 ετών, το 15% μεταξύ 25-29 ετών, 30% μεταξύ 30-39 ετών και 40% άνω των 40 ετών<sup>23</sup>.

Από τη μελέτη των Επτά Χωρών προέκυψε ότι το 30% των ατόμων που συμμετείχαν από την Κέρκυρα και το 22% αυτών από την Κρήτη, ήταν βαριοί καπνιστές, αλλά το 43% και 36% αντίστοιχα ήταν μη καπνιστές<sup>24</sup>.

Στη μελέτη των Αθηνών (4097 Αθηναίοι ενήλικες), το 44% των ανδρών και το 17% των γυναικών δήλωναν καπνιστές. Επίσης, βρέθηκε ότι το ποσοστό των καπνιστών ήταν υψηλότερο στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες σε όλες τις ηλικιακές κατηγορίες, ενώ παρουσίαζε μείωση σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών<sup>25</sup>.

Στη μελέτη Cardio -2000, βρέθηκε ότι οι άνδρες (τόσο οι ασθενείς όσο και οι μάρτυρες) δήλωναν σε μεγαλύτερο ποσοστό ότι ήταν καπνιστές σε σχέση με τις γυναίκες ασθενείς και μάρτυρες, αντίστοιχα. Αναλυτικά, οι καπνιστικές συνήθειες ανδρών και γυναικών, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνεται στο γράφημα 1<sup>26</sup>.

Λαμβάνοντας υπόψη όλους τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης της στεφανιαίας νόσου βρέθηκε ότι το κάπνισμα περισσότερων του



ενός πακέτου ημερησίως αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης της στεφανιαίας νόσου κατά 60% περίπου (OR=1,61). Συγκεκριμένα, στους άνδρες η παρουσία καπνιστικών συνηθειών φαίνεται να σχετίζεται με υπερδιπλασιασμό του στεφανιαίου κινδύνου (OR=2,25), ενώ στις γυναίκες φαίνεται να σχετίζεται με αύξηση κατά 44% (OR=1,44)<sup>7</sup>.

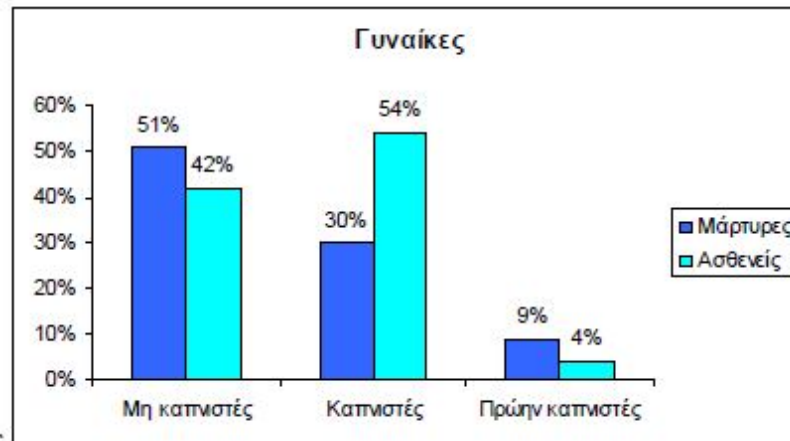
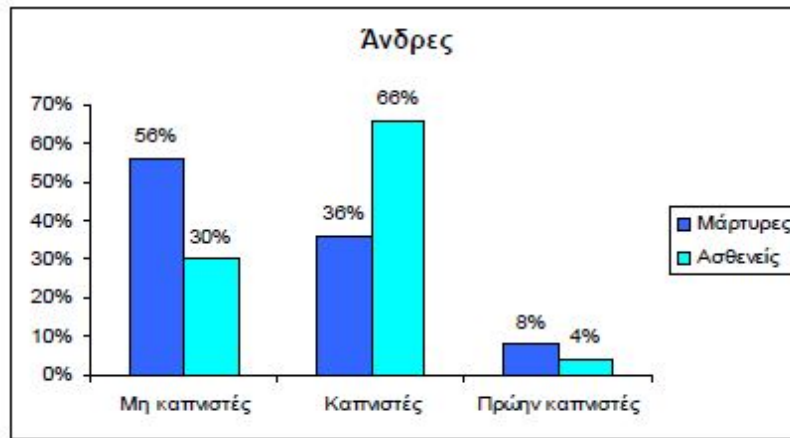
Όσον αφορά στη σχέση της βαρύτητας του στεφανιαίου συνδρόμου και του καπνίσματος, από τη μελέτη GREECS βρέθηκε ότι οι άνδρες με OEM με έπαρμα Q είναι πιθανότερο να δηλώνουν νυν καπνιστές συγκριτικά με αυτούς που πάσχουν από ασταθή στηθάγχη ή OEM χωρίς έπαρμα Q (48% έναντι 29% και 36%, αντίστοιχα). Αντίθετα, η πλειοψηφία των γυναικών δήλωναν μη καπνιστές ανεξαρτήτως του τύπου του κλινικού συνδρόμου από το οποίο διαγνώσθηκαν ότι έπασχαν<sup>28</sup>.

Σύμφωνα με τις πρώτες αναλύσεις των δεδομένων της μελέτης GREECS φαίνεται ότι οι ενεργοί καπνιστές είναι πιο πιθανό να πάσχουν από έμφραγμα του μυοκαρδίου παρά από ασταθή στηθάγχη, σε σχέση τόσο με τους μη καπνιστές όσο και με τους πρώην καπνιστές<sup>29</sup>.

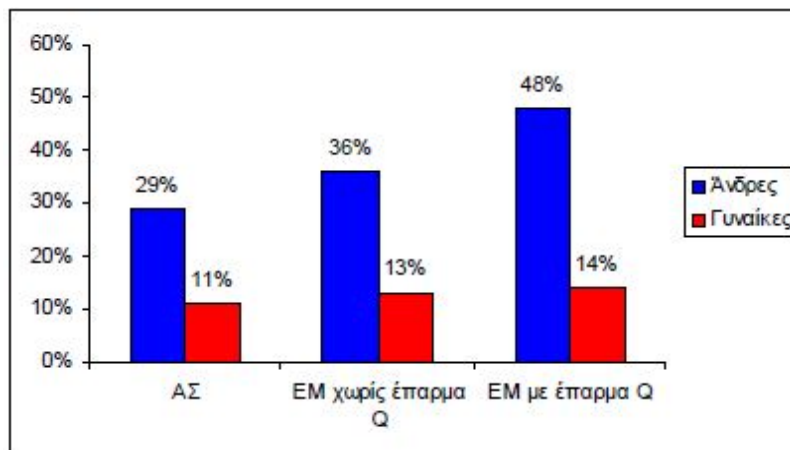
Σε μία Πανελλαδική μελέτη που είχε πραγματοποιηθεί το 1993-1994, είχε βρεθεί ότι η ενδο-νοσοκομειακή θνησιμότητα των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου ήταν μικρότερη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές (το φαινόμενο αυτό χαρακτηρίστηκε ως «Το παράδοξο των καπνιστών»). Αυτό το φαινόμενο, όμως, έπαψε να ισχύει όταν ελήφθησαν υπόψη και άλλοι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο<sup>30</sup>.

Το ποσοστό των θανάτων στην Ελλάδα που αποδίδονται στο κάπνισμα σε όλες τις ηλικίες ήταν 13% το 2000 (3% στις γυναίκες και 22% στους άνδρες)<sup>31</sup>.

**Γράφημα 1:** Κατανομή καπνιστικών συνηθειών στους άνδρες και τις γυναίκες της μελέτης Cardio2000.



**Γράφημα 2:** Επιπολασμός των νυν καπνιστών ανά φύλο και τύπο στεφανιαίου συνδρόμου



### ➤ Παθητικό κάπνισμα

Η μελέτη Cardio2000 έδειξε ότι 86% των ασθενών και 56% των μαρτύρων δήλωσαν ότι ήταν εκτεθειμένοι σε καπνό του περιβάλλοντός τους για τουλάχιστον μισή ώρα την ημέρα, ανεξάρτητα από τις καπνιστικές τους συνήθειες (ενεργοί καπνιστές, πρώην ή ποτέ καπνιστές). Εξ αυτών, 27% εκ των ασθενών και 17% εκ των μαρτύρων εκτίθονταν σχεδόν καθημερινά (>3 ημέρες /εβδομάδα)<sup>32</sup>.

Η έκθεση των μη καπνιστών σε καπνό του περιβάλλοντός τους σχετίζεται θετικά με την πιθανότητα εκδήλωσης οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, αφού ληφθούν υπόψη οι διερευνώμενοι καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου (υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου), το μορφωτικό επίπεδο, το εισόδημα, καθώς επίσης η παρουσία κατάθλιψης και άγχους. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η συχνή έκθεση σε καπνό του περιβάλλοντος σχετίζεται με 47% και 56% αύξηση του σχετικού κινδύνου στους άνδρες και τις γυναίκες, αντιστοίχως (99% υψηλότερος κίνδυνος, συνολικά), ενώ ακόμα και η περιστασιακή έκθεση σχετίζεται με στατιστικά σημαντική αύξηση του σχετικού κινδύνου, ίση με 25% στους άνδρες και 29% στις γυναίκες (26% υψηλότερος κίνδυνος, συνολικά)<sup>32</sup>.

Το 32% των μη καπνιστών που εκτίθεται σε καπνό του περιβάλλοντος θα εκδηλώσουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κάποια στιγμή στη ζωή τους εξαιτίας της έκθεσής τους (αποδοτέος κίνδυνος)<sup>32</sup>.

Όσον αφορά στο χώρο έκθεσης στον καπνό του περιβάλλοντος, στη μελέτη Cardio2000 βρέθηκε ότι 35% των μη καπνιστών ασθενών και το 26% αυτών εκτίθονταν μόνο στο χώρο εργασίας και μόνο στο σπίτι, αντίστοιχα, ενώ μεταξύ των μη καπνιστών μαρτύρων, το 20% και 18% ήταν εκτεθειμένοι μόνο στο χώρο εργασίας και μόνο στο σπίτι, αντίστοιχα<sup>32</sup>.

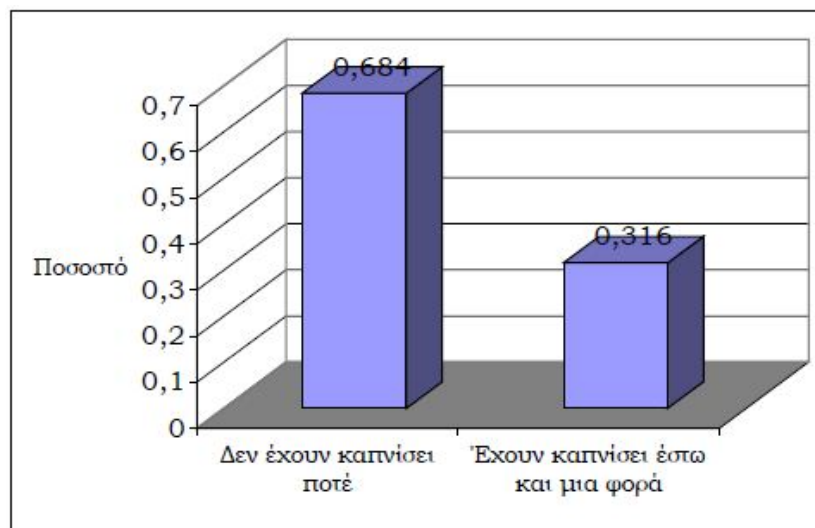
### ➤ Κάπνισμα στους νέους

Σε μία πρόσφατη μελέτη του Ελληνικού Ιδρύματος Καρδιολογίας που πραγματοποιήθηκε το χρονικό διάστημα 1997-1999 σε τυχαία επιλεγμένο στρωματοποιημένο δείγμα 6207 μαθητών όλων των τάξεων Γυμνασίων και Λυκείων της Ελλάδας, βρέθηκε ότι:

- 1) το 68,4% των ερωτηθέντων (4246 άτομα) δεν έχει δοκιμάσει να καπνίσει ούτε ένα τσιγάρο στη ζωή του,

2) ενώ το υπόλοιπο 31,6% των ερωτηθέντων (1961 άτομα) καπνίζει συστηματικά ή τουλάχιστον έχει δοκιμάσει να καπνίσει κάποια φορά στο παρελθόν (Γράφημα 3).

- Οι μαθητές των Λυκείων καπνίζουν σε ποσοστό 36% σε αντίθεση με τους μαθητές των Γυμνασίων όπου το ποσοστό των καπνιστών μειώνεται στο 25%.
- Το 66% των καπνιστών μαθητών θα ήθελε να μην είχε αρχίσει ποτέ το κάπνισμα. Δεν παρατηρήθηκε στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ως προς τις καπνιστικές τους συνήθειες.



**Γράφημα 3:** Καπνιστικές συνήθειες 6027 νέων, 13–18 ετών, στην Ελλάδα (1997–1999)

Οι μισοί από τους καπνιστές μαθητές καταναλώνουν περισσότερα από 7-10 τσιγάρα ημερησίως. Το 83% των ερωτώμενων καπνιστών έχει κατά καιρούς επιχειρήσει να διακόψει το κάπνισμα για μέσο διάστημα 3-5 μηνών. Η μέση ηλικία της πρώτης επαφής με το τσιγάρο ήταν τα  $13.6 \pm 1.7$  χρόνια, ενώ 1 χρόνο αργότερα, δηλαδή στα  $14.4 \pm 1.9$  φαίνεται ότι οι μαθητές της μελέτης αρχίζουν συστηματικά το κάπνισμα<sup>33</sup>.

Όσον αφορά στους νέους, από μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στους φοιτητές ιατρικής του Πανεπιστημίου της Κρήτης κατά την περίοδο 1989-2000,

βρέθηκε ότι το κάπνισμα επιπόλαζε σε ποσοστό 33,2% στους άνδρες και 28,4% στις γυναίκες. Επιπλέον, βρέθηκε ότι το 76% των καπνιστών (ανδρών και γυναικών, μαζί) άρχισε το κάπνισμα μετά την ηλικία των 18 ετών (μέση ηλικία: 19 έτη)<sup>34</sup>.

#### ➤ **Απουσία σωματικής δραστηριότητας**

Ο επιπολασμός της απουσίας της σωματικής δραστηριότητας σε άνδρες και γυναίκες, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 2)<sup>22</sup>:

<b>Πίνακας 2. Επιπολασμός (%) της απουσίας σωματικής δραστηριότητας, ανά ηλικία και φύλο</b>		
<b>Ηλικία</b>	<b>Άνδρες</b>	<b>Γυναίκες</b>
<b>18-34</b>	50,9	51,8
<b>35-44</b>	65,7	67,7
<b>45-54</b>	89	63,4
<b>55-64</b>	56,6	60,3
<b>65-74</b>	55,4	60,3
<b>75-89</b>	45,2	70,7
<b>Συνολικά</b>	58	61,2

Σύμφωνα με τη μελέτη των Επτά Χωρών το 7% του πληθυσμού από την Κρήτη και το 32% των ανδρών από την Κέρκυρα δήλωναν πως είχαν καθιστική ζωή ή ελαφρά σωματική δραστηριότητα<sup>35</sup>.

Η μελέτη ασθενών – μαρτύρων CARDIO-2000, έδειξε ότι οι άνδρες ασθενείς ασκούνται περισσότερο από τις γυναίκες (36% έναντι 25%), ενώ παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν και στην ομάδα των μαρτύρων της μελέτης (43% έναντι 39%). Κατά συνέπεια, το 64% των ανδρών ασθενών και το 75% των γυναικών ασθενών δήλωναν πως ακολουθούσαν καθιστική ζωή. Από τα παραπάνω καθίσταται εμφανές ότι τα ποσοστά της καθιστικής ζωής είναι μεγάλα (>60%) τόσο μεταξύ των ασθενών όσο και μεταξύ των μαρτύρων<sup>36</sup>.

Η σωματική δραστηριότητα φαίνεται να συνδέεται με μείωση του κινδύνου για εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου κατά 19%, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους

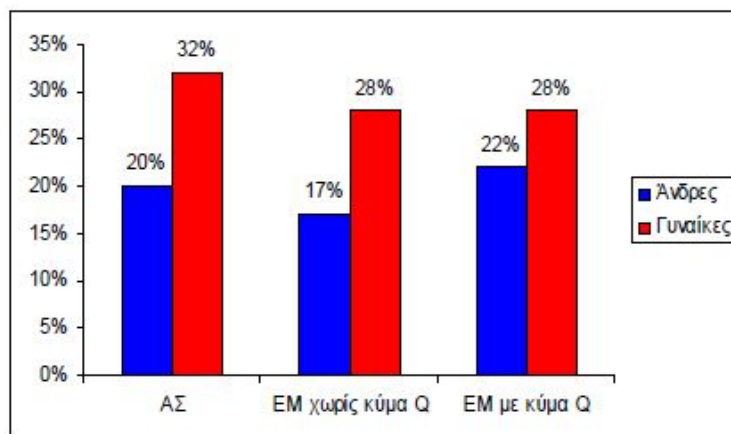
γνωστούς παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης της στεφανιαίας νόσου<sup>36</sup>.

Στη μελέτη CARDIO-2000 βρέθηκε ότι η σωματική δραστηριότητα έχει οφέλη και στους υπερτασικούς ασθενείς. Συγκεκριμένα, η υιοθέτηση χαμηλών προς μέτριων επιπέδων σωματικής άσκησης οδηγεί σε μείωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο κατά 12% στους ρυθμισμένους υπερτασικούς ασθενείς και κατά 5% στους μη ρυθμισμένους υπερτασικούς<sup>37</sup>.

Στη μελέτη CARDIO-2000 βρέθηκε ότι η σωματική άσκηση έχει ευεργετική δράση και στους διαβητικούς ασθενείς όσον αφορά στην εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου. Συγκεκριμένα, η υιοθέτηση μέτριων επιπέδων σωματικής δραστηριότητας οδηγεί σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου κατά 78%, ενώ η υιοθέτηση υψηλών επιπέδων σωματικής άσκησης οδηγεί σε μείωση του κινδύνου κατά 67%<sup>38</sup>.

Από τη μελέτη GREECS που πραγματοποιήθηκε πρόσφατα στην Ελλάδα, βρέθηκε ότι το ποσοστό των γυναικών που δήλωνε καθιστική ζωή ήταν μεγαλύτερο σε σχέση με αυτό των ανδρών, ανεξαρτήτως του τύπου του κλινικού συνδρόμου από το οποίο έπασχαν. Επίσης, βρέθηκε ότι άνδρες και γυναίκες ασθενείς που δεν ανέφεραν καμία σωματική δραστηριότητα ήταν πιο πιθανό να πάσχουν από έμφραγμα του μυοκαρδίου με έπαρμα Q παρά από έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q ή ασταθή στηθάγχη. Ο επιπολασμός της καθιστικής ζωής ανδρών και γυναικών ασθενών ανάλογα με τον τύπο του στεφανιαίου συνδρόμου φαίνεται στο γράφημα 4<sup>39</sup>.

**Γράφημα 4:** Επιπολασμός της καθιστικής ζωής ανά φύλο και τύπο στεφανιαίου συνδρόμου



### ➤ Παχυσαρκία

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας (Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) > 30 Kg/m<sup>2</sup>) σε άνδρες και γυναίκες, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 3)<sup>1</sup>

Φαίνεται ότι οι άνδρες ήταν πιο πιθανό να είναι παχύσαρκοι σε σχέση με τις γυναίκες. Ο μέγιστος επιπολασμός της παχυσαρκίας παρατηρήθηκε στους άνδρες ηλικίας άνω των 40 ετών και στις γυναίκες ηλικίας 50-59 ετών. Επίσης, βρέθηκε ότι η παχυσαρκία κεντρικού τύπου ήταν πιο συχνή στις γυναίκες (43%) σε σχέση με τους άνδρες (36%). Τέλος, βρέθηκε ότι οι παχύσαρκοι και υπέρβαροι συμμετέχοντες στη μελέτη, ήταν μεγαλύτεροι, είχαν χαμηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο, ακολουθούσαν μια λιγότερο υγιεινή διατροφή και ήταν πιο πιθανό να έχουν καθιστική ζωή σε σχέση με τους συμμετέχοντες που είχαν φυσιολογικό βάρος<sup>40</sup>.

<b>Πίνακας 3</b> Επιπολασμός (%) της παχυσαρκίας, ανά ηλικία και φύλο		
<b>Ηλικία</b>	<b>Άνδρες</b>	<b>Γυναίκες</b>
<b>18-34</b>	8,7	6,2
<b>35-44</b>	20,2	13,8
<b>45-54</b>	23,4	16,4
<b>55-64</b>	31,4	24,4
<b>65-74</b>	17,6	27
<b>75-89</b>	20,9	24,4
<b>Συνολικά</b>	20,2	15,4

Η μελέτη των Αθηνών έδειξε ότι η παχυσαρκία επιπόλαζε σε μεγαλύτερο ποσοστό στους άνδρες από ότι στις γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 45 ετών, ενώ η σχέση φαίνεται να αντιστρέφεται στις μεγαλύτερες ηλικίες. Συγκεκριμένα, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στους άνδρες διακυμαινόταν μεταξύ 10% και 51% για τις διάφορες ηλικιακές ομάδες, με τον υψηλότερο επιπολασμό να παρατηρείται στην ηλικία των 50-54 ετών. Για τις γυναίκες, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας

διακυμαινόταν μεταξύ 10% και 61%, με την υψηλότερη τιμή να παρατηρείται στην ηλικία των 70-74 ετών. Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας σταθμισμένος για την ηλικία, ήταν 23,5% στους άνδρες και 23,2% στις γυναίκες<sup>25</sup>.

Μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε στους φοιτητές ιατρικής του Πανεπιστημίου της Κρήτης, έδειξε ότι ο ΔΜΣ συνδέεται θετικά με τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Δηλαδή, αύξηση του ΔΜΣ συνδέεται με αυξημένες τιμές της αρτηριακής πίεσης, της γλυκόζης, των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών<sup>41</sup>.

Όσον αφορά στον επιπολασμό της παχυσαρκίας στα παιδιά, μία πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, έδειξε ότι το 9,1% των κοριτσιών και το 21,7% των αγοριών ήταν υπέρβαροι, ενώ μόνο το 1,2% των κοριτσιών και το 2,5% των αγοριών ήταν παχύσαρκοι. Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι σε σχέση με τις άλλες χώρες του Δυτικού κόσμου, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας είναι χαμηλότερος στα παιδιά της Ελλάδας ηλικίας 11-16 ετών<sup>42</sup>.

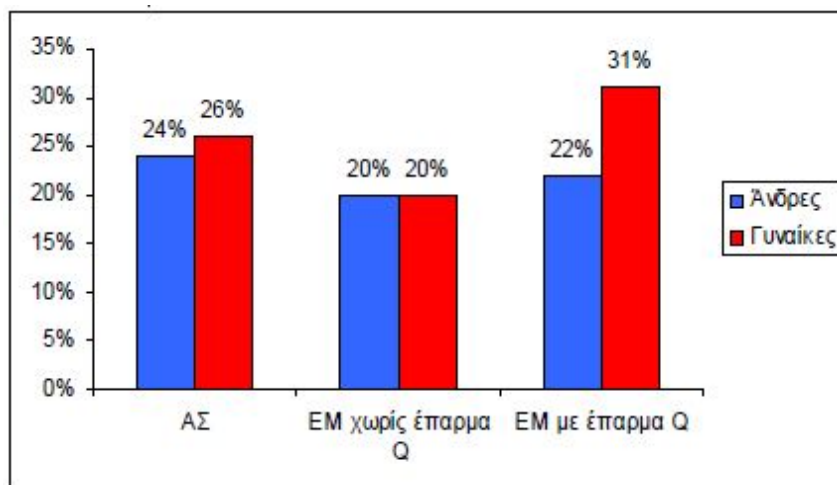
Σε μία παλαιότερη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Θεσσαλονίκη, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στα αγόρια και τα κορίτσια είχε βρεθεί ελαφρώς υψηλότερος. Συγκεκριμένα, 25,9% των αγοριών και 19,1% των κοριτσιών βρέθηκε να είναι υπέρβαροι, ενώ 5,1% των αγοριών και 3,2% των κοριτσιών βρέθηκε να είναι παχύσαρκοι<sup>43</sup>.

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας σε αγόρια της Κρήτης μέσης ηλικίας  $12,1 \pm 0,1$  έτη, αυξήθηκε το 2002 συγκριτικά με το 1982 κατά 202%<sup>44</sup>.

Τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης GREECS έδειξαν ότι ο επιπολασμός της παχυσαρκίας δεν διαφέρει μεταξύ των τριών τύπων του στεφανιαίου συνδρόμου τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες (γράφημα 5). Φαίνεται, όμως, το ποσοστό της παχυσαρκίας να είναι αρκετά υψηλότερο στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (31% και 27%, αντίστοιχα). Τέλος, ο δείκτης μάζας σώματος βρέθηκε να είναι σχεδόν ίδιος και στα δύο φύλα ( $27,7 \pm 4,5$  στις γυναίκες και  $27,5 \pm 3,6$  στους άνδρες)<sup>28</sup>.



**Γράφημα 5:** Επιπολασμός της παχυσαρκίας ανά φύλο και τύπο στεφανιαίου συνδρόμου (GREECS μελέτη)



➤ **Υπερχοληστερολαιμία**

Ο επιπολασμός της υπερχοληστερολαιμίας σε άνδρες και γυναίκες, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 4)<sup>22</sup>.

<b>Πίνακας 4</b> Επιπολασμός (%) της υπερχοληστερολαιμίας, ανά ηλικία και φύλο		
<b>Ηλικία</b>	<b>Άνδρες</b>	<b>Γυναίκες</b>
<b>18-34</b>	21,4	12,4
<b>35-44</b>	40,6	27,1
<b>45-54</b>	48,9	50,3
<b>55-64</b>	45	48,8
<b>65-74</b>	42,2	57,9
<b>75-89</b>	44,2	48,8
<b>Συνολικά</b>	39,8	35,3

Από τη μελέτη των Επτά Χωρών το 9,3% τόσο των ανδρών από την Κρήτη όσο και αυτών από την Κέρκυρα ηλικίας 40-49 ετών καθώς επίσης και το 12,7% αυτών από την Κρήτη και το 8% αυτών από την Κέρκυρα ηλικίας 50-59 ετών είχαν υπερχοληστερολαιμία (ολική χοληστερόλη > 260 mg/dl)<sup>24</sup>.

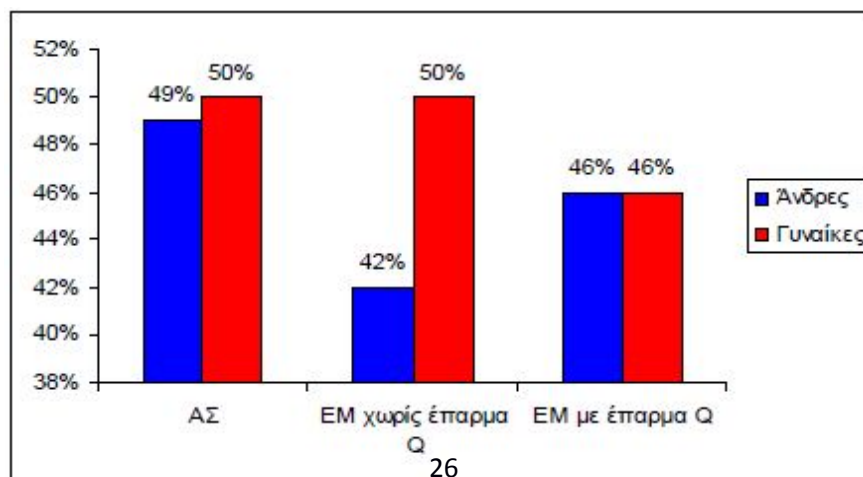
Η μελέτη των Αθηνών έδειξε ότι η υπερχοληστερολαιμία (ολική χοληστερόλη > 260mg/dl) επιπλόαζε σε ποσοστό 20,1% στους άνδρες και 17,3% στις γυναίκες. Επίσης, στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι η ολική χοληστερόλη παρουσίαζε μία αύξηση με την ηλικία μέχρι τη δεκαετία των 50 ετών<sup>25</sup>.

Εστιάζοντας την προσοχή μας στα νεότερα ελληνικά δεδομένα της μελέτης CARDIO-2000, διαπιστώνεται ότι ο επιπολασμός της υπερχοληστερολαιμίας (ολική χοληστερόλη >220mg/dl ή ειδική θεραπευτική αγωγή) είναι υψηλότερος τόσο στους άνδρες ασθενείς (59%) όσο και στους μάρτυρες (68%) σε σχέση με τις γυναίκες (27% για τους ασθενείς και 31% για τους μάρτυρες). Επίσης, βρέθηκε ότι η παρουσία της υπερχοληστερολαιμίας έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο κατά 3,5 φορές<sup>27</sup>.

Η ολική χοληστερόλη παιδιών ηλικίας 12,1±0,1 ετών βρέθηκε ότι το 2002 ήταν 3,6% υψηλότερη σε σχέση με το 1982<sup>44</sup>.

Τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης GREECS, έδειξαν ότι ο επιπολασμός της υπερχοληστερολαιμίας δεν διαφέρει μεταξύ των ανδρών και γυναικών στεφανιαίων ασθενών, καθώς επίσης δεν φαίνεται να διαφέρει ο επιπολασμός της υπερχοληστερολαιμίας στους διάφορους τύπους του στεφανιαίου συνδρόμου, ούτε στους άνδρες αλλά ούτε και στις γυναίκες<sup>28</sup>.

**Γράφημα 6:** Επιπολασμός της υπερχοληστερολαιμίας ανά φύλο και τύπο στεφανιαίου συνδρόμου



### ➤ Υπέρταση

Ο επιπολασμός της υπέρτασης σε άνδρες και γυναίκες, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 5)<sup>22</sup>.

<b>Πίνακας 5 Επιπολασμός (%) της υπέρτασης, ανά ηλικία και φύλο</b>		
<b>Ηλικία</b>	<b>Άνδρες</b>	<b>Γυναίκες</b>
<b>18-34</b>	18,6	6,5
<b>35-44</b>	30,3	11,1
<b>45-54</b>	44	26,9
<b>55-64</b>	19,8	47
<b>65-74</b>	44,4	53,8
<b>75-89</b>	6,7	61,5
<b>Συνολικά</b>	36,7	23,7

Από τη μελέτη των Επτά Χωρών, μεταξύ των ανδρών της Κρήτης, το 35% ηλικίας 40-49 ετών και το 43% ηλικίας 50-59 ετών είχαν υπέρταση (>140 mm Hg), ενώ μεταξύ των ανδρών της Κέρκυρας το 26% ηλικίας 40-49 ετών και το 40% ηλικίας 50-59 ετών είχαν υπέρταση<sup>24</sup>.

Μία άλλη μελέτη που εκτίμησε τον επιπολασμό της υπέρτασης στην Ελλάδα ήταν η Didima Study. Από αυτήν προέκυψε ότι ο επιπολασμός της υπέρτασης ήταν 28,4% (30,2% στους άνδρες και 27,1% στις γυναίκες). Μεγάλο ήταν το ποσοστό των υπερτασικών ασθενών που δεν γνώριζαν το πρόβλημα τους (39,2%), μόλις το 6,3% το γνώριζαν αλλά δεν ελάμβαναν θεραπεία, 27,5% ήταν υπό αγωγή αλλά όχι ρυθμισμένοι και 27% ήταν υπό αγωγή και ρυθμισμένοι<sup>45</sup>.

Σύμφωνα με την μελέτη των Αθηνών, ο επιπολασμός της υπέρτασης (συστολική πίεση >140 mm Hg και διαστολική πίεση >90 mm Hg) ήταν σχεδόν ίδιος σε άνδρες και γυναίκες και αυξανόταν σημαντικά με την αύξηση της ηλικίας. Ο επιπολασμός της υπέρτασης διακυμαινόταν, στους μεν άνδρες από 4,9% ως 40,9% και στις μεν γυναίκες από 0,7% ως 36,1%, για τις διάφορες ηλικιακές

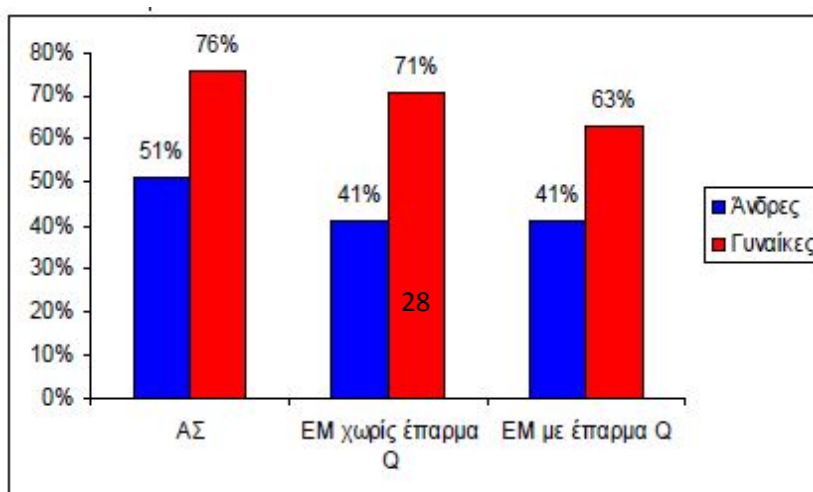
κατηγορίες<sup>25</sup>.

Μία άλλη μελέτη που δίνει στοιχεία για τον επιπολασμό της υπέρτασης είναι η πόλυ-κεντρική μελέτη EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition), σύμφωνα με την οποία 40,2% των ανδρών και 38,9% των γυναικών βρέθηκαν υπερτασικοί. Περισσότεροι από τους μισούς (54,4%) δεν γνώριζαν ότι έπασχαν από υπέρταση, ενώ μεταξύ αυτών που γνώριζαν, η πλειοψηφία ήταν υπό φαρμακευτική αγωγή (83,9%) αλλά μόνο το 15,2% ήταν πλήρως ρυθμισμένοι. Ο επιπολασμός της υπέρτασης αυξάνει με την ηλικία καθώς επίσης βρέθηκε υψηλότερος στις αγροτικές περιοχές της Ελλάδας καθώς και στα άτομα με χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που είχαν άγνοια καθώς και αυτών που είχαν πλήρως ρυθμισμένη την πίεση τους ήταν μεταξύ των ηλικιωμένων, των γυναικών και αυτών με υψηλό εκπαιδευτικό επίπεδο<sup>46</sup>.

Μελετώντας τα σύγχρονα ελληνικά δεδομένα (CARDIO-2000), παρατηρείται ότι οι γυναίκες ασθενείς παρουσιάζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό υπέρταση απ' ότι οι άνδρες (69% έναντι 44%). Παρόμοια σχέση βρέθηκε να υπάρχει και μεταξύ των γυναικών και των ανδρών μαρτύρων της μελέτης (32% έναντι 25%), αλλά με σαφέστατα μικρότερη διαφορά. Επίσης, βρέθηκε ότι οι υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης (παρουσία υπέρτασης) διπλασιάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου<sup>27</sup>.

Μεταξύ των στεφανιαίων ασθενών που συμμετείχαν στην πρόσφατη μελέτη GREECS βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της υπέρτασης στις γυναίκες ήταν κατά πολύ υψηλότερος σε σχέση με αυτό των ανδρών (70% και 47%, αντίστοιχα). Επίσης, διαπιστώθηκε ότι το ιστορικό υπέρτασης ήταν υψηλότερο τόσο στους άνδρες όσο και τις γυναίκες με ασταθή στηθάγχη σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς<sup>28</sup>.

**Γράφημα 7:** Επιπολασμός της υπέρτασης ανά φύλο και τύπο στεφανιαίου συνδρόμου (GREECS μελέτη)



**Γράφημα 8:** Θάνατοι από Υπερτασική νόσο (Προσαρμοσμένη Τάση της Θνησιμότητας με βάση την ηλικιακή τυποποίηση του παγκόσμιου πληθυσμού; ASDR) στην Ελλάδα, κατά τα έτη 1956 – 1999, σε άνδρες και γυναίκες (Πηγή: Π.Ο.Υ., ηλεκτρονικά δεδομένα)



<http://www.cvdinfobase.ca>

### ➤ Σακχαρώδης διαβήτης

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη σε άνδρες και γυναίκες, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 6)<sup>22</sup>.

Πίνακας 6. Επιπολασμός (%) του σακχαρώδη διαβήτη, ανά ηλικία και φύλο		
Ηλικία	Άνδρες	Γυναίκες
18-34	-	1,4
35-44	2,2	1
45-54	6,5	4,8
55-64	21,3	13,6
65-74	28,6	21
75-89	23,8	40
<b>Συνολικά</b>	<b>7,8</b>	<b>6</b>

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990 βρέθηκε ότι η επίπτωση του ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα, σε παιδιά ηλικίας άνω των 15 ετών ήταν 6,25/100.000 άτομα (6,17/100.000 αγόρια και 6,28/100.000 κορίτσια). Επίσης, βρέθηκε ότι η επίπτωση ήταν μεγαλύτερη στην πρωτεύουσα (10/100.000) σε σχέση με τις αγροτικές (4,21/100.000), ημι-αγροτικές (7,48/100.000) ή αστικές περιοχές (5,36/100.000) της Αθήνας<sup>47</sup>.

Από μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1990 από τον Κατσιλάμπρο και συν., σε αστικό πληθυσμό της χώρας, αναφέρεται ότι στην ηλικιακή κατηγορία των 50-59 ετών ήταν 7,7%, ενώ στις ηλικιακές ομάδες των 60-69 ετών αυξάνει σε 13,8% και των 70-79 ετών ανέρχεται σε 19,52%. Συγκρίνοντας τα ευρήματα του 1990 με αυτά του 1974, στον ίδιο πληθυσμό (5,87%, 10,98% και 11,41%, αντίστοιχα), καθίσταται εμφανής η αύξηση του επιπολασμού του διαβήτη στο γενικό πληθυσμό της χώρας άνω των 50 ετών<sup>48</sup>.

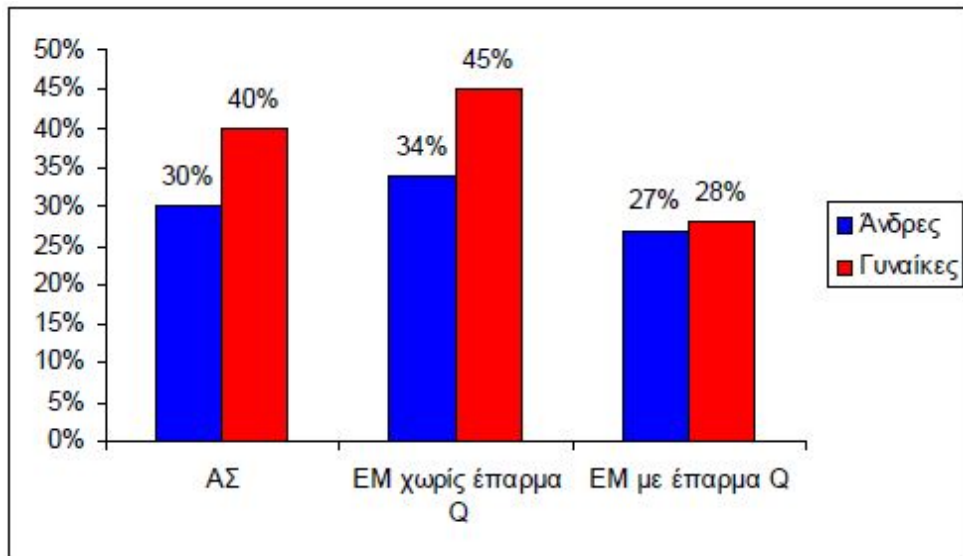
Από μία άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1990, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη ήταν 29,1%<sup>49</sup>.

Όσον αφορά στα παιδιά ηλικίας μικρότερης των 14 ετών, μία πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από την Παιδιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου της Κρήτης, έδειξε ότι η ετήσια επίπτωση ήταν 6,1/100.000 άτομα. Η επίπτωση ήταν μεγαλύτερη στα παιδιά ηλικίας 10-14 ετών (6,8/100.000 άτομα), στα αγόρια (6,7/100.000 άτομα) και στις αστικές περιοχές (6,6/100.000 άτομα)<sup>50</sup>.

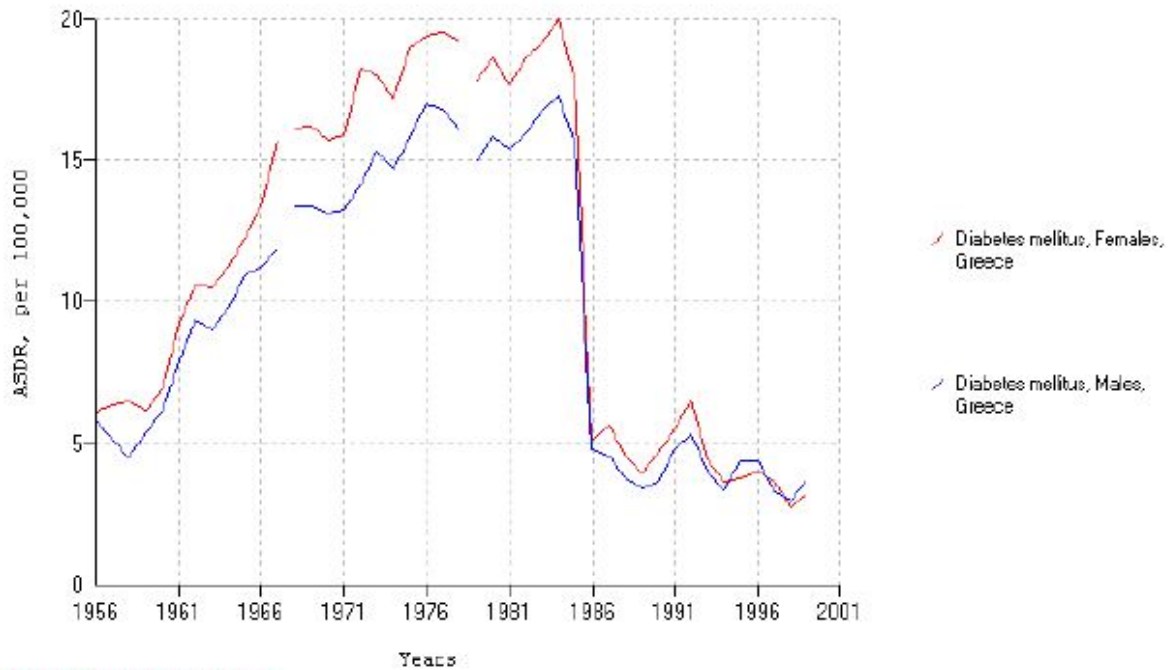
Όσον αφορά στους ενήλικες Έλληνες και στα σύγχρονα ελληνικά δεδομένα, σύμφωνα με τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης CARDIO-2000, προκύπτει ότι η παρουσία του σακχαρώδους διαβήτη ήταν πιο συχνή στους άνδρες τόσο τους ασθενείς όσο και τους μάρτυρες (24% & 31%), σε σχέση με τις γυναίκες (10% & 8%)<sup>27</sup>.

Τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης GREECS, δείχνουν ότι οι γυναίκες ασθενείς με ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q είναι πιο πιθανό να έχουν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη σε σχέση με τους άνδρες. Αναφορικά με τον τύπο του στεφανιαίου συνδρόμου, διαπιστώνεται ότι ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη είναι υψηλότερος τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς έπαρμα Q<sup>28</sup>.

**Γράφημα 9:** Επιπολασμός του ΣΔ ανά φύλο και τύπο στεφανιαίου συνδρόμου (GREECS μελέτη)



**Γράφημα 10:** Θάνατοι από Σακχαρώδη Διαβήτη (Προσαρμοσμένη Τάση της Θνησιμότητας με βάση την ηλικιακή τυποποίηση του παγκόσμιου πληθυσμού; ASDR) στην Ελλάδα, κατά τα έτη 1956 – 1999, σε άνδρες και γυναίκες (Πηγή: Π.Ο.Υ., ηλεκτρονικά δεδομένα)



<http://www.cvdinfobase.ca>

### ➤ Διατροφή

Οι Ελληνίδες είναι πιο πιθανόν να ακολουθούν μια διατροφή που να προσεγγίζει τη Μεσογειακή σε σχέση με τους άνδρες (43% και 33% για τις γυναίκες και τους άνδρες, αντίστοιχα)<sup>51</sup>. Από τη μελέτη Cardio-2000 βρέθηκε ότι μεταξύ των ασθενών το 17% των ανδρών και το 23% των γυναικών ακολουθούσαν Μεσογειακή διατροφή, ενώ μεταξύ των μαρτύρων το 23% των ανδρών και το 32% των γυναικών<sup>27</sup>. Η μελέτη CARDIO-2000, έδειξε ότι η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής συνδέεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου κατά 16%<sup>52</sup>.

Λαμβάνοντας υπόψη και διάφορους δυνητικούς συγχυτικούς παράγοντες, προκύπτει ότι η προσαρμογή στη μεσογειακή διατροφή συνδέεται με 7% ως 10% μείωση στον κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου στους υπερτασικούς ασθενείς υπό θεραπεία, χωρίς θεραπεία ή μη ρυθμισμένους<sup>53</sup>.

Η προσαρμογή στη Μεσογειακή διατροφή μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης της στεφανιαίας νόσου κατά 17% στους ρυθμισμένους υπερτασικούς ασθενείς, κατά 8% σε αυτούς που είχαν άγνοια της υπέρτασής τους, κατά 7% στους μη ρυθμισμένους υπερτασικούς ασθενείς και κατά 20% στους μη υπερτασικούς<sup>54</sup>.

Μελετώντας την επίδραση της προσαρμογής στη μεσογειακή διατροφή μόνο στα άτομα με υπερχοληστερολαιμία προκύπτει ότι αυτή οδηγεί σε μείωση του κινδύνου εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου κατά 12% , ανεξάρτητα από τα επίπεδα της χοληστερόλης<sup>55</sup>.

Επίσης, σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο βρέθηκε ότι η υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής οδηγεί σε μείωση του κινδύνου εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου κατά 35% λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, το φύλο, το εκπαιδευτικό επίπεδο και την οικονομική κατάσταση<sup>56</sup>.

Τα άτομα που υιοθετούσαν το Μεσογειακό τύπο διατροφής:

- Ήταν μεγαλύτερης ηλικίας από τα υπόλοιπα (62,5±9 vs. 56,1±10 έτη, αντίστοιχα).
- Ήταν λιγότερο πιθανό να είναι ενεργοί καπνιστές, να έχουν υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδη διαβήτη και παχυσαρκία (πίνακας 8)<sup>57</sup>.



**Πίνακας 8.** Επιπολασμός των παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς και μάρτυρες ανάλογα με το αν ακολουθούσαν Μεσογειακή διατροφή ή όχι.

Παράγοντες κινδύνου	Μεσογειακή διατροφή		Άλλος τύπος διατροφής	
	Ασθενείς	Μάρτυρες	Ασθενείς	Μάρτυρες
<b>Υπερχοληστερολαιμία</b>	55%	27%	61%	35%
<b>Υπέρταση</b>	44%	24%	50%	29%
<b>Παχυσαρκία</b>	38%	24%	41%	28%
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>	24%	4%	29%	9%
<b>Απουσία σωματικής δραστηριότητας</b>	80%	62%	76%	59%
<b>Ενεργοί καπνιστές</b>	59%	34%	64%	28%

Όσον αφορά στη διερεύνηση της σχέσης της Μεσογειακής διατροφής με τη βαρύτητα τις στεφανιαίας νόσου, οι πρώτες αναλύσεις της μελέτης GREECS έδειξαν ότι η καλύτερη προσαρμογή στη Μεσογειακή διατροφή (υψηλότερη τιμή του δείκτη), φαίνεται να συνδέεται με μειωμένη βαρύτητα της νόσου, αφού ο δείκτης της διατροφής τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες με ΑΣ ήταν υψηλότερος συγκριτικά με αυτών που έπασχαν από ΟΕΜ<sup>28</sup>.

### ➤ **Ψυχολογικοί παράγοντες**

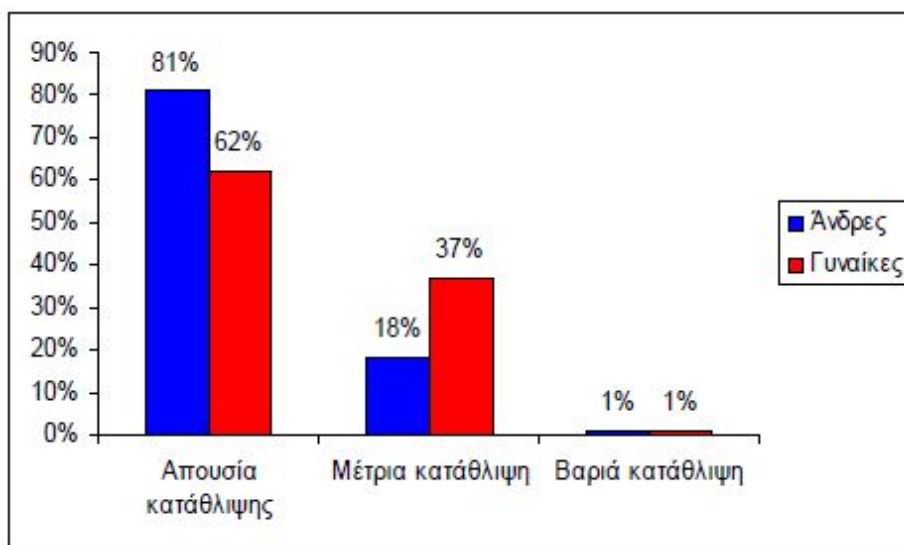
#### **Κατάθλιψη**

Ο επιπολασμός των καταθλιπτικών συμπτωμάτων στον Ελληνικό πληθυσμό εκτιμήθηκε από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, με τη βοήθεια ενός ειδικού δείκτη. Οι γυναίκες βρέθηκε να έχουν υψηλότερο δείκτη σε σχέση με τους άνδρες (37±9 vs 33±10), κάτι που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η συμπτωματολογία της κατάθλιψης είναι πιο συχνή στις Ελληνίδες σε σχέση με τους Έλληνες. Στο γράφημα 13 παρουσιάζεται η κατανομή των διαφόρων μορφών κατάθλιψης σε άνδρες και γυναίκες<sup>51</sup>.

Επιπλέον, βρέθηκε ότι η κατανομή της κατάθλιψης ανάλογα με την ηλικία

έχει το σχήμα U, αφού η μέτρια προς βαριά κατάθλιψη, επιπλόαζε σε ποσοστό 21% στους άνδρες και 47% στις γυναίκες ηλικίας < 40 ετών, σε 47% των ανδρών και 52% των γυναικών ηλικίας > 60 ετών και σε 20% των ανδρών και 30% των γυναικών ηλικίας 41-59 ετών<sup>51</sup>.

**Γράφημα 11** Κατανομή των μορφών κατάθλιψης ανά φύλο (Ορισμός: Απουσία κατάθλιψης: < 45, Μέτρια: 45-69, Βαριά: > 70)

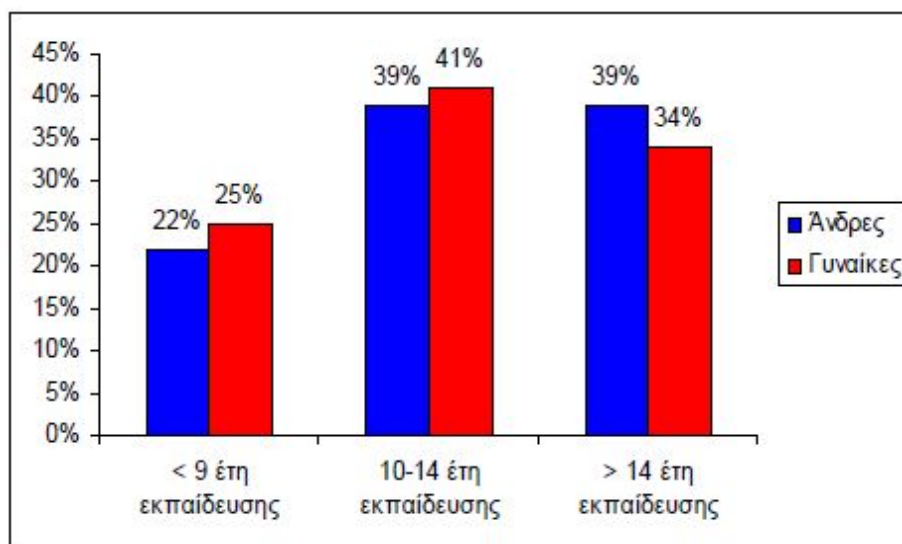


Όσον αφορά στην επίδραση της κατάθλιψης στην εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου, στοιχεία για τον Ελληνικό πληθυσμό προκύπτουν από την μελέτη Cardio-2000. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι 23% των ανδρών ασθενών και 31% των γυναικών ασθενών καθώς επίσης και μεταξύ των μαρτύρων το 15% των ανδρών και το 19% των γυναικών είχαν σημαντικά καταθλιπτικά επεισόδια. Επίσης, βρέθηκε ότι η παρουσία συμπτωμάτων κατάθλιψης αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου κατά 35%. Η αύξηση αυτή ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες. Συγκεκριμένα, στους άνδρες, η παρουσία συμπτωμάτων κατάθλιψης αυξάνει τον κίνδυνο μόνο κατά 19%, ενώ στις γυναίκες κατά 58%<sup>27</sup>.

- **Κοινωνικό επίπεδο**
- Μορφωτικό επίπεδο**

Το εκπαιδευτικό επίπεδο του Ελληνικού πληθυσμού αποτιμήθηκε από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, χρησιμοποιώντας τα έτη εκπαίδευσης. Η κατανομή του εκπαιδευτικού επιπέδου παρουσιάζεται στο γράφημα.

**Γράφημα 12** Κατανομή του εκπαιδευτικού επιπέδου ανδρών και γυναικών



Όσον αφορά στην επίδραση που δύναται να ασκήσει το εκπαιδευτικό επίπεδο στην εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου, χρήσιμες πληροφορίες αναφορικά με τον ελληνικό πληθυσμό προέκυψαν από την μελέτη Cardio-2000. Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων (ασθενείς και μάρτυρες) δήλωναν πως είχαν εκπαιδευτεί λιγότερο από 9 έτη, ενώ πολύ μικρό ήταν το ποσοστό των ασθενών που δήλωναν πως διέθεταν πανεπιστημιακή εκπαίδευση, κυρίως στις γυναίκες (γραφήματα 13,14)<sup>27</sup>.

Υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο φαίνεται να συνδέεται με μείωση του κινδύνου για εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου. Συγκεκριμένα, η αποφοίτηση από το λύκειο ή η τεχνική εκπαίδευση μειώνει τον κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου κατά 4% σε σχέση με αυτούς που έχουν φοιτήσει το πολύ μέχρι το γυμνάσιο, ενώ η πανεπιστημιακή εκπαίδευση συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου κατά 19% σε σχέση και πάλι με αυτούς που έχουν φοιτήσει το πολύ μέχρι το γυμνάσιο<sup>27</sup>.

Στους Έλληνες φαίνεται το μορφωτικό επίπεδο να συνδέεται θετικά με την οικονομική τους κατάσταση, δηλαδή άτομα που διαθέτουν υψηλό επίπεδο

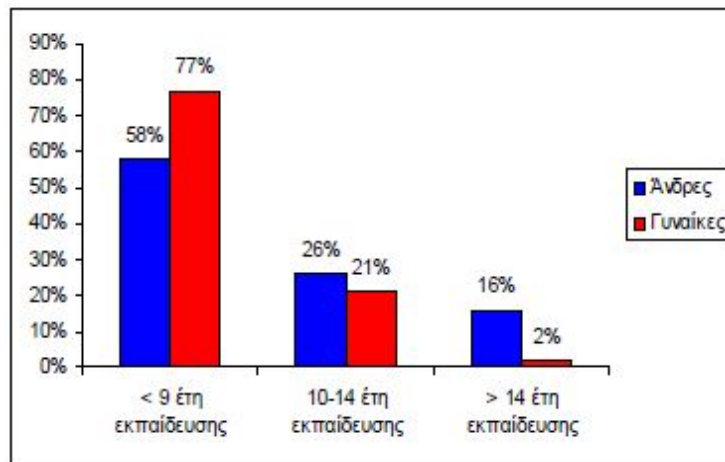
μόρφωσης είναι πιο πιθανό να ανήκουν σε μία μέτρια ή υψηλή οικονομική κατάσταση. Θετική σχέση παρατηρήθηκε, επίσης, ανάμεσα στο μορφωτικό επίπεδο και τις καπνιστικές συνήθειες καθώς και την προσαρμογή στη μεσογειακή διατροφή, ενώ αρνητική σχέση παρατηρήθηκε ανάμεσα στο μορφωτικό επίπεδο και την κατανάλωση αλκοόλ καθώς και την παχυσαρκία<sup>58</sup>.

Δεν βρέθηκε σημαντική σχέση του μορφωτικού επιπέδου με τον επιπολασμό της υπέρτασης, της υπερχοληστερολαιμίας και του σακχαρώδη διαβήτη τόσο στους ασθενείς όσο και στους μάρτυρες της μελέτης. Αντιθέτως, η συμμόρφωση στη χορήγηση αντι-υπερτασικής, υπολιπιδαιμικής και αντιδιαβητικής αγωγής φαίνεται να σχετίζεται με υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο, τόσο στους ασθενείς όσο και στους μάρτυρες<sup>58</sup>.

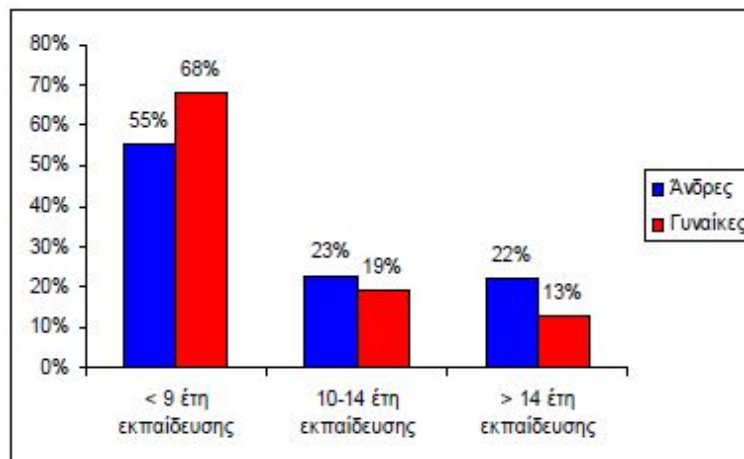
Λαμβάνοντας υπόψη τις προαναφερθείσες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του μορφωτικού επιπέδου με τους διάφορους παράγοντες, η παρατηρηθείσα από την πολυπαραγοντική ανάλυση σχέση του μορφωτικού επιπέδου με την πιθανότητα εκδήλωσης της στεφανιαίας νόσου παραμένει συνεπής. Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα που ανήκουν στο χαμηλό μορφωτικό επίπεδο έχουν 82% αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε σύγκριση με τα άτομα του υψηλού μορφωτικού επιπέδου. Ομοίως, τα άτομα του μεσαίου μορφωτικού επιπέδου έχουν 65% αυξημένο κίνδυνο συγκρινόμενα με άτομα του υψηλού μορφωτικού επιπέδου<sup>58</sup>.

Όσον αφορά στη σχέση του εκπαιδευτικού επιπέδου των Ελλήνων με τη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου, οι πρώτες αναλύσεις των δεδομένων της μελέτης GREECS έδειξαν ότι μεταξύ των ανδρών ασθενών, αυτοί που διαγνώστηκαν με έμφραγμα του μυοκαρδίου με έπαρμα Q είχαν υψηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο ( $8\pm 4$ ,  $8\pm 4$  και  $9\pm 4,5$  έτη εκπαίδευσης για τους άνδρες με ασταθή στηθάγχη, OEM χωρίς κύμα Q και OEM με κύμα Q, αντίστοιχα) σε σχέση με τους υπόλοιπους, ενώ μεταξύ των γυναικών δεν παρατηρήθηκε ουσιαστική διαφορά ( $6\pm 4,3$ ,  $5,5\pm 3,6$  και  $6\pm 3,5$  έτη εκπαίδευσης για τους άνδρες με ασταθή στηθάγχη, OEM χωρίς κύμα Q και OEM με κύμα Q, αντίστοιχα)<sup>28</sup>.

**Γράφημα 13** Κατανομή του εκπαιδευτικού επιπέδου σε ασθενείς άνδρες και γυναίκες (Cardio-2000)



**Γράφημα 14.**Κατανομή του εκπαιδευτικού επιπέδου σε μάρτυρες άνδρες και γυναίκες (Cardio-2000)



## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Κλινικές παρατηρήσεις και επιδημιολογικές έρευνες έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα σε ορισμένους παράγοντες και την πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Οι παράγοντες αυτοί ονομάζονται παράγοντες κινδύνου και σχετίζονται όχι μόνο με τη στεφανιαία νόσο, αλλά γενικότερα με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Η συνύπαρξη περισσότερων του ενός παραγόντων κινδύνου στο ίδιο άτομο πολλαπλασιάζει δυσανάλογα τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Αντίθετα, η κατάλληλη αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου ελαττώνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα της στεφανιαίας νόσου.

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου είναι: η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης. Εκτός αυτών, παράγοντες κινδύνου θεωρούνται επίσης η έλλειψη σωματικής άσκησης, η κληρονομικότητα, η ηλικία, το φύλο, αιμοστατικοί παράγοντες, η ομοκυστεϊναιμία, ψυχολογικοί παράγοντες κ.α. Ο κατάλογος αυτός είναι ενδεικτικός, καθόσον εμπλουτίζεται με νέους παράγοντες, σύμφωνα με τα δεδομένα των ερευνών που συνεχίζονται.

Οι παράγοντες κινδύνου διακρίνονται σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους, σε αθηρογόνους ή θρομβωτικούς και σε χρόνιους ή οξείς. Σύμφωνα με τη δυνατότητα που έχουμε να βελτιώσουμε τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου τροποποιώντας τους παράγοντες κινδύνου προτάθηκε η παρακάτω διαίρεση των παραγόντων κινδύνου:

1. Παράγοντες που η τροποποίησή τους έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Εδώ ανήκουν το κάπνισμα, η πλούσια σε λίπος και χοληστερίνη δίαιτα, η υπέρταση, η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και οι αυξημένοι θρομβογόνοι παράγοντες.
2. Παράγοντες που η τροποποίησή τους φαίνεται να ελαττώνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Εδώ ανήκουν ο σακχαρώδης διαβήτης, η έλλειψη άσκησης, η χαμηλή HDL-χοληστερόλη, η αύξηση των τριγλυκεριδίων, η παχυσαρκία και η μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση στις γυναίκες.
3. Παράγοντες που η τροποποίησή τους ενδέχεται να ελαττώνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Εδώ ανήκουν ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, η αυξημένη λιποπρωτεΐνη, η ομοκυστεϊναιμία, το οξειδωτικό stress.

4. Παράγοντες που δεν μπορούμε να επηρεάσουμε-Μη τροποποιήσιμοι. Εδώ ανήκουν η ηλικία, το φύλο, η κληρονομικότητα και η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση<sup>59</sup>.

### **Κλασσικοί Παράγοντες Κινδύνου**

#### **➤ Υπερλιπιδαιμία**

Με τον όρο υπερλιπιδαιμία υποδηλώνεται η αύξηση της ποσότητας των λιπιδίων στο αίμα. Υπάρχουν αρκετές μορφές λιπιδίων, εκείνα όμως τα οποία έχουν περισσότερο μελετηθεί και συσχετισθεί με τη στεφανιαία νόσο είναι:

4. Η ολική χοληστερόλη
5. Η HDL\_χοληστερόλη
6. Η LDL-χοληστερόλη
7. Τα τριγλυκερίδια

Οι επιθυμητές τιμές για όλα τα λιπίδια(σε μέτρηση μετά από νηστεία τουλάχιστον 12 ωρών) είναι:

- Λιγότερο από 190 mg% για την ολική χοληστερόλη
- Λιγότερο από 115 mg% για την LDL-χοληστερόλη
- Περισσότερο από 40 mg% για την HDL-χοληστερόλη για τους άνδρες και 45 mg% για τις γυναίκες.
- Λιγότερο από 150 mg% για τα τριγλυκερίδια

Ωστόσο, πρέπει να επισημάνουμε ότι η χοληστερόλη αποτελεί απαραίτητο συστατικό της μεμβράνης των κυττάρων του ανθρώπινου οργανισμού και εκείνο που συνήθως βλάπτει είναι η αύξησή της πέρα από τα προαναφερθέντα όρια. Από τη χοληστερόλη που κυκλοφορεί στο αίμα ένα μέρος παράγεται από τον ίδιο τον οργανισμό, και συγκεκριμένα από το συκώτι, και ένα μέρος προσλαμβάνεται από τις τροφές. Μερικοί άνθρωποι (2-4% του πληθυσμού) πάσχουν από οικογενή υπερχοληστερολαιμία, η οποία οφείλεται σε ένα γενετικό ελάττωμα και μπορεί να προκαλέσει μια ιδιαίτερα σημαντική αύξηση της ολικής και της LDL-χοληστερόλης. Η αυξημένη χοληστερόλη αποτελεί έναν από τους βασικότερους παράγοντες που συμβάλλουν στην γένεση ή και την εξέλιξη της αρτηριοσκλήρυνσης, γνώση που έχει τεκμηριωθεί από πληθώρα μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί τις τελευταίες δεκαετίες και ειδικά όταν συνδυάζεται με υψηλές τιμές LDL και χαμηλές τιμές HDL-

χοληστερόλης. Σε ότι αφορά το ρόλο των τριγλυκεριδίων δεν υπάρχει απόλυτη ομοφωνία. Φαίνεται όμως ότι σε ορισμένες υποομάδες ασθενών, όπως π.χ. στις διαβητικές γυναίκες, αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου.

Η επιθετική αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας κρίνεται απόλυτα απαραίτητη στους ασθενείς στους οποίους η στεφανιαία νόσος έχει ήδη εκδηλωθεί( οπότε μιλάμε για δευτερογενή πρόληψη). Εκτός όμως από τους πάσχοντες, η σημαντική υπερλιπιδαιμία πρέπει να αντιμετωπίζεται και στους φαινομενικά υγιείς, ειδικά όταν συνυπάρχει με άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου(πρωτογενής πρόληψη)<sup>60</sup>.

### ➤ **Κάπνισμα**

Υπάρχουν συντριπτικές αποδείξεις ότι το κάπνισμα αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων και ότι η παραπάνω συσχέτιση είναι ευθέως ανάλογη του αριθμού των τσιγάρων που καπνίζονται ημερησίως. Υπολογίζεται ότι το 20% περίπου των καρδιαγγειακών θανάτων αποδίδεται στο κάπνισμα. Εκτός όμως από τις καρδιαγγειακές παθήσεις το κάπνισμα ενοχοποιείται και για πολλές άλλες νοσηρές καταστάσεις, όπως η χρόνια πνευμονοπάθεια, τα εγκεφαλικά επεισόδια και ο καρκίνος διαφόρων οργάνων. Επισημαίνεται ότι οι κίνδυνοι που προκύπτουν από το κάπνισμα δεν περιορίζονται μόνο στους ενεργητικούς καπνιστές. Ακόμη και η παθητική εισπνοή του καπνού συνεπάγεται μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων, σε σχέση με τα άτομα που δεν εκτίθενται στον καπνό. Η παραπάνω διαπίστωση αποκτά ιδιαίτερη σημασία για τα παιδιά γονιών που καπνίζουν. Επιπρόσθετα, το κάπνισμα τσιγάρων, με χαμηλή περιεκτικότητα σε πίσσα και νικοτίνη, έχει σαφώς πλέον αποδειχθεί ότι δεν προκαλεί ελάττωση των συνδεόμενων με το κάπνισμα κινδύνων. Με ποιους όμως μηχανισμούς το κάπνισμα επηρεάζει την καρδιαγγειακή λειτουργία; Έχει βρεθεί ότι η εισπνοή καπνού:

1. Αυξάνει την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα και επομένως τις ανάγκες της καρδιάς σε οξυγόνο
2. Το μονοξειδίο του άνθρακα που παράγεται από την καύση του τσιγάρου ανταγωνίζεται με τη μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του μυοκαρδίου.



3. Προκαλεί «υπερπηκτική» κατάσταση, με συνέπεια την αυξημένη πιθανότητα δημιουργίας θρόμβων που περιορίζουν ή αποφράσσουν τον αγγειακό αυλό
4. Προκαλεί ανεπιθύμητες μεταβολές των λιπιδίων, όπως αύξηση της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και μείωση της HDL-χοληστερόλης
5. Το κάπνισμα, όπως και η υπερλιπιδαιμία έχουν συσχετιστεί με αιφνίδιο θάνατο<sup>61</sup>.

### ➤ **Αρτηριακή Υπέρταση**

Ο όρος «πίεση αίματος» αναφέρεται στην πίεση που έχει το αίμα μέσα στις αρτηρίες που το μεταφέρουν από την καρδιά σε όλο το σώμα. Η αρτηριακή πίεση μετριέται σε δύο τιμές, την υψηλότερη που ονομάζεται συστολική και τη χαμηλότερη που ονομάζεται διαστολική. Η συστολική πίεση είναι η εσωτερική πίεση στα τοιχώματα των αρτηριών κατά τη διάρκεια της συστολής της καρδιάς, ενώ η διαστολική πίεση είναι η εσωτερική πίεση στα τοιχώματα των αρτηριών κατά τη διαστολή της καρδιάς. Η αρτηριακή πίεση ενός ατόμου δεν είναι σταθερή, αλλά μεταβάλλεται συνεχώς εξαρτώμενη από τη σωματική δραστηριότητα κυρίως, αλλά και από την περίοδο της ημέρας, τη συναισθηματική κατάσταση του ατόμου κ.α. η συστολική αρτηριακή πίεση στους ενήλικες είναι καλό να βρίσκεται κάτω από 140 mmHg, ενώ η διαστολική κάτω από 90 mmHg. Για αρτηριακή υπέρταση μιλάμε όταν η συστολική ή η διαστολική αρτηριακή πίεση εμφανίζονται σε επανειλημμένες μετρήσεις μεγαλύτερες των προαναφερθέντων ορίων. Επισημαίνεται ότι το αίτιο το οποίο προκάλεσε την αρτηριακή υπέρταση αναγνωρίζεται σε λιγότερο από 5% των ασθενών. Στο υπόλοιπο 95% δεν αναγνωρίζεται κάποια υποκείμενη αιτία, παρά τον εκτεταμένο έλεγχο και στις περιπτώσεις αυτές μιλάμε για ιδιοπαθή υπέρταση.

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μια πολύ συχνή πάθηση στις ανεπτυγμένες χώρες, σε ορισμένες από τις οποίες απαντάται σε ποσοστό 20-30% του ενήλικού πληθυσμού. Σε μεγάλες μελέτες έχει βρεθεί ότι τα υπερτασικά άτομα έχουν από 3 έως και 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου και αιφνίδιο θάνατο) σε σχέση με τους μη υπερτασικούς<sup>62</sup>.

Σε αρκετές προοπτικές, δημογραφικές και τυχαιοποιημένες μελέτες έχει διαπιστωθεί η στενή σχέση και συσχέτιση της κατανάλωσης περισσότερο από

τριών αλκοολούχων ποτών ημερησίως με την αρτηριακή υπέρταση. Παθολογικοί μηχανισμοί της υπέρτασης σχετιζόμενης με το αλκοόλ είναι:

- Γενετικοί παράγοντες
- Αυξημένη δραστηριότητα άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης
- Αυξημένη δραστηριότητα συμπαθητικού συστήματος
- Υπερέκκριση κορτιζόλης
- Μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη και διαταραχή ανοχής γλυκόζης
- Εναλλαγές καρδιακού ρυθμού
- Επίδραση στον περιφερικό μυϊκό τόνο μέσω αλλαγών μεταφοράς ιόντων ασβεστίου και νατρίου στα κύτταρα των λείων μυικών ινών
- Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

Αρκετοί ασθενείς ,με υπέρταση σχετιζόμενη με αλκοόλ παρουσιάζουν και άλλες τοξικές δράσεις του στο καρδιαγγειακό σύστημα, όπως:

1. Δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας
2. Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια

Ο πρωτεύων στόχος της θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης σχετιζόμενης με αλκοόλ είναι η διακοπή της κατανάλωσής του. Οι υπόλοιποι υπερτασικοί ασθενείς χωρίς εξάρτηση στο αλκοόλ μπορούν να περιορίσουν την ημερήσια κατανάλωση του έως δύο ποτά για άνδρες και ένα για γυναίκες με βάση τα αποτελέσματα μελετών που δείχνουν ότι οι δόσεις αυτές επιβραδύνουν την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και μειώνουν την καρδιαγγειακή θνητότητα και θνησιμότητα. Αυτό υποδηλώνει ότι η ελάχιστη ως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μειώνει το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο και το όφελος υπερβαίνει τον κίνδυνο εμφάνισης της αρτηριακής υπέρτασης και της καρδιακής ανεπάρκειας.

Παρόλα αυτά μεγάλη σημασία έχει η αναγνώριση των σοβαρών παρενεργειών της κατανάλωσης-κατάχρησης αλκοόλ. Μακροχρόνια και υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος συνεπάγεται αύξηση της ΑΠ. Επιπλέον, αυξάνεται και η πιθανότητα ανάπτυξης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ηπατοπάθειας και άλλων νοσημάτων που σχετίζονται με τον αλκοολισμό.

Το πρώτο βήμα στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε άτομο που παρουσιάζει εξάρτηση από αιθυλική αλκοόλη, είναι η διακοπή της κατανάλωσής

της. Στους περισσότερους ασθενείς η ΑΠ θα επανέλθει σε νορμοτασικά επίπεδα μέσα στις επόμενες ημέρες και δεν θα χρειαστεί επιπρόσθετη φαρμακευτική αγωγή. Λόγω της υψηλής συχνότητας δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου και της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας σε χρόνιους αλκοολικούς, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και/ή β' αποκλειστές, συνήθως χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Όμως η ταχεία μείωση της ΑΠ κατά την απόσυρση του αλκοόλ, επιβάλλει στη στενή παρακολούθηση της ΑΠ και τη ρύθμιση της φαρμακευτικής αγωγής κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας. Για υπερτασικά άτομα συνίσταται περιορισμός της κατανάλωσής του έως δύο ή λιγότερα ποτά ημερησίως, η δε εβδομαδιαία κατανάλωση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 14 ποτά για άνδρες και τα 9 ποτά για γυναίκες<sup>62</sup>.

### ➤ Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια πάθηση που απαντάται με συχνότητα 5% περίπου στον γενικό πληθυσμό. Το χαρακτηριστικό της νόσου είναι οι αυξημένες τιμές σακχάρου στο αίμα. Ο κίνδυνος θανάτου από στεφανιαία νόσο είναι δύο φορές μεγαλύτερος στους διαβητικούς άνδρες και περισσότερο από τρεις φορές μεγαλύτερος στις διαβητικές γυναίκες σε σχέση με τους συνομήλικους μη διαβητικούς. Ο κίνδυνος των διαβητικών ασθενών οφείλεται ότι στα άτομα αυτά συνυπάρχουν:

- Αρτηριακή υπέρταση
- Μειωμένη HDL-χοληστερόλη σε συνδυασμό με αυξημένα τριγλυκερίδια
- Παχυσαρκία
- «υπερπηκτική» κατάσταση που προδιαθέτει σε αγγειακές θρομβώσεις.

Παρόλο όμως που ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί αναμφισβήτητο παράγοντα κινδύνου σε ότι αφορά την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου, δεν έχει αποδειχθεί από το σύνολο των μελετών, ότι η αποκατάσταση των τιμών του σακχάρου αίματος στους διαβητικούς συνοδεύεται απαραίτητα και από μείωση του ποσοστού εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Αντίθετα, υπάρχει ομοφωνία στο γεγονός ότι η επιμελής ρύθμιση του διαβήτη προστατεύει από την εμφάνιση των

άλλων επιπλοκών του διαβήτη, όπως αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια. Είναι αξιοσημείωτο επίσης ότι στους διαβητικούς δεν πάσχουν μόνο οι μεγάλες στεφανιαίες αρτηρίες, αλλά και τα μικρότερα αγγεία, τα οποία δεν απεικονίζονται με τη στεφανιογραφία.

Όπως ήδη προαναφέρθηκε, ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα οποίος είναι ιδιαίτερα δυσμενής στις γυναίκες. Πράγματι, από τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών προέκυψε ότι στις διαβητικές γυναίκες η στεφανιαία νόσος όταν εκδηλωθεί, έχει ταχύτερη εξέλιξη από ότι στους διαβητικούς άνδρες. Επίσης, το έμφραγμα συνοδεύεται από ανεξήγητα μεγαλύτερο ποσοστό επιπλοκών και θνησιμότητας στις διαβητικές γυναίκες<sup>63</sup>.

#### ➤ **Οικογενειακό ιστορικό και στεφανιαία νόσος**

Η ύπαρξη περιπτώσεων στεφανιαίας νόσου σε συγγενικά πρόσωπα πρώτου βαθμού (γονείς και αδέρφια), ειδικά με πρώιμη εμφάνιση(αιφνίδιος καρδιακός θάνατος ή έμφραγμα μυοκαρδίου σε ηλικία μικρότερη των 55 ετών για άνδρες και 65 ετών για γυναίκες), αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Σε σχετικές μελέτες έχει βρεθεί ότι ο κίνδυνος προσβολής από έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ένα άτομο με θετικό κληρονομικό ιστορικό, είναι περίπου 2,2 φορές μεγαλύτερος. Επειδή τουλάχιστον σήμερα δεν είναι δυνατή κάποιας μορφής διορθωτική παρέμβαση στο γενετικό υλικό, συνιστάται στα άτομα με βεβαρημένο κληρονομικό ιστορικό να ελέγχουν επιμελώς τους παράγοντες κινδύνου που ίσως συνυπάρχουν, όπως η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και το κάπνισμα<sup>1</sup>.

#### ➤ **Παχυσαρκία**

Θεωρείται η παθολογική εκείνη κατάσταση στην οποία συσσωρεύεται υπερβολική ποσότητα λίπους, κυρίως κάτω από το δέρμα, αλλά και σε διάφορα όργανα του σώματος. Οφείλεται σε συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Στους φυσιολογικούς ενήλικες το λίπος κυμαίνεται μεταξύ του 12 και 20% του συνολικού βάρους του σώματος. Όταν χρησιμοποιείται το βάρος του σώματος ως δείκτης παχυσαρκίας, είναι ακριβέστερο να υπολογίζεται ο δείκτης μάζας σώματος και να συγκρίνεται με τα τοπικά πρότυπα από ειδικούς πίνακες. Στα παχύσαρκα άτομα ο δείκτης μάζας σώματος είναι μεγαλύτερος του 30.

Από κλινικές μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι οι παχύσαρκοι άνδρες έχουν 2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν στεφανιαία νόσο, ενώ οι παχύσαρκες γυναίκες 2,5 φορές. Η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, ο οποίος αυξάνεται περαιτέρω λόγω συχνής συνύπαρξης υπερλιπιδαιμίας, σακχαρώδους διαβήτη και αρτηριακής υπέρτασης<sup>65</sup>.

### ➤ Άγχος-Ψυχοκοινωνικοί Παράγοντες

Η προσωπικότητα τύπου A, που περιλαμβάνει άτομα αγχώδη, ενεργητικά, φιλόδοξα και κατέχοντα υπεύθυνες θέσεις, συνδυάζεται με διπλάσια συχνότητα προσβολής από έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε σχέση με τα μη αγχώδη, παθητικά άτομα(που συνιστούν την προσωπικότητα τύπου B). Το άγχος επηρεάζει την καρδιά άμεσα μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και έμμεσα μέσω της έκκρισης κατεχολαμινών. Το άγχος, ο θυμός, η επιθετική συμπεριφορά και η κατάθλιψη φαίνεται ότι έχουν συμμετοχή στη δημιουργία, την εξέλιξη και τη ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας.

Οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες αποτελούνται τόσο από τα ερεθίσματα άγχους που προέρχονται από το περιβάλλον όσο και από τον τύπο της προσωπικότητας ή τον τρόπο ψυχολογικής αντίδρασης στο άγχος. Ο προσωπικός τρόπος αντίδρασης στο άγχος περιλαμβάνει εχθρότητα και κατάθλιψη, αλλά και μη υγιεινό τρόπο ζωής, όπως κάπνισμα, κακή διατροφή και έλλειψη σωματικής άσκησης. Ένα ιδιαίτερα στρεσογόνο επαγγελματικό περιβάλλον χαρακτηρίζεται από υψηλές απαιτήσεις και από πίεση χρόνου, καθώς και από έλλειψη ελέγχου ή δυνατότητας αποφάσεων. Ο τύπος αυτός συναντάται συχνά σε εργασίες χαμηλού κύρους, γεγονός το οποίο μπορεί να εξηγεί την κοινωνικοοικονομική διαφορά που εμφανίζεται στην επίπτωση της στεφανιαίας νόσου. Η παθογενετική επίδραση των συναισθηματικών παραγόντων, όπως η κατάθλιψη, και η επιθετικότητα στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα της στεφανιαίας νόσου έχει αναφερθεί ως ανεξάρτητη από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου. Η κατάθλιψη έχει συσχετιστεί και με δυσμενέστερη πρόγνωση εμφράγματος του μυοκαρδίου. Οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο δεν μας εξηγούν πλήρως την επίδραση των ψυχοκοινωνικών παραγόντων στη στεφανιαία νόσο<sup>66</sup>.

### ➤ **Φύλο**

Οι άνδρες είναι περισσότερο εκτεθειμένοι στη στεφανιαία νόσο σε σχέση με τις γυναίκες. Όμως, θα πρέπει να επισημανθεί ότι μετά την εμμηνόπαυση και με την πάροδο της ηλικίας, η συχνότητα των καρδιαγγειακών επεισοδίων αυξάνεται στις γυναίκες και τείνει να εξομοιωθεί με εκείνη των ανδρών. Φαίνεται ότι η καρδιοπροστασία κατά την αναπαραγωγική ηλικία των γυναικών ασκείται μέσω των γυναικείων ορμονών και συγκεκριμένα των οιστρογόνων. Τα τελευταία χρόνια όμως ο διαρκώς αυξανόμενος αριθμός γυναικών που καπνίζουν, έχει συντελέσει στη σημαντική αύξηση του αριθμού των καρδιαγγειακών επεισοδίων στο γυναικείο φύλο και πριν την εμμηνόπαυση<sup>67</sup>.

### ➤ **Σωματική Άσκηση**

Η αντίληψη για την ωφέλεια από τη σωματική άσκηση είναι διαδεδομένη σε όλο τον κόσμο. Σήμερα με τη διαδεδομένη χρήση των μέσων μεταφοράς στις μετακινήσεις των ανθρώπων στις εργασίες τους, με την κακή διατροφή, με την αναγκαστική διαβίωση σε πολυπληθή αστικά κέντρα, το σωματικό βάρος αυξάνει, οι σωματική δραστηριότητα περιορίζεται και, ως φυσικό επακόλουθο, εμφανίζονται ασθένειες που σχετίζονται με αυτόν τον τρόπο ζωής. Είναι πλέον από όλους αποδεκτό, πως η άσκηση όχι μόνο διατηρεί και βελτιώνει ένα υγιές σώμα, αλλά θεραπεύει και ένα σώμα που πάσχει, καθώς και μια ψυχή που συμπάσχει με το σώμα<sup>67</sup>.

### ➤ **Στεροειδείς Ορμόνες**

Ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου παρουσιάζεται αυξημένος στις γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία, ειδικά όταν είναι παχύσαρκες και καπνίστριες. Στις περιπτώσεις αυτές αυξάνεται η πηκτικότητα του αίματος και επιτυγχάνεται η αρτηριοσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών. Μεταξύ των παρενεργειών που προκαλούνται από τη χρήση αντισυλληπτικών δισκίων συμπεριλαμβάνεται και η αρτηριακή υπέρταση. Έχει διαπιστωθεί ότι η αρτηριακή πίεση αυξάνεται κατά 10-15 mmHg σε γυναίκες που κάνουν χρήση αντισυλληπτικών δισκίων για 2-3 χρόνια.

Μελέτες οι οποίες έγιναν μετά την εξάπλωση της χρήσης της αντισύλληψης με στεροειδείς ορμόνες έδειξαν ότι η χρήση τους σχετίζεται με 2-3 φορές αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο και ότι ο αυξημένος αυτός κίνδυνος γίνεται

ιδιαίτερα εμφανής μεταξύ γυναικών άνω των 35 ετών που είναι καπνίστριες. Η πρώιμη εμμηνόπαυση(πριν την ηλικία των 45 ετών) είναι γνωστό ότι οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Γεγονός το οποίο μπορεί να αναστραφεί με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα έχει φανεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στα λιπίδια πλάσματος των γυναικών μετά την εμμηνόπαυση, αυξάνοντας τα επίπεδα HDL χοληστερόλης και μειώνοντας αυτά της LDL χοληστερόλης. Η μη καθιερωμένη χρήση των ορμονών αυτών στην κλινική πράξη σχετίζεται με ορισμένες παρενέργειες που δημιουργούν, όπως η αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου στο ενδομήτριο και στο μαστό<sup>66</sup>.

### **Νεότεροι παράγοντες κινδύνου**

#### **➤ Δείκτες φλεγμονής**

Πειραματικές και κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η διαδικασία της φλεγμονής μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρυνσης και τις κλινικές εκδηλώσεις αυτής. Δείκτες όπως, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, οι κυτοκίνες, η ιντερλευκίνη, ο TNF-a, οι ICAM-1 και μικρόβια όπως τα χλαμύδια. Το ελικοβακτηρίδιο και ο κυτταρομεγαλοϊός, πιθανά σχετίζονται με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Δεν υπάρχουν ακόμη επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα για την επίδραση των δεικτών αυτών στο γενικό πληθυσμό<sup>66</sup>.

#### **➤ C-αντιδρώσα πρωτεΐνη(CRP)**

Η CRP είναι μία μη γλυκοζυλιωμένη πενταμερής πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των πεντραξινών. Έχει μοριακό βάρος 118.000 Da και το γονίδιο που την κωδικοποιεί εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1. Μελέτες σε διδύμους έχουν δείξει ότι τα βασικά επίπεδα της CRP επηρεάζονται σημαντικά από κληρονομούμενους χαρακτήρες. Η ημιπερίοδος ζωής της είναι περίπου 19 ώρες τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις και συνεπώς τα επίπεδά της εξαρτώνται από το ρυθμό σύνθεσής της. Η παραγωγή της γίνεται κυρίως στο ήπαρ. Πρόσφατα δεδομένα όμως δείχνουν ότι παράγονται επίσης στους νεφρούς, στα κυψελιδικά μακροφάγα, στους νευρώνες, καθώς και στις αθηρωματικές βλάβες (από τα μακροφάγα και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών). Η παραγωγή της επηρεάζεται κυρίως από την ιντερλευκίνη IL-6, ενώ τόσο ο TNF-a όσο και η IL-1 επάγουν την

έκκρισή της. Ο λιπώδης ιστός(που ως πρόσφατα θεωρούνταν μια αδρανής αποθήκη τριγλυκεριδίων), έχει δειχθεί ότι παράγει κυτταροκίνες, όπως η IL-6 και ο TNF- $\alpha$ , που συμβάλλουν στην παραγωγή CRP<sup>68</sup>. Εξάλλου, και η φλεγμονώδης διαδικασία πυροδοτεί έναν καταρράκτη παραγωγής κυτταροκινών που προάγουν την παραγωγή CRP.

Η εισαγωγή μεθόδων υψηλής ευαισθησίας για τη μέτρηση της CRP (high sensitivity CRP) επέτρεψε την ευρεία μέτρηση των βασικών επιπέδων της CRP καθώς μπορούν αξιόπιστα να ανιχνευθούν επίπεδα έως 0,3mg/L.

Πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν ότι τα επίπεδα της CRP είναι συνήθως <10 mg/L, ενώ ανεύρεσή τους πάνω από την τιμή αυτή υποδηλώνει οξείες φλεγμονώδεις αντιδράσεις (λοίμωξη, τραύμα) ή συστηματικά νοσήματα. Η Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας εξέδωσε οδηγίες, σύμφωνα με τις οποίες τα άτομα με επίπεδα CRP κάτω από 1mg/L, θεωρούνται χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, μεταξύ 1-3 mg/L ενδιάμεσου κινδύνου και πάνω από 3mg/L υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η CRP είναι μία πρωτεΐνη οξείας φάσεως και συνεπώς τα επίπεδά της μεταβάλλονται σε οξείες καταστάσεις, όπως λοιμώξεις ή τραύματα. Συνεπώς, είναι δυνατόν τέτοιες καταστάσεις να δώσουν ψευδώς υψηλές τιμές CRP και να κατατάξουν ένα άτομο σε ομάδα υψηλότερου κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Πραγματικά, όταν τα επίπεδα της CRP προσδιορίστηκαν οχτώ φορές στη διάρκεια ενός εξαμήνου, σχεδόν οι μισοί ασθενείς ήταν δύσκολο να τοποθετηθούν με σιγουριά σε μία από τις τρεις ομάδες κινδύνου<sup>69</sup>. Για το λόγο αυτό συνιστάται από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία η διενέργεια δύο μετρήσεων της CRP με διαφορά δύο εβδομάδων και η χρήση του μέσου όρου των δύο τιμών για τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>70</sup>. Αντίθετα, αρκετοί ερευνητές προτείνουν τη χρησιμοποίηση της χαμηλότερης τιμής ως περισσότερο αντιπροσωπευτικής για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>71</sup>. Θα πρέπει εδώ να τονιστεί η σημασία των φυσιολογικών τιμών της CRP. Η ανεύρεση τέτοιων τιμών έχει υψηλή αρνητική προγνωδική αξία και υποδεικνύει με σχετική βεβαιότητα την απουσία νόσου.

Στις καταστάσεις που έχουν συνδεθεί με υψηλά επίπεδα CRP συμπεριλαμβάνονται η υπέρταση, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, το μεταβολικό σύνδρομο και το σύνδρομο υπνικής άπνοιας<sup>72</sup>. Επιπλέον έχει



φανεί ότι η CRP μπορεί να συμβάλλει αθροιστικά στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο που έχουν εξορισμού αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, όταν η CRP είναι >3mg/L ο κίνδυνος είναι πολύ μεγαλύτερος σε σχέση με επίπεδα CRP <3mg/L.

Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις που ελαττώνουν τη CRP, περιλαμβάνουν την απώλεια βάρους, τη διακοπή καπνίσματος και τη σωματική άσκηση. Η μέτρια χρήση αλκοόλ συνοδεύεται επίσης από χαμηλότερα επίπεδα CRP<sup>73</sup>.

Αρκετά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση ασθενών με καρδιακά νοσήματα ελαττώνουν τα επίπεδα της CRP. Πληθώρα δεδομένων δείχνει ότι οι στατίνες ελαττώνουν σημαντικά τα επίπεδα της CRP ανεξάρτητα από τη μείωση των λιπιδίων<sup>74,75,76</sup>. Άλλες φαρμακευτικές ουσίες με ανάλογη δράση είναι οι α-MEA, οι φιμπράτες, οι γλιταζόνες, οι υψηλές δόσεις α-τοκοφερόλης και η ασπιρίνη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο<sup>77</sup>. Εξάλλου, η ασπιρίνη εμφανίζει τις ευνοϊκότερες επιδράσεις της στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου στα άτομα που έχουν υψηλότερες τιμές CRP. Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι β-αποκλειστές και οι αναστολείς της IIβ-IIIα γλυκοπρωτεΐνης ελαττώνουν τα επίπεδα της CRP. Είναι όμως πιθανό και άλλες ουσίες να προκαλούν μείωση της CRP, καθώς πολλές μελέτες διεξάγονται γύρω από το θέμα αυτό.

### **CRP: Μεσολαβητής ή Δείκτης Αθηρωμάτωσης**

Η CRP σε συγκεντρώσεις ανάλογες με αυτές που σχετίζονται με την αύξηση καρδιαγγειακού κινδύνου εξασκεί μια πλειάδα δράσεων που προάγουν τη φλεγμονώδη διαδικασία και την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης.

Πολλές in vitro μελέτες υποδηλώνουν την αθηρωματώδη δράση της CRP. Επιπλέον, η εισαγωγή ανθρώπινου γονιδίου CRP σε διαγονιδιακά ποντίκια προάγει το σχηματισμό θρόμβου<sup>78</sup>. Επιπρόσθετα, σε αθηρωματικές πλάκες έχει ανιχνευθεί η παρουσία τόσο CRP mRNA όσο και η ίδια η πρωτεΐνη<sup>79,80,81</sup>. Η επίδραση της CRP στην αθηρωματική διαδικασία μπορεί σχηματικά να διερευνηθεί σε τρία επίπεδα:

1. στη δράση της στα ενδοθηλιακά κύτταρα
2. στη δράση της στα μονοκύτταρα/μακροφάγα
3. στη δράση της στα κύτταρα των λείων μυικών ινών.

### **Συνοπτικά:**

1. Στα ενδοθηλιακά κύτταρα ελαττώνει την παραγωγή προστακυκλίνης και μονοξειδίου του αζώτου, δύο ουσιών που εμφανίζουν ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση και αναστέλλουν την συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων<sup>82,83</sup>. Από την άλλη πλευρά έχει βρεθεί ότι αυξάνει την παραγωγή αγγειοσυσπαστικών ουσιών (ενδοθηλίνη-1), προθρομβωτικών παραγόντων (PAI-1), κυτταροκινών(IL-6,IL-8), μορίων προσκόλλησης και χημειοτακτικών παραγόντων(ICAM, VCAM,E-σελεκτίνη, MCP-1), εξασκώντας έτσι δράσεις που προάγουν την αθηρωμάτωση<sup>84,85,86</sup>. Πρόσφατα έχει δειχθεί ότι η CRP προάγει την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και αναστέλλει την αγγειογένεση, ενώ παράλληλα αυξάνει τη διέγερση των ενδοθηλιακών κυττάρων που επάγεται από τα CD14 κύτταρα<sup>87</sup>. Εξάλλου, η CRP επηρεάζει τη λειτουργία των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων που προέρχονται από τον μυελό των οστών, επηρεάζοντας την επιβίωση και τη διαφοροποίησή τους<sup>88</sup>. Τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα θεωρείται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη νεοαγγειογένεση και συνεπώς η ανασταλτική δράση της CRP στα κύτταρα αυτά μπορεί να ελαττώσει τη νεοαγγείωση στη χρόνια ισχαιμία των στεφανιαίων.

2. στα μονοκύτταρα/μακροφάγα αυξάνει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, την παραγωγή κυτταροκινών(IL-1, IL-6, TNF-a), την έκφραση του ιστικού παράγοντα της πήξης, την πρόσληψη της οξειδωμένης LDL, την προσκόλληση των κυττάρων αυτών στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τη χημειοταξία τους, καθώς και την παραγωγή μεταλοπρωτεϊνών (MMP-1)<sup>89,90</sup>.

3. Στα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών ρυθμίζει προς τα άνω τους AT1 υποδοχείς της αγγειοτενσίνης II, αυξάνει τη μετανάστευση και υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών των αγγείων, αυξάνει την παραγωγή NO μέσω της επαγόμενης συνθετάσης του NO και την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και τέλος αυξάνει την έκφραση πρωτεϊνικών παραγόντων που επάγουν τη φλεγμονή όπως η MAP-κινάση και ο NfκB<sup>91</sup>.

## **CRP και Διαστρωμάτωση Καρδιαγγειακού κινδύνου**

Ένα σημαντικό θέμα για έναν υποψήφιο νέο παράγοντα κινδύνου είναι εάν ο παράγοντας αυτός προσφέρει επιπρόσθετες πληροφορίες σε σχέση με τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ενός ατόμου. Δεδομένα από την Physicians' Health Study έδειξαν ότι η CRP προσφέρει βελτιωμένη διαστρωμάτωση κινδύνου (επιπρόσθετα στην ολική και LDL-χοληστερόλη) στην πρόγνωση των καρδιακών επεισοδίων. Η ομάδα με τα υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και CRP είχε σχετικό καρδιαγγειακό κίνδυνο υψηλότερο από το γινόμενο των δύο μεμονωμένων σχετικών κινδύνων<sup>92</sup>. Στην Women's Health Study τα επίπεδα CRP αποτελούσαν ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με την LDL-χοληστερόλη<sup>93</sup>. Τα επίπεδα της CRP είχαν προγνωστική αξία για όλες τις υποομάδες που σχηματίστηκαν ανάλογα με τα επίπεδα της LDL ή τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου με την εξίσωση του Framingham. Μια χωριστή υποανάλυση των γυναικών με μεταβολικό σύνδρομο επιβεβαίωσε τις επιπρόσθετες πληροφορίες της CRP σε αυτήν την ομάδα ασθενών<sup>95</sup>.

Υπάρχει πληθώρα δεδομένων που δείχνει ότι η CRP συμβάλλει στην πρόγνωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων επιπρόσθετα από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου. Σε προοπτικές μελέτες, έχει δείχθει ότι υγιείς άνδρες και γυναίκες με υψηλά επίπεδα CRP εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων<sup>96</sup>. Ακόμη, η CRP συσχετίζεται με υποκλινική επασβέστωση των επικάρδιων στεφανιαίων αγγείων τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες<sup>97</sup>, και είναι σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με αιφνίδιο θάνατο καρδιακής αιτιολογίας<sup>98</sup>. Υψηλά επίπεδα CRP συσχετίζονται με υψηλότερη συχνότητα επιπλοκών μετά από επιτυχή αγγειοπλαστική και τοποθέτηση stent<sup>99</sup>.

Εξάλλου, η CRP σχετίζεται με αθηρωμάτωση και στα άλλα αγγεία. Συγκεκριμένα, τα υψηλά επίπεδα CRP είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αθηρωμάτωσης στις καρωτίδες<sup>100</sup>, ενώ συσχετίζονται και με πρόωμη εμφάνιση αθηρωμάτωσης στα αγγεία αυτά<sup>101</sup>.

## **CRP και Καρδιαγγειακά Επεισόδια**

Έχουν δημοσιευθεί έως τώρα περισσότερες από 25 προοπτικές μελέτες που εξετάζουν τη συσχέτιση μεταξύ της CRP και των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχει παρατηρηθεί μια θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP και του μελλοντικού κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Στην Physicians' Health Study (μια προοπτική μελέτη 14.916 ανδρών χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, καρκίνου ή χρόνιας νόσου) διαπιστώθηκε ότι υπάρχει μια βαθμιαία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP και των καρδιαγγειακών επεισοδίων<sup>102</sup>. Συγκεκριμένα, τα άτομα με επίπεδα CRP στο υψηλότερο τεταρτημόριο είχαν περίπου τριπλάσιο κίνδυνο(σχετικός κίνδυνος: 2,9) εμφράγματος μυοκαρδίου σε σχέση με τα άτομα με CRP στο χαμηλότερο τεταρτημόριο.

Στο Womens' Health Study (μια προοπτική μελέτη 28.263 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή καρκίνου) διαπιστώθηκαν ανάλογα ευρήματα<sup>103</sup>. Ο σχετικός κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου των ατόμων με CRP στο υψηλότερο τεταρτημόριο ήταν περίπου τετραπλάσιος(RR:4,4) σε σχέση με τα άτομα με CRP στο χαμηλότερο τεταρτημόριο. Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος διατηρούνταν και στην υποομάδα των ασθενών που είχαν χαμηλά επίπεδα λιπιδίων(LDL<130 mg/dl).

Στη Framingham Offspring Study (προοπτική μελέτη 3037 ατόμων, 1681 γυναίκες) ο κίνδυνος εμφάνισης ενός νέου καρδιαγγειακού επεισοδίου σε μια επταετία ήταν 2,2 φορές μεγαλύτερος στα άτομα με CRP στο υψηλότερο σε σχέση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο<sup>104</sup>.

Ενώ οι παλαιότερες μελέτες ανέφεραν τριπλασιασμό ή ακόμη και τετραπλασιασμό του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, φαίνεται ότι ο κίνδυνος αυτός είναι σημαντικός μικρότερος. Σε πρόσφατες μετα-αναλύσεις όλων των σχετικών μελετών φαίνεται ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων είναι 1,7-2,0 για τα επίπεδα της CRP στο υψηλότερο σε σχέση με το χαμηλότερο τριτημόριο<sup>105,106</sup>.

Στην πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση όλων των δημοσιευμένων μελετών φαίνεται ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι 1,58 φορές μεγαλύτερος για τους ασθενείς με CRP στο υψηλότερο σε σχέση με το χαμηλότερο τριτημόριο<sup>107</sup>. Εάν μάλιστα ληφθούν υπ' όψιν μόνο οι μεγαλύτερες μελέτες (>500 συμβάματα) ο σχετικός κίνδυνος περιορίζεται στο 1,49. Εξάλλου, από τα ευρήματα

της μελέτης του Reykjavik φαίνεται ότι η CRP είναι πολύ ασθενέστερος παράγοντας κινδύνου από την υπερλιπιδαιμία, την αρτηριακή υπέρταση και το κάπνισμα<sup>107</sup>.

Θα πρέπει να τονισθεί ότι τα επίπεδα της CRP σχετίζονται με την αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, τις τιμές των λιπιδίων, τον δείκτη μάζας σώματος, τη γλυκόζη, το διαβήτη τύπου II, τη φυσική δραστηριότητα και την ηλικία<sup>108,109</sup>. Θα πρέπει συνεπώς να γίνεται στις μελέτες διόρθωση για όλους του παράγοντες, οι οποίοι είναι γνωστό ότι σχετίζονται με τη μελλοντική εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

### **Ελάττωση της CRP και ελάττωση των Καρδιαγγειακών Συμβαμάτων**

Δύο πολύ σημαντικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν το 2005 ενισχύουν την άποψη ότι η ελάττωση της CRP έχει ευνοϊκά αποτελέσματα. Στη μελέτη REVERSAL (μία τυχαιοποιημένη μελέτη σε 502 ασθενείς με αγγειογραφικά αποδεδειγμένη στεφανιαία νόσο, οι οποίοι έλαβαν 40 mg πραβαστατίνης ή 80 mg ατορβαστατίνης) φάνηκε ότι η ελάττωση της CRP επιβραδύνει σημαντικά την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης, και η συσχέτιση αυτή είναι σημαντική και ανεξάρτητη από την ελάττωση των λιπιδίων<sup>110</sup>.

Στη μελέτη PROVE IT-TIMI 22 ( μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 3745 ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα, οι οποίοι έλαβαν 40 mg πραβαστατίνης ή 80 mg ατορβαστατίνης) οι ασθενείς με ελαττωμένα επίπεδα CRP μετά τη χορήγηση στατίνης είχαν καλύτερη κλινική έκβαση σε σχέση με τους ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα CRP<sup>111</sup>. Επιπρόσθετα, την καλύτερη κλινική έκβαση είχαν οι ασθενείς με χαμηλή LDL-χοληστερόλη(<70mg/dl) και χαμηλή CRP(<1mg/L) μετά τη χορήγηση στατίνης.

### **Η CRP ως Νέος Παράγοντας Καρδιαγγειακού Κινδύνου**

Η προσθήκη της CRP στον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου θα μπορεί να αυξήσει σημαντικά την πρόγνωση των μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων και να αποδειχθεί εξαιρετικά σημαντική κλινικά.

Οι πρόσφατες οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας θεωρούν ότι η μέτρηση της CRP είναι προαιρετική με σκοπό να ανακαλύψουμε τα άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο που εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο να προσβληθούν από αυτήν και ιδιαίτερα τα άτομα ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου(10-20%

την επόμενη δεκαετία)<sup>112</sup>. Αυτή η επιπρόσθετη πληροφορία μπορεί να μας καθοδηγήσει στην περαιτέρω διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών.

Πιστεύουμε ότι χρειάζονται ακόμη αρκετά στοιχεία σχετικά με τη CRP, ώστε να συμπεριληφθεί στους καθιερωμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Πρώτα από όλα χρειάζονται περισσότερα δεδομένα σχετικά με την ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με την ελάττωση της CRP. Επίσης, καθώς δεν υπάρχουν έως τώρα φαρμακευτικές ουσίες που να μειώνουν επιλεκτικά και μόνο τη CRP, θα υπάρχουν δυσκολίες να εξακριβωθεί η ανεξάρτητη ευνοϊκή δράση της ελάττωσης της CRP. Για παράδειγμα ποια είναι η σημασία της μέτρησης της CRP σε άτομα χωρίς άλλο παράγοντα κινδύνου ή σε άτομα που έχουν όλους τους παράγοντες κινδύνου; Θα πρέπει να διανυθεί αρκετός δρόμος πριν συμπεριληφθεί η CRP στην πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

#### **CD40/CD40L**

Το CD40 είναι μια μεμβρανική πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων του TNF, ενώ το CD40L ανήκει στην οικογένεια του TNF-α. Τα μόρια αυτά συνεκφράζονται από όλα τα κύτταρα που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη διαδικασία της αθηρωμάτωσης, όπως τα μακροφάγα, τα T λεμφοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αγγείων<sup>113</sup>. Το σύστημα CD40/CD40L αναγνωρίστηκε αρχικά στα T και B λεμφοκύτταρα ως συμμετέχον στην ενεργοποίηση των B από τα T λεμφοκύτταρα<sup>114,115</sup>. Και τα δύο μόρια έχουν ανευρεθεί στις αθηρωματικές πλάκες, τόσο στην πρώιμη όσο και στην όψιμη φάση της αθηρωματικής διαδικασίας<sup>116,117</sup>. Σε πειραματόζωα, η αδρανοποίηση του συστήματος αυτού με εξουδετερωτικά αντι-CD40L αντισώματα είχε ως αποτέλεσμα τη δραστική ελάττωση τόσο του σχηματισμού όσο και της εξέλιξης των αθηρωματικών βλαβών<sup>118,119</sup>. Η διαλυτή μορφή του CD40L(soluble CD40L) προέρχεται κυρίως από τα αιμοπετάλια και αυξημένα επίπεδα του μορίου αυτού έχουν βρεθεί σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία, ΣΔ τύπου I και II, καθώς και σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη<sup>120-124</sup>. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα sCD40L έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα<sup>125</sup>.

Το αρχικό ερέθισμα για την πυροδότηση της έκφρασης του συστήματος CD40/CD40L παραμένει αδιευκρίνιστο, αλλά πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η οξειδωμένη LDL μπορεί να διαδραματίζει αυτόν τον ρόλο<sup>126</sup>. Πραγματικά, η οξειδωμένη LDL προάγει την έκφραση των δύο μορίων στα μακροφάγα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αγγείων<sup>126</sup>. Η έκφραση του CD40 στα ενδοθηλιακά κύτταρα διεγείρει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου που ανταγωνίζονται την παραγωγή NO από το ενδοθήλιο<sup>127</sup>. Το σύστημα αυτό σε συνεργασία με τη διέγερση του ενδοθηλίου πυροδοτεί την έναρξη της αθηρωματικής διαδικασίας. Η πρόσδεση του CD40 στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών προάγει την έκφραση μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1, E-σελεκτίνη) που ευοδώνουν τη συνάθροιση μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στην περιοχή της βλάβης<sup>128,129</sup>. Εξάλλου, παρόμοια δράση έχει και η παραγωγή IL-1, IL-6, TNF-α και MCP-1 που επάγεται από το CD40L<sup>129,130</sup>.

Εξάλλου, το CD40L συμβάλλει και στην αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας. Η πρόσδεση του CD40 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών και τα μακροφάγα προάγει την έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-1, MMP-8 και MMP-13) με αποτέλεσμα αποσταθεροποίηση της πλάκας<sup>130</sup>. Αντίθετα, όταν διακόπτεται η οδός του CD40 η ποσότητα του κολλαγόνου και επομένως η σταθερότητα της πλάκας αυξάνονται<sup>131</sup>. Εξάλλου, το CD40 προάγει την έκφραση του ιστικού παράγοντα της πήξης στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αγγείων<sup>132,133</sup>, προάγοντας έτσι τη θρομβωτική διαδικασία και την εμφάνιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Επιπλέον, η πρόσδεση του CD40 στα αιμοπετάλια προάγει την ενεργοποίησή τους και την περαιτέρω εξέλιξη του σχηματισμού θρόμβου<sup>134</sup>. Τέλος, το CD40L αναστέλλει τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων, εμποδίζοντας έτσι την επανεπιθηλιοποίηση της ραγείσας αθηρωματικής πλάκας.

### ➤ **Ιντερλευκίνη IL-18**

Η ιντερλευκίνη-18 η οποία ανήκει στην οικογένεια των ιντερλευκινών, παίζει σημαντικό ρόλο στον ανοσιακό μηχανισμό μέσω της επαγωγής της παραγωγής IFN-γ από τα T-κύτταρα<sup>135</sup>. Η IL-18 μετά τη σύνδεση με τον υποδοχέα της στα T-βοηθητικά κύτταρα (ενδοθηλιακά κύτταρα, κύτταρα των λείων μυϊκών ινών,

μακροφάγα) επάγει την έκκριση IL-1β, TNF-α και IL-6 μέσω της IFN-γ, ενώ από την άλλη οι κυτταροκίνες αυτές επάγουν τη γονιδιακή έκφραση της IL-18 δημιουργώντας έτσι ένα φαύλο κύκλο που προάγει τη φλεγμονώδη διαδικασία<sup>136-139</sup>.

Η IL-18 εκφράζεται στις αθηρωματώδεις πλάκες, κυρίως στα μακροφάγα κύτταρα<sup>137-140</sup>. Έχει βρεθεί σημαντικά μεγαλύτερη έκφραση mRNA της IL-18 στις ασταθείς πλάκες, και επιπλέον έχουν παρατηρηθεί σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-18 σε ασθενείς με ΕΜ ή ασταθή στηθάγχη<sup>140-142</sup>. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο η IL-18 έχει φανεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια<sup>141</sup>. Πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η IL προάγει την αθηρωματώδη διαδικασία. Συγκεκριμένα, η εξωγενής χορήγηση IL-18 σε πειραματόζωα αυξάνει το μέγεθος των αθηρωματικών βλαβών<sup>143</sup>, ενώ ο αποκλεισμός της δράσης της προλαμβάνει το σχηματισμό νέων βλαβών και επιβραδύνει την εξέλιξη των αθηρωματικών βλαβών που υπάρχουν<sup>144</sup>.

Η IL-18 προάγει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης ICAM-1 και VCAM-1<sup>137,145</sup>. Επιπρόσθετα, η IL-18 εμφανίζει έντονη χημειοτακτική δράση για τα T κύτταρα προάγοντας τη συνάθροιση τους στην αθηρωματική πλάκα<sup>146</sup>. Τέλος, η IL-18 αυξάνει την έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών (MMP-1, MMP-9, MMP-13) εξασθενώντας έτσι την ινώδη κάψα των αθηρωματικών πλακών και συμβάλλοντας στη ρήξη τους<sup>137</sup>.

### ➤ **Ιντερλευκίνη IL-6**

Η IL-6 είναι μια κυτταροκίνη της κυκλοφορίας που έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της αθηρωματικής φλεγμονώδους διαδικασίας. Η IL-6 προάγει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, την έκφραση του ιστικού παράγοντα της πήξης των LDL υποδοχέων στα μακροφάγα και αυξάνει τα επίπεδα της CRP και του ινωδογόνου. Η IL-6 ρυθμίζει επίσης την έκφραση και άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-1 και ο TNFα<sup>147</sup>. Καθώς οι κυτταροκίνες αυτές επάγουν την παραγωγή της CRP, θα μπορούσε να υποτεθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα της CRP αντανakλούν τη δράση της IL-6, αν και χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για την τεκμηρίωση αυτής της υπόθεσης.

Σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι τα υψηλά επίπεδα IL-6 συνδέονται στατιστικά σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και στα



δύο φύλα, ενώ τα αυξημένα των διαλυτών υποδοχέων του TNFα συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο μόνο στις γυναίκες<sup>148</sup>.

### **Η χρήση των δεικτών της φλεγμονής στον υπολογισμό του κινδύνου**

Οι δείκτες φλεγμονής, εκτός της CRP, δίνουν αρκετές υποσχέσεις ως προς τη χρησιμοποίησή τους στην πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Παρά ταύτα, η χρήση τους περιορίζεται από την αστάθεια που υπάρχει στον υπολογισμό τους, την έλλειψη αξιόπιστων μεθόδων για χρήση σε έλεγχο ρουτίνας, την έλλειψη σταθμισμένων μεθόδων και προπάντων την έλλειψη επαρκών δεδομένων για τον ακριβή ρόλο τους στην εμφάνιση των καρδιαγγειακών επεισοδίων.

#### **➤ Άλλοι πιθανοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου**

Πολλοί άλλοι παράγοντες έχουν εξετασθεί ως πιθανοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Δεδομένα υπάρχουν για την ομοκουστεΐνη, τον υποδοχέα της οξειδωμένης LDL χοληστερόλης LOX-1 (lectin-like oxidized LDL receptor-1), τη φωσφολιπάση A2, (Lp-PLA2, lipoprotein associated phospholipase A2) και το διαλυτό τμήμα της (sPLA2, soluble phospholipase A2), τα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Περισσότερα δεδομένα υπάρχουν για την ομοκουστεΐνη, τα οποία θα ανακοινωθούν εκτενέστερα.

#### **➤ Ομοκουστεΐνη**

Η ομοκουστεΐνη είναι ένα ενδιάμεσο παράγωγο του μεταβολισμού της μεθειονίνης, ενός απαραίτητου αμινοξέος που λαμβάνεται με την τροφή. Η ομοκουστεΐνη μεταβολίζεται είτε μέσω σουλφυλίωσης σε κυστεΐνη (μηχανισμός που εξαρτάται από τη βιταμίνη B6), είτε μέσω επαναμεθυλίωσης σε μεθειονίνη (μηχανισμός που εξαρτάται από τη βιταμίνη B12). Σε όλα τα στάδια μεταβολισμού της ομοκουστεΐνης, το φυλλικό οξύ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο.

Τα επίπεδα της ομοκουστεΐνης είναι υψηλότερα στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση (πιθανώς λόγω της δράσης των οιστρογόνων) και αυξάνουν με την ηλικία (πιθανώς λόγω της φυσιολογικής προοδευτικής ελάττωσης της νεφρικής λειτουργίας).

Η ανεπάρκεια βιταμινών (φυλλικό οξύ, βιταμίνη Β6 και βιταμίνη Β12) είναι η σημαντικότερη αιτία ομοκυστεϊναιμίας είτε λόγω ανεπαρκούς πρόσληψης (ηλικιωμένοι, χορτοφάγοι), είτε λόγω ανεπαρκούς απορρόφησης (φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου), είτε λόγω αυξημένης κατανάλωσης, είτε λόγω επίδρασης διαφόρων φαρμάκων (μεθοτρεξάτη, τριμεθοπρίμη, φιμπράτες, θεοφυλλίνη, μεθορμίνη, αντιεπιληπτικά, κυκλοσπορίνη, κ.α.). Ακόμη, αρκετές καταστάσεις συνοδεύονται από υπερομοκυστεϊναιμία (νεφρική ανεπάρκεια, κάπνισμα, ψωρίαση, υποθυρεοειδισμός, ρευματοειδής αρθρίτιδα, οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία, καφές, χρόνιος αλκοολισμός). Τέλος, μεταλλάξεις στα γονίδια MTHFR (μεθυλενοτετραϋδροφολική ρεδοκτάση), CBS(βήτα συνθετάση της κυσταθειονίνης) και συνθετάση της μεθειονίνης, αποτελούν το γενετικό υπόστρωμα της υπερομοκυστεϊναιμίας.

Ο μεταβολισμός της ομοκυστεϊνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζει ορισμένες ιδιαιτερότητες καθώς δεν γίνεται καταβολισμός της σε κυστεΐνη και έτσι τα κύτταρα αυτά είναι περισσότερο επιρρεπή και ευαίσθητα στις δράσεις των αυξημένων επιπέδων ομοκυστεϊνης<sup>149</sup>. Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεϊνης επηρεάζουν την αρχιτεκτονική των αγγείων, προκαλούν βλάβη της δομής των κυττάρων και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, επάγουν τη δράση μεταγραφικών παραγόντων της φλεγμονής, αυξάνουν το οξειδωτικό stress, τη χημειοταξία και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων, ενεργοποιούν το μηχανισμό της πήξης και αναστέλλουν την ινωδόλυση<sup>150,151</sup>.

Περισσότερες από 80 μελέτες έως σήμερα έχουν συνδέσει την υπερομοκυστεϊναιμία με τα καρδιαγγειακά νοσήματα<sup>107</sup>. Πρόσφατες μεταanalύσεις έχουν δείξει ότι η συσχέτιση με τη στεφανιαία νόσο είναι μικρότερη από αυτήν που είχε παλαιότερα περιγραφεί και ότι ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου σε άτομα με ομοκυστεΐνη >15 μmol/L είναι 1,4 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με τα άτομα με ομοκυστεΐνη <10 μmol/L<sup>153,154,155,156</sup>.

Από την άλλη τα στοιχεία δείχνουν ότι η υπερομοκυστεϊναιμία δεν προσφέρει επιπλέον στοιχεία στην πρόγνωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με την εξίσωση του Framingham και συνεπώς δεν μπορεί να αναδείξει πληθυσμούς υψηλού κινδύνου που θα ωφεληθούν από τη θεραπευτική παρέμβαση<sup>157</sup>. Στα δεδομένα αυτά οφείλεται το ότι η μέτρηση της ομοκυστεϊνης δεν συμπεριλήφθηκε στις πρόσφατες Αμερικανικές οδηγίες για την πρόγνωση της

στεφανιαίας νόσου. Εξάλλου, στις ΗΠΑ από το 1998 έχει καθιερωθεί ο εμπλουτισμός των έτοιμων τροφών με φυλλικό για την πρόληψη νευρολογικών διαταραχών και ελαττωθεί το ποσοστό των ατόμων με υπερομοκυστεϊναιμία από 20% σε 10%<sup>158</sup> και συνεπώς υπολογίζεται ότι η υπερομοκυστεϊναιμία δεν συμβάλλει ουσιαστικά στην εμφάνιση στεφανιαίας όσου. Εξάλλου, δεν υπάρχουν ακόμη πειστικά δεδομένα ότι η μείωση της ομοκυστεϊνης ελαττώνει τη συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς μεγάλες προοπτικές μελέτες είναι τώρα σε εξέλιξη και τα δεδομένα θα είναι διαθέσιμα σε 2-4 έτη.

### ➤ **Θρομβοφιλία και αθηρωμάτωση**

Η σχέση μεταξύ θρόμβωσης και αθηρωμάτωσης είναι γνωστή για περισσότερο από έναν αιώνα, αλλά οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν αρχίσει να ξεκαθαρίζουν πρόσφατα. Αποτελεί πλέον καθιερωμένη γνώση ότι ο σχηματισμός του θρόμβου σε μία ραγείσα αθηροσκληρωτική πλάκα αποτελεί την υποκείμενη βλάβη των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων<sup>159</sup>. Η αθηροθρόμβωση αποτελεί μια εξαιρετικά δύσκολη διαδικασία στην οποία εμπλέκονται πολλά γονίδια με τα προϊόντα τους, καθώς και η αλληλεπίδραση του γενετικού υλικού με το περιβάλλον. Είναι πλέον ξεκάθαρο ότι πολλές από τις βιοχημικές διαδικασίες που εμπλέκονται στην αθηρογένεση είναι οι ίδιες με αυτές που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση, τη φλεγμονή και τη θρόμβωση. Από την άλλη, οι αιμοστατικοί παράγοντες δεν επηρεάζουν μόνο τον σχηματισμό του θρόμβου, αλλά έχουν και άμεση αθηρογόνο δράση<sup>160</sup>.

Ο μηχανισμός της πήξης είναι ένας πολύπλοκος συνδυασμός βιοχημικών, μοριακών και κυτταρικών διαδικασιών που αποσκοπούν στην αιμόσταση και την ακεραιότητα των αγγείων. Πολλές από τις πρωτεΐνες της πήξης καθώς και πολυμορφισμοί στα γονίδια του πήκτικού μηχανισμού έχουν μελετηθεί για τη συμμετοχή τους στην αθηρωμάτωση. Τα περισσότερα δεδομένα αφορούν το ινωδογόνο, τον παράγοντα V, την προθρομβίνη, τον παράγοντα von Willebrand και τον ιστικό παράγοντα της πήξης.

### ➤ **Ινωδογόνο**

Το ινωδογόνο είναι μια πρωτεΐνη οξειάς φάσης που θεωρείται ότι αντανακλά τη φλεγμονώδη διαδικασία κατά την αθηρογένεση<sup>161,162</sup>, κυρίως λόγω της

διέγερσης της παραγωγής από την IL-6<sup>163</sup>. Εκτός από τη συμμετοχή του στον σχηματισμό του θρόμβου μετά τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, το ινωδογόνο εξασκεί μια σειρά από δράσεις που προάγουν την αθηρογένεση<sup>164,165</sup>. Συγκεκριμένα:

- αυξάνει τη χημειοταξία των μονοκυττάρων
- επηρεάζει τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου
- ευοδώνει την υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών των αγγείων
- προάγει την έκκριση αγγειοδραστικών ουσιών από το ενδοθήλιο, και αυξάνει την διαπερατότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων
- αυξάνει τη συνάθροιση της LDL-χοληστερόλης και
- προάγει τη μεταφορά της χοληστερόλης από τα αιμοπετάλια στα μονοκύτταρα/μακροφάγα διευκολύνοντας έτσι το σχηματισμό αφροκυττάρων.

Τα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου έχουν συσχετισθεί με τις αθηροθρομβωτικές διαταραχές. Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων στα άτομα με επίπεδα ινωδογόνου στο ανώτερο τεταρτημόριο είναι 2,0 έως 2,5 φορές μεγαλύτερος από ότι στα άτομα με ινωδογόνο στο χαμηλότερο τεταρτημόριο<sup>166,167</sup>. Στη μελέτη PRIME φάνηκε ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με στεφανιαία επεισόδια και μάλιστα ότι ήταν σημαντικά υψηλότερα στην Β. Ιρλανδία σε σχέση με τη Γαλλία<sup>168</sup>. Υπολογίστηκε ότι το ινωδογόνο ευθύνεται για το 30% του αυξημένου κινδύνου στεφανιαίας νόσου που παρατηρείται στη Β. Ιρλανδία σε σχέση με τη Γαλλία, ενώ οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου μόνο για το 25% του αυξημένου κινδύνου.

#### ➤ **Παράγοντας von Willebrand**

Η πλέον πρόσφατη μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών σχετικά με τη συσχέτιση του παράγοντα von Willebrand με τα καρδιαγγειακά νοσήματα έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος είναι 1,23 φορές μεγαλύτερος για τους ασθενείς με αυξημένα επίπεδα του παράγοντα αυτού<sup>107</sup>.

#### ➤ **Ινωδόλυση**

Διαταραχή της ινωδολύσης μπορεί να προκύψει από ανατροπή της ισορροπίας μεταξύ των ινωδολυτικών ενζύμων (ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου -tPA, ουτοκινάση) και των φυσικών ανασταλτών τους (αναστολέας-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI-1)<sup>169</sup>. Ο PAI-1 παράγεται κυρίως από το ήπαρ, το αγγειακό ενδοθήλιο και το λιπώδη ιστό<sup>170</sup>. Τα επίπεδα του PAI-1 ρυθμίζονται από γονιδιακούς παράγοντες (πολυμορφισμός 4g/5g), τη γλυκόζη, την ινσουλίνη, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, την αντίδραση οξείας φάσεως και νευροορμονικούς παράγοντες<sup>171,172</sup>. Πειραματικά δεδομένα σε διαγονιδιακά ποντίκια δείχνουν ότι η υπερέκφραση του PAI-1 συνοδεύεται από θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών<sup>173</sup>.

Πολλές μελέτες έχουν συνδέσει τις διαταραχές της ινωδολύσης με αυξημένο μελλοντικό κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων. Τα αυξημένα επίπεδα PAI-1 συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε μεσήλικες άνδρες<sup>174</sup>, καθώς και αυξημένο κίνδυνο νέου εμφράγματος σε νεαρούς άνδρες<sup>175</sup>. Προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι τα βασικά επίπεδα του t-PA συνδέονται με το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια<sup>176,177</sup>, ενώ τα δ-διμερή (d-dimer, ένας δείκτης του μεταβολισμού της ινικής) είναι αυξημένα στους ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο μελλοντικών συμβαμάτων<sup>178</sup>.

Παρ' όλα αυτά, τα υπάρχοντα δεδομένα δεν καταδεικνύουν ότι ο προορισμός των ινωδολυτικών παραγόντων προσφέρει επιπλέον πληροφορίες σε σχέση με τους καθιερωμένους παράγοντες, ως προς την πρόγνωση μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων. Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικοί μεθοδολογικοί περιορισμοί που περιορίζουν τη δυνατότητα ευρείας χρήσης των δεικτών αυτών στην πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

#### ➤ **CAC(Coronary Artery Calcium)-Η ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών**

Τα τελευταία χρόνια η ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών μετρώμενη και ελεγχόμενη με την απεικονιστική μέθοδο της υπολογιστικής τομογραφίας δέσμης ηλεκτρονίων(Elector Beam Computed Tomography-EBCT-) έχει τεκμηριωθεί ότι αποτελεί χρήσιμη πηγή για την πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ ο έλεγχος της εξέλιξης του CAC δίνει δυνατότητα παρακολούθησης της εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας.

Η ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών προκαλείται από την εναπόθεση ασβεστίου σε κυστίδια υπό τη μορφή υδροξυαπατίτου ( $\text{Ca}_3[-\text{PO}_4]_2-x\text{Ca}[\text{OH}]_2$ ). Πρωτεΐνες περιέχουσες Gla ( $\gamma$ -carboxyglutamate) όπως η οστεοκλασίνη που έχουν πολύ υψηλή συγγένεια για τον υδροξυαπατίτη έχουν ρόλο κλειδί στην παθογένεια της ασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών. Η οστεοποντίνη και το mRNA αυτής, που είναι γνωστό ότι ενέχονται στην μεταλλοποίηση του οστού έχουν βρεθεί σε ασβεστωμένες αθηρωσκληρυντικές βλάβες.

Η ασβέστωση συμβαίνει αποκλειστικά στις αθηρωματικές αρτηρίες και απουσιάζει από το φυσιολογικό αγγειακό τοίχωμα, έτσι ώστε η παρουσία της να υποδηλώνει σχεδόν πάντα την παρουσία αθηρωματικής πλάκας, όπως τεκμηριώνεται σε νεκροτομικές μελέτες.

Ο κύριος σκοπός της μέτρησης και εκτίμησης του CAC δεν είναι επομένως ο προσδιορισμός της αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου, αλλά ο έλεγχος της αθηρωμάτωσης του στεφανιαίου αρτηριακού τοιχώματος, η αξιολόγηση της υπάρχουσας στο τοίχωμα αθηρωματικής πλάκας.

Επειδή δε σήμερα η μη αποφρακτική στεφανιαία νόσος είναι εξίσου ενδιαφέρουσα σε σημαντικότητα με την αποφρακτική στεφανιαία νόσο (ιδιαίτερα στους διαβητικούς ασθενείς που χαρακτηρίζονται από αυξημένη επίπτωση μη αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου και παρουσίας ασταθούς αθηρωματικής πλάκας), ο έλεγχος της αθηρωμάτωσης του στεφανιαίου αρτηριακού τοιχώματος και της αθηρωματικής πλάκας έχει παρόμοια αξία με την εκτίμηση της σοβαρότητας της στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών.

Η ανίχνευση του ασβεστίου στις στεφανιαίες αρτηρίες με τη μέθοδο της EBCT βασίζεται στη δυνατότητα του λογισμικού της μεθόδου να ποσοτικοποιεί (calcium score) την ασβέστωση συνεκτιμώντας το είδος αλλά και την πυκνότητα ή και τον όγκο της ασβεστωμένης αθηρωματικής πλάκας.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ ΣΔ τύπου II και CAC (εκφραζόμενο σαν Coronary Calcium Score-CCS) και κάθε αύξηση του CCS σχετίζεται με σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου θνητότητας συγκριτικά με μη διαβητικούς. Η απουσία CAC φαίνεται να σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο θνητότητας (περίπου 1% στα 5 χρόνια). Στους διαβητικούς τύπου I δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες σχετιζόμενες με την παρουσία του

CAC. Υπάρχουν όμως cross-sectional μελέτες παρατήρησης που δείχνουν ισχυρή ανεξάρτητη συσχέτιση των CAC με το έμφραγμα μυοκαρδίου.

Συμπερασματικά, η ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών μπορεί να είναι ένας αξιόπιστος δείκτης κινδύνου για στεφανιαία νόσο στους διαβητικούς ασθενείς. Ένας δείκτης όμως που για την ποσοτικοποίησή του απαιτείται ιδιαίτερα προχωρημένη απεικονιστική μέθοδος ενώ είναι σαφής ακόμα η ανάγκη ύπαρξης προοπτικών μελετών που θα προσδιορίζουν την ακριβή προγνωστική ικανότητά του και τη θέση του στο προγνωστικό μοντέλο για τη στεφανιαία νόσο στον σακχαρώδη διαβήτη.

#### ➤ **Ο αναστάλης του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου(PAI-1)**

Ο PAI-1 είναι αναστολέας του ινωδολυτικού συστήματος με συνέπεια τη μείωση της αποδόμησης του ινώδους και την ενίσχυση της προθρομβωτικής δραστηριότητας. Αυξημένα επίπεδα του PAI-1 σχετίζονται τελευταία με αυξημένη πιθανότητα ρήξης ασταθών αθηρωματικών πλακών. Αρκετές μελέτες έχουν τεκμηριώσει τον PAI-1 σαν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο σε διαβητικούς και μη ασθενείς. Επιπλέον αυξημένα επίπεδα PAI-1 αναφέρονται στο σύνδρομο ινσουλίνωσης στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (ιδίως μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου), αλλά και στον ΣΔ τύπου I που συνοδεύεται από μικρολευκωματινουρία. Η διαγνωστική μέθοδος για τον PAI-1 είναι σχετικά σύνθετη και όχι διαθέσιμη για μέτρηση και έλεγχο ρουτίνας. Συμπερασματικά, ο PAI-1 αποτελεί έναν ενδιαφέροντα δείκτη κινδύνου στον ΣΔ, με όχι όμως απλή μέθοδο ελέγχου και προσδιορισμού.

#### ➤ **Νεότερα λιπιδαιμικά μόρια**

Η αυξημένη αθηρογένεση στον ΣΔ έχει ιδιαίτερα αποδοθεί στην προαθηρωγόνο δυσλιπιδαιμία του ΣΔ. Την τελευταία δεκαετία νεότερα λιπιδαιμικά μόρια λαμβάνουν περίοπτη θέση στο διαβητικό δυσλιπιδαιμικό παζλ. Σαν τέτοια αναφέρονται η ApoB, το Lp(a)(λίγες αναφορές) και κυρίως οι μικρές πυκνές LDL(μ.π. LDL). Οι μ.π. LDL που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια, είναι έντονα προαθηρογενετικές, συνδέοντας περισσότερο εύκολα με τις πρωτεογλυκάνες του αγγειακού τοιχώματος, αυξάνοντας το μεταβολισμό τους, υφίστανται οξειδωτική τροποποίηση με συνέπεια ευκολότερη πρόσληψη από τα μονοκύτταρα και τις λείες

μιϊκές ίνες στο αγγειακό τοίχωμα, είναι κυτταροτοξικές στο ενδοθήλιο, αδρανοποιούν την παραγωγή NO, ευνοούν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων κλπ. Πληθώρα πειραματικών δεδομένων τεκμηριώνουν τα παραπάνω.

Η παρουσία των μορίων αυτών σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (3-πλάσιος κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου στην Quebec study). Ο συνδυασμός υπερτριγλυκεριδαιμίας, μειωμένης HDL και μ.π. LDL είναι η αδυναμία άμεσης εργαστηριακής μέτρησής τους. Έτσι, στην καθημερινή κλινική πράξη η παρουσία αυξημένων μ.π. LDL μπορεί να πιθανολογηθεί μόνο από την αντιστοιχία των αυξημένων τιμών ApoB σε σχέση με τις τιμές LDL. Το πρόβλημα αυτό αποδυναμώνει τη δυνατότητα αξιολόγησης και χρησιμοποίησης των μ.π. LDL στην πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

#### ➤ **Υπερινσουλιναιμία-Ινσουλινοαντίσταση**

Πλήθος αναφορών και ανασκοπήσεων εστιάζουν στη σχέση υπερινσουλιναιμίας, ινσουλινοαντίστασης και καρδιαγγειακού κινδύνου.

Στις δύο προηγούμενες δεκαετίες τα δεδομένα μεγάλων επιδημιολογικών μελετών είχαν προσδιορίσει σαν ιδιαίτερα ισχυρή τη σχέση υπερινσουλιναιμίας και ΣΝ. Μετα-ανάλυση 17 μελετών στο τέλος της δεκαετίας του '90 έδειξε ότι αυτή η σχέση δεν είναι σημαντική.

Όσον αφορά στη σχέση ινσουλινοαντίστασης και καρδιαγγειακού κινδύνου αξιόπιστες προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες προσδιόρισαν σαν ιδιαίτερα σημαντική τη σχέση αυτή, ακόμα και μετά από προσαρμογή για όλους τους παράγοντες ή δείκτες κινδύνου που εμπεριέχονται στο “μεταβολικό σύνδρομο”. Ερωτηματικό βεβαίως υπάρχει εάν η σχέση αυτή θα διατηρεί τη σημαντικότητά της όταν γίνει προσαρμογή και σε νέους δείκτες κινδύνου(π.χ. CRP, PAI-1 κλπ) πράγμα που δεν έχει διερευνηθεί στις κυριότερες εκ των πρόσφατων μελετών.

#### **Συμπέρασμα**

Το προγνωστικό για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο παζλ παραγόντων και δεικτών κινδύνου ενισχύεται με πολλές νέες ψηφίδες. Καμιά όμως από τις ψηφίδες αυτές δεν συγκεντρώνει ακόμα τις προϋποθέσεις που απαιτούνται για να χαρακτηριστούν παράγοντες κινδύνου. Απαιτούνται προοπτικές μελέτες



παρέμβασης ώστε να φανεί ποιοι αποτελούν τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου.

Προς το παρόν μερικοί από αυτούς, όπως η CRP και η CAC αποτελούν ισχυρούς δείκτες κινδύνου για ΣΝ, αυξάνουν σημαντικά την προγνωστική ικανότητα του υπάρχοντος κλασσικού μοντέλου και μπορούν με προϋποθέσεις να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πρακτική για τον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου στον ΣΔ. Η αξία, η ισχύς και η χρησιμότητα των κλασσικών παραγόντων κινδύνου παραμένουν πάντως ιδιαίτερα σημαντικές και αξιοποιήσιμες.

## ΜΟΝΤΕΛΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ-ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Τις τελευταίες δεκαετίες πολλές διεθνείς επιδημιολογικές μελέτες έχουν διερευνήσει το αιτιολογικό σύμπλεγμα της στεφανιαίας νόσου αναδεικνύοντας διάφορους παράγοντες κινδύνου, μερικοί εκ των οποίων συνδέονται άμεσα με τον σύγχρονο τρόπο ζωής, όπως η ανθυγιεινή διατροφή, η παχυσαρκία, τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, το ψυχοκοινωνικό άγχος, η κατάθλιψη, καθώς επίσης και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των ανθρώπων. Με βάση τις μελέτες αυτές έχουν αναπτυχθεί στοχαστικά μοντέλα που εκτιμούν τον απόλυτο ή τον σχετικό κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου, λαμβάνοντας υπόψιν το σύνολο των παραγόντων κινδύνου που επιπολάζουν στους υπό μελέτη πληθυσμούς(global risk models). Δεν είναι υπερβολή να λεχθεί ότι η αναγνώριση και η συνολική αποτίμηση μετρήσιμων μεγεθών που σχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο αποτελεί μια από τις σημαντικότερες προόδους στη σύγχρονη καρδιολογία. Τα μετρήσιμα μεγέθη, οι παράγοντες κινδύνου δηλαδή, είναι σημαντικοί για δύο λόγους:

- Είναι καθοριστικοί για την εκτίμηση του βαθμού του κινδύνου που διατρέχει ένα άτομο για τη μελλοντική εμφάνιση στεφανιαίας νόσου
- Αποτελούν στόχο θεραπευτικών παρεμβάσεων

### ➤ Τα μαθηματικά (στοχαστικά) μοντέλα κινδύνου

Κατά τη διάρκεια του δευτέρου μισού του προηγούμενου αιώνα δημοσιεύθηκαν διάφορες εργασίες σχετικά με μοντέλα που προέρχονταν από την έρευνα και αφορούσαν στην αιτιολογία και στις στρατηγικές για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, ειδικότερα της στεφανιαίας νόσου. Τα μοντέλα κινδύνου έχουν σημαντικό ρόλο στην πρωτοβάθμια αλλά και στη δευτεροβάθμια πρόληψη και χρησιμοποιούνται συχνά στην καθημερινή πράξη.

### ➤ Το μοντέλο της μελέτης Framingham Heart Study

Η μελέτη Framingham Heart Study ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του 1950 στην πόλη Framingham των ΗΠΑ<sup>179</sup>. Η μελέτη αυτή αποτέλεσε την πρωτοπόρο επιδημιολογική μελέτη αναφορικά με την καρδιαγγειακή νόσο και συνεισέφερε στην αποτίμηση και κατανόηση των παραγόντων κινδύνου

εκδήλωσης της νόσου. Στις αρχές της δεκαετίας του 1980 μια ομάδα ερευνητών από το Πανεπιστήμιο του Harvard πρότειναν ένα μοντέλο εκτίμησης του δεκαετούς κινδύνου εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου με βάση κλασσικούς παράγοντες κινδύνου όπως η χοληστερόλη, η αρτηριακή πίεση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα κ.α. Ο υπολογισμός του στεφανιαίου κινδύνου βασίζεται στους πίνακες του Framingham sheet που αναφέρονται σε πληθυσμό λευκών Αμερικανών της δεκαετίας του 1950. Για παράδειγμα με βάση αυτό το μοντέλο άνδρας 55 ετών, με ολική χοληστερόλη 250 mg/dl, HDL-χοληστερόλη 39 mg/dl, συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση 146/88 mmHg, διαβητικός και μη καπνιστής έχει 31% 10ετή απόλυτο κίνδυνο για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Αν λάβουμε υπόψη ότι ένα άτομο της ίδιας ηλικίας και φύλου, με φυσιολογικά τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά έχει 7% 10ετή απόλυτο κίνδυνο για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου, εύκολα συμπεραίνουμε ότι ο σχετικός κίνδυνος 31% διά 7% δηλαδή 4,4 που σημαίνει ότι ο άντρας που περιγράφηκε παραπάνω διατρέχει 4πλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου στην επόμενη δεκαετία σε σύγκριση με έναν άλλο άνδρα με φυσιολογική χοληστερόλη, αρτηριακή πίεση, σακχαρώδη διαβήτη και μη καπνιστή.

**Πίνακας 3.2:** Παράδειγμα υπολογισμού του σχετικού κινδύνου με βάση το μοντέλο της **Framingham Heart Study**

Βήμα	Παράγοντας	Βαθμοί
1	Ηλικία = 55 έτη	4
2	Ολική Χοληστερόλη = 250 mg/dL	2
3	HDL-χοληστερόλη = 39 mg/dL	1
4	Συστολική/Διαστολική Αρτηριακή Πίεση = 146/88 mm Hg	2
5	Ιστορικό Διαβήτη = ναι	2
6	Κάπνισμα = όχι	0
	<b>Συνολική βαθμολογία</b>	<b>11</b>
8	Εκτιμώμενος 10ετής απόλυτος κίνδυνος εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου	31%
9	Εκτιμώμενος 10ετής απόλυτος κίνδυνος εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου σε άτομο ίδιας ηλικίας & φύλου με φυσιολογικά χαρακτηριστικά	7%
10	Εκτιμώμενος 10ετής απόλυτος κίνδυνος εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου σε άτομο ίδιας ηλικίας και φύλου με χαμηλό κίνδυνο	16%
	Σχετικός κίνδυνος (βήμα 8 προς βήμα 9)	$31/100/7/100 = 4.4$
	Σχετικός κίνδυνος (βήμα 10 προς βήμα 9)	$16/100/7/100 = 2.2$

Το μοντέλο αυτό έχει και άλλο ένα σημαντικό πλεονέκτημα, εκτιμά συνολικά τον κίνδυνο και όχι μεμονωμένα ανά παράγοντα κινδύνου. Ας θεωρήσουμε το ακόλουθο παράδειγμα:

- Άνδρας 50 ετών, με δείκτη μάζας σώματος 25kg/m<sup>2</sup>, μέτρια σωματική άσκηση(4-7 kcal/min), συστολική πίεση 140 mmHg και διαστολική πίεση 85

mmHg, ολική χοληστερόλη 200 mg/dl, μη καπνιστής και μη διαβητικός, έχει 10ετή απόλυτο κίνδυνο εκδήλωσης της καρδιαγγειακής νόσου 9/1000.

- Άλλος άνδρας 50 ετών, με δείκτη μάζας σώματος 25kg/m<sup>2</sup>, μέτρια σωματική άσκηση(4-7 kcal/min), συστολική πίεση 120 mmHg και διαστολική πίεση 70 mmHg, ολική χοληστερόλη 300 mg/dl, κάπνισμα 5 τσιγάρων την ημέρα και μη διαβητικός, έχει 10ετή απόλυτο κίνδυνο εκδήλωσης της καρδιαγγειακής νόσου 9/1000.

**Πίνακας 3.3:** Το μοντέλο εκτιμά τον κίνδυνο συνολικά και όχι μεμονωμένα, όπως φαίνεται στο παράδειγμα.

	Ηλικία	Ολική Χοληστερόλη	HDL-χοληστερόλη	Συστολική/Διαστολική ΑΠ	Ιστορικό Διαβήτη	Κάπνισμα	10ετής κίνδυνος
<b>Άνδρας Α:</b> ΔΜΣ=25kg/m <sup>2</sup> Μέτρια σωματική άσκηση (4-7 kcal/min)	50 ετών	300 mg/dL	50 mg/dL	120 mmHg/70 mmHg	Όχι	Όχι	9/1000
<b>Άνδρας Β:</b> ΔΜΣ=25kg/m <sup>2</sup> Μέτρια σωματική άσκηση (4-7 kcal/min)	50 ετών	200 mg/dL	50 mg/dL	140 mmHg/85 mmHg	Όχι	5 τσιγάρα/ημ.	9/1000

Είναι γεγονός ότι ο πρώτος άνδρας αποτελεί στόχο για την καθημερινή κλινική πράξη, ενώ ο δεύτερος δεν θα αποτελούσε μιας και τα επίπεδα όλων των παραμέτρων του είναι φυσιολογικά. Διατρέχει όμως και αυτός τον ίδιο κίνδυνο με τον πρώτο και θα έπρεπε να αποτελεί στόχο παρέμβασης. Το παράδειγμα αυτό αναδεικνύει τη χρησιμότητα των μοντέλων συνολικής εκτίμησης του κινδύνου στον πληθυσμό μιας και διευρύνει το δείγμα των ανθρώπων που αποτελούν στόχο παρέμβασης.

Τη δεκαετία του 1990 η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία υιοθέτησε το μοντέλο του Framingham και παρουσίασε στο επίσημο περιοδικό της (European Heart Journal) τον πίνακα εκτίμησης του στεφανιαίου κινδύνου με βάση το φύλο, το κάπνισμα, τη συστολική/διαστολική πίεση και τις τιμές της χοληστερόλης<sup>180</sup>. Η εφαρμογή όμως, του Framingham Sheet σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς έγειρε το ερώτημα της εγκυρότητας του μοντέλου. Διάφορες ερευνητικές προσπάθειες από τις ΗΠΑ έδειξαν ότι οι ομάδες στις οποίες η εφαρμογή του Framingham sheet δεν εφαρμόζεται αξιόπιστα ήταν οι Ιάπωνες κάτοικοι των ΗΠΑ, οι Ισπανόφωνοι και οι

γυναίκες. Στους πληθυσμούς αυτούς η εφαρμογή του Framingham score υπερεκτιμά τον 5ετή κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου<sup>181,182</sup>.

➤ **Ετερογένεια μεταξύ των πληθυσμών στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Μελέτη των Επτά Χωρών)**

Στα τέλη της δεκαετίας του 1950 μια ομάδα ερευνητών από τη Μινεσότα υπό τις οδηγίες του Ancel Keys υλοποίησαν ένα όραμα, τη διεξαγωγή μιας πολυεθνικής επιδημιολογικής μελέτης για την εκτίμηση του επιπολασμού και της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 12.763 άνδρες από 7 κράτη (ΗΠΑ, Ελλάδα, Ιαπωνία, πρώην Γιουγκοσλαβία, Ιταλία, Φιλανδία, Ολλανδία). Η μελέτη αυτή εκτίμησε τη σχέση διαφόρων παραγόντων, άγνωστους για την εποχή (π.χ. χοληστερόλη, υπέρταση κλπ.), με τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου. Δημιουργήθηκαν μοντέλα κινδύνου τα οποία συνεισέφεραν στην καλύτερη κατανόηση της αιτιολογίας της νόσου, αλλά και ανέδειξαν τις διαφορές μεταξύ των κρατών αναφορικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο<sup>183-186</sup>. Με βάση το μοντέλο της μελέτης των 7 κρατών αναδείχθηκε για πρώτη φορά το πρόβλημα της εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε έναν πληθυσμό, όταν το μοντέλο έχει εκτιμηθεί από άλλο πληθυσμό. Ένα παράδειγμα στο προηγούμενο είναι ότι το μοντέλο κινδύνου που δημιουργήθηκε από στοιχεία του πληθυσμού των ΗΠΑ υπερεκτιμά έως και 92% τη 10ετή επίπτωση της στεφανιαίας νόσου, εάν εφαρμοστεί σε πληθυσμούς της Νότιας Ευρώπης και έως 4,5 φορές την επίπτωση της νόσου στην Ιαπωνία. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά αποτελέσματα που προέκυψαν από το προαναφερθέν μοντέλο που εφαρμόστηκε σε δεδομένα των ΗΠΑ και εκτιμήθηκαν οι θάνατοι στη Νότια, Βόρεια Ευρώπη και την Ιαπωνία.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται συγκεντρωτικά αποτελέσματα που προέκυψαν από το προαναφερθέν μοντέλο που εφαρμόστηκε σε δεδομένα της Βόρειας και Νότιας Ευρώπης και εκτιμήθηκαν οι θάνατοι στις ΗΠΑ, στη Νότια, Βόρεια Ευρώπη και την Ιαπωνία. Και πάλι παρατηρούμε ότι ο αριθμός των θανάτων από το μοντέλο της Βόρειας Ευρώπης προσεγγίζει τον αριθμό των θανάτων στις ΗΠΑ, υπερεκτιμά τον αριθμό των θανάτων στη Νότια Ευρώπη και στην Ιαπωνία. Αντίστοιχα, το μοντέλο από τη Νότια Ευρώπη υποεκτιμά του

θανάτους στις ΗΠΑ και τη Βόρεια Ευρώπη και υπερεκτιμά τους θανάτους στην Ιαπωνία.

**Πίνακας 1.** Αποτελέσματα από την εκτίμηση του 10ετή κινδύνου εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου με βάση το μοντέλο του πληθυσμού των ΗΠΑ όταν εφαρμοσθεί σε άλλους πληθυσμούς

Μοντέλο από	Εκτίμηση για θανάτους από στεφανιαία νόσο	Εκτιμηθέντες/ παρατηρηθέντες θάνατοι
ΗΠΑ	Βόρεια Ευρώπη	1,04
ΗΠΑ	Νότια Ευρώπη	1,92
ΗΠΑ	Ιαπωνία	4,54
Ιαπωνία	ΗΠΑ	0,09
Ιαπωνία	Βόρεια Ευρώπη	0,06
Ιαπωνία	Νότια Ευρώπη	0,20

**Πίνακας 2.** Αποτελέσματα από την εκτίμηση του 10ετή κινδύνου εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου με βάση το μοντέλο του πληθυσμού της βόρειας/νότιας Ευρώπης όταν εφαρμοσθεί σε άλλους πληθυσμούς

Μοντέλο από	Εκτίμηση για θανάτους από στεφανιαία νόσο	Εκτιμηθέντες/ παρατηρηθέντες θάνατοι
Βόρεια Ευρώπη	ΗΠΑ	0,99
Βόρεια Ευρώπη	Νότια Ευρώπη	1,89
Βόρεια Ευρώπη	Ιαπωνία	4,54
Νότια Ευρώπη	ΗΠΑ	0,76
Νότια Ευρώπη	Βόρεια Ευρώπη	0,53
Νότια Ευρώπη	Ιαπωνία	2,17

Πιθανές ερμηνείες του προηγούμενου ευρήματος δεν βρέθηκε να αποδίδονται στις διαφορές στον επιπολασμό των κλασσικών παραγόντων κινδύνου. Πολυπαραγοντικές αναλύσεις έδειξαν ότι ούτε τα επίπεδα χοληστερόλης, ούτε τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, ούτε οι καπνιστικές συνήθειες παίζουν ρόλο στις διαφορές που παρατηρήθηκαν στην εκτίμηση των καρδιακών επεισοδίων μεταξύ των πληθυσμών της μελέτης. Πιθανόν, όμως οι νεότεροι παράγοντες κινδύνου, ιδιαίτερα αυτών που εκφράζονται από τον σύγχρονο τρόπο ζωής και τις καθημερινές ασχολίες των ανθρώπων, να παίζουν κάποιο ρόλο στην ετερογένεια των εκτιμήσεων. Επίσης, οι παρατηρηθείσες διαφορές μπορεί να αποδοθούν και σε πολιτισμικές ιδιαιτερότητες των πληθυσμών που μελετήθηκαν, αλλά και στα διάφορα κοινωνικά χαρακτηριστικά της δεκαετίας του 1960. Επίσης, ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να παίζει ρόλο στις παρατηρηθείσες διαφορές είναι και η διαφορετική επίπτωση της στεφανιαίας νόσου μεταξύ των πληθυσμών. Στην εικόνα 3 παρουσιάζεται η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου στις αρχές της δεκαετίας του 1990 στην Ευρώπη. Είναι εμφανές ότι όσο μεταβαίνουμε από την Ανατολική Ευρώπη στη Δυτική και από τη Βόρεια στη Νότια η επίπτωση της νόσου τείνει να ελαττωθεί.

Ένας άλλος παράγοντας που θα μπορούσε να εξηγήσει τις παρατηρηθείσες διαφορές στα μοντέλα κινδύνου είναι η διαφορά στην κλινική έκφραση της νόσου. Η μελέτη των Επτά Χωρών έδειξε ότι ο αριθμός των παρατηρηθέντων προς αναμενόμενων θανάτων ανά κλινικό σύνδρομο ήταν παρόμοιος σε όλα τα μοντέλα, και συνεπώς δεν εξηγεί τις διαφορές στην εκτίμηση. Όμως, εκτός από τις αδιαμφισβήτητες πολιτισμικές, κοινωνικές, οικονομικές μεταβολές που έχουν

επέλθει στη δομή των προαναφερθέντων πληθυσμών με το πέρασμα του χρόνου, πολλά έχουν αλλάξει και στις συνήθειες των ατόμων, τις συνθήκες διαβίωσής τους, αλλά και στην πρωτοβάθμια καρδιαγγειακή φροντίδα. Αν και οι καρδιαγγειακοί παράγοντες δεν φαίνεται να διαφοροποιούνται μεταξύ των πληθυσμών, από πολλούς ερευνητές θεωρείται βέβαιο ότι αλλάζουν οι στοχαστικές σχέσεις μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και της στεφανιαίας νόσου και κατά συνέπεια οι προτεραιότητες για πρωτοβάθμια φροντίδα. Γι' αυτόν τον λόγο τα τελευταία χρόνια κρίνεται σκόπιμη η δημιουργία τοπικών επιδημιολογικών μελετών έτσι ώστε κάθε χώρα να δημιουργεί ολοκληρωμένα μοντέλα παραγόντων κινδύνου με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της. Σε αυτήν την βάση δημιουργήθηκε το SCORE project της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας<sup>187</sup>.

#### ➤ Ένα Ελληνικό Μοντέλο Κινδύνου από τη μελέτη CARDIO-2000

Η στεφανιαία νόσος στον ελληνικό πληθυσμό έχει απασχολήσει, κατά καιρούς, διάφορους ερευνητές. Πιο γνωστές προσπάθειες είναι η συμμετοχή της Ελλάδας στην προαναφερθείσα μελέτη των Επτά Κρατών, που συμπεριέλαβε δύο ελληνικούς πληθυσμούς, της Κρήτης και της Κέρκυρας, η μελέτη των Αθηνών (Athens Study), που διεξήχθη τη δεκαετία του 1980, καθώς επίσης και άλλες μελέτες που διερεύνησαν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά υπο-ομάδων του πληθυσμού στα μέσα της δεκαετίας του 1990. Τις τελευταίες δεκαετίες, όμως, έχουν συντελεστεί σημαντικές αλλαγές στις κοινωνικο-οικονομικές δομές, αλλά και στις συνήθειες του πληθυσμού. Σύγχρονα δεδομένα, που να αφορούν στους τεκμηριωμένους αλλά και στους νεότερου παράγοντες κινδύνου και τη σχέση τους με την πρώτη εκδήλωση στεφανιαίας νόσου, για τον ελληνικό πληθυσμό, δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία, τουλάχιστον, σε επίπεδο γενικού πληθυσμού. Η μελέτη CARDIO-2000 είναι μια πολυκεντρική πανελλαδική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, η οποία διερευνά τη συσχέτιση μεταξύ πολλών δημογραφικών, διατροφικών, συνηθειών ζωής και άλλων παραγόντων κινδύνου με τον κίνδυνο ανάπτυξης οξέων μη-θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων. Από τον Ιανουάριο του 2000 έως τον Αύγουστο του 2001, 848 άτομα που μόλις είχαν εισαχθεί σε νοσοκομείο για το πρώτο στεφανιαίο επεισόδιο (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη), συμφώνησαν να συμμετάσχουν στην έρευνα (ποσοστό ανταπόκρισης 89%). Οι 658 (77%) εξ αυτών ήταν άνδρες (59±10 ετών) και 190

(23%) γυναίκες (65,3±9 ετών). Επίσης, 1078 άτομα χωρίς καμία υποψία καρδιαγγειακής νόσου, αφού εξομοιώθηκαν σε σχέση με τους ασθενείς κατά ηλικία (±3έτη), φύλο και περιοχή συμφώνησαν να συμμετάσχουν (ποσοστό ανταπόκρισης 83%). Οι 830 (77%) εξ αυτών ήταν άνδρες (58±10 ετών) και οι 248 (23%) ήταν γυναίκες (65±9 ετών). Σύμφωνα με την κατανομή του πληθυσμού, με δεδομένα από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία, στρωματοποιήθηκε το δείγμα σε όλες τις περιοχές της Ελλάδας, με σκοπό να συμπεριληφθούν διάφορα μορφωτικο-οικονομικά επίπεδα και πολιτιστικές ιδιαιτερότητες του εξεταζόμενου πληθυσμού. Επίσης, για να περιοριστεί η πιθανή άνιση κατανομή διαφόρων συγχυτικών παραγόντων, ασθενείς και υγιείς μάρτυρες επιλέχθηκαν τυχαία. Εκπαιδευμένα άτομα της μελέτης συνέλεξαν τις πληροφορίες σε σχέση με τους παράγοντες που εξετάζονταν, από το ιατρικό ιστορικό του ατόμου, και τις πληροφορίες που αφορούσαν στις συνήθειες ζωής, με τη βοήθεια ειδικού ερωτηματολογίου, κατά τη διάρκεια συνέντευξης τη 2η μέρα της εισαγωγής στο νοσοκομείο για τους ασθενείς και κατά την είσοδο για τους υγιείς μάρτυρες.

Κατά τη δειγματοληπτική διαδικασία αποτιμήθηκε η συχνότητα εμφάνισης των κλασικών παραγόντων κινδύνου τόσο μεταξύ των ασθενών όσο και μεταξύ των μαρτύρων της μελέτης. Το παρακάτω γράφημα παρουσιάζει τον επιπολασμό του καπνίσματος, της αρτηριακής υπέρτασης, της υπερχοληστερολαιμίας, του σακχαρώδη διαβήτη, του οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου και της καθιστικής ζωής στο δείγμα των ασθενών και των μαρτύρων της CARDIO-2000. Η σύγκριση των ποσοστών δίνει μια αδρή εικόνα της σχέσης της πιθανότητας παρουσίας οξέος στεφανιαίου συνδρόμου με τον επιπολασμό παραγόντων κινδύνου στον πληθυσμό αναφοράς. Ο στεφανιαίος κίνδυνος είναι όμως πολυπαραγοντικός.

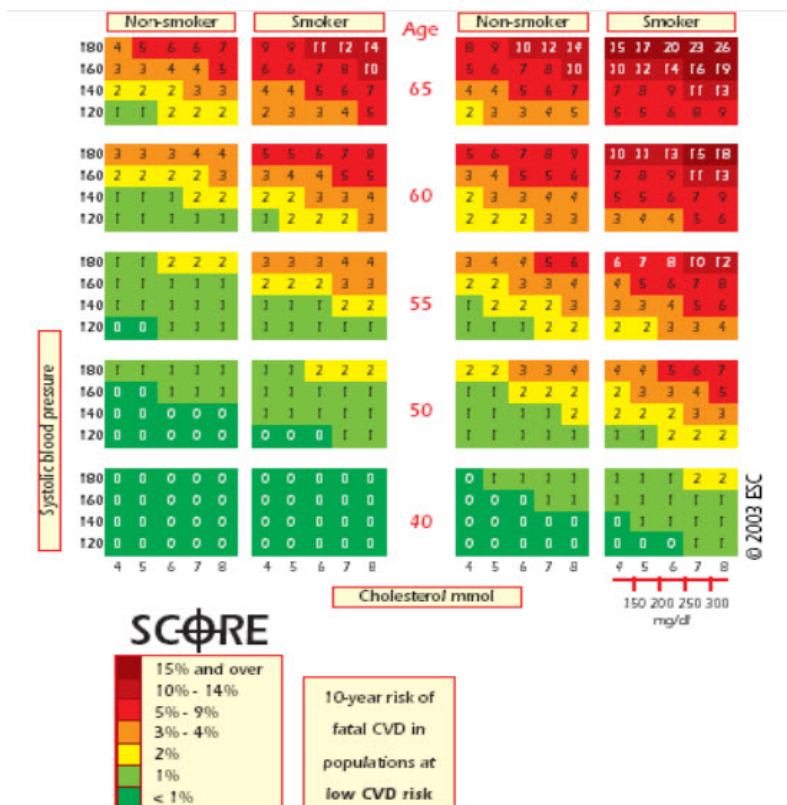
Από το πολυπαραγοντικό μοντέλο λογαριθμικής εξάρτησης, στο οποίο λήφθηκε υπόψη η εξομοίωση κατά ηλικία, φύλο και γεωγραφική περιοχή. Στο ανωτέρω μοντέλο λήφθηκαν υπόψη, εκτός από του εξομοιωμένους παράγοντες κατά τον σχεδιασμό της μελέτης (φύλο, ηλικία) η παρουσία κοινωνικού άγχους, ο δείκτης μάζας σώματος και η περιφέρεια μέσης, χωρίς όμως η σχέση τους με τον στεφανιαίο κίνδυνο να είναι στατιστικά σημαντική. Παράγοντες με σχετικό λόγο μεγαλύτερο της 1 συσχετίζονται επιβαρυντικά για την παρουσία της νόσου σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%, μόνο αν και το διάστημα εμπιστοσύνης

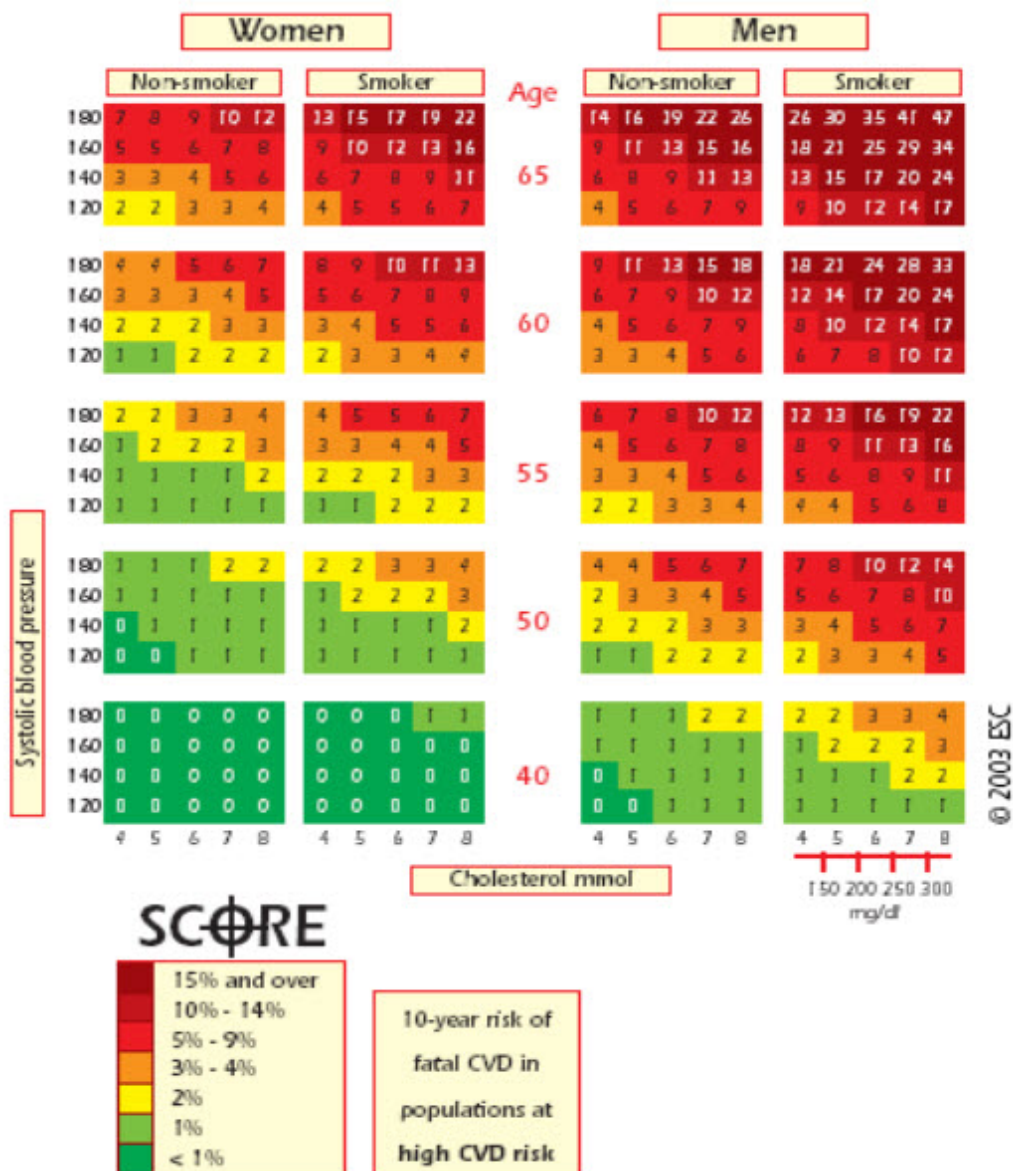


δεν περιέχει την 1. Αντιθέτως, παράγοντες με σχετικό λόγο μικρότερο της 1 συσχετίζονται προστατευτικά<sup>188</sup>.

➤ **Το Μοντέλο ESC SCORE**

Τη δεκαετία του 1990 η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία υιοθέτησε το μοντέλο του Framingham Heart Study και παρουσίασε στο επίσημο περιοδικό της (European Heart Journal) τον πίνακα εκτίμησης θανατηφόρου στεφανιαίου επεισοδίου με βάση την ηλικία, το φύλο, το αν κάποιος είναι καπνιστής ή όχι, τη συστολική αρτηριακή πίεση και τα επίπεδα χοληστερόλης. Το έτος 2000 και με αφορμή την ανάδειξη του προβλήματος υπερεκτίμησης του κινδύνου από την εφαρμογή των πινάκων του Framingham sheet σε πληθυσμούς διαφορετικούς από αυτόν για τον οποίο είχε αρχικά σχεδιαστεί, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία μελέτησε δεδομένα από 12 διαφορετικές Ευρωπαϊκές χώρες προτείνοντας ένα μοντέλο κινδύνου χωρίζοντας τους πληθυσμούς σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου, το μοντέλο SCORE<sup>189</sup>.





### ➤ Το Μοντέλο HELLENIC SCORE

Στην Ελλάδα, οι πρώτες προσπάθειες αποτίμησης των παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου ήταν η μελέτη των Επτά Χωρών, η μελέτη των Αθηνών (Athens Study), που διεξήχθη τη δεκαετία του 1980, καθώς επίσης και άλλες μελέτες που διερεύνησαν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά υποομάδων του πληθυσμού στα μέσα της δεκαετίας του 1990. Ωστόσο, τις τελευταίες δεκαετίες έχουν συντελεστεί σημαντικές αλλαγές στις κοινωνικοοικονομικές δομές αλλά και στις συνήθειες του Ελληνικού πληθυσμού. Για την Ελλάδα μέχρι το 2000 δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για την κατασκευή ενός μοντέλου εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Για το λόγο αυτό, η εκτίμηση του καρδιαγγειακού

κινδύνου γινόταν με την χρήση του Ευρωπαϊκού μοντέλου SCORE για τις χώρες χαμηλού-ενδιάμεσου κινδύνου. Στις αρχές του 2000, μέσω της πολυκεντρικής πανελλαδικής μελέτης ασθενών-μαρτύρων CARDIO-2000 διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ πολλών δημογραφικών, διατροφικών, συνηθειών ζωής και άλλων παραγόντων κινδύνου με τον κίνδυνο ανάπτυξης οξέων μη-θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων. Ωστόσο, η μεθοδολογία της μελέτης CARDIO-2000 δεν επέτρεπε τη σύγκριση των αποτελεσμάτων του μοντέλου με άλλα μοντέλα που έχουν προκύψει από διάφορους πληθυσμούς. Επίσης, η CARDIO-2000 ως επιδημιολογική μελέτη ασθενών-μαρτύρων δεν προσφερόταν για την εκτίμηση του απόλυτου κινδύνου. Τα τελευταία χρόνια έγινε μια συντονισμένη προσπάθεια να αναβαθμονομηθεί το Ευρωπαϊκό μοντέλο καρδιαγγειακού κινδύνου SCORE<sup>190</sup>, ώστε να μπορεί να εφαρμόζεται στην ελληνική πραγματικότητα. Με βάση τον επιπολασμό των παραγόντων κινδύνου στην Ελλάδα, όπως αυτά προκύπτουν από την μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, και την θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως αυτή προκύπτει από τα αρχεία της Στατιστικής Υπηρεσίας, εκτιμήθηκε το ελληνικό SCORE καρδιαγγειακού κινδύνου το Hellenic Risk Chart Score (HellenicSCORE) . Το μοντέλο αυτό έχει υιοθετηθεί και εφαρμόζεται από την Ευρωπαϊκή και την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία.

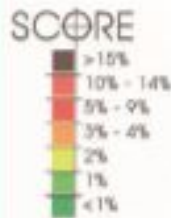
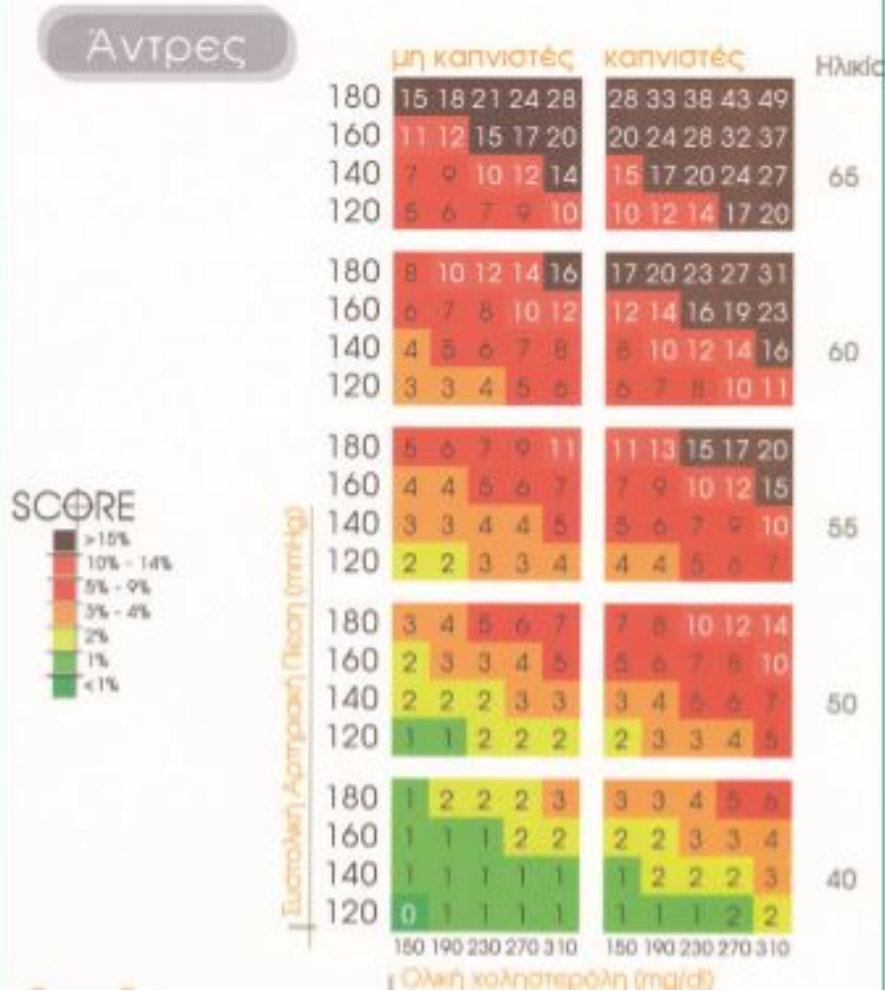
# Ελληνικό SCORE<sup>1</sup>

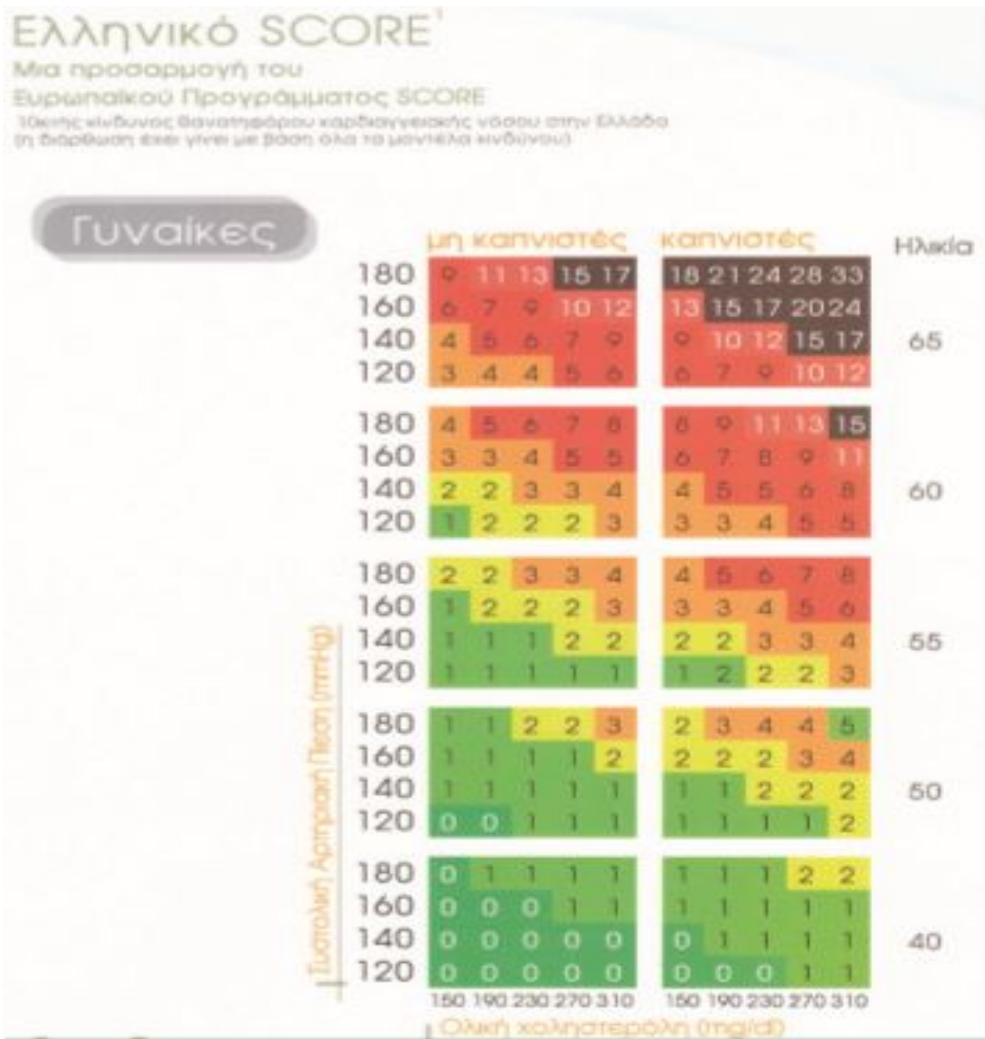
Μια προσαρμογή του

Ευρωπαϊκού Προγράμματος SCORE

10ετής κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα (η διαρρύθιση έχει γίνει με βάση όλα τα μοντέλα κινδύνου)

## Άντρες





Σημεία προσοχής για το μοντέλο αυτό είναι ότι δεν μπορεί να εφαρμοσθεί σε μη ασκούμενα άτομα, σε υπέρβαρα άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία, σε άτομα με ισχυρή οικογενειακή προδιάθεση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, κοινωνικά απομονωμένα άτομα, καθώς και άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη, χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης (HDL<30mg/dl) και υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (TAG>250mg/dl).

### Συμπέρασμα

Τα μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ιδιαίτερα χρήσιμα στην καθημερινή κλινική πράξη. Χρειάζεται όμως ιδιαίτερη προσοχή στην εφαρμογή και την ερμηνεία τους. Η ανάγκη διεξαγωγής τοπικών επιδημιολογικών μελετών για την εκτίμηση μοντέλων καρδιαγγειακού κινδύνου κρίνεται απαραίτητη, για την καλύτερη κατανόηση και αντιμετώπιση της νόσου.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ 10-ΕΤΟΥΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΕΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΣΤΕΛΕΧΗ ΤΟΥ ΣΤΡΑΤΟΥ ΞΗΡΑΣ ΜΕ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ**

Στις αναπτυγμένες χώρες η στεφανιαία νόσος σήμερα είναι συχνότερη στις χαμηλότερες κοινωνικοοικονομικές τάξεις, σε αντίθεση με τις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες όπου εξακολουθεί να είναι συχνότερη στις ανώτερες κοινωνικοοικονομικές τάξεις και ο λόγος είναι ότι σε αυτές τις χώρες δεν έχει επέλθει ακόμα η αναστροφή της σχέσης που χαρακτηρίζει τη διαχρονική εξέλιξη της νόσου και είναι απότοκος κυρίως της αγωγής υγείας που γίνεται αποδεκτή αρχικά περισσότερο από άτομα ανώτερου εκπαιδευτικού και κοινωνικοοικονομικού επιπέδου<sup>10,11</sup>.

Τα στελέχη του στρατού ξηράς αποτελούν μια ομάδα ατόμων που πιθανώς να έχουν κάποιους κοινούς παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και ως εκ τούτου αξίζει να διερευνηθούν.

### **ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας είναι η εκτίμηση του 10-ετούς στεφανιαίου κινδύνου στα εν ενεργεία στελέχη του στρατού ξηράς με υπερχοληστερολαιμία, καθώς επίσης και η συσχέτιση των κλασικών παραγόντων κινδύνου σε αυτόν τον πληθυσμό.

### **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

#### **Δείγμα της μελέτης**

Από τον Ιανουάριο του 2019 έως τον Αύγουστο του 2019, 1134 άτομα επισκέφτηκαν το Τμήμα Υγειονομικής Περιοδικής Εξέτασης Στρατού (Τ.Υ.Π.Ε.Σ), για τον προκαθορισμένο ετήσιο υγειονομικό τους έλεγχο και τα οποία συμμετείχαν στη μελέτη. Κανένας από τους συμμετέχοντες δεν είχε κλινικό σύμπτωμα, που να παραπέμπει σε στεφανιαία νόσο, ούτε είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, κανένας από τους συμμετέχοντες δεν λάμβανε αγωγή για κάποιο από τα νοσήματα, αρτηριακή υπέρταση, νεφρική νόσο ή δυσλιπιδαιμία.

### **Κριτήρια επιλογής του δείγματος**

Από το συνολικό πληθυσμό της μελέτης (N:1134 άτομα), επιλέχθηκε το τελικό δείγμα σύμφωνα με τα παρακάτω κριτήρια συμμετοχής:

- Έπρεπε οι συμμετέχοντες να έχουν συμπληρώσει το 40ο έτος της ηλικίας τους την ημέρα της αιμοληψίας
- Να έχουν τιμές ολικής χοληστερόλης ορού  $\geq 200$  mgr/dl.
- Να έχουν καταγεγραμμένες τιμές αρτηριακής πίεσης

Το τελικό δείγμα που συμμετείχε στη μελέτη ήταν n:739 άτομα.

### **Μεθοδολογία**

Εξεταζόμενες παράμετροι-Μετρήσεις: Συγκεντρώθηκαν πληροφορίες σχετικά με τις καπνιστικές συνήθειες, το φύλο και τη φυλή των συμμετεχόντων. Ελήφθησαν βιοχημικές αναλύσεις κατά το χρονικό διάστημα 07:00-09:00, μετά από 12ωρη νηστεία και εκτιμήθηκαν οι τιμές ολικής χοληστερόλης ορού, HDL-χοληστερόλης και του σακχάρου αίματος νηστείας (Σ.Α.). Επίσης έγινε μέτρηση και καταγραφή της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) με αναλογικό πιεσόμετρο σε καθιστή θέση από το (ΑΡ) χέρι και μετά από 5 λεπτά ηρεμίας. Στη μελέτη συμμετείχαν όσοι είχαν κλείσει το 40ο έτος της ηλικίας τους και είχαν τιμή ολικής χοληστερόλης  $\geq 200$  mgr/dl (όπου 199 mgr/dl η ανώτερη φυσιολογική τιμή του εργαστηρίου που διενεργήθηκαν οι μετρήσεις). Συγκεντρώθηκαν πληροφορίες σχετικά με το αν οι συμμετέχοντες ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή, αν ήταν διαβητικοί και λάμβαναν αγωγή και αν ήταν καπνιστές ή όχι.

### **ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ**

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε περιγραφική και διερευνητική ανάλυση. Ο πρώτος τύπος με στόχο να περιγραφούν οι κύριες μεταβλητές και ο δεύτερος για να καθοριστεί το είδος της σχέσης που υπάρχει μεταξύ των κύριων μεταβλητών.

Τα δεδομένα κωδικοποιήθηκαν και η ανάλυσή τους έγινε με το στατιστικό πακέτο SPSS. (version 22.0). Εφαρμόστηκε η στατιστική δοκιμασία  $\chi^2$ -test και το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε στο 0,05.



## **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 τη έρευνα σε ανθρώπους. Όλα τα στοιχεία που συλλέχθηκαν είναι εμπιστευτικά και προηγήθηκε έγκριση του γραφείου ασφαλείας για τη διενέργεια της μελέτης.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **Περιγραφικά αποτελέσματα**

#### **Επιπολασμός παραγόντων κινδύνου στο δείγμα της μελέτης**

Από το δείγμα οι 679 ήταν άνδρες και οι 60 μόνο ήταν γυναίκες. Η διαφορά αυτή δικαιολογείται από το γεγονός ότι μέχρι πρότινος ο ελληνικός στρατός ήταν ανδροκρατούμενος, ενώ τις τελευταίες τρεις δεκαετίες άρχισε να αυξάνεται σημαντικά ο αριθμός των γυναικών στον ελληνικό στρατό. Στον πίνακα 1, φαίνονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος όπως και συχνότητα των παραγόντων κινδύνου.

Όσον αφορά την ηλικία του δείγματος παρατηρούμε ότι η μέγιστη ηλικία των συμμετεχόντων είναι τα 58 έτη και φάνηκε να μην είναι ιδιαίτερα γερασμένος ο πληθυσμός στις Ένοπλες Δυνάμεις. Το δείγμα που συμμετείχε χωρίστηκε σε τρεις ομάδες. Σε αυτούς που ήταν από 40-45 ετών και ήταν οι 461 στους 739(62,4%), σε αυτούς που ήταν από 46-50 ετών και ήταν 161 στους 739(21,8%) και σε εκείνους που ήταν >51 ετών και ήταν οι 117 στους 739(15,8%)

Οι 119 (16,1%) στους 739 ήταν καπνιστές /-στριες, ενώ οι 620(83,9%) δεν ήταν.

Οι 80(10,8%) στους 739 ήταν διαβητικοί και ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή από το στόμα, ενώ οι υπόλοιποι 659(89,2%) είχαν φυσιολογικές τιμές Σακχάρου Αίματος(ΣΑ) νηστείας( $\leq 110$ mg/dl).

Όσον αφορά στις τιμές της ολικής χοληστερόλης ορού, οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Σε αυτούς που είχαν τιμές 200-239 mgr/dl και ήταν οι 320(43,3%) στους 739 και σε αυτούς με τιμές  $\geq 240$ mg/dl και ήταν οι υπόλοιποι 419(56,7%) στους 739, γεγονός που καταδεικνύει τον πλημμελή έλεγχο της ολικής χοληστερόλης.

Μελετώντας τις τιμές της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης(ΣΑΠ), έγινε ομαδοποίηση των συμμετεχόντων σε τρεις κατηγορίες. Σε αυτούς με τιμή ΣΑΠ<120mmHg και ήταν οι 24 στους 739 (3,2%), σε αυτούς με ΣΑΠ 120-139 mmHg και ήταν 224 στους 739 (30,3%) και σε αυτούς με ΣΑΠ  $\geq 140$ mmHg και ήταν οι περισσότεροι 491 στους 739(66,4%), γεγονός που φανερώνει αποκαρδιωτικά υψηλές τιμές ΣΑΠ για την ηλικία του δείγματος.

Τέλος, όσον αφορά την ταξινόμηση βάσει της HDL χοληστερόλης, ο μεγαλύτερος όγκος των συμμετεχόντων είχε τιμές μεταξύ 40-59 mg/dl(οι 552 στους

739, δηλ. 74,7%), ενώ μόνο οι 151 στους 739(20,4%) είχαν υψηλές τιμές HDL χοληστερόλης, δηλ. μεγαλύτερες από 60 mg/dl και το υπόλοιπο 4,9%( 36 στους 739) είχαν τιμές μικρότερες από 40 mg/dl. (Πίνακας 1)

**Πίνακας 1.** Κατανομή του δείγματος ανάλογα μη δημογραφικά χαρακτηριστικά και παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

<b>ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Φύλο</b>	Άνδρες	679	91,9
	Γυναίκες	60	8,1
<b>Ηλικία</b>	40-45	461	62,4
	46-50	161	21,8
	51+	117	15,8
<b>Κάπνισμα</b>	Καπνιστής	119	16,1
	Μη Καπνιστής	620	83,9
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>	Ναι	80	10,8
	Όχι	659	89,2
<b>Ολική Χοληστερόλη ορού</b>	200-239	320	43,3
	>240	419	56,7
<b>Συστολική Αρτηριακή Πίεση</b>	<120 mmHg	24	3,2
	120-139 mmHg	224	30,3
	>140 mmHg	491	66,4
<b>HDL Χοληστερόλη ορού</b>	<40 mg/dl	36	4,9
	40-59 mg/dl	552	74,7
	>60 mg/dl	151	20,4

Για το δείγμα της μελέτης δεν μπόρεσαν να συγκεντρωθούν πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη ή όχι συστηματικής σωματικής άσκησης, παρόλο που στις Ένοπλες Δυνάμεις εφαρμόζεται ετήσιο πρόγραμμα υποχρεωτικής σωματικής

δοκιμασίας από όλα τα στελέχη κάτω των 65 ετών. Επιπλέον, δεν υπήρχαν καταγεγραμμένες πληροφορίες για την ύπαρξη οικογενειακής προδιάθεσης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, διαταραχών των λιπιδίων (αυξημένα τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL χοληστερόλη, υψηλή λιποπρωτεΐνη-a) ή άλλοι παράγοντες κινδύνου (π.χ. παχυσαρκία) κ.α. Επιπλέον, δεν υπήρχαν στοιχεία για το BMI των ατόμων που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Επιπρόσθετα, όπως προαναφέρθηκε, οι 80 (10,8%) στους 739 ήταν διαβητικοί και ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή από το στόμα, γεγονός που καθιστά αδύνατη την εφαρμογή του HELLENIC SCORE για τον προσδιορισμό του 10ετούς στεφανιαίου κινδύνου, διότι σε ασθενείς με γνωστή κλινική αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο δεν πρέπει να υπολογίζεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος με το παραπάνω SCORE γιατί είναι εξ' ορισμού πολύ υψηλός<sup>191</sup>.

### **Καρδιαγγειακός Κίνδυνος**

Για τους παραπάνω λόγους για τον υπολογισμό της πιθανότητας ενός θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος τα επόμενα 10 έτη δεν εφαρμόστηκαν οι πίνακες του HELLENIC SCORE που είναι προσαρμοσμένοι στον ελληνικό πληθυσμό, αλλά χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας (ACC/AHA ASCVD Risk Calculator)<sup>192</sup>. Για καθέναν από τους συμμετέχοντες στη μελέτη εφαρμόστηκε στο διαδίκτυο ο αλγόριθμος της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας. Από την εφαρμογή του αλγορίθμου στο σύνολο του δείγματος εξήχθησαν τα παρακάτω αποτελέσματα:

Οι 739 συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες βάσει της τιμής του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου:

- <5% , που αντιστοιχεί σε χαμηλό κίνδυνο
- 5-10%, που αντιστοιχεί σε ενδιάμεσο κίνδυνο, και
- >10%, που αντιστοιχεί σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου στα επόμενα 10 χρόνια.

Από τους 739 συμμετέχοντες οι:

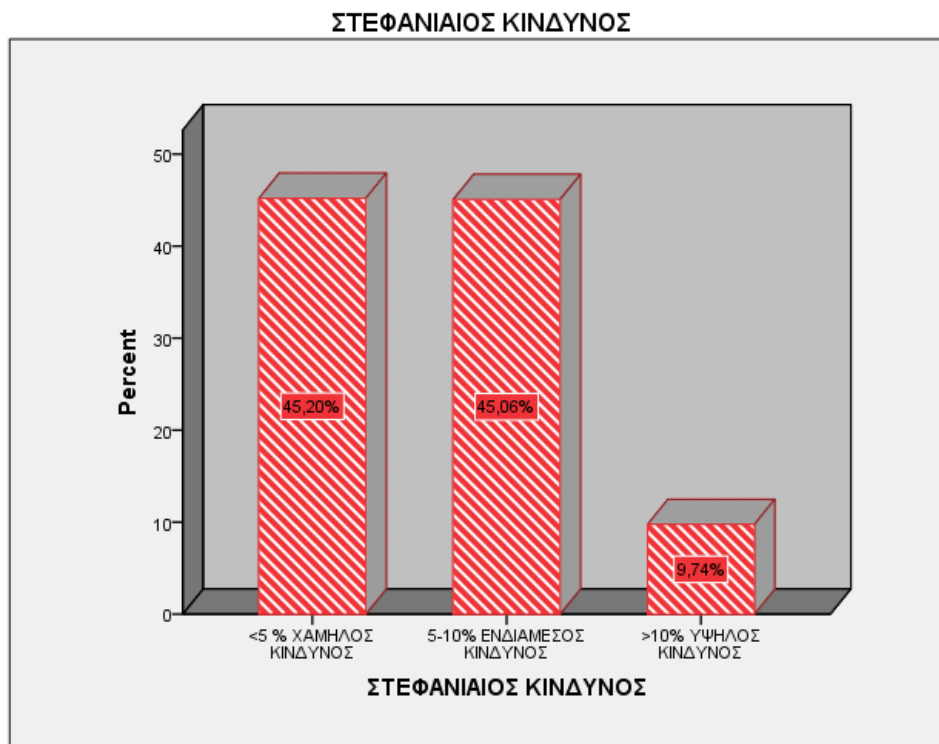
- 334 (45,2%) είχαν χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο,

- 333 (45,1%) είχαν ενδιάμεσο καρδιαγγειακό κίνδυνο,
- 72 (9,7%) είχαν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πίνακας 2.

Πίνακας 2. Κατανομή του δείγματος ανάλογα με τον βαθμό καρδιαγγειακού κινδύνου

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		n	%
	<5 % ΧΑΜΗΛΟΣ	334	45,2
	5-10% ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΣ	333	45,1
	>10% ΥΨΗΛΟΣ	72	9,7
	Total	739	100,0

Γράφημα 1. Βαθμός καρδιαγγειακού κινδύνου



### Στατιστικά αποτελέσματα

#### Έλεγχος υποθέσεων παραγόντων κινδύνου

Στη συνέχεια έγινε έλεγχος συσχέτισης με την εφαρμογή του στατιστικού ελέγχου  $\chi^2$  test και έλεγχος παλινδρόμησης όλων των παραγόντων κινδύνου που μελετήθηκαν στην έρευνα με τον στεφανιαίο κίνδυνο.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Συσχέτιση δημογραφικών χαρακτηριστικών και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου του δείγματος με τον βαθμό Στεφανιαίου Κινδύνου

		Στεφανιαίος Κίνδυνος						P value
		<5% Χαμηλός		5-10% Ενδιάμεσος		>10% Υψηλός		
		n	%	n	%	n	%	
<b>Φύλο</b>	Άνδρες	293	43,2	317	46,7	69	10,2	<b>0,001</b>
	Γυναίκες	41	45,2	333	45,1	72	9,7	
<b>Ηλικία</b>	40-45	217	47,1	200	43,4	44	9,5	<b>0,678</b>
	46-50	94	58,4	58	36	9	5,6	
	51+	23	19,7	75	64,1	19	16,2	
<b>Κάπνισμα</b>	Ναι	15	12,6	73	61,3	31	26,1	<b>&lt;0,001</b>
	Όχι	319	51,5	260	41,9	41	6,6	
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης</b>	Ναι	6	7,5	45	56,3	29	36,3	<b>&lt;0,001</b>
	Όχι	328	49,8	288	43,7	43	6,5	
<b>Ολική Χοληστερόλη ορού</b>	200-239	154	48,1	146	45,6	20	6,3	<b>0,019</b>
	>240	180	43,0	187	44,6	52	12,4	
<b>Συστολική Αρτηριακή Πίεση</b>	<120	18	75,0	6	25,0	0	0,0	<b>0,011</b>
	120-139	107	47,8	95	42,4	22	9,8	
	>140	209	42,6	232	47,3	50	10,2	
<b>HDL Χοληστερόλη ορού</b>	<40	20	55,6	6	16,7	10	27,8	<b>&lt;0,001</b>
	40-59	223	40,4	275	49,8	54	9,8	
	>60	91	60,3	52	34,4	8	5,3	

Συγκρίνοντας το φύλο με τον Στεφανιαίο Κίνδυνο βλέπουμε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις δύο μεταβλητές με  $p=0,001$ .

Παρόλο που το δείγμα των γυναικών είναι πολύ μικρό σε σχέση με των ανδρών, παρατηρούμε ότι οι τελευταίοι είχαν αναλογικά μεγαλύτερα ποσοστά στεφανιαίου κινδύνου, στον ενδιάμεσο και υψηλό κίνδυνο από τις γυναίκες. Πίνακας 3.

Από τον έλεγχο παλινδρόμησης βλέπουμε ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο φύλο και το Στεφανιαίο Κίνδυνο, ενώ από τον πίνακα

φαίνεται ότι οι άνδρες του δείγματος σε σχέση με τις γυναίκες έχουν μεγαλύτερο στεφανιαίο κίνδυνο κατά 1,705 με  $p < 0,001$ . Πίνακας 4.

Πίνακας 4. Έλεγχος παλινδρόμησης για το φύλο του δείγματος

Coefficients <sup>a</sup>								
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	6,030	,129		46,667	,000	5,777	6,284
	ΦΥΛΟ ΟΜΑΔΑ	-1,705	,454	-,137	-3,760	,000	-2,596	-,815

a. Dependent Variable: ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Όσον αφορά την ηλικία του δείγματος παρατηρήθηκε ότι ήταν χαμηλή και κυμάνθηκε μεταξύ 40-58 ετών. Συγκρίνοντας λοιπόν την ηλικία του δείγματος με τον στεφανιαίο κίνδυνο κατά τον έλεγχο παλινδρόμησης φάνηκε ότι η ηλικία δεν επηρεάζει τον στεφανιαίο κίνδυνο του δείγματος στατιστικά σημαντικά ( $p=0,678$ ) και αυτό λόγω του νεαρού της ηλικίας των συμμετεχόντων στη μελέτη. Πίνακας 5.

Πίνακας 5. Έλεγχος παλινδρόμησης για την ηλικία του δείγματος

Coefficients <sup>a</sup>						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	5,335	1,346		3,964	,000
	ΗΛΙΚΙΑ	,012	,030	,015	,416	,678

a. Dependent Variable: ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Μελετώντας τους καπνιστές σε σχέση με τον Στεφανιαίο Κίνδυνο, από την εφαρμογή του στατιστικού ελέγχου  $\chi^2$ , φαίνεται ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και τον Στεφανιαίο κίνδυνο ( $p < 0,001$ ). Πίνακας 3

Από τον έλεγχο παλινδρόμησης φαίνεται ότι αυτοί που καπνίζουν έχουν μεγαλύτερο στεφανιαίο κίνδυνο κατά 3,285 σε σχέση με τους μη καπνιστές( $p < 0,001$ ). Πίνακας 6.

Πίνακας 6. Έλεγχος παλινδρόμησης για τη χρήση καπνού

Coefficients <sup>a</sup>						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	5,363	,128		42,031	,000
	ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΟΜΑΔ	3,285	,318	,356	10,331	,000

a. Dependent Variable: ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Όσον αφορά στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) και στον στεφανιαίο κίνδυνο φαίνεται από τον έλεγχο  $\chi^2$  ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη συστολική αρτηριακή πίεση(ΣΑΠ) και τον Στεφανιαίο κίνδυνο( $p < 0,011$ ). (Πίνακας 2)

Από τον έλεγχο παλινδρόμησης φαίνεται ότι υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στη Συστολική Αρτηριακή Πίεση και στον στεφανιαίο κίνδυνο, και μάλιστα για κάθε μονάδα που αυξάνεται η Συστολική Αρτηριακή Πίεση αυξάνεται και ο στεφανιαίος κίνδυνος κατά 0,042 με  $p < 0,001$ . Πίνακας 7

Πίνακας 7. Έλεγχος παλινδρόμησης για τη Συστολική Αρτηριακή Πίεση του δείγματος

Coefficients <sup>a</sup>						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	-,241	1,177		-,205	,838
	ΣΑΠ	,042	,008	,189	5,239	,000

a. Dependent Variable: ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ



Συγκρίνοντας την ύπαρξη ή όχι Σακχαρώδους Διαβήτη(ΣΔ) συγκριτικά με τον στεφανιαίο κίνδυνο στο δείγμα της μελέτης, φαίνεται από τον έλεγχο  $\chi^2$  ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση( $p<0,001$ ). (Πίνακας 2)

Από τον έλεγχο παλινδρόμησης εξάγεται το συμπέρασμα ότι υπάρχει μεγάλη θετική συσχέτιση ανάμεσα στην παρουσία Σακχαρώδους Διαβήτη(ΣΔ) και στεφανιαίου κινδύνου και πιο συγκεκριμένα ότι αυτοί που έχουν Σακχαρώδη Διαβήτη(ΣΔ) έχουν μεγαλύτερο στεφανιαίο κίνδυνο κατά 4,419 από όσους δεν έχουν Σακχαρώδη Διαβήτη(ΣΔ) με  $p<0,001$ . (Πίνακας 8)

**Πίνακας 8.** Έλεγχος παλινδρόμησης για την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη στο δείγμα

<b>Coefficients<sup>a</sup></b>						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	5,414	,121		44,701	,000
	ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΟΜΑΔ	4,419	,368	,404	12,006	,000

a. Dependent Variable: ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Παρατηρώντας και συγκρίνοντας τις τιμές της HDL-χοληστερόλης συγκριτικά με τον στεφανιαίο κίνδυνο, βλέπουμε ότι υπάρχει μεταξύ τους στατιστικά σημαντική συσχέτιση( $p<0,001$ ).Πίνακας 3.

Από τον έλεγχο παλινδρόμησης εξάγεται το συμπέρασμα ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ HDL χοληστερόλης και στεφανιαίου κινδύνου, κατά τέτοιο τρόπο ώστε για αύξηση μιας μονάδας της HDL μειώνεται ο στεφανιαίος κίνδυνος κατά 0,072 με  $p<0,001$ .Πίνακας 9

**Πίνακας 9.** Έλεγχος παλινδρόμησης για την HDL του δείγματος

Coefficients <sup>a</sup>						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	9,689	,669		14,492	,000
	HDL	-,072	,012	-,208	-5,777	,000

a. Dependent Variable: ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Ολοκληρώνοντας τους ελέγχους των υποθέσεων, μελετήθηκε η συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές της ολικής χοληστερόλης ορού και του στεφανιαίου κινδύνου, όπου φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους από τον έλεγχο  $\chi^2$ . ( $p < 0,019$ ). Πίνακας 3

Από τον έλεγχο παλινδρόμησης φαίνεται ότι υπάρχει θετική συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές της ολικής χοληστερόλης ορού και του εκτιμώμενου στεφανιαίου κινδύνου, κατά τρόπο ώστε για κάθε μονάδα που αυξάνεται η ολική χοληστερόλη αυξάνεται και ο εκτιμώμενος στεφανιαίος κίνδυνος κατά 0,018 με  $p < 0,05$ .

**Πίνακας 10.** Έλεγχος παλινδρόμησης για την ολική χοληστερόλη του δείγματος του δείγματος

Coefficients <sup>a</sup>						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,597	1,076		1,484	,138
	ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	,018	,004	,146	4,020	,000

a. Dependent Variable: ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

## **Εκτίμηση βαρύτητας παραγόντων και εξίσωση υπολογισμού Στεφανιαίου Κινδύνου**

Ολοκληρώνοντας, με τη μέθοδο STEPWISE του SPSS 22.0, έγινε εκτίμηση του ποια μεταβλητή επηρεάζει περισσότερο στην εκτίμηση του 10ετούς στεφανιαίου κινδύνου. Οι μεταβλητές που συγκρίθηκαν ήταν η ολική χοληστερόλη ορού, η HDL χοληστερόλη ορού, το κάπνισμα, ο Σακχαρώδης Διαβήτης(ΣΔ), το φύλο, η ηλικία και η Συστολική Αρτηριακή Πίεση(ΣΑΠ). Από τον έλεγχο φαίνεται ότι όλες οι μεταβλητές επηρεάζουν στατιστικά σημαντικά τον εκτιμώμενο στεφανιαίο κίνδυνο ( $p < 0,05$ ).

Από την εφαρμογή του ελέγχου παλινδρόμησης STEPWISE εξάγεται το συμπέρασμα ότι η μεταβλητή που επηρεάζει περισσότερο τον εκτιμώμενο στεφανιαίο κίνδυνο είναι ο Σακχαρώδης Διαβήτης(ΣΔ). Ακολουθούν με φθίνουσα σειρά το κάπνισμα, η τιμή της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης(ΣΑΠ), η τιμή της HDL χοληστερόλης, η τιμή της ολικής χοληστερόλης και τελευταίο το φύλο. Πίνακας 11.

Πίνακας 11. Μεταβλητές που επηρεάζουν τον εκτιμώμενο στεφανιαίο κίνδυνο κατά σειρά βαρύτητας

Coefficients <sup>a</sup>						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	5,414	,121		44,701	,000
	ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΟΜΑΔ	4,419	,368	,404	12,006	,000
2	(Constant)	4,874	,121		40,374	,000
	ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΟΜΑΔ	4,460	,339	,408	13,171	,000
	ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΟΜΑΔ	3,324	,286	,360	11,614	,000
3	(Constant)	-6,851	1,017		-6,740	,000
	ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΟΜΑΔ	4,319	,312	,395	13,854	,000
	ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΟΜΑΔ	4,547	,284	,492	16,032	,000
	ΣΑΠ	,079	,007	,357	11,603	,000
4	(Constant)	-3,678	1,011		-3,637	,000
	ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΟΜΑΔ	4,198	,294	,384	14,287	,000
	ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΟΜΑΔ	4,749	,268	,514	17,728	,000
	ΣΑΠ	,091	,007	,408	13,865	,000
	HDL	-,092	,009	-,266	-9,738	,000
5	(Constant)	-10,150	1,358		-7,477	,000
	ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΟΜΑΔ	4,206	,285	,385	14,760	,000
	ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΟΜΑΔ	4,461	,263	,483	16,953	,000
	ΣΑΠ	,101	,006	,453	15,475	,000
	HDL	-,103	,009	-,297	-11,051	,000
	ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	,023	,003	,192	6,895	,000
6	(Constant)	-17,738	1,699		-10,439	,000
	ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΟΜΑΔ	4,226	,276	,387	15,316	,000
	ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΟΜΑΔ	4,884	,262	,529	18,657	,000
	ΣΑΠ	,103	,006	,465	16,380	,000
	HDL	-,112	,009	-,323	-12,284	,000
	ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	,026	,003	,219	8,041	,000
	ΗΛΙΚΙΑ	,152	,022	,187	7,048	,000
7	(Constant)	-18,502	1,682		-11,003	,000
	ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΟΜΑΔ	4,225	,272	,387	15,539	,000
	ΚΑΠΝΙΣΜΑ ΟΜΑΔ	4,898	,258	,530	18,987	,000
	ΣΑΠ	,103	,006	,462	16,533	,000
	HDL	-,107	,009	-,310	-11,897	,000
	ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ	,026	,003	,219	8,149	,000
	ΗΛΙΚΙΑ	,169	,022	,207	7,828	,000
	ΦΥΛΟ ΟΜΑΔ	-1,516	,315	-,122	-4,807	,000

a. Dependent Variable: ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Η εξαγώμενη συνάρτηση που υπολογίζει την τιμή του εκτιμώμενου 10ετούς στεφανιαίου κινδύνου, σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα είναι η ακόλουθη:

$$\text{Σ.Κ.} = -18,502 + 4,225 * \text{ΔΙΑΒΗΤΗΣ} + 4,898 * \text{ΚΑΠΝΙΣΜΑ} + 0,103 * \text{ΣΑΠ} - 0,107 * \text{HDL} + 0.026 * \text{ΟΛ.ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ} + 0,169 * \text{ΗΛΙΚΙΑ} - 1,516 * \text{ΦΥΛΟ}$$

Όπου, Διαβήτης ΟΧΙ:0, ΝΑΙ:1,

Κάπνισμα ΟΧΙ:0, ΝΑΙ:1,

Φύλο Άνδρας:0, Γυναίκα:1,

HDL, Ολική Χοληστερόλη, Ηλικία, ΣΑΠ: Οι τιμές που μετρήθηκαν

Παράδειγμα:

Άνδρας 48ετών με τιμή ολικής χοληστερόλης:227 mgr/dl, HDL:44 mgr/dl και ΣΑΠ: 125mmHg, διαβητικός και μη καπνιστής έχει εκτιμώμενο 10ετή στεφανιαίο κίνδυνο σύμφωνα με την παραπάνω εξίσωση:

$$\text{Σ.Κ.} = -18,502 + 4,225 * \text{ΔΙΑΒΗΤΗΣ} + 4,898 * \text{ΚΑΠΝΙΣΜΑ} + 0,103 * \text{ΣΑΠ} - 0,107 * \text{HDL} + 0.026 * \text{ΟΛ.ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ} + 0,169 * \text{ΗΛΙΚΙΑ} - 1,516 * \text{ΦΥΛΟ}$$

$$\text{Σ.Κ.} = -18,502 + 4,225 * 1 + 4,898 * 0 + 0,103 * 125 - 0,107 * 44 + 0.026 * 227 + 0,169 * 48 - 1,516 * 0$$

$$\text{Σ.Κ.} = -18,502 + 4,225 + 0 + 12,875 - 4,708 + 5,902 + 8,112 - 0$$

$$\text{Σ.Κ.} = 7,904 \%$$

Αν τώρα ο ίδιος ασθενής με τις ίδιες τιμές ήταν και καπνιστής, τότε ο 10ετής στεφανιαίος κίνδυνος, σύμφωνα με την εξίσωση, θα διαμορφωνόταν ως εξής:

$$\text{Σ.Κ.} = -18,502 + 4,225 * 1 + 4,898 * 1 + 0,103 * 125 - 0,107 * 44 + 0.026 * 227 + 0,169 * 48 - 1,516 * 0$$

$$\text{Σ.Κ.} = -18,502 + 4,225 + 4,898 + 12,875 - 4,708 + 5,902 + 8,112 - 0$$

$$\text{Σ.Κ.} = 12,802 \%$$

Το παραπάνω παράδειγμα αποδεικνύει περίτρανα ότι οι συνήθειες ζωής επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε πάρα πολύ μεγάλο βαθμό.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα εργασία αποτελεί μια αναλυτική μελέτη παρατηρήσεως μαρτύρων. Προσπάθησε να εκτιμήσει τον 10-ετή στεφανιαίο κίνδυνο σε ενεργεία στελέχη του Στρατού Ξηράς και να αξιολογήσει τη σχέση ανάμεσα στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρυνσης (φύλο, ηλικία, κάπνισμα, Συστολική Αρτηριακή Πίεση, Σακχαρώδης Διαβήτης, HDL χοληστερόλη, Ολική χοληστερόλη) και στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Για την εκτίμηση του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου εφαρμόστηκε ο αλγόριθμος της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας διαδικτυακά. Η συλλογή των δεδομένων έγινε από το μικροβιολογικό εργαστήριο και τη γραμματεία του Τμήματος Υγειονομικής Περιοδικής Εξέτασης Στρατού (Τ.Υ.Π.Ε.Σ) και για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο ανάλυσης Statistical Package for Social Sciences, version 22.0 (SPSS Inc; Chicago, Illinois, USA). Ακολούθησε σύγκριση των παραγόντων κινδύνου και αναζήτηση της συσχέτισής τους με την αύξηση ή τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η παρούσα μελέτη εκτίμησε τη σχέση ανάμεσα στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση και του καρδιαγγειακού κινδύνου στα στελέχη του Στρατού Ξηράς. Φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο φύλο, στην ηλικία, στο κάπνισμα, στον Σακχαρώδη Διαβήτη, στην τιμή της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης, στην τιμή της HDL χοληστερόλης και στην τιμή της ολικής χοληστερόλης ορού με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στον πληθυσμό.

Μελετώντας τη σχέση του φύλου με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, διαπιστώθηκε ότι στο δείγμα της μελέτης ο συνολικός αριθμός των γυναικών ήταν πολύ μικρότερος από αυτόν των ανδρών (μόλις το 8,12%, δηλαδή 60 στους 739). Ωστόσο, παρά τον μικρότερο αριθμό, από τη στατιστική ανάλυση φάνηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του φύλου και του καρδιαγγειακού κινδύνου, κατά τέτοιο τρόπο ώστε οι άνδρες να εμφανίζουν 1,705 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από τις γυναίκες να εκδηλώσουν στεφανιαίο νόσο στην επόμενη 10-ετία. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα των McGraw et al<sup>193</sup>, όπου φαίνεται ότι το στρατιωτικό προσωπικό των Η.Π.Α., ο αριθμός των ανδρών είναι επίσης πολύ μεγαλύτερος από αυτόν των

γυναικών και ότι η άνδρες έχουν μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο από τις γυναίκες.

Από τη μελέτη φάνηκε ότι οι καπνιστές έχουν 3,285 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν στεφανιαίο νόσο στα επόμενα 10 χρόνια σε σχέση με τους μη καπνιστές. Σε συμφωνία με αυτά τα αποτελέσματα βρίσκεται η μελέτη των Salem Al-Dahi et al<sup>194</sup>. Αυτοί μελέτησαν 10.500 εν ενεργεία στρατιωτικούς του βασιλείου της Σαουδικής Αραβίας και εκτίμησαν πώς οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν τον 10-ετή στεφανιαίο κίνδυνο. Από τη μελέτη αυτή φάνηκε ότι οι καπνιστές έχουν 3,06 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από τους μη καπνιστές.

Όσον αφορά στον Σακχαρώδη Διαβήτη στη μελέτη φάνηκε ότι αυτοί που έχουν Σακχαρώδη Διαβήτη υπό αγωγή διατρέχουν 4,419 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στην επόμενη 10-ετία σε σχέση με τους μη διαβητικούς. Τα αποτελέσματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με τη μελέτη των Salem Al-Dahi et al<sup>194</sup>, όπου έδειξε ότι οι διαβητικοί διατρέχουν 5,99 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από τους μη διαβητικούς.

Η αύξηση της τιμής της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης στον πληθυσμό της μελέτης, φάνηκε να επηρεάζει αρνητικά, αυξάνοντας τον στεφανιαίο κίνδυνο στην επόμενη 10-ετία κατά 0,100 φορές για κάθε 1 mmHg αύξησης της ΣΑΠ. Αντίστοιχα η μελέτη των Salem Al-Dahi et al<sup>194</sup>, έδειξε ότι η αύξηση της ΣΑΠ κατά 1 mmHg αυξάνει τον κίνδυνο κατά 0,11 αποτέλεσμα που έρχεται σε απόλυτη συμφωνία με τα αποτελέσματα.

Μελετώντας την ολική χοληστερόλη και το πώς οι μεταβολές της τιμής της τροποποιούν τον στεφανιαίο κίνδυνο στη 10-ετία, βρέθηκε ότι η αύξηση της τιμής της κατά 1 mgr/dl, αυξάνει τον στεφανιαίο κίνδυνο κατά 0,018, ενώ οι Salem Al-Dahi et al<sup>194</sup>, βρήκαν κατά αντιστοιχία ότι ο στεφανιαίος κίνδυνος αυξάνει κατά 0,01 για κάθε αύξηση της ολικής χοληστερόλης κατά 1 mgr/dl.

Αξιολογώντας την επίδραση της HDL χοληστερόλης στον στεφανιαίο κίνδυνο φάνηκε να έχουν μεταξύ τους αρνητική συσχέτιση. Από τον έλεγχο παλινδρόμησης φάνηκε ότι για αύξηση κατά 1 mgr/dl της τιμής της HDL χοληστερόλης, μειώνεται ο στεφανιαίος κίνδυνος κατά 0,072. Το αποτέλεσμα αυτό έρχεται σε απόλυτη συμφωνία με τα αποτελέσματα των Pradeep Natarajan et al,<sup>195</sup>, όπου έδειξαν ότι για αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 1 mgr/dl μειώνεται

ο κίνδυνος για στεφανιαίο επεισόδιο κατά 2% στους άνδρες και κατά 3% στις γυναίκες.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έρχονται σε απόλυτη συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία, για το πώς οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου επηρεάζουν και τροποποιούν τον στεφανιαίο κίνδυνο.

### **ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Το δείγμα της μελέτης δεν ανταποκρίνεται πλήρως στον γενικό πληθυσμό λόγω των ιδιαιτεροτήτων του (μικρό εύρος ηλικίας, μικρός αριθμός γυναικών σε σχέση με τους άνδρες), όπως, επίσης, δεν μπόρεσε να γίνει αξιολόγηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (Δ.Μ.Σ.) και της φυσικής κατάστασης, ωστόσο είναι πολύ σημαντικό να γνωρίζουμε την κατάσταση της υγείας του εν ενεργεία στρατιωτικού προσωπικού, καθώς και το αξιόμαχό τους.

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Συμπερασματικά, το κάπνισμα, ο Σακχαρώδης Διαβήτης, η Ολική Χοληστερόλη ορού, η HDL χοληστερόλη ορού και η Αρτηριακή Πίεση αποτελούν παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου που είναι τροποποιήσιμοι. Η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής με καλύτερη διατροφή, αλλά και πιο εντατική σωματική άσκηση θα συντελέσουν σημαντικά στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, τόσο του εν ενεργεία όσο και του αποθεματικού στρατιωτικού προσωπικού (έφεδροι). Η πρόληψη ενός οξέος στεφανιαίου επεισοδίου, σε ένα ευάλωτο άτομο με πολλούς παράγοντες κινδύνου, τροποποιώντας αυτούς τους παράγοντες θετικά, ιδιαίτερα σε μια περίοδο αυξημένων επιχειρησιακών απαιτήσεων, επιτρέπει στο στρατιωτικό προσωπικό να βρίσκεται σε άριστη φυσική και σωματική κατάσταση και να παραμένει διαρκώς αξιόμαχο.



## ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ 10-ΕΤΟΥΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΕΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑ ΣΤΕΛΕΧΗ ΤΟΥ ΣΤΡΑΤΟΥ ΞΗΡΑΣ ΜΕ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η Στεφανιαία Νόσος(ΣΝ) αποτελεί μέγιστο και πολύπλευρο πρόβλημα υγείας, μιας και αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που αναδεικνύουν τον αυξημένο επιπολασμό των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου στο στρατιωτικό προσωπικό ανά τον κόσμο.

**Σκοπός:** Να γίνει εκτίμηση του 10-ετούς στεφανιαίου κινδύνου στα στελέχη του Στρατού Ξηράς με υπερχοληστερολαιμία, καθώς και η συσχέτισή του με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου.

**Υλικό-Μέθοδος:** Μελετήθηκαν 739 μόνιμα στελέχη του Στρατού Ξηράς με υπερχοληστερολαιμία που επισκέφτηκαν το Τμήμα Υγειονομικής Περιοδικής Εξέτασης Στρατού(Τ.Υ.Π.Ε.Σ.), για τον προκαθορισμένο ετήσιο υγειονομικό τους έλεγχο, κατά το χρονικό διάστημα από τον Ιανουάριο 2019 έως τον Αύγουστο του 2019. Έγινε καταγραφή του φύλου, της Φυλής, της ηλικίας, των καπνιστικών συνηθειών, της ολικής χοληστερόλης ορού, της HDL-χοληστερόλης ορού, της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, αν ήταν διαβητικοί και αν ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή.

**Αποτελέσματα:** Οι άνδρες αποτέλεσαν το 91,9% του δείγματος. 62,4% ήταν ηλικίας μεταξύ 40-45 ετών. Το 16,1% ήταν καπνιστές, ενώ σακχαροδιαβητικοί υπό φαρμακευτική αγωγή ήταν το 10,8%. Το 56,7% είχε τιμές ολικής χοληστερόλης ορού που ξεπερνούσε το 240 mgr/dl, ενώ επίσης ένα σημαντικό ποσοστό των συμμετεχόντων που άγγιζε το 74,7% είχαν ικανοποιητικές τιμές HDL-χοληστερόλης ορού μεταξύ 40-60 mgr/dl. Τέλος, φάνηκε ότι το 66,4% είχε αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση με συστολική ΑΠ που ξεπερνούσε το 140mmHg. Από την εκτίμηση του 10-ετούς κινδύνου φάνηκε ότι το 45,2% είχε χαμηλό κίνδυνο(<5%), το 45,1% είχε ενδιάμεσο 10-ετή κίνδυνο (5-10%), ενώ ένα ποσοστό 9,7% είναι πιθανό να υποστεί θανατηφόρο καρδιακό επεισόδιο στην επόμενη 10-ετία(υψηλός κίνδυνος >10%). Κατά τον στατιστικό έλεγχο  $\chi^2$ , φάνηκε ότι ο 10-ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με όλους τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου πλην της ηλικίας (φύλο, κάπνισμα, ολική χοληστερόλη

ορού, HDL- χοληστερόλη ορού, ΣΑΠ με  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,019$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,011$ , ενώ η ηλικία  $p = 0,678$ ).

**Συμπέρασμα:** Η παρούσα μελέτη ανέδειξε υψηλό επιπολασμό των κλασικών παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου στα μόνιμα στελέχη του Στρατού Ξηράς. Ο 10-ετής κίνδυνος είναι υψηλός για μια τέτοια ιδιαίτερη ομάδα πληθυσμού. Η μελέτη συνιστά τη λήψη υγειοδιαιτητικών μέτρων που θα περιλαμβάνουν την τροποποίηση των διατροφικών συνηθειών, ώστε να μειωθεί η ολική χοληστερόλη ορού, την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, τη διακοπή του καπνίσματος, ώστε τα στελέχη του Στρατού Ξηράς να έχουν και συνδυαστικά οφέλη, όπως ο έλεγχος της Αρτηριακής Πίεσης και του Σακχαρώδη Διαβήτη και η καλύτερη ρύθμιση του σωματικού βάρους.

## 10 YEAR CARDIOVASCULAR RISK SCORE ESTIMATION IN MILITARY PERSONNEL WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA

### ABSTRACT

**Introduction:** The incidence of cardiovascular disease (CVD) is currently considered as the leading cause of death worldwide. The increasing prevalence of CV risk factors in the civilian population is also evident in the military population.

**Aim:** The aim of this study is to estimate the 10 year cardiovascular risk among army personnel with hypercholesterolemia and its association with the major risk factors.

**Method:** The study included 739 male and female active military personnel with hypercholesterolemia who underwent the annual periodic physical health assessment from January 2019 to August 2019. Cardiovascular risk factors included sex, race, age, total serum cholesterol, HDL serum cholesterol, hypertension, diabetes mellitus and smoking.

**Results:** 91,9% men, 62,4% aged between 40 and 45 years, 16,1% smokers, 10,8% diabetics, 66,4% with uncontrolled hypertension, 56,7% with elevated total serum cholesterol >240mg/dl. The results showed that 45,2% of the sample population had 5% or lower 10 year cardiovascular risk score, 45,1% had 5-10% 10 year cardiovascular risk score and 9.1% had 10% or higher 10-year CVD risk score. Chi – square test was used to estimate the association between 10-year CVD risk and major risk factors. It appears to be significant association between 10-year CVD risk score and major CVD risk factors (sex  $p<0,001$ , smoking  $p<0,001$ , total serum cholesterol  $p=0,019$ , HDL serum cholesterol  $p<0,001$ , hypertension  $p=0,011$ ). Age was not a significant predictor of 10-year CVD risk in this study ( $p=0,678$ ).

**Conclusion:** The prevalence of major CVD risk factors is high among active military personnel with an associated high 10-year cardiovascular risk. The military health services must implement intervention programs to reduce these risks. CVD risk screening and CVD risk reduction activities must be reinforced in the military population in order to prevent acute CVD events, allowing army personnel to remain physically fit and combat ready.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mendis, S., Puska, P. & Norrving, B. (Eds) *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control* (WHO, 2011).
2. Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med*. 2009;169:1762-6.
3. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J*. 2005;26:996-1010.
4. Coronary heart disease. National Lung, Heart, and Blood Institute. <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/cad>. Accessed Oct. 12, 2015.
5. Μπαμπάτσικου Φ. Κατάσταση υγείας και προσδιοριστικοί παράγοντες σε ηλικιωμένους. Διδακτορική διατριβή. Τμήμα Ιατρικής. Αθήνα 2007.
6. <http://www.heartstats.org/British Heart Foundation>. Coronary heart disease statistics. 2005.07 May 2016.
7. Lernfelt B, Landahl S, Svanborg A. Coronary heart disease at 70,75 and 79 years of age a longitudinal study with special reference to sex differences and mortality. *Age Ageing* 1990. New Pubmed, 7 May 2016
8. Kannel WB, Costell WP, Gordon T, MiNawara PM. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk oh coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1971. New Pubmed, 7 May 2016,
9. Mann JI, Inman WH, Thorogood M. Oral contraceptive use in older women and fatal myocardial infraction. *Br Med J* 1976. 7 May 2016
10. Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, Walker M. Social class differences in coronary heart disease in middle-aged British men: implications for prevention. *Int J Epidemiol*. 2004. 7 May 2016
11. Κουτής Χ. Επιδημιολογικές παράμετροι στεφανιαίας νόσου. Διδακτορική διατριβή. Τμήμα Ιατρικής. Αθήνα 1992.
12. Lakshman MR, Reda D, Materson BJ, Cushman WC, Kochar MS, Nunn S, Hamburger RJ, Freid ED. Comparison of plasma lipid and lipoprotein profiles in hypertensive black versus white men. Department of Veterans Affairs

- Cooperative group on Antihypertensive Agents. *Am J Cardiol* 1996;7(11):1236-1241.
13. White AD, Rosamond WD, Chambless LE, Thomas N, Conwill D, Cooper LS, Folsom AR. Sex and rate differences in short term prognosis after acute coronary heart disease events: the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC) study. *Am Heart J* 1999; 138(3pt1):540-548.
  14. Almeda FQ, Kason TT, Nathan S, Kavinsky Cj. Silent Myocardial Ischemia: Concepts and Controversies. *Am J Med* 2004;116:112-118
  15. Fraker TD Jr, Fihn SD. 2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practise Guidelines Writing Group to Develop the Focus Update of the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. *Circulation* 2007;116:2762-2772.
  16. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjie K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practise Guidelines(Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of patients with ChronicstableAngina). 2002. New Pubmed, 7 May 2016.
  17. Crawford MH, Chronic Ischemic Heart Disease, In: Crawford MH ed. *Current Diagnosis & Treatment in Cardiology*, 2nd ed. New York: Lange/McGraw-Hill,2003:31-43.
  18. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109[suppl 111]:27-111 32.
  19. Armstrong PW, Stable Ischemic syndromes. In: Topol Ejed. *Textbook of cardiovascular medicine*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willkins, 2002:319-349.
  20. O'Toole L, Grech ED. Chronic stable angina; treatment options. *BMJ* 2003;326:1185-8.
  21. Thadani U. Management of stable angina pectoris. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;14:349-358.

22. WHO.SuRF2.[http://www.who.int/ncd\\_surveillance/infobase/web/surf2/country\\_list.html](http://www.who.int/ncd_surveillance/infobase/web/surf2/country_list.html) .7 May 2016
23. ΚΑΡΔΙΑ & ΑΓΓΕΙΑ, 1996: 1; 68-72.
24. Aravanis, C., Corcondilas, A., Dontas, A. S., Lekos, D., & Keys, A. (1970). IX. The Greek Islands of Crete and Corfu. *Circulation*, 41(4s1). doi: 10.1161/01.cir.41.4s1.i-88
25. MOULOPOULOS, S., ADAMOPOULOS, P., DIAMANTOPOULOS, E., NANAS, S., ANTHOPOULOS, L. and ILIADI-ALEXANDRO, M. (1987). CORONARY HEART DISEASE RISK FACTORS IN A RANDOM SAMPLE OF ATHENIAN ADULTS THE ATHENS STUDY<sup>1</sup>. *American Journal of Epidemiology*, 126(5), pp.882-892.
26. Panagiotakos, D., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Skoumas, J., Masoura, C., Toutouzas, P. and Stefanadis, C. (2004). Effect of exposure to secondhand smoke on markers of inflammation: the ATTICA study. *The American Journal of Medicine*, 116(3), pp.145-150.
27. Panagiotakos, D. (2002). Risk Stratification of Coronary Heart Disease in Greece: Final Results from the CARDIO2000 Epidemiological Study. *Preventive Medicine*, 35(6), pp.548-556.
28. Πίτσαβος Χ., Παναγιωτάκος Δ, Στεφανάδης Χ. Η επιδημιολογία της Στεφανιαίας νόσου στην Ελλάδα. Εκδ.«ΚΩΣΤΑΚΗ», Αθήνα 2004
29. Κουρλαμπά Γ. Επιδημιολογία οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε δείγμα Ελληνικού πληθυσμού. *Καρδιαγγειακή επιδημιολογία 2005*.
30. Andrikopoulos, G. (2001). In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction. The 'smoker's paradox' in a countrywide study. *European Heart Journal*, 22(9), pp.776-784.
31. WHO.<http://data.euro.who.int/tobacco> .7 May 2016.
32. Panagiotakos, D., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Skoumas, J., Masoura, C., Toutouzas, P. and Stefanadis, C. (2004). Effect of exposure to secondhand smoke on markers of inflammation: the ATTICA study. *The American Journal of Medicine*, 116(3), pp.145-150.
33. Πίτσαβος Χ., Παναγιωτάκος Δ, Στεφανάδης Χ. Η επιδημιολογία της Στεφανιαίας νόσου στην Ελλάδα. Εκδ.«ΚΩΣΤΑΚΗ», Αθήνα 2004

34. Mammas, I. (2003). Cigarette smoking, alcohol consumption, and serum lipid profile among medical students in Greece. *The European Journal of Public Health*, 13(3), pp.278-282.
35. Aravanis C, e. (2020). Coronary heart disease in seven countries. IX. The Greek islands of Crete and Corfu. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5442787> [Accessed 11 Feb. 2020].
36. Panagiotakos, D. (2002). Risk Stratification of Coronary Heart Disease in Greece: Final Results from the CARDIO2000 Epidemiological Study. *Preventive Medicine*, 35(6), pp.548-556.
37. Chrysohoou, C., Pitsavos, C., Panagiotakos, D., Kokkinos, P., Stefanadis, C. and Toutouzas, P. (2003). The Association Between Physical Activity and the Development of Acute Coronary Syndromes in Treated and Untreated Hypertensive Subjects. *The Journal of Clinical Hypertension*, 5(2), pp.115-120.
38. Makrilakis, K., Panagiotakos, B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Ioannidis, I., Dimosthenopoulos, C., Toutouzas, P., Stefanadis, C. and Katsilambros, N. (2004). The association between physical activity and the development of acute coronary syndromes in diabetic subjects (the CARDIO2000 II study). *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 11(4), pp.298-303.
39. BMC Public Health 2005, 5:23.
40. Tzima, N., Pitsavos, C., Panagiotakos, D.B. et al. Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and blood pressure levels, in overweight and obese people; The Attica study. *Lipids Health Dis* 6, 22 (2007). <https://doi.org/10.1186/1476-511X-6-22>
41. Bertias, G., Mammas, I., Linardakis, M. et al. Overweight and obesity in relation to cardiovascular disease risk factors among medical students in Crete, Greece. *BMC Public Health* 3, 3 (2003). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-3-3>
42. Karavianis D, et al, *Eur J Clin Nutr*. 2003 Sep;57(9):1189-92
43. Krassas GE, Tzotzas T, Tsametis C, Konstantinidis T. Prevalence and trends in overweight and obesity among children and adolescents in Thessaloniki,

- Greece. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* : Jpem. 2001 ;14 Suppl 5:1319-26; discussion 1365.
44. Tokmakidis, S., Kasambalis, A. and Christodoulos, A. (2006). Fitness levels of Greek primary schoolchildren in relationship to overweight and obesity. *European Journal of Pediatrics*, 165(12), pp.867-874.
  45. Stergiou, G. (1999). Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Greece The Didima study. *American Journal of Hypertension*, 12(10), pp.959-965.
  46. Psaltopoulou, T. (2004). Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26 913 adults in the Greek EPIC study. *International Journal of Epidemiology*, 33(6), pp.1345-1352.
  47. Dacou-Voutetakis, C., Karavanaki, K. and Tsoka-Gennatas, H. (1995). National Data on the Epidemiology of IDDM in Greece: Cases diagnosed in 1992. *Diabetes Care*, 18(4), pp.552-554.
  48. Katsilambros, N., Aliferis, K., Darviri, C., Tsapogas, P., Alexiou, Z., Tritos, N. and Arvanitis, M. (1993). Evidence for an Increase in the Prevalence of Known Diabetes in a Sample of an Urban Population in Greece. *Diabetic Medicine*, 10(1), pp.87-90.
  49. Papazoglou, N., Manes, C., Chatzimitrofanous, P., Papadeli, E., Tzounas, K., Scaragas, G., Kontogiannis, I. and Alexiades, D. (1995). Epidemiology of Diabetes Mellitus in the Elderly in Northern Greece: a Population Study. *Diabetic Medicine*, 12(5), pp.397-400.
  50. Mamoulakis, D., Galanakis, E., Bicouvarakis, S., Paraskakis, E., & Sbyrakis, S. (2007). Epidemiology of childhood type I diabetes in Crete, 1990-2001. *Acta Paediatrica*, 92(6), 737–739. doi: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb00610.x
  51. Pitsavos, C., Panagiotakos, D.B., Chrysohoou, C. et al. *BMC Public Health* (2003) 3: 32. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-3-32>
  52. Panagiotakos D, et al, *C Eur J Pub Health*,2002; 1-2;7-11.
  53. Georgousopoulou, E. N., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., & Stefanadis, C. (2014). Assessment of diet quality improves the classification ability of cardiovascular risk score in predicting future events: The 10-year follow-up of the ATTICA study (2002–2012). *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(11), 1488–1498. doi: 10.1177/2047487314555095



54. Panagiotakos, D. B., Chrysohoou, C., Pitsavos, C., Tzioumis, K., Papaioannou, I., Stefanadis, C., & Toutouzas, P. (2002). The association of Mediterranean diet with lower risk of acute coronary syndromes in hypertensive subjects. *International Journal of Cardiology*, 82(2), 141–147. doi: 10.1016/s0167-5273(01)00611-8
55. Pitsavos, C., Panagiotakos, D., Chrysohoou, C. et al. The effect of the combination of Mediterranean diet and leisure time physical activity on the risk of developing acute coronary syndromes, in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 16, 517–524 (2002). <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001445>
56. Pitsavos, C., Panagiotakos, D.B., Chrysohoou, C. et al. *Nutr J* (2003) 2: 1. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-2-1>
57. Panagiotakos, D. B., Chrysohoou, C., Pitsavos, C., Tzioumis, K., Papaioannou, I., Stefanadis, C., & Toutouzas, P. (2002). The association of Mediterranean diet with lower risk of acute coronary syndromes in hypertensive subjects. *International Journal of Cardiology*, 82(2), 141–147. doi: 10.1016/s0167-5273(01)00611-8
58. Pitsavos, C., Panagiotakos, D., Chrysohoou, C. et al. The effect of the combination of Mediterranean diet and leisure time physical activity on the risk of developing acute coronary syndromes, in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 16, 517–524 (2002). <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001445>
59. Λουρίδας Γ, Βασιλικός Β, Γαβριηλίδης Σ, και συν. Καρδιολογία. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις επιστημονικών βιβλίων και περιοδικών, 2001.
60. Γκούμας Γ. Χοληστερίνη: Ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για αθηρωμάτωση. Στους ρυθμούς της καρδιάς. 2005; (160):115.
61. Φούρα Γ. Παθητικό κάπνισμα-Ας προστατέψουμε τα παιδιά μας. Στους ρυθμούς της καρδιάς 2005;4(T58):92.
62. Πισσαρίδης Μ. Η υπέρταση. Καρδιά και αγγεία 2006;11(2):136-139.
63. Λαμπαδιάρη Β, Δημητριάδης Γ. Σακχαρώδης διαβήτης και Καρδιαγγειακά νοσήματα. Νεότερα δεδομένα για την παθογένεια και τη θεραπεία. Εξελίξεις στην Καρδιολογία 2007. Προοπτικές 2008;2(2):170-174.
64. Στεφανάδης Χ. Παθήσεις της Καρδιάς. Αθήνα, Εκδόσεις Πασχαλίδη, 2005.

65. Λιάπη Σ, Κατσιλάμπρος Ν, Επιδράσεις της παχυσαρκίας στη δομή και τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. Καρδιά και αγγεία,2006;11(6):497-500.
66. Ρίχτερ Δ, Λοιποί παράγοντες κινδύνου. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση 2000;(41)Γ53-Γ57.
67. Πίτσαβος Χ, Παναγιωτάκος Δ, Στεφανιάδης Χ. Η επιδημιολογία της Στεφανιαίας Νόσου στην Ελλάδα. Αθήνα, εκδόσεις Κωστάκη,2004.
68. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed Aliv. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease:is interleukin-6 the risk? Atherosclerosis 2000;148:209-14.
69. Sakkinen PA, Macy EM, Callas PW, et al. Analytical and biologic variability in measures of hemostasis, fibrinolysis and inflammation: assessment and implications for epidemiology. Am J Epidemiol 1999;149:261-7.
70. Myers GL, Rifai N, Tracy RP, et al. Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease- Application to clinical and public health practise. Circulation 2004;110:e545-9.
71. Rifai N, Ridker PM. Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using CRP and lipid screening. Circulation 1999;100:230-5.
72. Jialal I, Devaeaj S. Role of CRP in the assessment of cardiovascular risk. Am J Cardiol 2003;91:200-2.
73. Lehman DW. Novel serum cardiac risk biomarkers: risk assessment for primary prevention. Prime Care Case Rev 2003;6(3):121-8.
74. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurment of CRP for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Eng J Med 2001;344:1959-65.
75. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long terms effects of pravastatin on plasma concentration of CRP. Circulation 1999;100:230-5.
76. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. For the PRINCE investigators. Effect of statin therapy on CRP levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation(PRINCE):a randomized trial and cohort study. JAMA 2001;286:64-70.
77. Jialal I, Devaraj I, Venugopal SK. CRP:risk marker of mediator in atherosclerosis?Hypertension 2004;44:6-11.

78. Danenberg A. Increased thrombosis after arterial injury in human CRP transgenic mice. *Circulation* 2003;108:512-5.
79. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated CRP production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108:1930-2.
80. Yasojima K, Schwab C, Mc Geer EG PL. Generation of CRP and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001;158:1039-51.
81. Kobayashi S, Inoue N, Osahi Y, et al. Interaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability: Important role of CRP. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1398-1404.
82. Venupogal SK, Devaraj S, Yuhamna I, et al. Demonstration that CRP decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002;106:1439-41.
83. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self fulfilling prophecy: CRP attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-9.
84. Verma S, Li SH, Badimala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of CRP. *Circulation* 2002;105:1890-6.
85. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of CRP of human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
86. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JL, et al. Modulation of induction in human endothelial cells by antiatherosclerotic drugs. *Circulation* 2001;103:2531-4.
87. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation -Part I. *Circulation* 2003;108:1917-23.
88. Verma S, Kuliszevski MA, Mickle DAG, et al. CRP attenuates endothelial progenitor cell survival and differentiation. *Can J Cardiol* 2002;18(suppl B):325-9.
89. Torszewski M, Rist C, Mortensen RF, et al. CRP in the arterial intima: role of CRP receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2094-9.
90. Zwaka TP, Hombach V, Torszewski J. CRP-mediated LDL uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194-7.

91. Wang CH, Li SH, Weisel RD, et al. CRP upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003;107:1783-90.
92. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. CRP adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-11.
93. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of CRP and LDL levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
94. Myers GL, Rifai N, Tracy RP, et al. Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease- Application to clinical and public health practice. *Circulation* 2004;110:e545-9.
95. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. CRP, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events; an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-7.
96. van der Meer I, de Maat MP, Bots ML, et al. Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicators of severity of atherosclerosis: the Rotterdam study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:838-42.
97. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. CRP is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart study. *Circulation* 2002;106:1189-91.
98. Bunke AP, Tracy RP, Kolodgie FC, et al. Elevated CRP values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 2002;105:2019-23.
99. Zairis MN, Ambrose JA, Manousakis SJ, et al. The impact of plasma levels of CRP, Lp(a) and homocysteine on the long-term prognosis after successful coronary stenting: the Global Evaluation of New Events and Restenosis after Stent Implantation Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1375-82.
100. Blackburn R, Giral P, Bruckert E, et al. Elevated CRP constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1962-8.
101. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, et al. Early on-set carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. *Stroke* 2003;34:58-63.

102. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;386:973-9.
103. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. CRP and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
104. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al. CRP, the metabolic syndrome and prediction of cardiovascular events in the Framingham Off Spring study. *Circulation* 2004;110:380-5.
105. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, CRP, albumin or leucocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998;27:1477-82.
106. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321:199-204.
107. Danesh J, Wheeler J, Hirschfield G, et al. CRP and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
108. de Maat MP, Kluit C. Determinants of CRP concentration in blood. *Ital Heart J* 2001;2:189-95.
109. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex and race on the upper reference limit of serum CRP concentration. *J Rheumatol* 2000;27:2351-9.
110. Nissen S, Tuzku M, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, CRP and coronary artery disease-the REVERSAL study. *N Engl Med* 2005;352:20-8.
111. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. CRP levels and outcomes after statin therapy- the PROVE-IT- TIMI 22 study. *N Engl Med* 2005;352:20-8.
112. Pearson TA, Mensah GA, Alexander WA, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease-Aoolication to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.

113. Schonbeck U, Lippy P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Rcs* 2001;89:1092-103.
114. Lutgeus E, Daemen M. CD40-CD40L interactions in atherosclerosis. *Trends cardiovasc Med* 2002;12:27-32.
115. Philips RP. Atherosclerosis: the emerging role of inflammation and the CD40-CD40L ligand system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:6930-2.
116. Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40L ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1931-6.
117. Bruemeuer D, Riggers U, Holzmeister J, et al. Expression of CD40 in vascular smooth muscle cells and macrophages in associated with early development of human atherosclerotic lesions. *Am J Cardiol* 2001;87:21-7.
118. Mach F, Schonbeck U, Sukkova GK, et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signaling. *Nature* 1998;394:200-3.
119. Schonbeck U, Sukkova GK, Shimizu K, et al. Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:7458-63.
120. Garlichs CD, John S, Schmeisser A, et al. Upregulation of CD40 and CD40 ligand (CD154) in patients with moderate hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;104:2395-400.
121. Varo N, Vicent D, Libby P, et al. Elevated plasma levels of the atherogenic mediator soluble CD40 ligand in diabetic patients: a novel target of thiazolidinediones. *Circulation* 2003;107:2664-9.
122. Aukrust P, Muller F, Uekand T, et al. Enhanced levels of soluble and membrane bound CD40 ligand in patients with unstable angina: possible reflection of T-lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999;100:614-20.
123. Blake GJ, Ostfeld RJ, Yusel K, et al. Soluble CD40 ligand levels indicate lipid accumulation in carotid atheroma: an in vivo study with high resolution MRI. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2003;23:e11-e14.
124. Schonbeck U, Varo N, Libby P, et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001; 104:2266-8.

125. Heeschen C, Dimmeter S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104-11.
126. Schonbeck U, Gerdes N, Varo N, et al. Oxidized LDL augments and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitory limit CD40 and CD40L expression in human vascular cells. *Circulation* 2002;106:2888-93.
127. Urbich C, Dembach C, Aicher A, et al. CD40 ligand inhibits endothelial cell migration by increasing production of endothelial reactive oxygen species. *Circulation* 2002;106:981-6.
128. Lutgens E, Daemen M. CD40-CD40L interactions in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2002;12:27-32.
129. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998;391:591-4.
130. Schonbeck U, Lipp P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001;89:1092-103.
131. Lutgens E, Cleutjens KB, Neeneman S, et al. Both early and delay anti-CD40L antibody treatment induces a stable plaque phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:7464-9.
132. Bavendiek U, Libby P, Kilbride M, et al. Induction of tissue factor expression in human endothelial cells by CD40 ligand is mediated via activator protein 1, nuclear factor  $\kappa$ B, and Egr-1. *J Biol Chem* 2002;277:25302-9.
133. Schonbeck U, Mach F, Sukkova GK, et al. CD40 ligation induces tissue factor expression in human vascular smooth muscle cells. *Am J Pathol* 2000;156:7-14.
134. Inwald DP, McDowall A, Peters MJ, et al. CD40 is constitutively expressed on platelets and provides a novel mechanism for platelet activation. *Circ Res* 2003;92:1041-8.
135. Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN- $\gamma$  production by T-cells. *Nature* 1995;378:88-91.
136. Xu D, Chan WL, Leung BP, et al. Selective expression and functions of interleukin 18 receptor on T helper(Th) type 1 but not Th2 cells. *J Exp Med* 1998;188:1485-92.
137. Gerdes N, Sukkova GK, Libby P, et al. Expression of interleukin (IL-18) and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle

- cells and macrophages: implications for atherogenesis. *J Esp Md* 2002;195:245-57.
138. Nakanishi K, Yasimoto T, Tsutsi H, et al. IL-18 regulates both TH1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 2001;19:423-74.
139. Duren Aj, Fantuzzi G, Gu Y, et al. Interleukin 18 (IFN  $\gamma$ -inducing factor) induces IL-8 and IL-1B via TNFa production from non CD14+ human blood mononuclear cells, *J Clin Invest* 1998;101:711-21.
140. Mallat Z, Corbaz A, Soazec A, et al. Expression of IL-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 2001;104:1598-1603.
141. Blankeberk S, Tiret L, Bickel C, et al. IL-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002;106:24-30.
142. Yamashita H, Shimada K, Seki E, et al. Concentrations of interleukins, interferon and CRP in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003;91:133-6.
143. Whitman Sc, Ravisnkar P, Daugherty A. IL-18 enhances atherosclerosis in apo-E(-/-) in mice through release interferon- $\gamma$ . *Circ Res* 2002;90:E34-8.
144. Mallat Z, Combaz A, Scoazec A, et al. IL-18 binding protein signaling modulates atherosclerotic lesion development and stability. *Circ Res* 2001;89:E41-5.
145. Morel JC, Park CC, Woods JM, et al. A novel role for IL-18 in adhesion molecule induction through Nf $\kappa$ B and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2001;276:37069-75.
146. Komac-Koma M, Gracic JA, Wei XQ, et al. Chemoattraction of human Tcells by IL-18. *J Immunol* 2003;170:1084-90.
147. Ikeda U, Ito T, Shimada K. Il-6 and acute coronary syndromes. *Clin Cardiol* 2001;24:701-4.
148. Pai JK, Pischon T, Ma J, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Md* 2004;351:2599-610.
149. Chen P, Poddar R, Tipa EV, et al. Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues: implications for homocysteinemia and cardiovascular disease. *Adv Enzyme Regul* 1999;39:93-109.



150. Stanger O, Weger M, Renner W, Konetschny R. Vascular dysfunction in hyperhomocysteinemia implications for atherosclerotic disease. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:725-33.
151. Stanger O, Weger M,. Interactions of homocystine, nitric oxide, folate and radicals in the progressively damaged endothelium. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1444-54.
152. Hackman DG, Anad SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. A critical review of the evidence. *JAMA* 2003;290:932-40.
153. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risk of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med* 2000;160:422-34.
154. Wilson PW. Homocysteni and coronary heart disease: how great is the hazard? *JAMA* 2002;288:2042-3.
155. The homocysteine studies collaboration. Homocysteine and risk of the ischaemic heart disease and stroke: a metanalysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
156. Mangoni AA, Jackson SHD. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002;112:556-565.
157. Ridker PM, Shih J, Cook TJ, et al. For the AFCAPS/Tex CAPS Investigators. Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events. *Circulation* 2002;105:1776-9.
158. Jaques PF, Selhub J, Bostom AG, et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-54.
159. Bonetti P, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168-75.
160. Eisenberg MS, Rabbani LE, Loscalzo J. The relationship between thrombosis and atherosclerosis. In Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and hemorrhage*. 3rd ed: Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins 2003;p628-47.
161. Willerson LT. Systemic and local inflammation in patients with unstable atherosclerotic plaques. *Prog Cardiovascular Dis* 2002;44:469-78.
162. Tracy RP. Epidemiological evidence for inflammation in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 1999;82:826-31.

163. Fuller GM, Zhang Z. Transcriptional control mechanism of fibrinogen. *Ann NY Acad Sci* 2001;936:469-79.
164. Rabbani LE, Lascalzo J. Recent observations on the role of hemostatic determinants in the development of the atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 1994;82:826-31.
165. Koenig W. Fibrinogen in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003;89:601-9.
166. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;169:203-14.
167. Endler G, Mannhatter C. Polymorphisms in coagulation factor genes and their impact on arterial and venous thrombosis. *Clin Chim Acta* 2003;330:31-55.
168. Scarabin PY, Arveiler D, Arveiler P, et al. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland: the PRIME study. *Atherosclerosis* 2003;166:103-9.
169. Fuster V, Fayal ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999;353:S115-9.
170. Saksela O, Rifkin DB. Cell-associated plasminogen activation/regulation and physiological functions. *Annu Rev Cell Biol* 1988;4:93-126.
171. Mealy AM, Gelehrter TD. Induction of plasminogen activator inhibitor-1 in HepG2 human hepatoma cells by mediators of the acute phase response. *J Biol Chem* 1994;269:19095-100.
172. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, et al. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1 in humans. *Hyperten* 1998;32:965-71.
173. Eren M, Painter CA, Atkinson JB, et al. Age-dependent spontaneous coronary arterial thrombosis in transgenic mice that express a stable form of human PAI-1. *Circulation* 2002;106:491-6.
174. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, et al. High PAI and tPA levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998;98:2241-7.
175. Hamsten A, de Faire U, Waldius G, et al. PAI in plasma: risk factor of recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987;2:3-9.

176. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, et al. Endogenous tissue type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993;341:1165-8.
177. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, et al. Prospective study of endogenous tPA and risk of stroke. *Lancet* 1994;343:940-3.
178. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Fibrin d-dimer and coronary heart disease:
179. Kannel WB, McGee DL, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976, 38:46–51
180. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998, 19:1434–1503
181. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW et al. Is the Framingham risk function valid for Northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999, 81:40–46
182. Liao Y, McGee DL, Cooper RS et al. How generalizable are coronary risk prediction models? Comparison of Framingham and two national cohorts. *Am Heart J* 1999, 137:837–845
183. Menotti A, Lanti M, Puddu PE et al. The risk functions incorporated in Riscard 2002: a software for the prediction of cardiovascular risk in the general population based on Italian data. *Ital Heart J* 2002, 3:114–121
184. Menotti A, Lanti M, Puddu PE et al. An Italian chart for cardiovascular risk prediction. Its scientific basis. *Ann Ital Med Int* 2001, 16:240–251
185. Menotti A, Puddu PE, Lanti M et al. Twenty-five-year coronary mortality trends in the seven countries study using the accelerated failure time model. *Eur J Epidemiol* 2003, 18:113–122
186. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. The estimate of cardiovascular risk. Theory, tools and problems. *Ann Ital Med Int* 2002, 17:81–94
187. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003, 24:987–1003
188. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C et al. Risk Stratification of Coronary Heart Disease through Established and Emerging Lifestyle Factors,

- In A Mediterranean Population: CARDIO2000 Epidemiological Study. *J Cardiovasc Risk* 2001, 8:329–335
189. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003 Jun;24(11):987-1003.
190. Panagiotakos DB, Fitzgerald AP, Pitsavos C, Pipilis A, Graham I, Stefanadis C. Statistical modelling of 10-year fatal cardiovascular disease risk in Greece: the HellenicSCORE prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2001;103:2323-7.
191. Μ. Ελισάφ, Χρ. Πίτσαβος, Ευ. Λυμπερόπουλος,Κ. Τζιόμαλος,Β. Άθυρος,2014. Αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών. *Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης* 5(3):151–163
192. Cvriskcalculator.com. (n.d.). ACC/AHA ASCVD Risk Calculator. [online] Available at: <http://www.cvriskcalculator.com> .
193. McGraw LK, e. (2008). A review of cardiovascular risk factors in US military personnel. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18596497>.
194. Al-Dahi S, e. (2013). Assessment of framingham cardiovascular disease risk among militaries in the Kingdom of Saudi Arabia. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23707117>.
195. Natarajan P, e. (2010). High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20338488>.