Χ Α Ρ Ο Κ Ο Π Ε Ι Ο Π Α Ν Ε Π Ι Σ Τ Η Μ Ι Ο

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟΝ 10 ΕΤΗ ΚΙΝΔΥΝΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΤΤΙΚΗ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2015

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΥ ΣΜΑΡΑΓΔΗ (επιβλέπουσα καθηγήτρια)

Καθηγήτρια Βιοχημείας, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ Β. ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ

Καθηγητής Βιοστατιστικής-Επιδημιολογίας, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα

ΠΙΤΣΑΒΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ

Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Η έγκριση της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας από το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέως (Ν5343/1932, Αρθρ. 202).

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την εκπόνηση της διπλωματικής διατριβής που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, θέλω να ευχαριστήσω:

Την επιβλέπουσα της διπλωματικής, Καθηγήτρια κ Αντωνοπούλου, για τις γνώσεις που μου προσέφερε όλα τα χρόνια των σπουδών μου, αλλά και την καθοδήγηση στην παρούσα εργασία, τον συνεπιβλέποντα Καθηγητή κ Παναγιωτάκο που με εμπιστεύτηκε να είμαι ερευνήτρια στην μελέτη αυτή και μου μετέφερε γενναιόδωρα και απλόχερα συμπυκνωμένη την πολύχρονη εμπειρία του στην επιδημιολογία της καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και τον Καθηγητή Καρδιολογίας του ΕΚΠΑ κ Πίτσαβο, μέλος της τριμελούς επιτροπής της διπλωματικής και επιστημονικό υπεύθυνο της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, της οποίας διαχειρίστηκα τα δεδομένα, που προσέφερε την εμπειρία του και τις πολύτιμες γνώσεις του σε όλες τις φάσεις της πραγματοποίησης της παρούσας διπλωματικής, από τη συλλογή των δεδομένων μέχρι και την κλινική ματιά στην αιτιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω τους επιμελητές ιατρούς – καρδιολόγους κκ Χριστίνα Χρυσοχόου και Ιωάννη Σκούμα που συμμετείχαν στο βασικό σχεδιασμό της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ καθώς και τον Μανώλη Κάμπαξη που οργάνωσε τη συλλογή του δείγματος σε όλες τις φάσεις τη μελέτης. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους μεταπτυχιακούς και προπτυχιακούς φοιτητές: Μαρία Ντερτιμάνη, Κατερίνα Καλογεροπούλου, Αλέξανδρο Λάσκαρη, Μιχάλη Χατζηγεωργίου, Θάνο Γκρέκα, Ευαγγελία Πιταράκη, Χριστίνα Χατζηνικολάου, Νίκο Σκουρλή, Αιμιλία Χρήστου, Αντέλα Ζάνα και Γεωργία Κούλη για την πολύτιμη βοήθεια τους στην πραγματοποίηση του επανελέγχου της μελέτης, και τους ιατρούς Κωνσταντίνα Μασούρα, Λάμπρο Παπαδημητρίου, Βασιλική Μεταξά, και Ελένη Κόκκου.

Επιπλέον, θέλω να ευχαριστήσω την Εκάβη Γεωργουσοπούλου, η οποία αποτέλεσε την ψυχή του επανελέγχου της συγκεκριμένης μελέτης. Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στον παππού μου Κωνσταντίνο Παπαγεωργίου και στον πατέρα μου Νικηφόρο, που με στηρίζουν πάντα και με βοηθούν στην υλοποίηση των σπουδών μου, στην αγαπημένη μου μητέρα Βάνα Παυλίδη για την ηθική υποστήριξη, τη δύναμη και τα φώτα που μου δίνει όλα αυτά τα χρόνια, όπως επίσης και στη γιαγιά μου Κωνσταντίνα για τη φροντίδα της.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 7

ABSTRACT 9

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ 10

1.1 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ 10

1.1.2 Ορισμός καρδιαγγειακών νοσημάτων 10

1.1.3 Επιδημιολογία και θνησιμότητα καρδιαγγειακών νοσημάτων 10

1.1.4 Οικονομικές συνέπειες καρδιαγγειακής νόσου 11

1.1.5 Παθοφυσιολογία καρδιαγγειακής νόσου 12

1.1.6 Παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου 14

1.1.6.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου 14

1.1.6.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου 15

1.1.7 Αξιολόγηση καρδιαγγειακού κινδύνου 19

1.2 ΛΙΠΙΔΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ 32

1.2.1 Ολική χοληστερόλη 33

1.2.2 HDL-χοληστερόλη 35

1.2.3 LDL-χοληστερόλη 37

1.2.4 Τριγλυκερίδια 42

1.2.5 VLDL-χοληστερόλη 44

1.2.6 Μη HDL-χοληστερόλη 45

1.2.7 Απολιποπρωτεΐνη Α1 46

1.2.8 Απολιποπρωτεΐνη Β 47

1.2.9 Λιποπρωτεΐνη α 49

1.2.10 Lp-PLA2 51

1.2.11 Απολιποπρωτεΐνη Β/Α1 52

1.2.12 Ολική/HDL-χοληστερόλη 53

1.2.13 Τριγλυκερίδια/HDL-χοληστερόλη 54

2. ΣΚΟΠΟΣ 55

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ 56

3.1 ΤΟ ΔΕΙΓΜΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 56

3.2 ΒΙΟΗΘΙΚΗ 58

3.3 ΜΕΤΡΗΣΙΜΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ 58
3.3.1 Αξιολόγηση τρόπου ζωής 58
3.3.2 Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών 60
3.3.3 Αξιολόγηση κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών 65
3.3.4 Ανθρωπομετρικά στοιχεία 65
3.3.5 Κλινική αξιολόγηση 65
3.3.6 Εργαστηριακές μετρήσεις 66
3.3.7 Επανέλεγχος και καταγραφή καρδιαγγειακού κινδύνου 67
3.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ 68
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 69
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ 76
6.1 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ 80
6.1 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 81
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 82

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Το λιπιδαιμικό προφίλ έχει συσχετιστεί ισχυρά με την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η προγνωστική ικανότητα του λιπιδαιμικού προφίλ, δηλαδή της ολικής-, της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης-, της μη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης-χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της απολιποπρωτεΐνης Α1 και Β, όπως επίσης και της λιποπρωτεΐνης-α, στη θνησιμότητα από πάσα αιτία και στην 10 ετή επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε ένα τυχαίο δείγμα φαινομενικών υγιή ατόμων κατά την έναρξη της εξέτασης, οι οποίοι συμμετείχαν στην επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Από τον Μάιο του 2001 έως το Δεκέμβριο του 2002, 1514 άντρες και 1528 γυναίκες (>18 ετών) στην Ελλάδα και συγκεκριμένα στην περιοχή της Αθήνας, χωρίς κανένα κλινικό σύμπτωμα καρδιαγγειακής νόσου ή άλλης χρόνιας ασθένειας, ενσωματώθηκαν στη μελέτη. Τα έτη 2011-12, πραγματοποιήθηκε ο 10 ετής επανέλεγχος σε 2583 συμμετέχοντες (το 15% των συμμετεχόντων χάθηκε στον επανέλεγχο). Η θανατηφόρα ή μη καρδιαγγειακή νόσος (στεφανιαία νόσος, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλη καρδιαγγειακή ασθένεια) ορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του WHO-ICD-10. Το λιπιδαιμικό προφίλ (ολική-, HDL-, μη HDL-, LDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, απολιποπρωτεΐνη Α1 και Β και λιποπρωτεΐνη α) μετρήθηκε στο πλάσμα μετά από 12 ώρες νηστείας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η 10 ετής επίπτωση (2002-2012) της καρδιαγγειακής νόσου ήταν 19.7% στους άντρες και 11.7% στις γυναίκες ($p<0.001$). Η 10 ετής θνησιμότητα από πάσα αιτία ήταν 5.7% στους άντρες και 2% στις γυναίκες. Το 51.1% των θανάτων οφείλονταν σε καρδιαγγειακή νόσο. Από την πολυπαραγοντική ανάλυση φάνηκε σχετικά με την 10 ετή ολική θνησιμότητα πως για 10 μονάδες (mg/dL) αύξηση της ολικής χοληστερόλης αυξάνονταν κατά 6%, παρομοίως για τη μη HDL-χοληστερόλη, ενώ για τα τριγλυκερίδια αυξάνονταν κατά 2%. Για κάθε μονάδα αύξησης του λόγου τριγλυκερίδια/HDL-χοληστερόλη αυξάνονταν κατά 3.8%. Τέλος, για τον 10 ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο φάνηκε πως ανά 10 mg/dL αύξηση των επιπέδων της μη HDL-χοληστερόλης αυξάνονταν κατά 5% και των

τριγλυκεριδίων κατά 2%. Ακόμα, για κάθε μονάδα αύξησης του λόγου ολική χοληστερόλη/HDL-χοληστερόλη αυξάνονταν κατά 21.6% και του λόγου τριγλυκερίδια/HDL-χοληστερόλη κατά 5.5%.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Από την παρούσα μελέτη φάνηκε πως η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου έχει αυξηθεί την τελευταία δεκαετία, δημιουργώντας την αμφιβολία για το αν θα πρέπει η Ελλάδα να θεωρείται πλέον χώρα χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ φάνηκε πως η μη HDL-χοληστερόλη, η αναλογία τριγλυκεριδίων προς HDL-χοληστερόλη και η αναλογία ολική χοληστερόλη προς HDL-χοληστερόλη, αυξάνουν τον κίνδυνο θνησιμότητας από πάσα αιτία και τον κίνδυνο για θανατηφόρο ή μη καρδιαγγειακό συμβάν, ενώ παράλληλα αυτοί οι δείκτες φάνηκαν να έχουν και την καλύτερη επεξηγηματικότητα των μοντέλων επιβίωσης.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cardiovascular disease risk is affected by blood lipids' profile.

OBJECTIVE: The association of blood lipids' profile with 10-year incidence of cardiovascular disease (CVD) and all-cause mortality was evaluated.

METHODS: From May 2001 to December 2002, 1514 men and 1528 women (>18 y) without any clinical evidence of CVD or any other chronic disease, at baseline, living in greater Athens area, Greece, were enrolled. In 2011-12, the 10-year follow-up was performed in 2583 participants (15% of the participants were lost to follow-up). Incidence of fatal or non-fatal CVD (coronary heart disease, acute coronary syndromes, stroke, or other CVD) was defined according to WHO-ICD-10 criteria. Blood lipids' profile (total-, HDL-, non HDL-, LDL-cholesterol, triglycerides, apolipoprotein (Apo) A1 and B, and lipoprotein – (a) levels were measured in serum after 12 hour fasting.

RESULTS: The 10 year incidence was 19.7% in men and 11.7% in women ($p<0.001$). The 10 year all cause mortality was 5.7% in males and 2% in women. The main cause of death was cardiovascular disease (51.5%). Multi-adjusted analysis revealed that for 10 units (mg/dL) increase in total cholesterol, the 10 year all cause mortality increased per 6%, similarly to non-HDL-cholesterol and for triglycerides increased per 2%. For every unit increase in triglycerides/HDL-cholesterol ratio increased per 3.8%. Finally, for 10 mg/dL increase in non-HDL cholesterol levels, the 10 year cardiovascular risk increased per 5% and for triglycerides per 2%. While, for every unit increase in total cholesterol/HDL-cholesterol ratio increased per 21.6% and triglycerides/HDL-cholesterol ratio per 5.5%.

CONCLUSIONS: The present study showed that the incidence of cardiovascular disease has increased over the last decade, creating doubt about if Greece should the considered as low cardiovascular risk country. Regarding lipid profile seemed that non HDL cholesterol, the ratio of triglyceride to HDL cholesterol and the ratio of total cholesterol to HDL cholesterol increase the risk of mortality from any cause and the risk of fatal and non fatal cardiovascular event, while these markers and ratios had the best explanatory ability of the survival models.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

1.1.2 Ορισμός καρδιαγγειακών νοσημάτων

Σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν ένα σύνολο νοσημάτων της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων, στα οποία περιλαμβάνονται τα ακόλουθα [1]:

- Στεφανιαία Νόσος – νόσος των αγγείων που αιματώνουν τον καρδιακό μυ
- Αγγειο-εγκεφαλική Νόσος - νόσος των αγγείων που αιματώνουν τον εγκέφαλο
- Περιφερειακή Αρτηριοπάθεια – νόσος των αγγείων που αιματώνουν τα άκρα
- Ρευματική Καρδιακή Νόσος – βλάβη του καρδιακού μυός και των καρδιακών βαλβίδων από ρευματικό πυρετό, ο οποίος έχει προκληθεί από στρεπτοκοκκική λοίμωξη
- Συγγενείς Καρδιοπάθειες – προβληματικοί σχηματισμοί στη δομή της καρδιάς, οι οποίοι προϋπάρχουν κατά τη γέννηση
- Θρομβώσεις αγγείων και πνευμονική εμβολή – θρόμβοι αίματος στα αγγεία των κάτω άκρων, οι οποίοι μπορούν να αποκολληθούν και να μετακινηθούν προς την καρδιά και τους πνεύμονες

1.1.3 Επιδημιολογία και θνησιμότητα καρδιαγγειακών νοσημάτων

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η κυριότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Εκτιμάται πως το 2012, οι θάνατοι λόγω καρδιαγγειακής νόσου άγγιξαν τα 17,5 εκατομμύρια, αντιπροσωπεύοντας το 31% των θανάτων παγκοσμίως. Τα 7,4 εκατομμύρια από αυτούς οφείλονται σε στεφανιαία νόσο και τα 6,7 εκατομμύρια σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Πάνω από το 80% των θανάτων από καρδιαγγειακό επεισόδιο συμβαίνουν σε χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος [2]. Σύμφωνα με προβλέψεις, 23,3 εκατομμύρια θάνατοι εξαιτίας καρδιαγγειακής νόσου αναμένεται να συμβαίνουν ετησίως έως το 2030 [1].

Πιο συγκεκριμένα, πρόσφατα δεδομένα του 2012 που αφορούν την Ευρώπη αναφέρουν ότι κάθε χρόνο τα καρδιαγγειακά νοσήματα προκαλούν πάνω από 4

εκατομμύρια θανάτους και πάνω από 1,9 εκατομμύρια στην Ευρωπαϊκή Ένωση, αριθμοί που σε ποσοστά αντιστοιχούν στο 47% και 40% των θανάτων, αντίστοιχα. Τα ποσοστά θανάτου από στεφανιαία νόσο και εγκεφαλικό επεισόδιο είναι υψηλότερα στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη [3].

Το 2004, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δημοσίευσε στατιστικά δεδομένα για την Ελλάδα. Φάνηκε πως τα καρδιαγγειακά νοσήματα και οι πνευμονικές ασθένειες ήταν οι κυριότερες αιτίες θανάτου από μη μεταδοτικές ασθένειες. Πιο συγκεκριμένα, το 49% αυτών οφείλονταν σε καρδιαγγειακές παθήσεις [4]. Επιπλέον, σύμφωνα με στοιχεία της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής του 2009, το 45,8% των θανάτων οφείλονταν σε καρδιαγγειακή νόσο [5].

1.1.4 Οικονομικές συνέπειες καρδιαγγειακής νόσου

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί αναμφισβήτητα ένα οικονομικό πρόβλημα. Το 2011, το Τμήμα Δημοσίας Υγείας του Πανεπιστημίου Χάρβαρντ σε συνεργασία με το Παγκόσμιο Οικονομικό Φόρουμ δημοσίευσαν μια αναφορά σχετικά με την παγκόσμια κρατική οικονομική επιβάρυνση, που οφείλεται σε μη μεταδοτικές ασθενείς. Συγκεκριμένα, για το έτος 2010, εκτιμάται πως η επιβάρυνση της κρατικής οικονομίας για τα καρδιαγγειακά νοσήματα σε παγκόσμια κλίμακα ανέρχεται στα 863 δισεκατομμύρια δολάρια. Μάλιστα, εκτιμάται να αυξηθεί στα 1,044 δισεκατομμύρια δολάρια έως το 2030, μια αύξηση της τάξης του 22%. Το 55% αυτού του κόστους οφείλεται σε άμεσες δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης και το υπόλοιπο 45% στην απώλεια παραγωγικότητας λόγω αναπηρίας ή πρόωρου θανάτου, στην μείωση εργάσιμων ωρών λόγω ασθένειας ή ανάγκης για περίθαλψη [6].

Όσον αφορά την Ευρώπη, μια πρόσφατη αναφορά του Κέντρου Οικονομικών Ερευνών και Επιχειρήσεων σε 6 Ευρωπαϊκές χώρες (Γαλλία, Γερμανία, Ισπανία, Ιταλία, Σουηδία και Ηνωμένο Βασίλειο), οι οποίες αντιπροσωπεύουν το 64% του Ευρωπαϊκού πληθυσμού, εκτίμησε πως για το έτος 2014, οι συνολικές οικονομικές δαπάνες για καρδιαγγειακές παθήσεις ανέρχονταν στα 102,1 δισεκατομμύρια ευρώ. Αυτό το ποσό είναι περίπου ίσο με το μέγεθος του ακαθάριστου εγχώριου προϊόντος μιας Ευρωπαϊκής χώρας με μεσαίου μεγέθους οικονομία, όπως η Ουγγαρία. Τα άμεσα κόστη υγειονομικής περίθαλψης, που αναλογούν στην καρδιαγγειακή νόσο, ήταν 81,1 δισεκατομμύρια ευρώ,

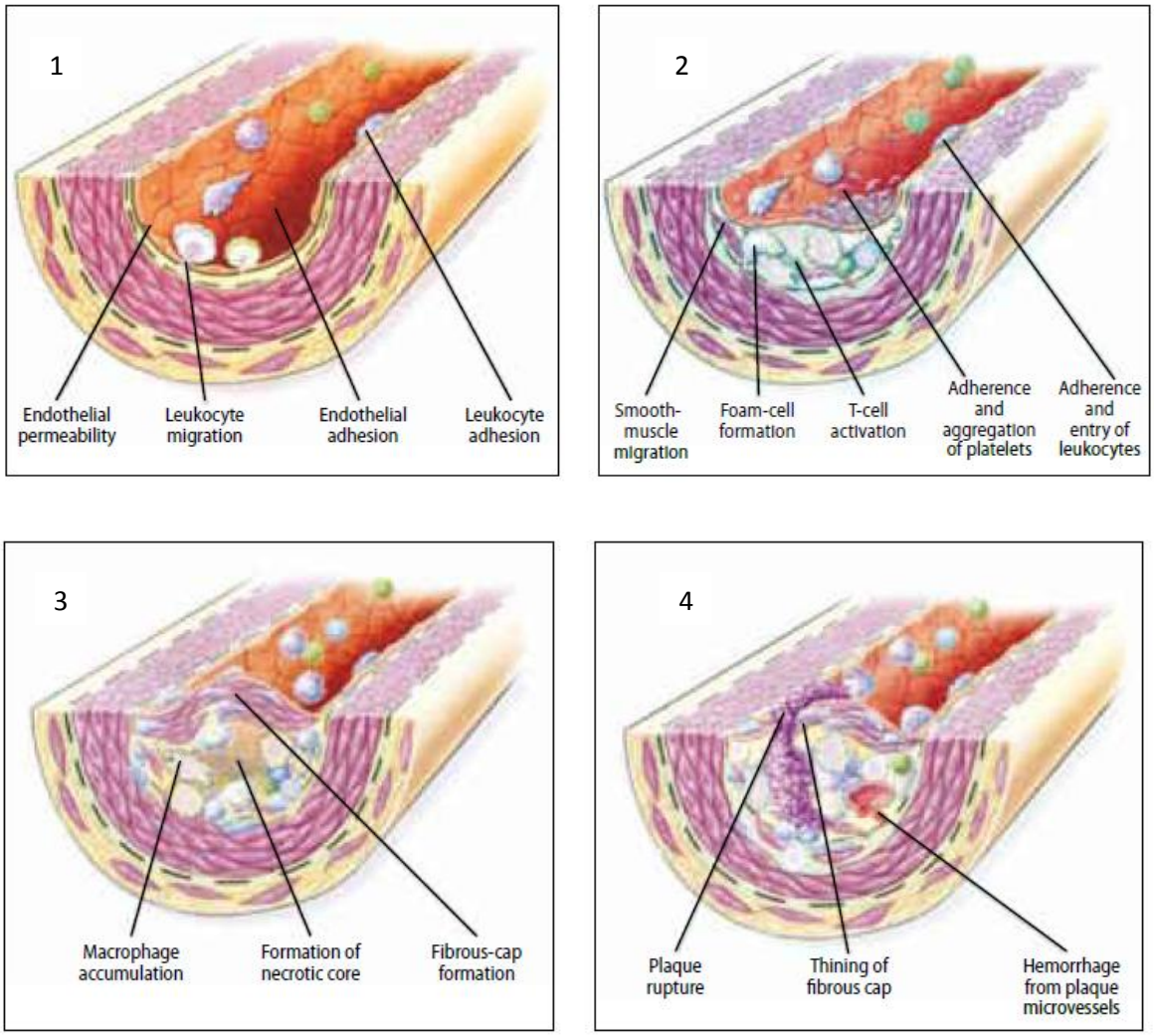
ποσό το οποίο για το 70-80% των συμμετεχόντων χωρών αποτελεί το μεγαλύτερο άμεσο κόστος. Το έμμεσο κόστος από την πρόωρη θνησιμότητα υπολογίστηκε στα 19,6 δισεκατομμύρια ευρώ και οι έμμεσες δαπάνες από νοσηρότητα ήταν υπεύθυνες για το μικρότερο κόστος, καθώς ανέρχονταν στα 1,4 δισεκατομμύρια ευρώ. Τέλος, ως το 2020, το συνολικό κόστος της καρδιαγγειακής νόσου αναμένεται να φτάσει στα 122,6 δισεκατομμύρια ευρώ, ποσό που αντιστοιχεί σε αύξηση 20,5 εκατομμύρια ευρώ ετησίως σε διάστημα έξι ετών [7].

1.1.5 Παθοφυσιολογία καρδιαγγειακής νόσου

Μια από τις βασικότερες παθολογικές διεργασίες που οδηγούν σε καρδιαγγειακή ασθένεια, είτε σε στεφανιαία νόσο, είτε σε αγγειοεγκεφαλική νόσο, είναι γνωστή ως αθηροσκλήρωση. Η καρδιαγγειακή νόσος που σχετίζεται με αθηροσκλήρωση εξελίσσεται κατά τη διάρκεια της ζωής και ξεκινάει να αναπτύσσεται στην παιδική και εφηβική ηλικία λόγω της συνολικής επίδρασης διαφόρων παραγόντων, οι οποίοι θα αναλυθούν σε παρακάτω ενότητα. Η αθηροσκλήρωση είναι μια κυρίως φλεγμονώδης διαδικασία (εμπλέκονται και επιπλέον μηχανισμοί οξειδωτικού στρες και θρόμβωσης), που επηρεάζει τα μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αιμοφόρα αγγεία σε ολόκληρο το καρδιαγγειακό σύστημα [8, 9]. Όταν το ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων εκτίθεται σε αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL-χοληστερόλη) και ορισμένες άλλες ουσίες, όπως οι ελεύθερες ρίζες, καθίσταται διαπερατό σε λευκοκύτταρα και μονοκύτταρα. Αυτά τα κύτταρα μεταναστεύουν στα βαθύτερα στρώματα του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων. Έπειτα λαμβάνουν χώρα μια σειρά από αντιδράσεις, με τελικό αποτέλεσμα την εισαγωγή των μορίων LDL-χοληστερόλης στο εσωτερικό του ενδοθηλίου. Τα μόρια αυτά καλύπτονται από μονοκύτταρα, τα οποία στη συνέχεια μετατρέπονται σε μακροφάγα, τα γνωστά και ως αφρώδη κύτταρα. Λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν στο συγκεκριμένο σημείο από τα βαθύτερα στρώματα των αιμοφόρων αγγείων. Έπειτα, δημιουργείται μια ινώδης κάψα, που συντίθεται από μαλακά μυϊκά κύτταρα και κολλαγόνο. Την ίδια στιγμή, τα μακροφάγα που εμπλέκονται στην βασική αντίδραση νεκρώνονται, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός νεκρωτικού πυρήνα καλυμμένου από μια ινώδη κάψα. Αυτές οι αλλοιώσεις αποκαλούνται αθηρωματικές πλάκες και μεγαλώνουν όσο άλλα κύτταρα και λιπίδια συσσωρεύονται σε αυτές τις περιοχές. Έτσι, η πλάκα αρχίζει να διογκώνεται μέσα στον αυλό του αγγείου. Όσο

η διαδικασία συνεχίζεται, επέρχεται λέπτυνση της ινώδους κάψας, η οποία συνοδεύεται με ρήξη της ενδοθηλιακής επιφάνειας της πλάκας και μπορεί να σπάσει. Με τη ρήξη της πλάκας, τα θραύσματα των λιπιδίων και των κυτταρικών υπολειμμάτων απελευθερώνονται στον αυλό του αγγείου. Αυτά εκτίθενται σε θρομβογόνους παράγοντες στην ενδοθηλιακή επιφάνεια, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό θρόμβου. Εάν το μέγεθος του θρόμβου είναι ικανό να προκαλέσει απόφραξη σε ένα στεφανιαίο ή ένα εγκεφαλικό αιμοφόρο αγγείο, τότε αυτό έχει ως αποτέλεσμα κάποιο καρδιακό ή εγκεφαλικό επεισόδιο [8, 9].

Εικόνα 1.1 | 1. Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία: προσκόλληση λεμφοκυττάρων και μετανάστευση στα βαθύτερα στρώματα του έσω-χιτώνα. 2. Σχηματισμός λιπωδών γραμμώσεων, σχηματισμός αφρωδών κυττάρων και μετανάστευση λείων μυϊκών κυττάρων. 3. Σχηματισμός της ινώδους κάψας και του νεκρωτικού πυρήνα. 4. Σπασμένη αθηρωματική πλάκα [8].



1.1.6 Παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου

Η πρώτη μελέτη που αναφέρθηκε σε παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο ήταν η μεγάλη επιδημιολογική μελέτη Framingham [10]. Οι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου μπορούν να χωριστούν σε δυο κατηγορίες, σε μη τροποποιήσιμους και τροποποιήσιμους, ανάλογα με το αν παραμένουν αμετάβλητοι ή αν μπορούν να αντιμετωπιστούν με κάποιο τρόπο, όπως για παράδειγμα η αλλαγή του τρόπου ζωής.

1.1.6.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό, η ηλικία και η φυλή.

- **Φύλο**

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου και αναπηρίας και για τα δύο φύλα στις Δυτικές κοινωνίες [11]. Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην συχνότητα εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων μεταξύ των δύο φύλων. Οι άντρες έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου από τις γυναίκες, ειδικά σε νεότερες ηλικίες [12]. Επιπλέον, οι γυναίκες σε παγκόσμιο επίπεδο παρουσιάζουν καθυστέρηση κατά μια δεκαετία στην παρουσίαση καρδιαγγειακών επεισοδίων [13]. Η επικρατέστερη ερμηνεία αυτού του φαινομένου είναι η καρδιοπροστατευτική δράση των οιστρογόνων στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, που ευνοούν την έκφραση καρδιοπροστατευτικών γονιδίων και την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου [14].

- **Οικογενειακό ιστορικό**

Το οικογενειακό ιστορικό είναι από τους πιο ισχυρούς μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, καθώς κληρονομείται η γονιδιακή προδιάθεση για την έκφραση γονιδίων της νόσου [15]. ΤΟ 2014, η MESA, μια μεγάλη πολυεθνική επιδημιολογική μελέτη, ανέδειξε το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ως έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, ο οποίος συσχετίζεται με την υποκλινική δημιουργία και την εξέλιξη στεφανιαίας νόσου. Οι ερευνητές προτείνουν πως υπάρχει κάποιος άγνωστος παθοφυσιολογικός μηχανισμός, κατά τον οποίο γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με το οικογενειακό ιστορικό και αυξάνουν

την ασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών, άρα και τον κίνδυνο για στεφανιαία επεισόδια [16]. Αυξημένο κίνδυνο για μη θανατηφόρο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο σε άτομα που είχαν οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου παρατήρησε και η επιδημιολογική μελέτη CARDIO2000 [17].

- **Ηλικία**

Η ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου καθώς με το πέρασμα των χρόνων αυξάνεται το χρονικό διάστημα εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας, όπως επίσης και η επίπτωση άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως η αρτηριακή πίεση ή ο σακχαρώδης διαβήτης. Η ραγδαία αύξηση επιπολασμού της καρδιαγγειακής νόσου στις χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος έχει αποδοθεί στον αύξηση του γηραιού πληθυσμού. Σύμφωνα με προβλέψεις των Ηνωμένων Εθνών, εκτιμάται πως το 2025 θα υπάρχουν 1,2 δισεκατομμύρια ηλικιωμένοι παγκοσμίως [18]. Συγκεκριμένα, για κάθε 10 χρόνια μετά την ηλικία των 55, το ποσοστό εγκεφαλικού επεισοδίου υπερδιπλασιάζεται σε άνδρες και γυναίκες [19]. Τέλος, ως επιβαρυντικό παράγοντα θεωρούμε την ηλικία των 45 ετών και άνω για τους άντρες και των 55 ετών και άνω για τις γυναίκες [20].

- **Φυλή**

Η φυλετική καταγωγή φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Οι δυο φυλές που έχουν ενοχοποιηθεί για υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης είναι η Ασιατική και η Αφρικανική. Έχει φανεί πως η φυλή της Νότιας Ασίας διατρέχει αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξει στεφανιαία νόσο, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε κάποιο καρδιακό επεισόδιο, ενώ η Αφρικανική φυλή παρουσιάζει μεγαλύτερο επιπολασμό αρτηριακής υπέρτασης, η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές ασθένειες [21].

1.1.6.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται το κάπνισμα, η σωματική αδράνεια, η υπέρταση, η παχυσαρκία, η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η διατροφή.

- **Κάπνισμα**

Το κάπνισμα είναι ο σημαντικότερος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Εκτιμάται πως ευθύνεται περίπου για το 10% των καρδιαγγειακών

νοσημάτων [22]. Στη βιβλιογραφία υπάρχει ένα πλήθος προοπτικών μελετών που αναδεικνύουν το όφελος που προσφέρει η διακοπή του καπνίσματος στην θνησιμότητα, που οφείλεται σε καρδιαγγειακές ασθενείς [23]. Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο από μόνο του, λόγω μεγάλης περιεκτικότητας σε χημικές ουσίες και νικοτίνη, αλλά και επηρεάζοντας άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η μείωση της αντοχής στη φυσική δραστηριότητα και η μείωση των επιπέδων HDL-χοληστερόλης. Επίσης, φαίνεται πως αυξάνει τον κίνδυνο κυρίως στην ηλικιακή ομάδα κάτω των 50 ετών [24]. Μεγάλη επιδημιολογική έδειξε πως μεταξύ πρώην καπνιστών, η ηλικία διακοπής του καπνίσματος κατείχε σημαντική επίπτωση στην πιθανότητα επιβίωσης. Όσοι διέκοψαν το κάπνισμα μεταξύ των ηλικιών 35 έως 45 ετών είχαν τα ίδια ποσοστά επιβίωσης με εκείνους που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές [25].

Τέλος, όσον αφορά το παθητικό κάπνισμα αυξάνει και αυτό τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Ο καπνός του τσιγάρου που εισπνέει ένας μη ενεργητικός καπνιστής είναι πλούσιος σε μονοξείδιο του άνθρακα. Το παθητικό κάπνισμα φαίνεται να έχει τις ίδιες επιπτώσεις στην καρδιαγγειακή υγεία με το ενεργητικό κάπνισμα. Δηλαδή, προωθεί τον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας μειώνοντας την αγγειοδιασταλτική λειτουργία, αυξάνοντας την οξειδωμένη LDL-χοληστερόλη, τη φλεγμονή, την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και προκαλώντας μιτοχονδριακές και οξειδωτικές βλάβες [26].

- **Σωματική αδράνεια**

Η φυσική δραστηριότητα μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο και άλλες καρδιαγγειακές ασθένειες [27-32]. Μελέτη έχει δείξει πως 150 λεπτά ήπιας φυσικής δραστηριότητας ή 60 λεπτά έντονης φυσικής άσκησης εβδομαδιαίως, μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 30% [27]. Οι τρόποι που εκδηλώνεται η ευεργετική δράση της φυσικής δραστηριότητας είναι πολλοί. Βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου, η οποία ενισχύει την αγγειοδιαστολή και την αγγειοκινητική λειτουργία των αιμοφόρων αγγείων [33]. Επιπλέον, συμβάλλει στην απώλεια βάρους, στον γλυκαιμικό έλεγχο, την βελτίωση της αρτηριακής πίεσης και του λιπιδαιμικού προφίλ, όπως επίσης και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη [34, 35]. Συνεπώς, η φυσική δραστηριότητα συμβάλλει στην καρδιαγγειακή υγεία τόσο από μόνη της, όσο και από την επίδραση που έχει σε άλλους άμεσους παράγοντες κινδύνου.

- **Υπέρταση**

Ως αρτηριακή υπέρταση ορίζεται η συστολική αρτηριακή πίεση άνω των 140 mmHg και η διαστολική αρτηριακή πίεση άνω των 90 mmHg. Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας και αγγειακής εγκεφαλικής νόσου [27]. Έχει φανεί πως οφείλεται για το 50% των καρδιαγγειακών ασθενειών. Πιο συγκεκριμένα, ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου διπλασιάζεται για κάθε 10 βαθμούς αύξησης της διαστολικής πίεσης ή για κάθε 20 βαθμούς αύξησης της συστολικής πίεσης [36]. Η επιδημιολογική μελέτη Framingham ήταν αυτή που πρώτη ανέφερε τον επιβαρυντικό ρόλο της αρτηριακής υπέρτασης στο καρδιαγγειακό σύστημα [10]. Φαίνεται πως οι αυξημένοι δείκτες φλεγμονής και η μείωση της ελαστικής ικανότητας των αγγείων που συνοδεύουν την αρτηριακή υπέρταση, συντελούν στην εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου [37].

- **Παχυσαρκία**

Πρώτη η μελέτη Framingham παρουσίασε την παχυσαρκία ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου [38]. Η παχυσαρκία και το υπέρβαρο σχετίζονται με την ύπαρξη πολλών παραγόντων κινδύνου όπως η δυσλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η υπέρταση [39-41]. Αυτός είναι και ο προτεινόμενος μηχανισμός που αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, μέσω της επίδρασης σε άλλους παράγοντες κινδύνου [38]. Τέλος, πρέπει να τονιστεί πως ο κίνδυνος αυξάνεται περαιτέρω στην περίπτωση κοιλιακής παχυσαρκίας, η οποία ορίζεται ως περιφέρεια μέσης μεγαλύτερη από 102 εκατοστά στους άντρες και μεγαλύτερη από 88 εκατοστά στις γυναίκες [42].

- **Σακχαρώδης Διαβήτης**

Τα υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [43, 44]. Συγκεκριμένα, η μελέτη Framingham αναφέρει στα αποτελέσματά της πως ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι διπλάσιος σε διαβητικούς άντρες, ενώ φτάνει μέχρι και να τριπλασιάζεται σε διαβητικές γυναίκες [45]. Οι καρδιαγγειακές ασθένειες είναι υπεύθυνες για περίπου το 60% των θανάτων διαβητικών ασθενών [46]. Η καθυστέρηση της έγκαιρης ανίχνευσης και φροντίδας του διαβήτη αποφέρει σοβαρές μίκρο- και μάκρο-αγγειακές επιπλοκές όπως καρδιακή προσβολή, έμφραγμα, νεφρική ανεπάρκεια και τύφλωση.

- **Διατροφικές συνήθειες**

Οι διατροφικές συνήθειες επηρεάζουν αισθητά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, καθώς έχει φανεί πως η προσκόλληση σε μια υγιεινού τύπου διατροφή έχει καρδιαγγειακό όφελος [47]. Η πρώτη μελέτη που ερεύνησε τη σχέση μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών και διατροφικών προτύπων με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ήταν η επιδημιολογική μελέτη των Επτά Χωρών. Από αυτήν αναδείχθηκε ισχυρή συσχέτιση του μέσου καταναλισκόμενου κορεσμένου λίπους με την επίπτωση στεφανιαίας νόσου [48]. Σε γενικές γραμμές μια διατροφή πλούσια σε αλάτι, λίπος, πρόσθετα σάκχαρα και φτωχή σε φρούτα και λαχανικά, αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η υψηλή πρόσληψη άλατος είναι καθοριστικός παράγοντας για τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και για τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο [49]. Η επαρκής πρόσληψη φρούτων και λαχανικών φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο για κάποιο καρδιαγγειακό σύμβαμα [50, 51]. Η συχνή κατανάλωση τροφίμων υψηλής θερμιδικής αξίας, όπως επεξεργασμένα τρόφιμα που είναι πλούσια σε λίπη και σάκχαρα, ενισχύουν την εμφάνιση παχυσαρκίας και υπέρβαρου [52]. Αντιθέτως, οι υγιεινές διατροφικές συνήθειες συνεισφέρουν στη διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους, επιθυμητού λιπιδαιμικού προφίλ και επιθυμητών επιπέδων αρτηριακής πίεσης, τρεις συνιστώσες που αποτελούν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές ασθένειες [49]. Πιο συγκεκριμένα, έχει φανεί πως η υιοθέτηση ενός Μεσογειακού προτύπου διατροφής και η κατανάλωση ελαιολάδου, το οποίο είναι πλούσιο σε φαινολικές ενώσεις με αντιοξειδωτικές ιδιότητες και επιπλέον περιέχει μικροθρεπτικά συστατικά με ισχυρή ανασταλτική δράση έναντι του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF). Ο PAF αποτελεί έναν ισχυρό προφλεγμονώδη μεσολαβητή, που εμπλέκεται σε διάφορες προφλεγμονώδεις και φλεγμονώδεις νόσους, όπως η σπειραματονεφρίτιδα, η αθηροσκλήρωση, ο διαβήτης, η αλλεργία και ο καρκίνος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ισχυρή καρδιοπροστατευτική δράση και πρόληψη της καρδιαγγειακή νόσου που οφείλεται στην αθηροσκλήρωση [53-57].

- **Υπερχοληστερολαιμία**

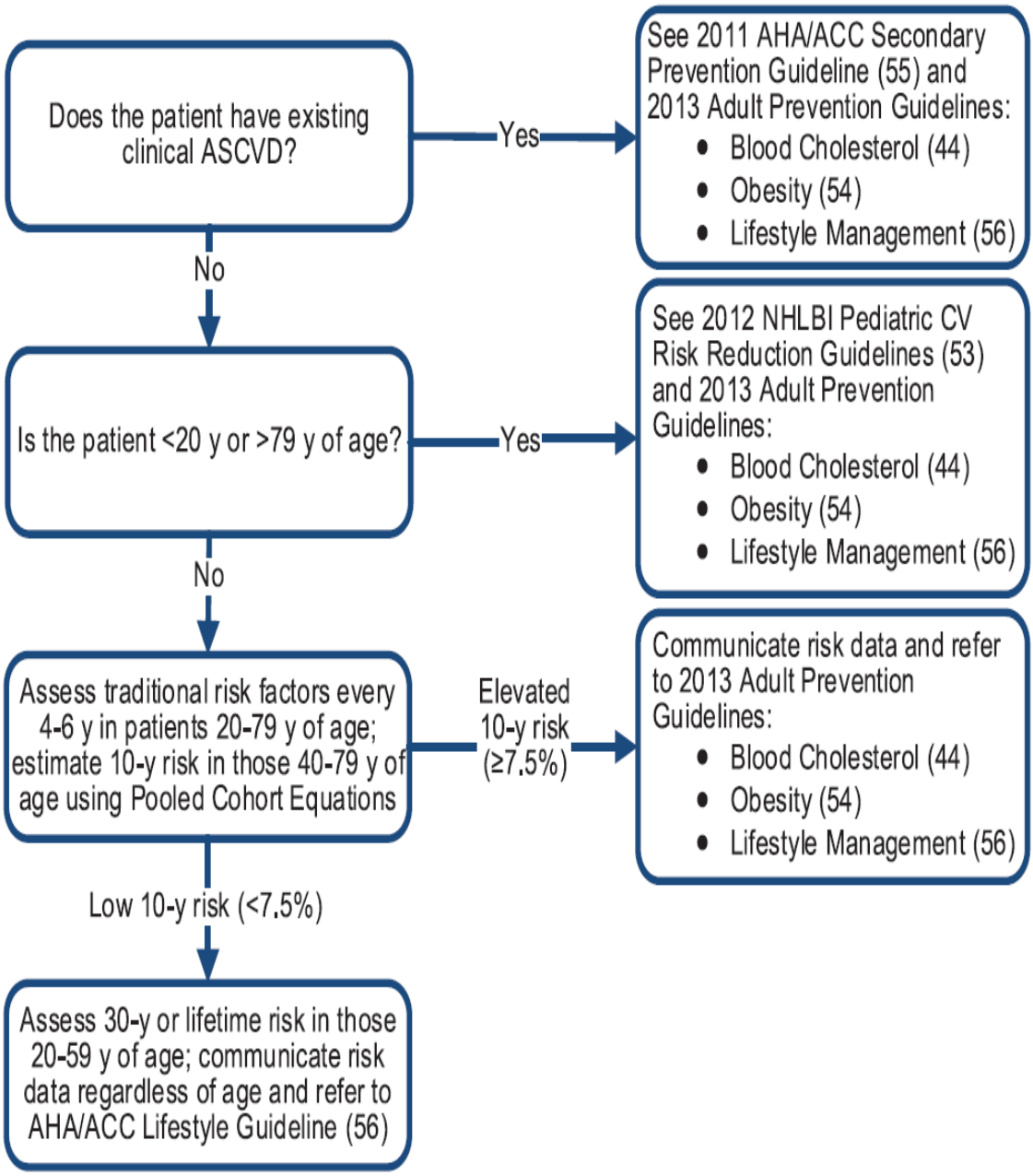
Η υπερχοληστερολαιμία αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [27]. Γενικά, το 1/3 των περιπτώσεων ισχαιμικής καρδιακής νόσου αποδίδεται στα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης [22]. Μειώνοντας τα επίπεδα χοληστερόλης του πλάσματος, μειώνεται και ο καρδιαγγειακός κίνδυνος. Μελέτη έχει δείξει πως μείωση της τάξης του 10% στα επίπεδα

χοληστερόλης σε άντρες ηλικίας 40 ετών έχει φανεί να μειώνει 50% τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στα 5 έτη. Η ίδια μείωση στα επίπεδα χοληστερόλης σε άντρες 70 ετών μειώνει κατά 20% τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στα 5 έτη [58].

1.1.7 Αξιολόγηση καρδιαγγειακού κινδύνου

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικάνικου Πανεπιστημίου Καρδιολογίας και της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας, οι συστάσεις για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε υγιή πληθυσμό είναι οι ακόλουθες **(Σχήμα 1.1)**. Αρχικά, για ασθενείς 20 έως 79 ετών, που δεν έχουν εμφανίσει κλινική αθηρωματική αγγειακή νόσο, το πρώτο στάδιο είναι να αξιολογηθούν οι παράγοντες κινδύνου που κατέχουν. Έξω από το φάσμα αυτών των ηλικιών, οι πάροχοι υπηρεσιών υγείας θα πρέπει να συμβουλευτούν τους αντίστοιχους ηλικιακούς οδηγούς για την πρόληψη των καρδιαγγειακών στην κλινική πράξη. Η αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε τέσσερα με έξι χρόνια σε άτομα που βρέθηκαν να έχουν χαμηλό 10 ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο κάτω του 7,5%. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να δίνονται σε όλους τους ασθενείς πληροφορίες για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και κατάλληλες συμβουλές για τον τρόπο ζωής [59].

Σχήμα 1.1 | Κατευθυντήριες οδηγίες 2014 του Αμερικάνικου Πανεπιστημίου Καρδιολογίας και της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας για την εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου στην κλινική πράξη. *2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation, 2014* [59].



Τα πιο διαδεδομένα εργαλεία ανίχνευσης καρδιαγγειακού κινδύνου σε παγκόσμιο αλλά και σε εγχώριο επίπεδο, περιγράφονται παρακάτω.

- **Framingham Risk Score**

Το Framingham Risk Score είναι ένας αλγόριθμος εξειδικευμένος για το φύλο, που δημιουργήθηκε βασισμένος στα δεδομένα της μελέτης Framingham Heart Study, για να εκτιμήσει τον 10 ετή κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε άτομα 30 έως 74 ετών. Το συγκεκριμένο παραμένει το πιο ευρέος χρησιμοποιούμενο εργαλείο υπολογισμού καρδιαγγειακού κινδύνου από το 1998 που δημοσιεύτηκε, καθώς ήταν το πρώτο μοντέλο που είχε δημιουργηθεί συνυπολογίζοντας παράγοντες κινδύνου όπως το φύλο, η ηλικία, η LDL-χοληστερόλη, η HDL-χοληστερόλη, η αρτηριακή πίεση και η παρουσία διαβήτη και καπνίσματος [60]. Με σκοπό, όμως, να μπορεί να αξιολογήσει και τον 10 ετή κίνδυνο άλλων μορφών καρδιαγγειακής ασθένειας, όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο, η περιφερειακή αρτηριοπάθεια και η καρδιακή ανεπάρκεια, δημιουργήθηκε μια αναθεώρηση του Framingham Risk Score το 2008 [61]. Η πιο πρόσφατη μορφή του Framingham Risk Score δημοσιεύτηκε το 2002 στο ATP III (Adult Treatment Panel III), από μια ομάδα εμπειρογνωμόνων του Εθνικού Ινστιτούτου Καρδιολογίας, Πνευμονολογίας και Αιματολογίας, που είναι μέρος των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας στις ΗΠΑ. Το συγκεκριμένο μοντέλο τροποποιήθηκε για να συνεκτιμά τη δυσλιπιδαιμία, την ηλικία, τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής αντιμετώπισης της υπέρτασης, τη συστολική αρτηριακή πίεση, το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες και την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [62].

Ο συγκεκριμένος αλγόριθμος φαίνεται να ανιχνεύει με πολύ καλά αποτελέσματα αυτούς που θα εμφανίσουν κάποιο καρδιαγγειακό συμβάν στα 5 ή 10 χρόνια, από αυτούς που δεν θα εμφανίσουν [63]. Επίσης, εφαρμόζεται προσφέροντας ικανοποιητικά αποτελέσματα σε πολλούς πληθυσμούς στον κόσμο εκτός από τις Ηνωμένες Πολιτείες, με την κατάλληλη βέβαια αναβαθμονόμηση με βάση την επίπτωση εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στον πληθυσμό ενδιαφέροντος [64]. Τα μοντέλα που εστιάζουν στην εκτίμηση σοβαρών καρδιακών τελικών σημείων, συμπεριλαμβανομένων αυτών που δημοσιεύτηκαν το 1991 από τους Anderson et al. ή το 1998 από τους Wilson et al., έχουν ελεγχθεί εκτενώς και έχουν επικυρωθεί για άλλους πληθυσμούς, όπως της Ευρώπης, της Ασίας, των Ηνωμένων Πολιτειών και του Καναδά [60, 64-66]. Οι πιο πρόσφατες εξισώσεις του 2008, οι

οποίες συμπεριλαμβάνουν ελαφριάς σοβαρότητας καταληκτικά σημεία, έχουν επικυρωθεί και αυτές για άλλους πληθυσμούς [61].

Ωστόσο, υπάρχουν δυο βασικοί περιορισμοί στο συγκεκριμένο μοντέλο. Αρχικά, δεν εκτιμάει τον μελλοντικό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων, όπως το εγκεφαλικό επεισόδιο, το παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο και την καρδιακή ανεπάρκεια, εκτός από το μοντέλο του 2008. Βέβαια, ο προβλεπόμενος κίνδυνος με το μοντέλο του 2008 φαίνεται να είναι μεγαλύτερος από το μοντέλο του 2002. Επίσης, μπορεί να υπέρ- ή υπό-εκτιμά τον κίνδυνο σε πληθυσμούς εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών, ή ακόμα και εντός των Ηνωμένων Πολιτειών, για ανθρώπους που δεν έχουν Ευρωπαϊκή ή Αφρικανική εθνικότητα, για τους οποίους έχει επικυρωθεί, όπως για παράδειγμα Αμερικάνους πολίτες Ισπανικής εθνικότητας. Συνεπώς, ένας ειδικός υγείας πρέπει να χρησιμοποιήσει το μοντέλο που είναι πιο κατάλληλο για έναν ασθενή προκειμένου να εκτιμήσει σωστά τον κίνδυνο για την εκάστοτε νόσο που επιθυμεί να προβλέψει [63, 67-69].

Το συγκεκριμένο μοντέλο κατατάσσει τους ασθενείς σε:

- χαμηλού κινδύνου - σκορ ≤10%
- μεσαίου κινδύνου - σκορ 10-20%
- υψηλού κινδύνου - σκορ ≥20%

Η κατηγοριοποίηση του κινδύνου είναι εξαιρετικής σημασίας τόσο για τους ασθενείς, όσο και για τους ειδικούς υγείας, καθώς καθορίζει τη λήψη απόφασης για το πότε και αν πρέπει να συστηθούν αλλαγές στον τρόπο ζωής και έναρξη φαρμακευτικής αγωγής και θέτει τους στόχους της θεραπείας. Τέλος, μια διαθέσιμη διαδικτυακή μορφή του συγκεκριμένου μοντέλου βρίσκεται στον ακόλουθο σύνδεσμο http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp.

Πίνακας 1.1.1 | Εκτίμηση του 10 ετούς κινδύνου για άντρες με βάση το μοντέλο Framingham/ATP III 2002. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation, 2002* [62].

Age	Points
20–34	-9
35–39	-4
40–44	0
45–49	3
50–54	6
55–59	8
60–64	10
65–69	11
70–74	12
75–79	13

Total Cholesterol	Points at Ages 20–39	Points at Ages 40–49	Points at Ages 50–59	Points at Ages 60–69	Points at Ages 70–79
<160	0	0	0	0	0
160–199	4	3	2	1	0
200–239	7	5	3	1	0
240–279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

	Points at Ages 20–39	Points at Ages 40–49	Points at Ages 50–59	Points at Ages 60–69	Points at Ages 70–79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	8	5	3	1	1

HDL	Points
≥60	-1
50–59	0
40–49	1
<40	2

Systolic BP	If Untreated	If Treated
<120	0	0
120–129	0	1
130–139	1	2
140–159	1	2
≥160	2	3

Point Total	10-Year Risk	Point Total	10-Year Risk
<0	<1%	11	8%
0	1%	12	10%
1	1%	13	12%
2	1%	14	16%
3	1%	15	20%
4	1%	16	25%
5	2%	≥17	≥30%
6	2%		
7	3%		
8	4%		
9	5%		
10	6%		

Πίνακας 1.1.2 | Εκτίμηση του 10 ετούς κινδύνου για γυναίκες με βάση το μοντέλο Framingham/ATP III 2002. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation, 2002* [62].

Age	Points
20–34	-7
35–39	-3
40–44	0
45–49	3
50–54	6
55–59	8
60–64	10
65–69	12
70–74	14
75–79	16

Total Cholesterol	Points at Ages 20–39	Points at Ages 40–49	Points at Ages 50–59	Points at Ages 60–69	Points at Ages 70–79
<160	0	0	0	0	0
160–199	4	3	2	1	1
200–239	8	6	4	2	1
240–279	11	8	5	3	2
≥280	13	10	7	4	2

	Points at Ages 20–39	Points at Ages 40–49	Points at Ages 50–59	Points at Ages 60–69	Points at Ages 70–79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	9	7	4	2	1

HDL	Points
≥60	-1
50–59	0
40–49	1
<40	2

Systolic BP	If Untreated	If Treated
<120	0	0
120–129	1	3
130–139	2	4
140–159	3	5
≥160	4	6

Point Total	10-Year Risk	Point Total	10-Year Risk
<9	<1%	20	11%
9	1%	21	14%
10	1%	22	17%
11	1%	23	22%
12	1%	24	27%
13	2%	≥25	≥30%
14	2%		
15	3%		
16	4%		
17	5%		
18	6%		
19	8%		

- **Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE)**

Το μοντέλο SCORE αναπτύχθηκε από μια βάση δεδομένων που είχε συγκεντρωτικά στοιχεία 12 Ευρωπαϊκών προοπτικών μελετών, ηλικίας 40 έως 65 ετών, συμπεριλαμβανομένων πληθυσμών τόσο χαμηλού κινδύνου στη Νότια Ευρώπη, όσο και υψηλού κινδύνου στη βόρεια Ευρώπη. Αντίστοιχα, το μοντέλο έχει επικυρωθεί για αυτές τις 12 Ευρωπαϊκές χώρες. Δημιουργήθηκε από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία για να προσφέρει πρόγνωση και μετέπειτα διαχείριση του 10 ετούς κινδύνου εμφάνισης θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου, στεφανιαίας αθηρωματικής ή μη αιτιολογίας, σε άτομα χωρίς διαβήτη. Η ευκολία στη διαδικασία επικύρωσης ήταν ένας από τους πρωταρχικούς στόχους αυτού του μοντέλου. Το γεγονός ότι έχει κατασκευαστεί για να προβλέπει την εμφάνιση θανατηφόρων επεισοδίων προσφέρει εξαιρετική ευκολία στην επικύρωση για τη χρησιμοποίηση αυτού σε άλλους πληθυσμούς, καθώς στις περισσότερες χώρες τα στατιστικά στοιχεία καρδιαγγειακής θνησιμότητας είναι εύκολα διαθέσιμα, ενώ στοιχεία επιπολασμού για μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάντα δεν είναι πάντοτε διαθέσιμα.

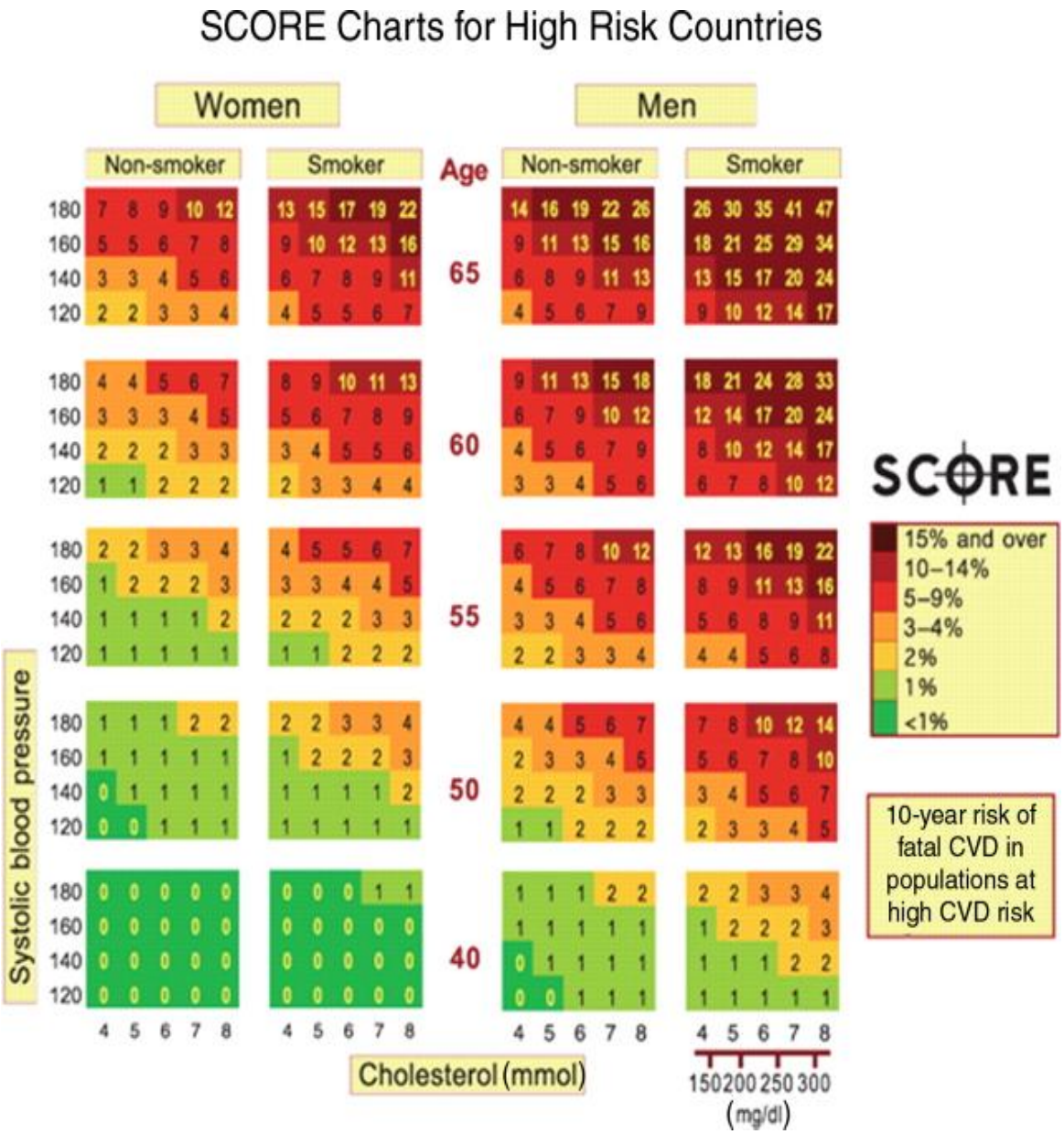
Το μοντέλο αρχικά δημιουργήθηκε για άτομα που δεν ήταν διαγνωσμένα με καρδιαγγειακή ασθένεια ή διαβήτη. Οι εξισώσεις για την εκτίμηση του κινδύνου βασίζονται σε στοιχεία όπως η ηλικία, το φύλο, η συστολική αρτηριακή πίεση, οι καπνιστικές συνήθειες και η ολική χοληστερόλη ή η αναλογία ολική/HDL-χοληστερόλη. Το όριο του υψηλού κινδύνου με βάση την πρόγνωση θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου είναι το 5%. Το συγκεκριμένο μοντέλο κατατάσσει τους ασθενείς σε [70]:

- χαμηλού κινδύνου - σκορ <1%
- μεσαίου κινδύνου - σκορ ≥1% και <5%
- υψηλού κινδύνου - σκορ ≥5% και <10%
- πολύ υψηλού κινδύνου - σκορ ≥10%

Η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας, στην προσπάθεια της να κάνει τους πίνακες κινδύνου SCORE πιο εύκολα χρησιμοποιήσιμους, δημιούργησε το HeartSCORE. Το συγκεκριμένο αποτελεί την ηλεκτρονική και διαδραστική μορφή του SCORE, βασισμένη στις Ευρωπαϊκές Οδηγίες Καρδιαγγειακής Πρόληψης που συντάχθηκαν από την 4^{η} Κοινή Ομάδα

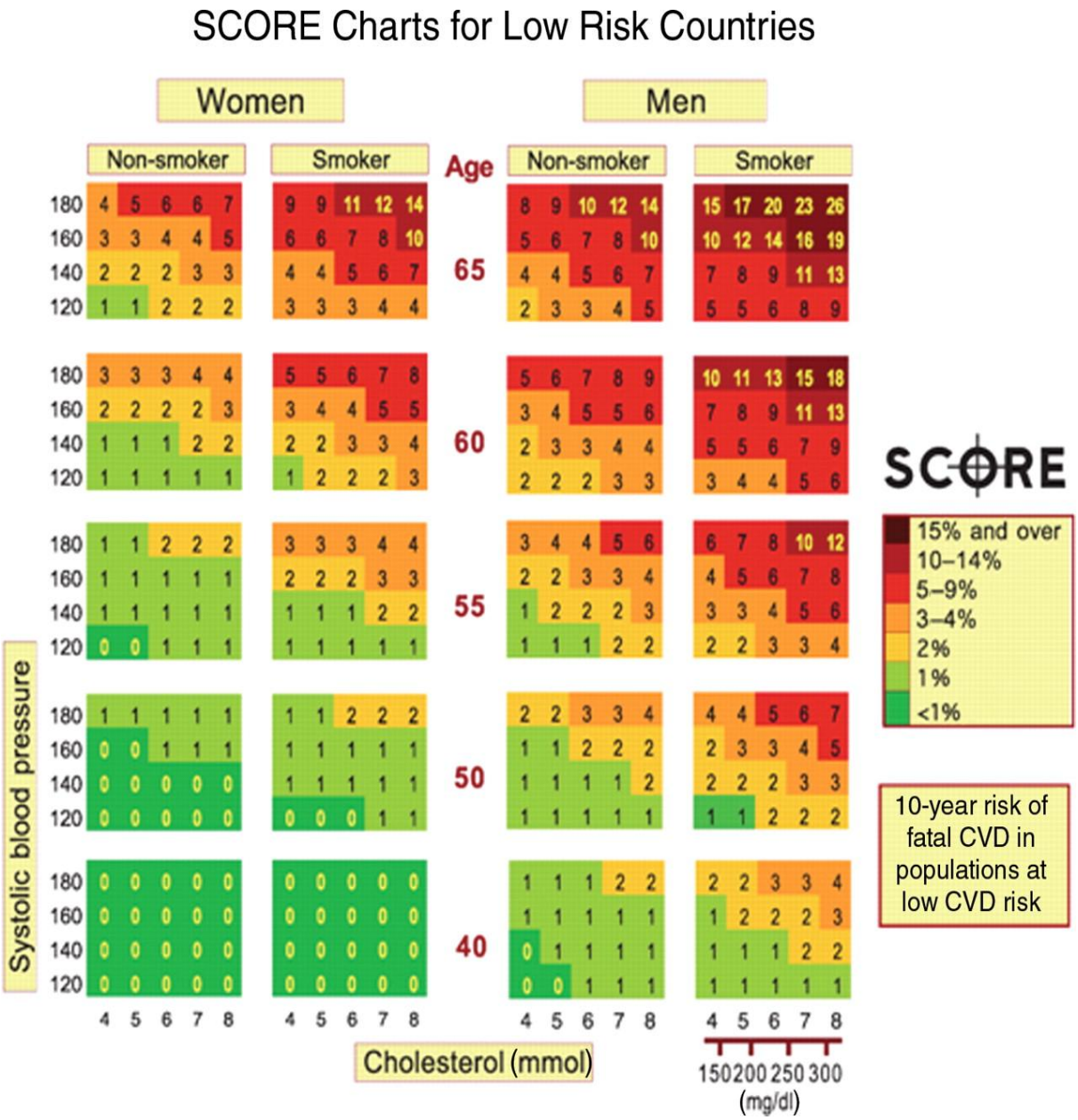
Εργασίας των Ευρωπαϊκών Εταιρειών για την πρόληψη της Καρδιαγγειακής Νόσου στην Κλινική Πράξη το 2007 [71]. Διατίθεται σε 14 εθνικές εκδόσεις, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας και έχει μεταφραστεί σε 17 γλώσσες. Η ηλεκτρονική έκδοση προσφέρει τη γραφική απεικόνιση του απόλυτου καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου και του σχετικού κινδύνου νεότερων ασθενών, το ιστορικό δεδομένων του ασθενή και την παρακολούθηση της εξέλιξης. Βέβαια, όπως συμβαίνει με όλα τα συστήματα υπολογισμού κινδύνου, ο κίνδυνος υπερεκτιμάται σε χώρες με μειούμενη καρδιαγγειακή θνητότητα και υποεκτιμάται σε χώρες με αυξανόμενη θνητότητα. Τέλος, η διαθέσιμη διαδικτυακή μορφή του συγκεκριμένου μοντέλου βρίσκεται στον ακόλουθο σύνδεσμο http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp.

Πίνακας 1.1.3 | Πίνακας κινδύνου SCORE για την εκτίμηση του 10 ετούς κινδύνου θανατηφόρας καρδιαγγειακής ασθένειας σε υψηλού κινδύνου χώρες† της Ευρώπης ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, τη συστολική αρτηριακή πίεση, την ολική χοληστερόλη και τις καπνιστικές ιδιότητες. *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J, 2003* [70].



† Χώρες υψηλού κινδύνου: Αρμενία, Αζερμπαϊτζάν, Βουλγαρία, Γεωργία, Καζακστάν, Κιργιστάν, Λετονία, Λιθουανία, Δημοκρατία της Μακεδονίας, Μολδαβία, Ρωσία, Ουκρανία, Ουζμπεκιστάν.

Πίνακας 1.1.4 | Πίνακας κινδύνου SCORE για την εκτίμηση του 10 ετούς κινδύνου θανατηφόρας καρδιαγγειακής ασθένειας σε χαμηλού κινδύνου χώρες[††] της Ευρώπης ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, τη συστολική αρτηριακή πίεση, την ολική χοληστερόλη και τις καπνιστικές ιδιότητες. *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J, 2003* [70].



†† Χώρες χαμηλού κινδύνου: Ανδόρα, Αυστρία, Βέλγιο, Κύπρος, Δανία, Φιλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ισλανδία.

- **HellenicSCORE**

Η δημιουργία τοπικών επιδημιολογικών μοντέλων για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου χρήζει επιτακτικής ανάγκης, καθώς η χρησιμοποίηση ενός μοντέλου είναι ακατάλληλη όταν εκτιμήσεις από ένα πληθυσμό εφαρμοστούν σε άλλο. Έτσι, κάθε χώρα πρέπει να δημιουργεί ολοκληρωμένα μοντέλα με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της.

Στην Ελλάδα, με βάση τον επιπολασμό παραγόντων κινδύνου, όπως αυτοί προκύπτουν από την επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ [72], και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως αυτή προκύπτει από τα αρχεία της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας, δημιουργήθηκε το ελληνικό μοντέλο εκτίμησης του κινδύνου, το HellenicSCORE, το οποίο προβλέπει τον 10 ετή κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρας καρδιαγγειακής νόσου, σε φαινομενικά υγιή άτομα που δεν έχουν καρδιαγγειακό επεισόδιο στο ατομικό ιστορικό τους. Το συγκεκριμένο μοντέλο προκύπτει από αναβαθμονόμηση του Ευρωπαϊκού μοντέλου SCORE, που σχολιάστηκε προηγουμένως.

Το HellenicSCORE, το οποίο παρουσιάζεται στον *Πίνακα 1.1.5,* αναγράφει σε κάθε κελί τον απόλυτο κίνδυνο, δηλαδή την πιθανότητα, εκδήλωσης θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου μέσα στην επόμενη δεκαετία, ανάλογα με την ηλικιακή ομάδα, το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες, τη συστολική αρτηριακή πίεση και την ολική χοληστερόλη. Κάθε κελί, ανάλογα με τον κίνδυνο, αντιστοιχεί σε συγκεκριμένη χρωματική ζώνη. Άτομα χαμηλού κινδύνου θεωρούνται όσα είναι στην πράσινη, κίτρινη και πορτοκαλί ζώνη. Ο πιο σωστός τρόπος ανάγνωσης του πίνακα είναι ο συγκριτικός. Για παράδειγμα, ένας άνδρας 55 ετών, καπνιστής, με ολική χοληστερόλη πάνω από 230 mg/dl και συστολική πίεση 140 mmHg, έχει 10 ετή κίνδυνο 6%. Αν το ίδιο άτομο διακόψει το κάπνισμα, μειώσει τη χοληστερόλη του κάτω από 190 mg/dl και την πίεση κάτω από 120 mmHg, τότε ο δεκαετής κίνδυνος είναι 3%.

Αντίθετα από το Ευρωπαϊκό μοντέλο, το HellenicSCORE δεν χωρίζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε στεφανιαίο ή μη, καθώς πολλές φορές είναι δύσκολο να καθοριστεί η ακριβής αιτία θανάτου. Επιπρόσθετα, όσον αφορά το HellenicSCORE, πρέπει να λαμβάνουμε υπόψιν ότι δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε υπέρβαρα άτομα με κεντρικού

τύπου παχυσαρκία, σε άτομα με ισχυρή οικογενειακή προδιάθεση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, σε κοινωνικά απομονωμένα άτομα, σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, με HDL-χοληστερόλη κάτω από 30 mg/dl και με υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων πάνω από 250 mg/dl, καθώς υποεκτιμά πολύ τον κίνδυνο [73]. Τέλος, η διαθέσιμη διαδικτυακή μορφή του συγκεκριμένου μοντέλου βρίσκεται στον ακόλουθο σύνδεσμο http://www.hellenic-score.gr/.

Πίνακας 1.1.5 | Πίνακας κινδύνου HellenicSCORE για την εκτίμηση του 10 ετούς κινδύνου θανατηφόρας καρδιαγγειακής ασθένειας στην Ελλάδα ανάλογα με το φύλο, την ηλικία, τη συστολική αρτηριακή πίεση, την ολική χοληστερόλη και τις καπνιστικές ιδιότητες. *Statistical modelling of 10-year fatal cardiovascular disease risk in Greece: the HellenicSCORE (a calibration of the ESC SCORE project). Hellenic J Cardiol, 2007* [73].

Women											Men									
	Non-smokers					Smokers					AGE	Non-smokers					Smokers				
Systolic blood pressure (mmHg)	150	190	230	270	300	150	190	230	270	300		150	190	230	270	300	150	190	230	270	300
180	10	11	12	13	13	15	16	18	19	20	65	17	18	19	20	22	25	26	28	30	32
160	8	8	9	9	10	11	12	13	14	15		13	13	14	15	16	19	20	21	23	24
140	6	6	6	7	7	8	9	10	10	11		9	10	11	11	12	14	15	16	17	18
120	4	4	5	5	5	6	7	7	7	8		7	7	8	8	9	10	11	12	12	13
100	3	3	3	4	4	4	5	5	5	6		5	5	6	6	6	7	8	9	9	10
180	5	5	5	6	6	7	7	8	8	9	60	10	11	11	12	13	15	16	17	18	19
160	3	4	4	4	4	5	5	6	6	7		7	8	8	9	9	11	12	12	13	14
140	2	3	3	3	3	4	4	4	4	5		5	6	6	6	7	8	9	9	10	10
120	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3		4	4	4	5	5	6	6	7	7	8
100	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3		3	3	3	3	4	4	5	5	5	6
180	2	2	3	3	3	3	4	4	4	5	55	6	7	7	8	8	9	10	11	12	12
160	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3		5	5	5	6	6	7	7	8	8	9
140	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2		3	4	4	4	4	5	5	6	6	7
120	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2		2	3	3	3	3	4	4	4	5	5
100	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		2	2	2	2	2	3	3	3	3	3
180	1	1	2	2	2	2	2	2	3	3	50	4	4	5	5	5	6	7	7	8	8
160	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2		3	3	3	4	4	5	5	5	6	6
140	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		2	2	3	3	3	3	4	4	4	4
120	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		2	2	2	2	2	2	3	3	3	3
100	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
180	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	40	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3
160	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
140	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	1	1	1	1	1	1	1	1

Total cholesterol (mg/dl)

1.2 ΛΙΠΙΔΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ

Κάνοντας μια σύντομη αναφορά στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες του αίματος, η χοληστερόλη είναι ένα λιπίδιο, το οποίο υπάρχει στις μεμβράνες των κυττάρων και είναι πρόδρομο μόριο χολικών οξέων και στεροειδών ορμονών. Η χοληστερόλη κυκλοφορεί στο αίμα σε διακριτά σωματίδια, τα οποία περιλαμβάνουν λιπίδια και πρωτεΐνες, τις γνωστές λιποπρωτεΐνες. Υπάρχουν 3 βασικές κατηγορίες λιποπρωτεϊνών στην κυκλοφορία του αίματος σε κατάσταση νηστείας: η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) και η πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (VLDL). Μια άλλη κατηγορία λιποπρωτεϊνών, η μεσαίας πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (IDL), προκύπτει από τη VLDL και την LDL. Στην κλινική πράξη, η IDL περιλαμβάνεται στη μέτρηση της LDL.

Η LDL-χοληστερόλη αποτελεί συνήθως το 60-70% της συνολικής χοληστερόλης ορού. Περιέχει μια ενιαία απολιποπρωτεΐνη, την απολιποπρωτεΐνη B100. Η LDL είναι η πιο αθηρογόνος λιποπρωτεΐνη και έχει από καιρό τοποθετηθεί ως πρωταρχικός στόχος της θεραπείας μείωσης των επιπέδων χοληστερόλης. Αυτή η εστίαση στην LDL έχει επαληθευτεί έντονα από πρόσφατες κλινικές δοκιμές, οι οποίες παρουσιάζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας μείωσης των επιπέδων της LDL στη μείωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

Η HDL-χοληστερόλη αποτελεί συνήθως το 20-30% της συνολικής χοληστερόλης ορού. Οι κυριότερες απολιποπρωτεΐνες της HDL είναι η απολιποπρωτεΐνη A1 και A2. Τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η HDL προστατεύει από την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, αν και ένα χαμηλό επίπεδο HDL αντικατοπτρίζει συχνά την παρουσία άλλων αθηρογόνων παραγόντων.

Οι VLDL είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες και περιέχουν το 10-15% της συνολικής χοληστερόλης ορού. Οι κύριες απολιποπρωτεΐνες της VLDL είναι η απολιποπρωτεΐνη B100, η Cs (C1, C2 και C3) και η E. Οι VLDL παράγονται από το ήπαρ και είναι πρόδρομες ενώσεις της LDL. Ορισμένες μορφές των VLDL, κυρίως τα υπολείμματα VLDL, φαίνεται να προωθούν την αθηροσκλήρωση, παρόμοια με την LDL. Τα VLDL υπολείμματα αποτελούνται από μερικώς αποικοδομημένες VLDL και είναι σχετικά εμπλουτισμένα με εστέρες χοληστερόλης. Τέλος, όσον αφορά την IDL στην πραγματικότητα ανήκει στα υπολείμματα της VLDL.

Μία τέταρτη κατηγορία λιποπρωτεϊνών, τα χυλομικρά, είναι επίσης πλούσιες σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες. Σχηματίζονται στον εντερικό σωλήνα από το διαιτητικό λίπος και εμφανίζονται στο αίμα μετά από ένα γεύμα που περιέχει λίπος. Οι απολιποπρωτεΐνες των χυλομικρών είναι οι ίδιες με τις VLDL, εκτός του ότι περιλαμβάνουν την απολιποπρωτεΐνη B48, αντί της B100. Τα υπολείμματα των χυλομικρών, πιθανώς να φέρουν και αυτά κάποια αθηρογόνα δράση.

Αν και η LDL λαμβάνει πρωταρχική σημασία για την κλινική διαχείριση του καρδιαγγειακού κινδύνου, όλο και περισσότερες ενδείξεις δείχνουν ότι οι VLDL και η HDL παίζουν κι αυτές σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση [20].

1.2.1 Ολική χοληστερόλη

Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το ένα τρίτο των θανάτων που σχετίζονται με ισχαιμική καρδιακή νόσο μπορούν να αποδοθούν σε υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης [74]. Τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης απαρτίζουν ένα σύνολο χοληστερόλης που περιέχεται στην LDL-χοληστερόλη, γνωστή και ως «κακή χοληστερόλη», στην HDL-χοληστερόλη, γνωστή ως «καλή χοληστερόλη» και στη χοληστερόλη που βρίσκεται σε άλλες λίποπρωτεΐνες. Η περιεκτικότητα του μορίου της LDL σε χοληστερόλη είναι μεγαλύτερη από το μόριο της HDL. Η LDL-χοληστερόλη είναι υπεύθυνη για την εναπόθεση της χοληστερόλης στα αρτηριακά τοιχώματα, ενώ η HDL-χοληστερόλη συμμετέχει στην απομάκρυνση της χοληστερόλης από την κυκλοφορία του αίματος, μεταφέροντας την στο ήπαρ. Η περίσσεια ενέργειας από την προσλαμβανόμενη τροφή μεταφέρεται στα τριγλυκερίδια και εναποτίθεται στα λιποκύτταρα του σώματος [75].

Μεταξύ της ολικής χοληστερόλης και του καρδιαγγειακού κινδύνου υπάρχει γραμμική συσχέτιση. Μειώνοντας τα υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης, μειώνεται και ο καρδιαγγειακός κίνδυνος. Συγκεκριμένα, έρευνα έχει δείξει πως μείωση της τάξης του 10% στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης σε ηλικιωμένους άντρες οδηγεί σε 50% μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσα σε πέντε έτη [76]. Επίσης, έχει παρατηρηθεί πως ο επιπολασμός των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης είναι ανάλογος και του εισοδήματος μιας χώρα. Δηλαδή, πάνω από το 50% του ενήλικου πληθυσμού εμφανίζει υπερχοληστερολαιμία σε χώρες υψηλού εισοδήματος, σε σύγκριση με χώρες χαμηλού εισοδήματος που ο επιπολασμός είναι περίπου στο 25% [29, 77]. Επίσης, η αυξημένη

πρόσληψη διαιτητικής χοληστερόλης έχει φανεί πως προκαλεί αλλαγές στην αναλογία LDL/HDL-χοληστερόλη. Πρόσληψη διαιτητικής χοληστερόλης της τάξης των 100 mg ανά ημέρα θα αυξήσει κατά μέσο όρο 2,2-2,5 mg/dl τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης πλάσματος, με 1,9 mg/dl αύξηση στην LDL-χοληστερόλη και 0,4 mg/dl στην HDL-χοληστερόλη [78].

Μεταξύ των μορίων που απαρτίζουν την ολική χοληστερόλη, η LDL-χοληστερόλη είναι βασικός παράγοντας της παθολογικής διεργασίας, που σχετίζεται με το μονοπάτι της καρδιαγγειακής νόσου. Εκτός των επιπέδων της LDL, πολλές μελέτες υποστηρίζουν πως σημαντικό είναι και το μέγεθος των σωματιδίων. Στο πλαίσιο αυτό, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του πλάσματος επηρεάζουν το μέγεθος των LDL σωματιδίων, ειδικά των μικρών και πυκνών σωματιδίων, τα οποία είναι ιδιαίτερα επικίνδυνα. Αυξημένα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα προωθούν τη μεταφορά βασικών λιπιδίων ανάμεσα στις υψηλής περιεκτικότητας σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεΐνες και στα σωματίδια HDL, οδηγώντας σε μείωση των επιπέδων HDL [79, 80].

Τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης από μόνα τους δεν είναι υψηλής προγνωστικής αξίας για τη μέτρηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, όσο τα επίπεδα ολικής προς HDL-χοληστερόλης [79, 80]. Επιπλέον, υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης συνοδευόμενα από εμφανή συμπτώματα, ειδικά σε αρχικά στάδια, δεν είναι άμεσα αθηρογόνα. Επομένως, η πραγματοποίηση βιοχημικών εξετάσεων και ο κλινικός έλεγχος είναι εξαιρετικής σημασίας για την ανίχνευση καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, είναι απαραίτητο να συνυπολογίζονται και η παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η υπέρταση, το κάπνισμα, η ηλικία (άντρες άνω των 45 ετών, γυναίκες άνω των 55 ετών), το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, τα χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης (κάτω των 40 mg/dl) και ο σακχαρώδης διαβήτης. Έτσι, με την εκτίμηση αυτών των στοιχείων, καθορίζονται βασικά στοιχεία του θεραπευτικού σχήματος, όπως τα επιθυμητά επίπεδα LDL-χοληστερόλης, η ανάγκη για θεραπευτική αγωγή (μονοθεραπεία ή συνδυασμός φαρμάκων) και για αλλαγές στον τρόπο ζωής.

Παράλληλα με τη φαρμακευτική αγωγή, συνιστώνται και αλλαγές στον τρόπο ζωής που έχουν αποδειχθεί ευεργετικές για τη μείωση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης, και

ειδικά στα επίπεδα LDL-χοληστερόλης. Συγκεκριμένα, συστήνεται διατροφή φτωχή σε κορεσμένα λιπαρά, σε διαιτητική χοληστερόλη (κάτω από 300 mg ανά ημέρα) και πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και τρόφιμα ολικής άλεσης. Επιπλέον, συστήνεται διαχείριση του σωματικού βάρους και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας. Όταν επιτευχθούν οι στόχοι που έχουν τεθεί για τις τιμές της LDL-χοληστερόλης, της HDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, γίνεται επανεκτίμηση της κατάστασης και τροποποιείται το θεραπευτικό σχήμα [81]. Παρακάτω παρατίθεται η κατηγοριοποίηση των τιμών της ολικής χοληστερόλης, έτσι όπως παρουσιάζεται στο ATP III [20].

Πίνακας 1.2.1 | Κατηγοριοποίηση των τιμών ολικής χοληστερόλης βάσει το ATP III. *National Cholesterol Educational Program. (2001). Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III), NCEP* [20].

Επίπεδα ολικής χοληστερόλης (mg/dl)	
<200	Επιθυμητά
200-239	Οριακά υψηλά
≥240	Υψηλά

1.2.2 HDL-χοληστερόλη

Εκτός από τη μείωση της LDL-χοληστερόλης, πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης. Τα σωματίδια HDL έχουν πολλές λειτουργίες, με την κυριότερη να είναι αυτή της προστασίας από την καρδιαγγειακή νόσο, καθώς έχουν την ικανότητα να προάγουν την εκροή της χοληστερόλης από τα μακροφάγα κύτταρα στα αρτηριακά τοιχώματα και να την μεταφέρουν πίσω στο ήπαρ, όπου η χοληστερόλη κατανέμεται ή αποβάλλεται [75]. Επίσης, προστατεύουν από την αθηροσκλήρωση, ρυθμίζοντας την φλεγμονή και καταστέλλοντας τη συσσώρευση των VLDL, την οξείδωση, την ενδοθηλιακή βλάβη και τη θρόμβωση [82].

Η HDL-χοληστερόλη είναι ένας ανεξάρτητος, αντιστρόφως ανάλογος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η συσχέτιση αυτή είναι εμφανής ακόμα και αν θεραπεία με στατίνες έχει καταφέρει να μειώσει τα

επίπεδα της LDL-χοληστερόλης κάτω από τα 70 mg/dl. Έχει προταθεί πως για κάθε 1 mg/dl αύξηση στην HDL-χοληστερόλη, μειώνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος κατά 2-3% [83]. Η προγνωστική ικανότητα της HDL στον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, έχει εκτιμηθεί ότι είναι τέσσερις φορές μεγαλύτερη από την LDL και οκτώ φορές μεγαλύτερη από την ολική χοληστερόλη [84]. Συνεπώς, όσο πιο υψηλά είναι τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης, τόσο πιο προστατευτική δράση εμφανίζουν στο καρδιαγγειακό σύστημα.

Τα επίπεδα της HDL συνήθως κατηγοριοποιούνται από τη χοληστερόλη που περιέχουν. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν ποικιλίες στην περιεκτικότητα χοληστερόλης στα μόρια της HDL, που έχουν οδηγήσει σε εναλλακτικές προσεγγίσεις ποσοτικοποίησης. Επίσης, σημαντικό ρόλο παίζει η σύσταση των μορίων HDL, και όχι ο αριθμός των μορίων που υπάρχουν στην κυκλοφορία. Αυτός θα πρέπει να είναι και ο στόχος της φαρμακευτικής αγωγής, καθώς η αύξηση των επιπέδων HDL-χοληστερόλης από μόνη της, δεν συνοδεύεται από κλινικό όφελος. Πλέον, η βιβλιογραφία επικεντρώνεται περισσότερο στα δομικά συστατικά της HDL, όπως είναι η απολιποπρωτεΐνη A1 [85].

Η αύξηση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης μπορεί να επιτευχθεί τόσο με αλλαγές στον τρόπο ζωής, όσο και με φαρμακευτική παρέμβαση. Πρέπει να αναφερθεί πως καταστάσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η κατανάλωση αλκοόλ και η παχυσαρκία, όπως επίσης και συγκεκριμένα φάρμακα, β-αναστολείς και αναβολικά στεροειδή, είναι ικανά να μειώσουν τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης. Ανάμεσα στις αλλαγές του τρόπου ζωής, προτείνονται η έναρξη φυσικής δραστηριότητας, η μείωση του σωματικού βάρους, η διακοπή καπνίσματος, η μείωση κατανάλωσης αλκοόλ και μια δίαιτα πλούσια σε μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά [86]. Συγκεκριμένα, έχει φανεί πως η φυσική δραστηριότητα μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης κατά 5% σε υγιείς ενήλικες με καθιστική ζωή, η απώλεια 2,7 κιλών σωματικού βάρους αυξάνει την HDL-χοληστερόλη κατά 1 mg/dl και η διακοπή του καπνίσματος από μόνη της αυξάνει τα επίπεδα κατά 10%. Στα πλαίσια της φαρμακευτικής παρέμβασης, συνιστάται ή μονοθεραπεία με νιασίνη ή ο συνδυασμός φιμπράτες/θειαζολιδινοδιόνη, ή συνδυασμός αυτών με στατίνες [87-90]. Η συγχορήγηση φαινοφιμπράτης και στατίνης προτείνεται στους ασθενείς υψηλού κινδύνου με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και δυσλιπιδαιμία [87, 89]. Επιπλέον, η συγχορήγηση νιασίνης και στατίνης έχει φανεί ευεργετική για τη

διαχείριση των αθηρογόνων δυσλιπιδαιμιών, τη μείωση της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, και την συνολική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου [90]. Ένας εναλλακτικός τρόπος για την αύξηση των επιπέδων HDL-χοληστερόλης περιλαμβάνει την αναστολή της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CEPT), μία πρωτεΐνη μεταφοράς λιπιδίων που εκκρίνεται από το ήπαρ και δεσμεύεται κυρίως στην HDL, διευκολύνοντας κατά πολύ την ανταλλαγή των εστέρων χοληστερόλης με τριγλυκερίδια μεταξύ HDL, VLDL και LDL. Η αναστολή της CETP αυξάνει τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης κατά 200%, με ταυτόχρονη μείωση της LDL-χοληστερόλης [91]. Παρακάτω παρατίθεται η κατηγοριοποίηση των τιμών της HDL-χοληστερόλης, έτσι όπως παρουσιάζεται στο ATP III [20].

Πίνακας 1.2.2 | Κατηγοριοποίηση των τιμών HDL-χοληστερόλης βάσει το ATP III. *National Cholesterol Educational Program. (2001). Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III), NCEP* [20].

Επίπεδα HDL-χοληστερόλης (mg/dl)	
<40	Χαμηλά
≥60	Υψηλά

1.2.3 LDL-χοληστερόλη

Η LDL-χοληστερόλη είναι μια χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, η οποία μεταφέρει τη χοληστερόλη από το ήπαρ στους ιστούς που την χρειάζονται. Στο πλαίσιο της ενδογενούς μεταφοράς λίπους, το ήπαρ εκκρίνει πολύ χαμηλής πυκνότητας σωματίδια λιποπρωτεΐνης, τα γνωστά VLDL, τα οποία όταν έρχονται σε επαφή με τα τριχοειδή αγγεία των μυών ή του λιπώδους ιστού, εκκρίνουν τα τριγλυκερίδια τους. Το υπόλοιπο σωματίδιο που απομένει είναι η ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, γνωστή ως IDL. Τα μισά από τα σωματίδια IDL απομακρύνονται από την κυκλοφορία δύο με έξι ώρες μετά τη δημιουργία τους. Τα υπόλοιπα σωματίδια μετατρέπονται σε LDL, τα οποία βρίσκονται στην κυκλοφορία του αίματος για περίπου δυόμισι ημέρες πριν συνδεθούν με τους LDL υποδοχείς στο ήπαρ και στους άλλους ιστούς [84].

Ο προσδιορισμός της LDL-χοληστερόλης είναι η πιο κοινή μέτρηση για την πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και για την ανίχνευση των ασθενών που πιθανόν να επωφελούνταν από την έναρξη θεραπευτικής αντιλιπιδαιμικής αγωγής. Πολλές τυχαιοποιημένες παρεμβατικές κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι τα υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης, όπως επίσης και αρτηριακής πίεσης, συσχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο. Η επιδημιολογική μελέτη Framingham Heart Study και οι κλινικές μελέτες Multiple Risk Factor Clinics και Lipid Research Clinics έδειξαν μια άμεση συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα LDL-χοληστερόλης και στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε αρχικά υγιείς πληθυσμούς, που στην πορεία την εκδήλωσαν. Οποιαδήποτε τιμή LDL-χοληστερόλης πάνω από 100 mg/dl φαίνεται να είναι αθηρογόνος [60, 92, 93].

Συγκεκριμένα, μείωση 1 mmol/L στα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης οδηγούν σε 23% μείωση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου στον ένα χρόνο [94-96]. Παρόλο που η εξάρτηση μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και των επεισοδίων στεφανιαίας νόσου είναι λογαριθμιστική, η επίπτωση στεφανιαίας νόσου είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς που έχουν μέτρια επίπεδα των παραγόντων κινδύνου, και αντιπροσωπεύουν την πλειοψηφία των ασθενών, παρά στη μειονότητα, που έχει αυξημένα επίπεδα των παραγόντων κινδύνου [96].

Η LDL-χοληστερόλη είναι γνωστή και ως «κακή χοληστερόλη», εξαιτίας της συμβολής της στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, την παθολογική διεργασία που πυροδοτεί την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου και είναι κυρίως υπεύθυνη για εγκεφαλικά επεισόδια και στεφανιαία νόσο. Η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος του αρτηριακού τοιχώματος, μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αιμοφόρων αγγείων. Πολλές υποθέσεις έχουν προταθεί για την παθοφυσιολογία της αθηρωμάτωσης και των επιπλοκών της, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν την οξείδωση λιποπρωτεϊνών, τη φλεγμονή και την ανοσία. Υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης (υπερχοληστερολαιμία), όπως επίσης κι άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως υπέρτασης, καπνίσματος, διαβήτη και άλλων, συμβάλλουν στην έναρξη και την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης, καθιστώντας το ενδοθήλιο των ευπαθών αιμοφόρων αγγείων διαπερατό στα λευκοκύτταρα και στα μονοκύτταρα, τα οποία μεταναστεύουν στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων. Η διατάραξη του ενδοθηλίου, επιτρέπει στα μόρια LDL να εισέλθουν

και στη συνέχεια να οξειδωθούν (μέσω ελευθέρων ριζών ή οξειδωτικών ένζυμων) ή μέσω γλυκοζυλίωσης (διαβητικοί). Το προκύπτον τροποποιημένο μόριο λιποπρωτεΐνης (τροποποιημένη LDL) είναι αντιγονικό, και στη συνέχεια προσλαμβάνεται από τα μακροφάγα, δημιουργώντας τα «αφρώδη κύτταρα» και προκαλώντας ένα «λιπαρό στρώμα», γνωστό ως αθηρωματική πλάκα. Επιπλέον, η τροποποιημένη LDL προσελκύει φλεγμονώδη κύτταρα και ουσίες που αποτελούν μεσολαβητές της φλεγμονής, οι οποίες απελευθερώνονται περαιτέρω λόγω της ενδοθηλιακής διαταραχής, και προωθούν τη διαδικασία προσκόλλησης των λευκοκυττάρων. Τελικά, λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν στην επιφάνεια της πλάκας δημιουργώντας μια "ινώδη κάψα". Οι πλάκες εμποδίζουν τη ροή αίματος μέσα στα αγγεία, κάνοντας την εσωτερική επιφάνεια των αιμοφόρων αγγείων ακανόνιστη και προκαλώντας μείωση του αυλού. Όταν η κάψα γίνει παχύτερη, η πλάκα σταθεροποιείται. Ωστόσο, οι λεπτές επικαλυμμένες αθηρωματικές πλάκες πιστεύεται ότι είναι πιο επιρρεπείς σε ρήξη ή διάβρωση, προκαλώντας εύκολα θρόμβωση [75]. Με την πάροδο του χρόνου, οι πλάκες μπορεί να διαρραγούν, προκαλώντας το σχηματισμό θρόμβων στο αίμα, οι οποίοι ανάλογα με τη θέση που βρίσκονται μπορεί να οδηγήσουν σε εγκεφαλικό επεισόδιο ή σε καρδιακή προσβολή.

Τα μόρια LDL συνήθως ποσοτικοποιούνται ανάλογα με τη χοληστερόλη που περιέχουν. Παρόλα αυτά, υπάρχουν ποικιλίες στην περιεκτικότητα χοληστερόλης στα σωματίδια LDL. Υπάρχουν μικρά, πυκνά, αραιά μόρια LDL-χοληστερόλης στην κυκλοφορία. Σε αυτές της περιπτώσεις η χοληστερόλη δεν είναι εύκολο να ποσοτικοποιηθεί. Τα μικρά και πυκνά μόρια LDL είναι τα πιο συνήθη στην κυκλοφορία και όταν υπάρχουν η μέτρηση της LDL-χοληστερόλης υποτιμά τον αριθμό των LDL σωματιδίων [76, 79, 97, 98]. Τα μικρά και πυκνά σωματίδια LDL πιστεύεται ότι είναι ιδιαίτερα επικίνδυνα καθώς μπορούν εύκολα να εισέλθουν στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων, είναι πιο επιρρεπή στην οξείδωση, συνδέονται πιο ισχυρά στο αρτηριακό τοίχωμα και εκκαθαρίζονται πιο αργά [84]. Για κάθε 10-Å μείωση του μεγέθους των LDL σωματιδίων, έχει παρατηρηθεί αύξηση 60% του κινδύνου στεφανιαίας νόσου [99].

Προφανώς, η διατήρηση χαμηλών επιπέδων LDL-χοληστερόλης είναι σημαντική και για τα δυο φύλα, ανεξάρτητα από την ηλικία και το στάδιο της νόσου. Όσο πιο μειωμένα είναι τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, τόσο το καλύτερο για την καρδιαγγειακή υγεία

[20]. Έχει αποδειχθεί ότι επίπεδα HDL-χοληστερόλης της τάξης των 60 mg/dl, έχουν συσχετιστεί με στατιστικά σημαντικό κλινικό όφελος [96]. Στα πλαίσια των θεραπευτικών αλλαγών του τρόπου ζωής, μια δίαιτα χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά και πλούσια σε πρόσληψη διαιτητικών ινών, όπως επίσης και η αερόβια άσκηση, αποτελούν τις κύριες συνιστώμενες αλλαγές. Όσον αφορά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση, οι στατίνες αποτελούν την πρώτης γραμμής αγωγή για τη μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης, προκαλώντας ταυτόχρονη μείωση της ολικής χοληστερόλης και αύξηση της HDL-χοληστερόλης [94, 100]. Το επικρατές σχήμα αντιμετώπισης είναι αρχική υψηλή δόση ατροβαστατίνης, της τάξης των 80 mg ημερησίως [96, 101]. Η θεραπεία με στατίνες μπορεί να συνοδεύεται κι από άλλα φάρμακα, όπως με ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων, σε αυτές συγκαταλέγεται η κολεσεβελάμη, με εζετιμίμπη, με νιασίνη ή και συνδυασμό αυτών [100]. Υπάρχουν βέβαια και άλλοι παράγοντες προς έρευνα που θέλουν να μειώνουν τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα, που στοχεύουν στα βασικά μόρια που εμπλέκονται στο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας. Με αυτά αναμένεται να ωφεληθούν ιδιαίτερα οι ασθενείς υψηλού κινδύνου [102].

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες ATP III, όταν επιτευχθούν οι στόχοι που έχουν τεθεί για τις τιμές της LDL-χοληστερόλης, της HDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, γίνεται επανεκτίμηση της κατάστασης και τροποποιείται το θεραπευτικό σχήμα [81]. Παρακάτω παρατίθενται οι στόχοι για τις τιμές LDL-χοληστερόλης, που είναι ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας, ανάλογα με τρία επίπεδα κινδύνου και η κατηγοριοποίηση των τιμών της, έτσι όπως παρουσιάζεται στο ATP III [20].

Πίνακας 1.2.3 | Στόχοι της LDL-χοληστερόλης για τρία επίπεδα κινδύνου και θεραπευτική προσέγγιση μείωση των επιπέδων της βάσει το ATP III. *National Cholesterol Educational Program. (2001). Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III), NCEP* [20].

Κατηγορία κινδύνου	Στόχος αγωγής LDL-χοληστερόλης	Έναρξη υγιεινοδιαιτητικής αγωγής	Χορήγηση φαρμάκων
Στεφανιαία νόσος ή ισοδύναμα της†	<100	≥100	≥130 (100-129)
≥2 παράγοντες κινδύνου	<130	≥130	Κίνδυνος μέσα σε 10 έτη: 10-20% ≥ 130 Κίνδυνος μέσα σε 10 έτη: <10% ≥ 160
0-1 παράγοντας κινδύνου	<160	≥160	≥190 (100-189)

† Ισοδύναμο καρδιαγγειακής νόσου: διαβήτης, καρδιαγγειακός κίνδυνος>20% για την επόμενη 10 ετία, άλλες μορφές αθηρωματικής νόσου.

Πίνακας 1.2.4 | Κατηγοριοποίηση των τιμών LDL-χοληστερόλης βάσει το ATP III. *National Cholesterol Educational Program. (2001). Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III), NCEP* [20].

Επίπεδα LDL-χοληστερόλης (mg/dl)	
<100	Επιθυμητά
100-129	Σχεδόν επιθυμητά
130-159	Οριακά υψηλά
160-189	Υψηλά
≥190	Πολύ υψηλά

1.2.4 Τριγλυκερίδια

Τα τριγλυκερίδια του πλάσματος προέρχονται από διαιτητικές πηγές, όπως επίσης και από τη de novo βιοσύνθεση τριγλυκεριδίων. Κατά τη διάρκεια της διαδρομής του στο πεπτικό σύστημα, το διατροφικό λίπος διαλύεται, εναποτίθεται σε μικκύλια και τελικά υδρολύεται από την παγκρεατική λιπάση, επιτρέποντας έτσι την πρόσληψη των λιπαρών οξέων στο λεπτό έντερο [103]. Κατά την ένταξη του στα λιπαρά οξέα των εντεροκυττάρων θα μετατραπεί πάλι σε τριγλυκερίδιο [104]. Τα τριγλυκερίδια μπορούν να αποθηκευτούν σε σταγονίδια λιπιδίων, αλλά το μεγαλύτερο μέρος τους αποθηκεύεται σε σωματίδια λιποπρωτεΐνης που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη B48, τα γνωστά χυλομικρά και στη συνέχεια εκκρίνονται στο λεμφικό σύστημα, το οποίο τα παροχετεύει άμεσα στη συστηματική κυκλοφορία παρακάμπτοντας το ήπαρ [105].

Η de novo βιοσύνθεση λαμβάνει χώρα στο ήπαρ. Απελευθερωμένα λιπαρά οξέα από τον λιπώδη ιστό παραλαμβάνονται από το ήπαρ. Το ήπαρ συνθέτει αποκλειστικά απολιποπρωτεΐνη B100, η οποία εμπεριέχεται σε μόρια VLDL. Έτσι το ήπαρ συνθέτει μόρια VLDL φτωχά σε τριγλυκερίδια, τα VLDL τα οποία ωριμάζουν και μετατρέπονται σε VLDL1, που είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια. Κατά την απελευθέρωσή τους, τα τριγλυκερίδια διασπόνται από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση στο λιπώδη ιστό και στους σκελετικούς μυς. Διάφορα μόρια όμως, όπως η απολιποπρωτεΐνη C-III μπορούν να δράσουν ως αναστολείς της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Τα απελευθερωμένα λιπαρά οξέα στη συνέχεια παραλαμβάνονται από τον λιπώδη ιστό και από τους σκελετικούς μυς για αποθήκευση ενέργειας. Στην καρδιά, τα προερχόμενα από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση λιπαρά οξέα είναι υπεύθυνα για το 70% της πηγής ενέργειας [106]. Τα υπόλοιπα μόρια απολιποπρωτεΐνης B48, που αποτελούν υπολείμματα των χυλομικρών, θα ληφθούν άμεσα από το ήπαρ στα σωματίδια χυλομικρών που απέμειναν [104, 107]. Περαιτέρω τροποποίηση της απομένουσας απολιποπρωτεΐνης B100 που περιέχεται στα σωματίδια VLDL και προκαλείται από τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, της ηπατικής λιπάσης και της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης, θα οδηγήσει τελικά στον σχηματισμό σωματιδίου LDL πλούσιο σε χοληστερόλη, το οποίο τελικά θα εκκαθαριστεί από τους ηπατικούς υποδοχείς της LDL [108].

Πλήθος μελετών έχουν συσχετίσει τα τριγλυκερίδια με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Το 2007, οι Sawar et al. πραγματοποίησαν μια μεγάλη μετανάλυση 29 προοπτικών μελετών και ανέφεραν πως ο σχετικός λόγος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου των ασθενών που ήταν στο ανώτερο τεταρτημόριο κατανομής των τριγλυκεριδίων, σε σχέση με αυτούς που ήταν στο κατώτερο, ήταν 1,7 (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 1,6-1,9). Τα αποτελέσματα ήταν προσαρμοσμένα και για άλλους παράγοντες κινδύνου [109]. Επίσης, άλλη μια προοπτική μελέτη του ίδιου έτους, η οποία συμπεριέλαβε αρχικά υγιείς γυναίκες και τις παρακολούθησε για 11 χρόνια, έδειξε πως τα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε κατάσταση μη νηστείας συσχετίζονταν με την επίπτωση καρδιαγγειακού συμβάματος, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, τα επίπεδα άλλων λιπιδίων και την αντίσταση στην ινσουλίνη [110]. Τέλος, τα ίδια αποτελέσματα έδειξε και άλλη προοπτική μελέτη, η οποία εξέτασε άντρες και γυναίκες ηλικίας 20 έως 93 ετών και έδειξε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων τριγλυκεριδίων σε κατάσταση μη νηστείας και της επίπτωσης θανατηφόρου ή μη εμφράγματος του μυοκαρδίου και ισχαιμικής καρδιακής νόσου [111].

Τα τριγλυκερίδια δεν είναι άμεσα αθηρογόνα, αλλά αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό βιοδείκτη καρδιαγγειακής νόσου εξ αιτίας της σύνδεσης τους με αθηρογόνα κατάλοιπα και την απολιποπρωτεΐνη C-III, μια προφλεγμονώδη, προαθηρογόνο πρωτεΐνη, η οποία βρίσκεται σε όλες τις τάξεις των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος. Συγκεκριμένα τμήματα των υψηλών σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένου της VLDL και των καταλοίπων αυτής, φαίνεται πως προωθούν την αθηρογένεση ανεξάρτητα από την LDL [112]. Για να αποφευχθεί η αθηρογόνος δράση των υψηλών σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, πρέπει τα κατάλοιπα αυτών, τα οποία προέρχονται από τη διάσπαση τους από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, να εκκαθαρίζονται από το πλάσμα και να μεταβολίζονται από το ήπαρ πριν την ενδοθηλιακή συσσώρευση τους. Παρ΄όλα αυτά, οι καταστάσεις υπετριγλυκεριδαιμίας σχετίζονται με αυξημένο ρυθμό παραγωγής VLDL και αντίστοιχα καθυστερημένη εκκαθάριση αυτών από την κυκλοφορία [113].

Όσον αφορά τη θεραπεία της υπερτριγλυκεριδαιμίας, συστήνεται απώλεια βάρους, δίαιτα μειωμένων υδατανθράκων και αντικατάσταση αυτών με ακόρεστα λιπαρά και φυσική δραστηριότητα μέτριας προς υψηλής έντασης [114-116]. Με αυτές τις εντατικές αλλαγές στον τρόπο ζωής, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων μπορούν να μειωθούν ακόμα και

40%. Τέλος, σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγη, η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία προτείνει για τη διαχείριση της υπερτριγλυκεριδαιμίας και του καρδιαγγειακού κινδύνου, αρχικά μονοθεραπεία με στατίνες, εφόσον τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης είναι υψηλά και απαιτούν θεραπεία, μονοθεραπεία με φιμπράτες σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης, ή και τα δυο [116]. Παρακάτω παρατίθεται η κατηγοριοποίηση των τιμών των τριγλυκεριδίων, έτσι όπως παρουσιάζεται στο ATP III [20].

Πίνακας 1.2.5 | Κατηγοριοποίηση των τιμών των τριγλυκεριδίων βάσει το ATP III. *National Cholesterol Educational Program. (2001). Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III), NCEP* [20].

Επίπεδα LDL-χοληστερόλης (mg/dl)	
<150	Φυσιολογικά
150-199	Οριακά αυξημένα
200-499	Υπερτριγλυκεριδαιμία
≥500	Βαριά υπερτριγλυκεριδαιμία

1.2.5 VLDL-χοληστερόλη

Η VLDL-χοληστερόλη είναι ο κυριότερος μεταφορέας τριγλυκεριδίων, ενώ η περιεκτικότητα της σε χοληστερόλη είναι μικρότερη. Εκτιμάται πως η σύσταση της είναι 60-70% τριγλυκερίδια και 10-15% χοληστερόλη. Τα λιπαρά οξέα της κυκλοφορίας μετατρέπονται από το ήπαρ σε μορφή τριγλυκεριδίων, τα οποία συνδέονται με απολιποπρωτεΐνη και χοληστερόλη και μεταφέρονται σαν πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, τις VLDL. Τότε, τα σωματίδια VLDL ανοικοδομούνται για να δώσουν τα μόρια χοληστερόλης, έτσι ώστε να δημιουργηθεί η LDL-χοληστερόλη. Εξαιτίας του μεγαλύτερου χρόνου ημιζωής της, κατά μέσο όρο 3-4 ημέρες, η LDL-χοληστερόλη είναι πιο διαδεδομένος δείκτης στην κυκλοφορία του αίματος. Η VLDL δε μπορεί να ποσοτικοποιηθεί άμεσα και εκφράζεται με τη βοήθεια των συνολικών επιπέδων τριγλυκεριδίων. Εκτιμάται πως αποτελεί το 1/5 της ποσότητας των τριγλυκεριδίων, με την προϋπόθεση ότι η περιεκτικότητα τους στο πλάσμα δεν ξεπερνάει το επίπεδο των 400 mg/dl. Υψηλά επίπεδα

VLDL υποδεικνύουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Η περίσσεια ηπατική παραγωγή VLDL συνδέεται με δυσλιπιδαιμία, η οποία συνοδεύει συνήθως την ινσουλινοαντίσταση και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Εκτός από την ποσότητα, φαίνεται πως και το μέγεθος των συγκεκριμένων σωματιδίων παίζει σημαντικό ρόλο, καθώς μεγάλα σωματίδια VLDL συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο υψηλών επιπέδων αρτηριακής πίεσης και εγκεφαλικού επεισοδίου.

Αναφορικά με την προγνωστική αξία της χοληστερόλης που συνδέεται με τη VLDL, έχει φανεί πως είναι πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης από τα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Β στο πλάσμα στην ικανότητα του να προβλέπει τη στεφανιαία νόσο, ανεξάρτητα από άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, και ειδικά στο γυναικείο φύλο. Η μείωση των επιπέδων VLDL μπορεί να πραγματοποιηθεί με νικοτινικό οξύ, με στατίνες, με εζετιμίμπη και με φιμπράτες ή με συνδυασμό αυτών των φαρμάκων [117, 118].

1.2.6 Μη HDL-χοληστερόλη

Εφόσον η VLDL-χοληστερόλη συσχετίζεται ισχυρά με αθηρογόνα υπολείμματα λιποπρωτεϊνών, θα μπορούσε να συνδυαστεί με την LDL-χοληστερόλη για να βελτιώσει την πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, όταν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων είναι υψηλά. Το σύνολο της VLDL και της LDL χοληστερόλης ονομάζεται μη HDL-χοληστερόλη. Υπολογίζεται εάν από την ολική χοληστερόλη αφαιρέσουμε την HDL-χοληστερόλη. Η μη HDL-χοληστερόλη περιλαμβάνει όλες τις λιποπρωτεΐνες, που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη Β. Σε άτομα με υψηλά τριγλυκερίδια (200-500 mg/dl), η περισσότερη χοληστερόλη που προκύπτει από τη διάσπαση των VLDL, περιλαμβάνεται στα υπολείμματα VLDL [119-123].

Πολλές προοπτικές μελέτες έχουν αναλύσει εκτενώς την προγνωστική ικανότητα της μη HDL-χοληστερόλης, έναντι των επιπέδων LDL-χοληστερόλης, σε μεγάλο αριθμό ατόμων με υπερτριγλυκεριδαιμία. Οι Frost και Havel πρότειναν ότι τα υπάρχοντα δεδομένα ευνοούν τη μέτρηση της μη HDL-χοληστερόλης, έναντι της LDL-χοληστερόλης για την κλινική αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου [124]. Αυτή η άποψη ενισχύεται με τα δεδομένα του επανελέγχου της μελέτης Lipid Research Clinic, η οποία έδειξε ισχυρότερη συσχέτιση της μη HDL-χοληστερόλης με τη θνησιμότητα λόγω στεφανιαίας νόσου, έναντι

της LDL-χοληστερόλης [125]. Επιπλέον, η μη HDL-χοληστερόλη συσχετίζεται ισχυρά με την συνολική απολιποπρωτεΐνη Β, η οποία είναι η πιο αθηρογόνος απολιποπρωτεΐνη [126, 127]. Συνεπώς, εξαιτίας της ισχυρής συσχέτισης της με την απολιποπρωτεΐνη Β, η μη HDL-χοληστερόλη αποτελεί έναν δείκτη υπολογισμού της ολικής απολιποπρωτεΐνης Β στην κλινική πράξη.

Στα περισσότερα άτομα με επίπεδα τριγλυκεριδίων κάτω των 200 mg/dl, η VLDL-χοληστερόλη δεν είναι αρκετά αυξημένη και συνεπώς η μη HDL-χοληστερόλη συσχετίζεται πιο πολύ με την LDL-χοληστερόλη [126, 127]. Έτσι, προσθέτοντας την VLDL με την LDL-χοληστερόλη δεν θα αύξανε την προγνωστική ικανότητα για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Όταν, όμως, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων είναι 200 mg/dl και άνω, η VLDL-χοληστερόλη αυξάνεται αισθητά και η LDL-χοληστερόλη σχετίζεται λιγότερο με τη μη HDL-χοληστερόλη [126-128]. Συνεπώς, η LDL-χοληστερόλη από μόνη της είναι ανεπαρκής για να προβλέψει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σωστά. Συμπερασματικά, σε υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, η μη HDL-χοληστερόλη αντιπροσωπεύει καλύτερα τις συγκεντρώσεις όλων των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών, αντί της LDL-χοληστερόλης από μόνη της. Αντιθέτως, όταν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων ξεπερνούν τα 500 mg/dl, μερική από τη χοληστερόλη στις λιποπρωτεΐνες που είναι υψηλές σε τριγλυκερίδια είναι μη αθηρογόνες μορφές των μεγάλων VLDL λιποπρωτεϊνών και χυλομικρών. Τότε η μη HDL-χοληστερόλη, ίσως, είναι λιγότερο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης του κινδύνου στεφανιαίας νόσου.

1.2.7 Απολιποπρωτεΐνη Α1

Η απολιποπρωτεΐνη Α1 συντίθεται στο ήπαρ και στον εντερικό σωλήνα και είναι το κυριότερο δομικό χαρακτηριστικό των σωματιδίων της HDL. Οι συγκεντρώσεις της δεν είναι ανάλογες των συγκεντρώσεων της HDL, καθώς τα σωματίδια της HDL μπορεί να περιέχουν ποικίλο αριθμό μορίων απολιποπρωτεΐνης Α1, από δύο έως πέντε [85]. Έχει πολλές φυσιολογικές λειτουργίες, όπως η προώθηση της εκροής χοληστερόλης από τα μακροφάγα και της αντίστροφης μεταφοράς των λιπιδίων, η αναστολή της οξείδωσης της LDL και ο καθαρισμός των τοξικών φωσφολιπιδίων από το αίμα, η βελτίωση της λειτουργίας των β-παγκρεατικών κυττάρων και της λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων, αντιφλεγμονώδεις και αντιθρομβωτικές ιδιότητες και, τέλος, συντελεί στην παραγωγή νιτρικού οξειδίου [129, 130].

Το εύρος φυσιολογικών τιμών της απολιποπρωτεΐνης Α1 διαφέρει ανάμεσα στα δυο φύλα. Ο λόγος αυτής της ποικιλίας είναι ότι η απολιποπρωτεΐνη Α1 σχετίζεται με την HDL. Οι γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα HDL, συνεπώς και υψηλότερα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Α1. Οι φυσιολογικές τιμές είναι για τους άντρες πάνω από 120 mg/dl, ενώ για τις γυναίκες πάνω από 140 mg/dl. Αυτά τα επίπεδα μειώνονται με το πέρας της ηλικίας. Μειωμένα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Α1 σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ειδικά με την παράλληλη ύπαρξη υψηλών επιπέδων απολιποπρωτεΐνης Β.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της HDL-χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης Α1 έχουν αποτελέσει το αντικείμενο πολλών μελετών. Μεταξύ αυτών, πρόσφατη προοπτική μελέτη έδειξε για πρώτη φορά πως αυξημένη αναλογία HDL-χοληστερόλης προς απολιποπρωτεΐνη Α1 αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, καρκίνο και θνησιμότητα από πάσα αιτία. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για να επιβεβαιωθεί αυτή η σχέση [131].

Μελέτες έχουν δείξει πως μεταξύ των υπαρχόντων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, το κάπνισμα, η υπερτριγλυκεριδαιμία και η παχυσαρκία σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Α1, εξαιτίας της επίδρασης τους στην HDL-χοληστερόλη. Έρευνα για την ανάπτυξη ειδικά στοχευμένων θεραπειών βρίσκεται σε εξέλιξη, σε μια προσπάθεια να αποσαφηνιστεί το πλήρες αθηροπροστατευτικό κλινικό όφελος της HDL.

1.2.8 Απολιποπρωτεΐνη Β

Η απολιποπρωτεΐνη Β υπάρχει σε δυο κύριες μορφές, από τις οποίες η μεγαλύτερη είναι η απολιποπρωτεΐνη Β100 και η άλλη η απολιποπρωτεΐνη Β48. Η συγκεκριμένη βρίσκεται στην LDL-χοληστερόλη, στη VLDL, στην IDL και στη λιποπρωτεΐνη α. Ως εκ τούτου, παρέχει τη δυνατότητα άμεσης μέτρησης του αριθμού όλων των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών. Το 90% της απολιποπρωτεΐνης Β100 βρίσκεται στα μόρια της LDL. Τα σωματίδια LDL και τα πρόδρομα της έχουν από 1 μόριο απολιποπρωτεΐνης Β στην επιφάνεια τους. Έτσι, η συγκέντρωση της απολιποπρωτεΐνης Β100 στο πλάσμα παρέχει μια καλή εκτίμηση της συγκέντρωσης των LDL σωματιδίων [85]. Αυτό επίσης μπορεί να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι τα σωματίδια LDL, όταν είναι μεγάλου μεγέθους,

ανταγωνίζονται για τη δέσμευση τους στους υποδοχείς της απολιποπρωτεΐνης B100 των περιφερειακών κυττάρων. Έτσι, αυξάνεται η παραμονή των σωματιδίων LDL στην κυκλοφορία, με αποτέλεσμα να αυξάνεται και η πιθανότητα οξείδωσης και τροποποιήσεων αυτών.

Η απολιποπρωτεΐνη B100 εμπλέκεται επίσης σε μικρά και πυκνά σωματίδια λιποπρωτεΐνης, τα οποία είναι συστατικά του λιπιδικού πυρήνα των αθηρωματικών πλακών και συνεπώς εμπλέκεται στη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας, καθώς υψηλά επίπεδα απολιποπρωτεΐνης B έχει βρεθεί πως σχετίζονται με υποτροπιάζουσα στεφανιαία επεισόδια [132]. Επιπλέον, έχει φανεί πως τα μεγάλα σωματίδια που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη B, είναι περισσότερο αθηρογόνα, αν και το συγκεκριμένο θέμα απαιτεί περισσότερη έρευνα [117].

Η απολιποπρωτεΐνη B είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας στεφανιαίας νόσου. Είναι ακόμα καλύτερος και από τη μέτρηση της LDL-χοληστερόλης και για τα δυο φύλα [117, 129]. Η Quebec Cardiovascular Study, η οποία πραγματοποιήθηκε σε άντρες, έδειξε πως η απολιποπρωτεΐνη B και η αναλογία ολική/HDL-χοληστερόλη αλληλοσυσχετίζονται. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση που η αναλογία ήταν χαμηλή, αυξημένα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης B αύξαναν τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου κατά 60%, αλλά όταν η αναλογία ήταν υψηλή, αυξημένα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης B, αύξαναν 2,6 φορές τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, ανεξάρτητα από μεταβλητές όπως η ηλικία, οι καπνιστικές συνήθειες, ο σακχαρώδη διαβήτη και η συστολική αρτηριακή πίεση [94, 117, 133]. Ο 13 ετής επανέλεγχος της ίδια μελέτης, έδειξε την ίδια συνεργεία μεταξύ της LDL-χοληστερόλης και της απολιποπρωτεΐνης B [118]. Μελέτες έχουν δείξει πως ο σχετικός κίνδυνος για στεφανιαία νόσο σε άντρες που είχαν αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης και απολιποπρωτεΐνης B ήταν 2,2 [117, 134].

Η προοπτική μελέτη AMORIS εξέτασε την προγνωστική ικανότητα της απολιποπρωτεΐνης B για θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου και έδειξε πως συσχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο προσβολής από τη συγκεκριμένη νόσο. Συγκεκριμένα, φάνηκε πως είχε καλύτερη προγνωστική ικανότητα από την LDL-χοληστερόλη όσον αφορά την πρόβλεψη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ειδικά για τους ασθενείς με

φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών, ανεξάρτητα από το αν τα αθηρογόνα μόρια βρίσκονταν στην LDL-χοληστερόλη [76]. Επιπλέον, η απολιποπρωτεΐνη Β έχει πιθανότατα ισχυρότερη κλινική σημασία σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτη [132]. Μια άλλη μελέτη σχετικά με τον κίνδυνο καρδιακής νόσου σε μεσήλικες άνδρες στο Ηνωμένο Βασίλειο κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός της αυξημένης απολιποπρωτεΐνης Β και των αυξημένων επίπεδων τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με το συνδυασμό απολιποπρωτεΐνης Β και HDL έχει καλύτερη ικανότητα πρόβλεψης του κινδύνου στεφανιαίας νόσου, καθώς παρέχει πληροφορίες σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου που αφορούν τον τρόπο ζωής [135].

Όσον αφορά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση υψηλών επιπέδων απολιποπρωτεΐνης Β, οι στατίνες γενικά φαίνεται να μειώνουν την παραγωγή τόσο της LDL-απολιποπρωτεΐνης Β, όσο και της VLDL-απολιποπρωτεΐνης Β [117]. Η επίδραση του συνδυασμού θεραπείας με στατίνες-φιμπράτες στα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Β έχει εξεταστεί σε μια αναδρομική μελέτη σχετικά με την εμφάνιση σημαντικών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, σύμφωνα με την οποία το μέγεθος της μείωσης απολιποπρωτεΐνης Β (17%) δεν ήταν τόσο μεγάλο όσο της LDL-χοληστερόλης (35%), γεγονός που υποδηλώνει ότι η απολιποπρωτεΐνη Β θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της θεραπευτικής αγωγής για τη μείωση των επιπέδων LDL-χοληστερόλης [117, 136]. Τέλος, ένας άλλος παράγοντας, η εζετιμίμπη, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη μάζα της χοληστερόλης σε όλα τα σωματίδια που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη Β, ενώ η επίδραση ήταν πιο έντονη με τη συγχορήγηση φαινοφιμπράτης/εζετιμίμπης [118].

1.2.9 Λιποπρωτεΐνη α

Η λιποπρωτεΐνη α είναι μια λιποπρωτεΐνη του πλάσματος, η οποία αποτελείται από LDL-χοληστερόλη συνδεδεμένη με ένα μόριο απολιποπρωτεΐνης Β100 και ένα μόριο απολιποπρωτεΐνης α, ομοιοπολικά συνδεδεμένου με δισουλφιδικό δεσμό στην απολιποπρωτεΐνη Β100. Το σωματίδιο της LDL αποτελείται από εστέρες χοληστερόλης και τριγλυκερίδια και περικυκλώνεται από φωσφολιπίδια και ελεύθερη χοληστερόλη. Η λιποπρωτεΐνη α θεωρείται πως προωθεί τη διαδικασία της αθηρογένεσης, μέσω της εναπόθεσης χοληστερόλης στα αρτηριακά τοιχώματα και/ή μέσω της σύνδεσης σε οξειδωμένα προ-φλεγμονώδη φωσφολιπίδια. Η απολιποπρωτεΐνη α, η οποία αποτελεί το

μισό της λιποπρωτεΐνης α, ίσως ενισχύει την πήξη του αίματος, αναστέλλοντας τη λύση του ινώδους θρόμβου.

Παρόλο που έχει αποδειχθεί ότι ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου αυξάνεται καθώς η συγκέντρωση της λιποπρωτεΐνης α αυξάνει, εξακολουθούν να υπάρχουν ορισμένες πτυχές αυτής της σχέσης που παραμένουν ασαφείς. Επιπλέον, η λιποπρωτεΐνη α είναι ο μοναδικός από τους λιπιδαιμικούς παράγοντες κινδύνου του οποίου οι συγκεντρώσεις διαφέρουν εξαιρετικά πολύ και κυμαίνονται από λιγότερο από 0,1 και περισσότερο από 180 nmol/L [137]. Πιστεύεται ότι η συγκέντρωση της λιποπρωτεΐνης α στο πλάσμα εξαρτάται ισχυρά από την ποικιλία γενετικής έκφρασης του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης α. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις της υπόκεινται σε διαφορές ανάλογα με τον πληθυσμό και την κληρονομικότητα [138]. Ως εκ τούτου, σε αντίθεση με άλλους λιπιδαιμικούς παράγοντες κινδύνου, μπορεί να μην παρουσιάζει συνεχή κίνδυνο. Στην πραγματικότητα, η συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων της λιποπρωτεΐνης α και των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης παραμένει αδιευκρίνιστη, καθώς υπάρχουν μελέτες που δείχνουν πως η λιποπρωτεΐνη α συνέβαλε σε αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου μόνο όταν τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης ήταν αυξημένα, ενώ άλλες δεν δείχνουν καμία αλληλεπίδραση [137]. Μια ανασκόπηση δημοσιευμένων κλινικών μελετών έδειξε πως κάτω από μια ευρεία ποικιλία περιστάσεων υπάρχει συνεχής, ανεξάρτητη και μέτρια συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λιποπρωτεΐνης α και του κινδύνου στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου, η οποία εμφανίζεται αποκλειστικά σε αγγειακά αποτελέσματα [139]. Επίσης, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ισόμορφες της απολιποπρωτεΐνης α εμφανίζονται με αυξημένη δραστικότητα στην αναστολή της ινωδογονόλυσης. Τα επιθυμητά επίπεδα λιποπρωτεΐνης α είναι κάτω των 50 mg/dl. Συνιστάται έλεγχος για αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης α σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής ή συγκεκριμένα στεφανιαίας νόσου, σε συνδυασμό με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, με επιμένουσα καρδιαγγειακή νόσο παρόλη τη λήψη θεραπείας με στατίνες και με οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, τα αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης α μπορεί να είναι καλύτερης προγνωστικής αξίας από άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης α καθορίζονται κυρίως σε γενετικό επίπεδο, μια δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά και η φυσική δραστηριότητα φαίνονται να έχουν συνεργιστικά αποτελέσματα στη μείωση των επιπέδων. Η νιασίνη και συγκεκριμένοι αναστολείς της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CEPT) έχει φανεί πως μειώνουν τα επίπεδα κατά 20% και 40%, αντίστοιχα, ενώ η επίδραση των στατινών παραμένει αδιευκρίνιστη [74, 80, 140, 141]. Η μιπομερσένη έχει φανεί πως μειώνει τα επίπεδα λιποπρωτεΐνης α στην κυκλοφορία διαγονιδιακών ποντικιών κατά 70%, ενώ επίσης φαίνεται να μειώνει τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης, της απολιποπρωτεΐνης B100 και των οξειδωμένων φωσφολιπιδίων [141, 142].

1.2.10 Lp-PLA2

Η σχετιζόμενη με τις λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A2 είναι ένα ένζυμο, το οποίο παράγεται από τα μακροφάγα και τα λευκοκύτταρα της αθηρωματικής πλάκας. Το 80% του συγκεκριμένου ενζύμου στην κυκλοφορία, βρίσκεται στην LDL-χοληστερόλη. Έχει προταθεί πως η παρουσία ενεργοποιημένων φλεγμονωδών κυττάρων και αυξημένων επιπέδων Lp-PLA2 είναι δυο βασικά σημεία που διαφοροποιούν τις σταθερές από τις ασταθείς αθηρωματικές πλάκες. Δεδομένα υπέρ της συσχέτισης των επιπέδων της Lp-PLA2 και της σταθερότητας των αθηρωματικών πλακών έχουν προκύψει από μια μελέτη σε 24 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, όπου η δραστικότητα της Lp-PLA2 φάνηκε να συσχετίζεται με την πυκνότητα της ινώδους κάψας και τον όγκο της πλάκας [75]. Επίσης, η Lp-PLA2 εμπλέκεται και στην αποικοδόμηση/απενεργοποίηση δραστικών φωσφολιπιδίων (PAF) καθώς και οξειδωμένων μορφών φωσφολιπιδίων στα σωματίδια της LDL και HDL, αντιπροσωπεύοντας την αντιοξειδωτική/προστατευτική λειτουργία αυτών. Η κατανομή της Lp-PLA2 στα σωματίδια της LDL και HDL, εξαρτάται από την έκταση της γλυκοζυλίωσης της, η οποία πιθανόν επηρεάζει τη δραστικότητα της στο πλάσμα [143]. Επιπλέον, η οξείδωση της LDL έχει φανεί ότι μειώνει τη δραστικότητα της Lp-PLA2 και οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων PAF [144].

Πολλές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων Lp-PLA2 και του κινδύνου για εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου, προτείνοντας ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης αγγειακής φλεγμονής και ως παράγοντας κινδύνου για να βελτιστοποιήσει τη διαστρωμάτωση των ασθενών σε κίνδυνο,

έτσι ώστε η σοβαρότητα της θεραπείας να μπορεί να προσαρμοστεί στο επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου [143, 145, 146]. Χαμηλές συγκεντρώσεις Lp-PLA2 έχουν συσχετιστεί με πολύ χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, τόσο σε πληθυσμούς χαμηλού, όσο και σε υψηλού κινδύνου [143, 146]. Άλλες μελέτες έχουν δείξει, επίσης, ότι τα επίπεδα Lp-PLA2 μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως παράγοντας κινδύνου, ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, που είναι ένας δείκτης φλεγμονής [145].

Η θεραπεία με στατίνες μπορεί να μειώσει αισθητά τα επίπεδα της Lp-PLA2 τόσο στο πλάσμα, όσο και στις αθηρωματικές πλάκες, ενώ η επίδραση των φιμπρατών και της νιασίνης είναι λιγότερο καλά εδραιωμένη [147]. Παρά το γεγονός ότι οι θεραπείες που μειώνουν τα επίπεδα της Lp-PLA2 μπορεί να αποτελέσουν μια νέα προσέγγιση για τη μείωση αγγειακού κινδύνου, το άμεσο κλινικό όφελος παραμένει αναπόδεικτο. Επί του παρόντος, η ουσία darapladib, ένας ισχυρός, εκλεκτικός αναστολέας της Lp-PLA2 είναι υπό κλινικές δοκιμές φάσης III για την πρόληψη της επανεμφάνισης αγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς εντός 30 ημερών από την νοσηλεία τους επεισόδιο οξείας στεφανιαίας νόσου[148].

1.2.11 Απολιποπρωτεΐνη B/A1

Τα σωματίδια της LDL, της IDL και της VLDL χοληστερόλης έχουν ένα μόριο απολιποπρωτεΐνης B στη δομή τους. Έτσι, η συγκέντρωση της στο πλάσμα δείχνει το συνολικό αριθμό πιθανών αθηρογόνων σωματιδίων, καθώς συσχετίζονται με τη μη HDL-χοληστερόλη. Η συγκέντρωση της απολιποπρωτεΐνης A1 στο πλάσμα συσχετίζεται ισχυρά με την HDL-χοληστερόλη και η έκφραση της συγκεκριμένης απολιποπρωτεΐνης πιθανόν να είναι υπεύθυνη για τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης. Συνεπώς, η αναλογία απολιποπρωτεΐνη B/A1 αντιπροσωπεύει την ισορροπία μεταξύ των πλούσιων σε απολιποπρωτεΐνη B αθηρογόνων σωματιδίων χοληστερόλης και των πλούσιων σε απολιποπρωτεΐνη A1 μη αθηρογόνων σωματιδίων χοληστερόλης [149].

Η προγνωστική αξία της συγκεκριμένης αναλογίας ως προς την στεφανιαία νόσο είναι καλά εδραιωμένη και τεκμηριωμένη στη βιβλιογραφία. Η μελέτη INTERHEART, η οποία αξιολόγησε 30.000 άτομα σε 52 χώρες, έδειξε πως η αναλογία απολιποπρωτεΐνης

B/A1 συσχετίζονταν πιο ισχυρά με την εμφάνιση εμφράγματος μυοκαρδίου από άλλους βασικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [97]. Επίσης, η μελέτη AMORIS (Apolipoprotein-related Mortality Risk) έδειξε πως η συγκεκριμένη αναλογία ήταν η μόνη μεταβλητή που συσχετιζόταν ισχυρά με τον κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρου επεισοδίου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ειδικά όταν τα επίπεδα των λιπιδίων ήταν μεταξύ φυσιολογικών τιμών [129].

Το 2004, οι Walldius et al. πρότειναν τα φυσιολογικά όρια που πρέπει να κυμαίνεται η συγκεκριμένη αναλογία, τα οποία ήταν αντίστοιχα κάτω από 0,9 για τους άντρες και 0,8 για τις γυναίκες, υποδεικνύοντας πως τιμές άνω των φυσιολογικών ορίων αντιπροσωπεύουν έναν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο [149]. Αυτές οι τιμές έχουν επιβεβαιωθεί και από τις μελέτες AMORIS και INTERHEART.

1.2.12 Ολική/HDL-χοληστερόλη

Η αναλογία ολική/HDL-χοληστερόλη συμπεριλαμβάνει τη γνωστή προστατευτική δράση των υψηλών επιπέδων HDL-χοληστερόλης, την καθοριστική επίδραση των υψηλών επιπέδων LDL-χοληστερόλης και τη σημαντική συμβολή των υψηλών επιπέδων τριγλυκεριδίων, τα οποία βρίσκονται σε μεγάλη ποσότητα στα σωματίδια VLDL [150-154]. Αντιθέτως, λαμβάνοντας υπ όψιν μόνο τις τιμές της HDL, της LDL χοληστερόλης ή της αναλογίας αυτών θα αγνοούσαμε την επίδραση των υψηλών επιπέδων τριγλυκεριδίων, που είναι το τρίτο σε σειρά αθηρογόνο μόριο. Αυξημένες τιμές της συγκεκριμένης αναλογίας παρουσιάζονται σε υπέρβαρα, υπερινσουλιναιμικά και υπερτριγλυκεριδαιμικά άτομα, συχνά σε συνδυασμό με άλλες μεταβολικές διαταραχές, συμπεριλαμβάνοντας τα υψηλά επίπεδα απολιποπρωτεΐνης B [155-158]. Πολλές μελέτες, όπως η Women’s Health Study, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, κλινική μελέτη ανέδειξαν τη συγκεκριμένη αναλογία ως τον καλύτερο προγνωστικό παράγοντα για μελλοντική εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου [96]. Το ίδιο φάνηκε και στην Quebec Cardiovascular Study, η οποία παρακολούθησε 2.103 άντρες μέσης ηλικίας και έδειξε πως ο λόγος ολική/HDL-χοληστερόλη είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης ισχαιμικής καρδιακής νόσου από το λόγο LDL/HDL-χοληστερόλη [154]. Ως φυσιολογικές τιμές της συγκεκριμένης αναλογίας προτείνονται να είναι τιμές κάτω από το 4. Πάνω από αυτό το όριο ο καρδιαγγειακός κίνδυνος ξεκινάει να αυξάνεται [159].

1.2.13 Τριγλυκερίδια/HDL-χοληστερόλη

Πρόσφατα, τα υπομέρη των σωματιδίων των λιπιδίων φάνηκαν να λαμβάνουν κι αυτά μέρος στην αθηρογένεση. Τα μικρής πυκνότητας LDL σωματίδια είναι περισσότερο αθηρογόνα από τα μεγαλύτερης πυκνότητας. Επίσης, διαφορετικά υποκλάσματα της HDL χοληστερόλης παίζουν διαφορετικούς ρόλους στην αθηρογένεση. Τα μεγαλύτερα και μικρότερης πυκνότητας HDL 2 σωματίδια θεωρούνται περισσότερο προστατευτικά, ενώ τα μικρής πυκνότητας HDL 3 σωματίδια είναι αθηρογόνα [160]. Τα προηγούμενα συσχετίζονται αντίστροφα με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού και τα μικρής πυκνότητας LDL σωματίδια. Η αναλογία τριγλυκερίδια/HDL-χοληστερόλη συσχετίζεται αντίστροφα με τα επίπεδα των μικρών και πυκνών σωματιδίων LDL-χοληστερόλης ορού [161]. Αναλογία τριγλυκεριδίων/HDL-χοληστερόλη πάνω από 4 φάνηκε πως είναι ο πιο ισχυρός προγνωστικός παράγοντας ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου [162]. Επίσης, κατά τους McLaughlin et al, τιμές της αναλογίας άνω του 3,5 συσχετίζονται ισχυρά με ινσουλινοαντίσταση και αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία στους άντρες. Τέλος, προτείνουν ότι η αναλογία αυτή αποτελεί έναν απλό τρόπο ανίχνευσης ινσουλινοαντίστασης και δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο [163].

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η προγνωστική ικανότητα του λιπιδαιμικού προφίλ, δηλαδή της ολικής-, της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης-, της μη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης- χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της απολιποπρωτεΐνης Α1 και Β, όπως επίσης και της λιποπρωτεΐνης-α, στην ολική θνησιμότητα και στην 10 ετή επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε ένα τυχαίο δείγμα ενηλίκων οι οποίοι συμμετείχαν στην επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ» είναι μια επιδημιολογική μελέτη καταγραφής και παρακολούθησης της υγείας του πληθυσμού της ευρύτερης περιφέρειας των Αθηνών και Πειραιώς, καθώς και των παραγόντων που την επηρεάζουν. Πραγματοποιήθηκε τα έτη 2001-2002 από την Α' Καρδιολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών [72].

3.1 ΤΟ ΔΕΙΓΜΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το δείγμα της μελέτης περιλάμβανε 3042 άτομα από τους 4056 που κλήθηκαν τυχαία (75% συμμετοχή), από τον Μάιο του 2001 μέχρι τον Αύγουστο του 2002, να συμμετάσχουν στη μελέτη. Το επιδιωκόμενο τελικό μέγεθος του δείγματος προέκυψε ύστερα από ανάλυση στατιστικής ισχύος, ούτως ώστε να επιτρέπεται η προοπτική παρακολούθηση 10 ετών, η αποτίμηση διαφορών μεγαλύτερων από 10% στον εκτιμούμενο σχετικό κίνδυνο, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μικρότερης του 0,05 (τιμή ρ) και με στατιστική ισχύ >80%, για ελέγχους δύο κατευθύνσεων. Η δειγματοληψία ήταν τυχαία, και στρωματοποιημένη ανά πόλη (με βάση τον πληθυσμό των Δήμων και Κοινοτήτων της Υπερνομαρχίας ΑΤΤΙΚΗΣ, καθώς επίσης και των νομαρχιών Ανατολικής και Δυτικής ΑΤΤΙΚΗΣ), ηλικιακή κατηγορία και φύλο. Με βάση την πληθυσμιακή στρωματοποίηση της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος (Ε.Σ.Υ.Ε.) δημιουργήθηκαν «χάρτες» ανά περιοχή μελέτης, έτσι ώστε να προσδιορίζεται επακριβώς ο πληθυσμός-στόχος. Η συνεισφορά των ευρύτερων περιοχών της ΑΤΤΙΚΗΣ στο τελικό δείγμα της μελέτης ήταν η εξής:

- Δήμος Αθηναίων (20%),
- Δήμος Πειραιώς (8%),
- ευρύτερη περιφέρεια πρωτεύουσας (41%),
- «υπόλοιπο» ΑΤΤΙΚΗΣ (29%)
- νήσοι Σαρωνικού (2%)

Στο δείγμα συμπεριλήφθηκαν άτομα αστικών, ημιαστικών και αγροτικών περιοχών. Καθώς στην ΑΤΤΙΚΗ διαβιεί περίπου το 40% του πληθυσμού ολόκληρης της χώρας (Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε. 2001), τα αποτελέσματα και επαγόμενα συμπεράσματα από τη μελέτη, με

δεδομένη την αντιπροσώπευση στο δείγμα και ημιαστικών και αγροτικών περιοχών, δύνανται να θεωρούνται γενικεύσιμα για όλη την ηπειρωτική Ελλάδα, το δε δείγμα αντιπροσωπευτικό αφού παρατηρήθηκαν ελάσσονες μόνο, μη στατιστικά σημαντικές διαφορές, ως προς την κατανομή του φύλου και της ηλικίας ανάμεσα στο δείγμα και στον ελληνικό πληθυσμό.

Μετά τον ορισμό των περιοχών, ο σχεδιασμός απαιτούσε την τυχαία επιλογή εργασιακών χώρων, δημόσιων και ιδιωτικών, κέντρων συγκέντρωσης ηλικιωμένων καθώς και δημοτικών χώρων. Κατόπιν, διενεργήθηκε τυχαία επιλογή ατόμων (με την μέθοδο της δυαδικής ακολουθίας τυχαίων αριθμών όπου 1=ένταξη στην μελέτη, 0=μη ένταξη στην μελέτη), από τις λίστες που είχαν δημιουργηθεί για κάθε χώρο. Με τον τρόπο αυτό, επιτεύχθηκε ελαχιστοποίηση της συμμετοχής εθελοντών στην μελέτη και κατά συνέπεια, περιορισμός του συστηματικού σφάλματος κατά την επιλογή. Το πρωτόκολλο προέβλεπε ακόμα, την επιλογή ενός ατόμου ανά οικογένεια, οικοδομικό συγκρότημα και τετράγωνο.

Από το δείγμα των 3042 ατόμων που τελικώς ανταποκρίθηκαν στο κάλεσμα της μελέτης «ΑΤΤΙΚΗ», **1514** ήταν **άνδρες** (48%) και **1528 γυναίκες** (52%). Οι άνδρες είχαν ηλικία από 18-87 έτη, ενώ οι γυναίκες 18-89 έτη.

Τα διάφορα στοιχεία συγκεντρώθηκαν μέσω συνεντεύξεων με την χρήση τυποποιημένου ερωτηματολογίου, από τους ερευνητές πεδίου (καρδιολόγους, διαιτολόγους και νοσηλευτές). Στη συνέχεια, τα στοιχεία κωδικοποιήθηκαν σε στατιστική βάση δεδομένων που σχεδιάστηκε για τον σκοπό της μελέτης «ΑΤΤΙΚΗ». Μετά την λήψη της συνέντευξης, αποκλείστηκαν από την μελέτη άτομα με ιστορικό καρδιαγγειακής ή άλλης αθηρωματικής νόσου, καθώς και άτομα με γνωστή κακοήθεια. Οι συμμετέχοντες δεν έπασχαν από καμία οξεία νόσο, όπως απλό κοινό κρυολόγημα, οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού, οδοντικά προβλήματα επιπληγμένα με φλεγμονή, άλλου είδους οξείες λοιμώξεις-φλεγμονές ή κακώσεις, ούτε είχαν υποστεί οποιαδήποτε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή ελάσσονα χειρουργική πράξη, μία εβδομάδα προ της έναρξης της μελέτης.

3.2 ΒΙΟΗΘΙΚΗ

Όλα τα άτομα ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης και έδωσαν την έγκριση τους για την συμμετοχή. Η μελέτη είχε επιπλέον την έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής της Α' Καρδιολογικής Κλινικής, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, ακολουθώντας τις προϋποθέσεις της διακήρυξης του Ελσίνκι του 2000.

3.3 ΜΕΤΡΗΣΙΜΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Συνολικά στην μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ» μελετήθηκαν:

- δημογραφικά στοιχεία (π.χ. φύλο, ηλικία, μορφωτικό επίπεδο, εισόδημα)
- καθημερινές ατομικές συνήθειες (φυσική δραστηριότητα και άσκηση, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ κλπ)
- διατροφικές συνήθειες
- σωματομετρικά στοιχεία (π.χ. βάρος, ύψος, δείκτης μάζας σώματος, περίμετρος μέσης και ισχίων)
- ιατρικό κληρονομικό ιστορικό (ειδικά περί καρδιαγγειακής νόσου και σχετικών παραγόντων κινδύνου)
- ατομικό αναμνηστικό και φαρμακευτική αγωγή (με ιδιαίτερη μνεία σε ενδεχόμενη αντιυπερτασική, αντιδιαβητική ή υπολιπιδαιμική αγωγή)
- ψυχολογική εκτίμηση
- και παρακλινικές-εργαστηριακές παράμετροι (αιματολογικές εξετάσεις, γενετικοί δείκτες και ηλεκτροκαρδιογράφημα)

Στην παρούσα διατριβή το ενδιαφέρον εστιάστηκε στο λιπιδαιμικό προφίλ των συμμετεχόντων και στην σχέση του με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ακολούθως λοιπόν, εξετάζονται αναλυτικά, μόνον αυτοί οι παράγοντες που αξιοποιήθηκαν από την παρούσα διατριβή και όσοι κρίθηκαν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες στην προαναφερόμενη σχέση.

3.3.1 Αξιολόγηση τρόπου ζωής

Ως καπνιστές ορίστηκαν αυτοί που κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ημερησίως. Αυτοί που ορίστηκαν ως περιστασιακοί καπνιστές (λιγότερα από επτά τσιγάρα ανά εβδομάδα) καταγράφηκαν και συνδυάστηκαν με τους καπνιστές, λόγω του μικρού τους

αριθμού. Ως μη καπνιστές, θεωρήθηκαν αυτοί που δεν δοκίμασαν στη ζωή τους ούτε ένα τσιγάρο και ως πρώην καπνιστές ορίστηκαν αυτοί που είχαν διακόψει το κάπνισμα, τουλάχιστον ένα χρόνο πριν την ένταξή τους στη μελέτη. Οι σχετικές πληροφορίες σχετικά με τις καπνιστικές συνήθειες συλλέχθηκαν με βάση τυποποιημένο ερωτηματολόγιο που σχεδιάστηκε ειδικά για τη μελέτη (διερευνώντας τα έτη καπνίσματος, τον ημερήσιο αριθμό τσιγάρων, τα αίτια διακοπής καθώς επίσης και την έκθεση σε παθητικό κάπνισμα). Για την πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση, ο αριθμός των τσιγάρων αποδόθηκε σε πακέτα-χρόνια (αριθμός πακέτων τσιγάρων/ημέρα επί χρόνια καπνίσματος), προσαρμοσμένα σε περιεχόμενο νικοτίνης 0,8 mg/τσιγάρο.

Όσον αφορά την εκτίμηση της σωματικής δραστηριότητας, χρησιμοποιήθηκε μια συνοπτική έκδοση του Διεθνούς Ερωτηματολογίου Φυσικής Δραστηριότητας (International Physical Activity Questionnaire IPAQ). Καταρχήν, λήφθηκε υπόψιν η συχνότητα (φορές ανά εβδομάδα), η διάρκεια (λεπτά ανά φορά) και η ένταση της φυσικής δραστηριότητας, κατά την τελευταία χρονική περίοδο. Η ένταση της σωματικής δραστηριότητας βαθμονομήθηκε με ποιοτικούς όρους σε ελαφρά (<4Kcal/λεπτό, χαρακτηριστική δραστηριοτήτων όπως το αργό βάδισμα, η στατική ποδηλασία, οι ελαφρές διατάσεις κλπ), μέτρια (4-7 Kcal/λεπτό: π.χ. γοργό περπάτημα, ποδήλατο υπαίθρου, κολύμβηση μέτριας έντασης) και έντονη (>7 Kcal/λεπτό: έντονο βάδισμα σε ανωφέρεια, τρέξιμο μεγάλων αποστάσεων, γρήγορη ή αγωνιστική ποδηλασία, γρήγορη κολύμβηση ελεύθερου στυλ κλπ). Οι συμμετέχοντες, οι οποίοι δεν δήλωσαν σωματική δραστηριότητα, ορίστηκαν ως φυσικά ανενεργοί (δηλαδή, ότι διάγουν καθιστική ζωή). Για όλους τους υπόλοιπους, πολλαπλασιάζοντας την εβδομαδιαία συχνότητα, με τη διάρκεια και την ένταση της φυσικής δραστηριότητας, υπολογίστηκε ένας ειδικός δείκτης, το μεταβολικό ισοδύναμο ανά λεπτό άσκησης, για διάρκεια μίας εβδομάδας ή MET (όπου 1 MET αντιστοιχεί στο οξυγόνο που χρησιμοποιεί το σώμα όταν βρίσκεται σε ηρεμία).

Με βάση τα τριτημόρια του δείκτη, οι σωματικά δραστήριοι κατατάχτηκαν σε τρεις ομάδες:

- χαμηλής φυσικής δραστηριότητας ($1^{ο}$ τριτημόριο)
- μεσαίας φυσικής δραστηριότητας ($2^{ο}$ τριτημόριο)

- υψηλής φυσικής δραστηριότητας (3^{ο} τριτημόριο).

Στην κατηγορία μεσαίας φυσικής δραστηριότητας κατατάχθηκαν όσοι ανέφεραν ένα από τα τρία ακόλουθα κριτήρια:

- περισσότερες από τρεις μέρες έντονης δραστηριότητας τουλάχιστον 20 λεπτών/ημέρα ή
- περισσότερες από πέντε μέρες μέτριας δραστηριότητας ή περπατήματος τουλάχιστον 30 λεπτών/ημέρα ή
- περισσότερες από πέντε μέρες συνδυασμού βαδίσματος και μέτριας ή έντονης δραστηριότητας που να ξεπερνά τα 600 μεταβολικά ισοδύναμα το λεπτό ανά εβδομάδα

Στην ομάδα υψηλής φυσικής δραστηριότητας κατατάσσονταν άτομα που αφιέρωναν τουλάχιστον τρεις ημέρες σε φυσική δραστηριότητα, συγκεντρώνοντας τουλάχιστον 1500 MET το λεπτό ανά εβδομάδα ή άτομα, τα οποία επί επτά μέρες διενεργούσαν οποιονδήποτε συνδυασμό βαδίσματος και μέτριας ή έντονης έντασης δραστηριότητας, τέτοιον ώστε να επιτυγχάνουν τουλάχιστον 3000 MET το λεπτό ανά εβδομάδα. Ελήφθη επίσης υπόψιν, η ύπαρξη επαγγελματικής σωματικής δραστηριότητας αλλά και οποιαδήποτε μορφή σωματικής δραστηριότητας που δεν σχετιζόταν με το κύριο επάγγελμα.

3.3.2 Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών στην αρχική φάση της μελέτης έγινε με το έγκυρο ημι-ποσοτικό Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων που παραχωρήθηκε από την Ιατρική Σχολή Αθηνών και συγκεκριμένα από τη ελληνική ομάδα της μελέτης EPIC [164]. Το ερωτηματολόγιο αυτό περιλαμβάνει ερωτήσεις που αφορούν την κατανάλωση της πλειονότητας των τροφίμων που καταναλώνονται στη χώρα, σε όλες τις εποχές του χρόνου.

Ζητήθηκε από όλους τους συμμετέχοντες να αναφέρουν τη μέση ημερήσια ή εβδομαδιαία πρόσληψη διαφόρων τροφίμων που κατανάλωναν στην διάρκεια των τελευταίων δώδεκα μηνών, καθώς και το μέγεθος της μερίδας αυτών (μικρή, μεσαία και

μεγάλη, σε σύγκριση με αυτής του εστιατορίου). Κατόπιν, η συχνότητα κατανάλωσης κάθε τροφίμου ποσοτικοποιήθηκε κατά προσέγγιση, αποδιδόμενη σε φορές ανά μήνα. Έτσι, η ημερήσια κατανάλωση πολλαπλασιάστηκε επί τριάντα και η εβδομαδιαία επί τέσσερα ενώ μηδενική τιμή αποδόθηκε σε τρόφιμα που καταναλώνονταν σπάνια ή ουδέποτε. Η κατανάλωση αλκοόλ μετρήθηκε με ποτήρια του κρασιού (100 ml) και ποσοτικοποιήθηκε αναλόγως της πρόσληψης αιθανόλης (γραμμάρια ανά ποτό). Ένα ποτήρι του κρασιού ισοδυναμούσε με συγκέντρωση αιθανόλης 12%. Τα στοιχεία που καταγράφηκαν συμπεριλαμβάνουν 156 φαγητά και ποτά που συνηθίζεται να καταναλώνονται στην Ελλάδα που περιέχονταν στο ερωτηματολόγιο ορισμένα από τα οποία είναι τα ακόλουθα: ψωμί (λευκό ή ολικής άλεσης), δημητριακά, ρύζι, πατάτες, ζυμαρικά μαγειρεμένα με διάφορους τρόπους (με κιμά, με σάλτσα ντομάτας, άλλες σάλτσες), φρούτα (μπανάνα, μήλο, πορτοκάλι, αχλάδι, καρπούζι, πεπόνι, μανταρίνια, φράουλες σύκα, ανανάς, φρούτα αποξηραμένα ή κομπόστα και άλλα), λαχανικά τόσο ωμά (ντομάτα, αγγούρι, καρότα, μαρούλι και άλλα) όσο και μαγειρεμένα (κολοκυθάκια, αγκινάρα, πράσινα χόρτα, σπανάκι και άλλα), διάφορα είδη σαλάτας (ταραμοσαλάτα, ρώσικη, μελιτζανοσαλάτα, χωριάτικη και άλλες), όσπρια (φακές, ρεβίθια, φασόλια και άλλα), μυρωδικά, γαλακτοκομικά (γάλα, γιαούρτι, τυρί, κρέμες) με κατηγοριοποίηση ως προς τη περιεκτικότητα σε λίπος, κρεατικά (κοτόπουλο, χοιρινό, βοδινό, αρνί, κεφτεδάκια, σουβλάκια, συκώτι και άλλα), ψάρια, αβγά, διάφορα είδη πιτών (τυρόπιτα, σπανακόπιτα, κρεατόπιτα και άλλα) γλυκά (κέικ, μπισκότα, σοκολάτες, παγωτά, γλυκίσματα, μπακλαβάς, κανταΐφι, γαλακτομπούρεκο, χαλβάς, ραβανί και άλλα), διάφορα λίπη (διάφοροι τύποι λαδιού, βούτυρο, μαργαρίνη) αφεψήματα (καφές, τσάι, χαμομήλι, αναψυκτικά) και αλκοολούχα ποτά (μπύρα, ουίσκι, βότκα/τζιν, κονιάκ/ μπράντι, ούζο και άλλα ποτά). Όσον αφορά τα μη αλκοολούχα ποτά και ροφήματα, υπήρχαν ερωτήσεις σχετικά με την κατανάλωση διαφόρων ειδών καφέ και τσαγιού. Όλα τα είδη καφέ (στιγμιαίος, «ελληνικός», φίλτρου ή καπουτσίνο) προσαρμόστηκαν σε όγκο 150 ml και συγκέντρωση καφεΐνης 27,5%. Επίσης, καταγράφηκε η κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ), αναψυκτικών που περιείχαν καφεΐνη και η κατανάλωση ροφήματος σοκολάτας.

Για την αποτίμηση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα υπολογίστηκε ο διατροφικός δείκτης MedDietScore για κάθε συμμετέχοντα. Προκειμένου να εκτιμηθεί το

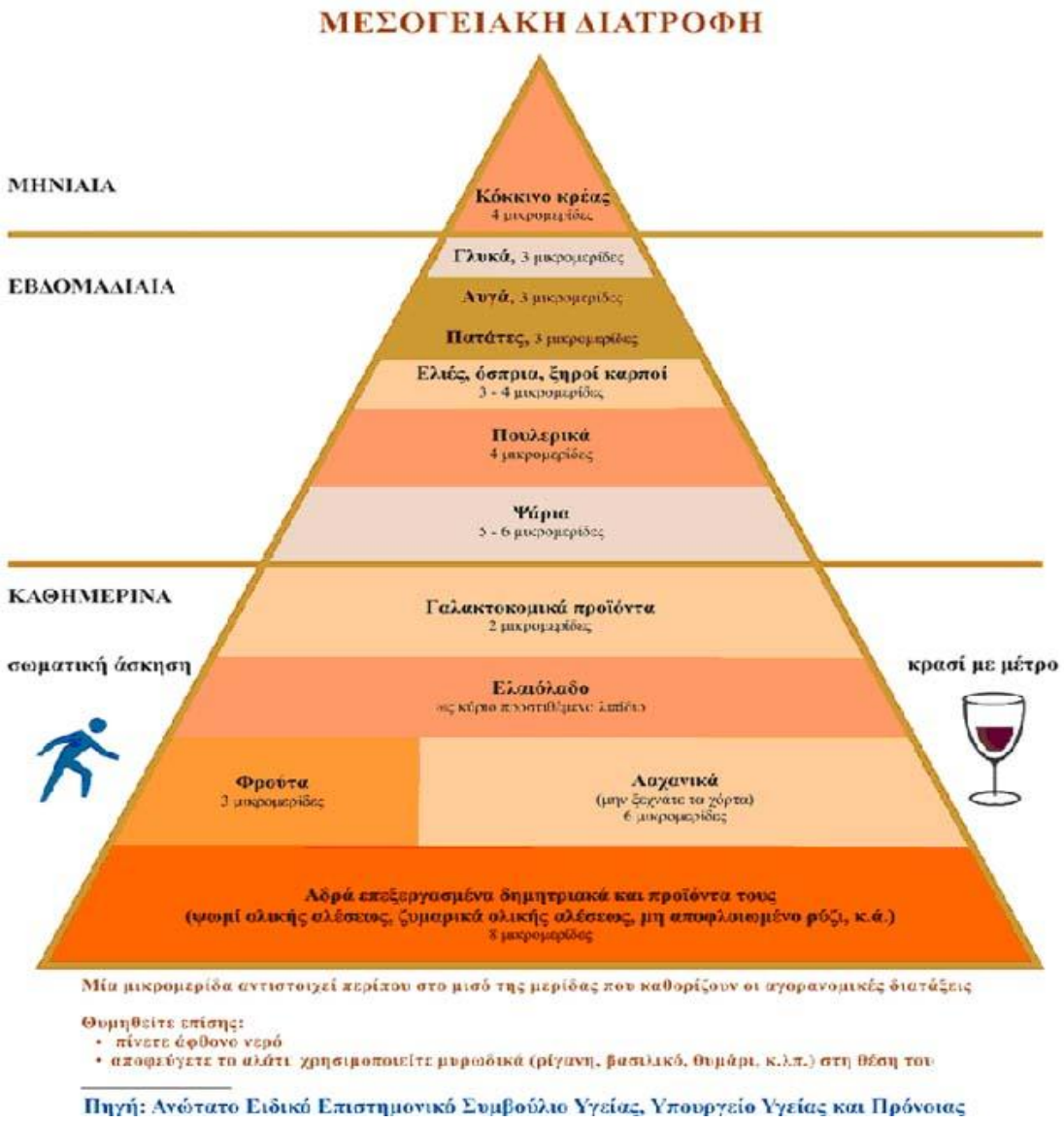
σύνολο της διατροφικής πρόσληψης, χρησιμοποιήθηκαν σύνθετοι πίνακες βαθμολόγησης, που είναι απαραίτητοι για την εκτίμηση επιδημιολογικών συσχετίσεων. Στις διάφορες συσχετίσεις τα τρόφιμα παρουσιάζονται συχνά ομαδοποιημένα (π.χ. γαλακτοκομικά, φρούτα, λαχανικά). Ωστόσο, στο επίκεντρο της μελέτης και των διαφόρων συσχετίσεων βρέθηκε κυρίως η Μεσογειακή διατροφή.

Το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο ορίστηκε σύμφωνα με την διατροφική πυραμίδα, που έχει προταθεί από το Ανώτατο Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας (*εικόνα 3.3.1*). Στη βάση της πυραμίδας τοποθετούνται τα συχνά καταναλισκόμενα τρόφιμα και στην κορυφή τα σπανίως. Στο πρότυπο αυτό, βασική πηγή λίπους είναι το ελαιόλαδο (ίσως και άνω του 40% της ολικής ενεργειακής πρόσληψης προέρχεται από το λίπος, ενώ είναι χαρακτηριστική και η υψηλή αναλογία μονοακόρεστων προς κορεσμένα λίπη). Ειδοποιό, επίσης, στοιχείο του μεσογειακού προτύπου είναι και η μέτρια κατανάλωση οίνου (1-2 κρασοπότηρα ημερησίως, συνοδευτικά συνήθως των γευμάτων). Επιπλέον, παρόλο που η κατανάλωση γάλακτος είναι περιορισμένη, η κατανάλωση τυριού (κυρίως φέτας) και γιαουρτιού είναι σχετικά υψηλές.

Αναλυτικότερα, το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο συνίσταται σε:

- καθημερινή κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών και προϊόντων τους (ψωμί ολικής αλέσεως, ζυμαρικά, ρύζι κλπ), λαχανικών (2-3 μερίδες/ημέρα), φρούτων (6 μερίδες/ημέρα), ελαιολάδου (ως κύριου λίπους της διατροφής) και γαλακτοκομικών προϊόντων (1-2 μερίδες /ημέρα),
- εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριών (4-5 μερίδες/εβδομάδα), πουλερικών (3-4 μερίδες/εβδομάδα), όσπριων, ελιών και ξηρών καρπών (3 μερίδες/εβδομάδα), πατατών, αυγών και γλυκών (3-4 μερίδες/εβδομάδα),
- μηνιαία κατανάλωση κόκκινου κρέατος και προϊόντων αυτού (4-5 μερίδες/μήνα).

Πίνακας 3.3.1 | Η πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής.



Βασιζόμενοι στη λογική της Μεσογειακής δίαιτας εκτιμήθηκε η κατανάλωση 11 ομάδων τροφίμων (με γνώμονα ότι οι τροφές της ίδιας ομάδας έχουν παρόμοια επίπεδα μακροθρεπτικών και ειδικών συστατικών), προκειμένου για κάθε άτομο να υπολογιστεί ο δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (εύρος 0-55). Ο δείκτης προκύπτει ως το άθροισμα των επί μέρους βαθμολογιών για τροφές κοντά και μακριά από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο καθώς και για το αλκοόλ. Όσο υψηλότερο το διατροφικό σκορ, τόσο μεγαλύτερος ο βαθμός προσκόλλησης στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο [165]. Συγκεκριμένα, τροφές που χαρακτηρίζουν την Μεσογειακή διατροφή (π.χ. φρούτα ή λαχανικά, όπως αναλύθηκε παραπάνω) βαθμολογήθηκαν με:

- 0 σε περίπτωση μηδενικής ή σπάνιας κατανάλωση τους
- 1 για κατανάλωση 1-4 φορές/μήνα
- 2 για κατανάλωση 5-8 φορές/μήνα
- 3 για 9-12 φορές/μήνα
- 4 για 13-18 φορές/μήνα
- 5 για καθημερινή κατανάλωση

Αντιθέτως, για την κατανάλωση τροφών που δεν συνάδουν τόσο με την συγκεκριμένη παραδοσιακή διατροφή, όπως το κρέας και τα προϊόντα αυτού, η καθημερινή κατανάλωση τους χαρακτηριζόταν με 0 ενώ με 5, η σπάνια ή μηδενική κατανάλωσή τους.

Όσον αφορά τη χρήση αλκοόλ, δόθηκε:

- βαθμολογία 5, για κατανάλωση λιγότερων από 3 ποτήρια κρασιού/ημέρα (300ml)
- βαθμολογία 0, για κατανάλωση περισσότερων από 7 ποτήρια κρασιού/ημέρα ή μηδενικής κατανάλωσης
- βαθμολογία 1-4, για τις ενδιάμεσες καταναλώσεις

Για την ακριβέστερη αριθμητική απεικόνιση της διατροφής των συμμετεχόντων χρησιμοποιήθηκαν σύνθετες βαθμολογίες, οι οποίες είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση των επιδημιολογικών συσχετίσεων. Έτσι, χρησιμοποιήθηκε μια τροποποιημένη έκδοση του αρχικού MedDietScore (εύρος 0-55) [165]. Στην τροποποιημένη βαθμολογία που χρησιμοποιήθηκε, στην κατανάλωση πατάτας δόθηκε βαθμολογία 5 για τη συνιστώμενη πρόσληψη των 3-4 μερίδων την εβδομάδα, βαθμολογία 4 δόθηκε για 1-2 μερίδες την εβδομάδα, και βαθμολογίες 3 - 0 δόθηκαν για σπάνια, συχνή, πολύ συχνή και καθημερινή κατανάλωση, αντίστοιχα. Προκειμένου να υπολογιστεί ο δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στη Μεσογειακή διατροφή, η διατροφική αξιολόγηση επαναλήφθηκε στο ίδιο δείγμα. Βάσει πινάκων σύνθεσης τροφίμων, υπολογίστηκε επίσης, η ημερήσια ολική ενεργειακή πρόσληψη των συμμετεχόντων (σε kcal) και το ποσοστό συνεισφοράς κάθε μακροθρεπτικού [166, 167]. Ειδικά για τα λίπη, υπολογίστηκε η ημερήσια πρόσληψη λίπους (σε γραμμάρια), προερχόμενη από κάθε τύπο, με βάση τον βαθμό κορεσμού του (κορεσμένα, μονοακόρεστα, πολυακόρεστα) και ο λόγος μονοακόρεστων προς κορεσμένα [168].

3.3.3 Αξιολόγηση κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών

Το φύλο των ατόμων καταγράφηκε από τους ερευνητές πεδίου στο ερωτηματολόγιο που συμπλήρωναν οι εθελοντές, ενώ καταγράφηκε και η ακριβής ημερομηνία γέννησής τους, από την οποία υπολογίστηκε η τρέχουσα ηλικία των εθελοντών. Τα άτομα ερωτήθηκαν από τους εκπαιδευμένους ερευνητές τα έτη σπουδών τους (6 για το δημοτικό, 3 για το γυμνάσιο, 3 για το λύκειο, 2-4 για την ανώτερη και ανώτατη βαθμίδα εκπαίδευσης, 1-2 για μεταπτυχιακή εξειδίκευση και 3 για εκπόνηση διδακτορικής διατριβής).

3.3.4 Ανθρωπομετρικά στοιχεία

Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε μια φορά, στρογγυλοποιημένο στο πλησιέστερο μισό του εκατοστού του μέτρου. Κατά την μέτρηση του αναστήματος, τα άτομα δεν έφεραν υποδήματα, είχαν την πλάτη ίσια και ακουμπισμένη σε μέτρο του τοίχου τους ζητήθηκε να κοιτάζουν ευθεία. Το βάρος των ατόμων, χωρίς υποδήματα, με ελαφρά ένδυση, μετρήθηκε μια φορά με ράβδο εξισορρόπησης. Η ζυγαριά ρυθμιζόταν και ελεγχόταν πριν και μετά από κάθε ζύγιση. Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στην πλησιέστερη εκατοντάδα γραμμαρίων. Στη συνέχεια, ο Δείκτης Μάζας Σώματος υπολογίστηκε ως το πηλίκο του βάρους (σε χιλιόγραμμα) προς το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα). Σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες, ως παχυσαρκία ορίζεται δείκτης μάζας σώματος >29,9 Kg/m^2, ενώ υπέρβαρο χαρακτηρίζεται το άτομο με δείκτη μάζας σώματος 25-29,9 Kg/m^2. Μετρήθηκε, επίσης, η περίμετρος μέσης σε εκατοστά (στο μέσο μεταξύ $12^{ου}$ πλευρού και λαγόνιας ακρολοφίας). Περίμετρος μέσης στις γυναίκες μεγαλύτερη από 85cm και στους άνδρες μεγαλύτερη από 92cm όρισε την παρουσία κεντρικού-τύπου παχυσαρκίας.

3.3.5 Κλινική αξιολόγηση

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στο τέλος της φυσικής εξέτασης κι αφού ο εξεταζόμενος βρισκόταν σε καθιστή θέση τουλάχιστον για 30 λεπτά. Λαμβανόταν από καρδιολόγο, τρεις φορές στο δεξί χέρι, το οποίο έπρεπε να είναι χαλαρό και καλά υποστηριζόμενο από τραπέζι, σε γωνία 45° από τον κορμό (με τη χρήση σφυγμομανομέτρου ELKA, της γερμανικής εταιρείας Von Schlieben Co). Αν για κάποιο λόγο, η μέτρηση γινόταν στο άλλο χέρι, αυτό σημειωνόταν στην κάρτα-ερωτηματολόγιο του ατόμου. Επίσης, σημειωνόταν τυχόν διαφορά στην ψηλάφηση του σφυγμού στις

κερκιδικές αρτηρίες των δύο χεριών, οπότε σ' αυτήν την περίπτωση, η αρτηριακή πίεση μετριόταν και στα δύο άκρα. Ο χρόνος που μεσολαβούσε μεταξύ των μετρήσεων ήταν ακριβώς όσος απαιτούνταν για την καταγραφή της προηγούμενης μέτρησης και το πλήρες ξεφούσκωμα της περιχειρίδας. Προ της μέτρησης της αρτηριακής πιέσεως ελεγχόταν ότι η στήλη υδραργύρου ήταν στο 0 mmHg της κλίμακας, όταν η περιχειρίδα ήταν εντελώς ξεφουσκωμένη. Το επίπεδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης καθοριζόταν από τον πρώτο ήχο καλής ακουστικής ποιότητας, ενώ η διαστολική πίεση από την πλήρη εξαφάνιση των επαναλαμβανόμενων ήχων (φάση V). Αλλαγές στην ένταση των ήχων δεν αξιολογήθηκαν. Τα άτομα με μέσα επίπεδα αρτηριακής πιέσεως, ίσα ή μεγαλύτερα των 140/90 mm Hg καθώς και εκείνοι υπό αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή κατατάχθηκαν στους υπερτασικούς, σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική των επιδημιολογικών μελετών (JNC 2003).

Ως υπερχοληστερολαιμία ορίστηκαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας >200 mg/dl ή η λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων [62]. Η ύπαρξη επιπέδων σακχάρου νηστείας >125mg/dl ή αντιδιαβητικής, διαιτητικής ή φαρμακευτικής αγωγής έθετε την διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη, ενώ καθώς υπήρχαν δεδομένα μόνο για τη γλυκόζη νηστείας, ως προδιαβήτης ορίστηκε η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) για τιμές σακχάρου 100-125 mg/dl (ADA 2006). Ως μεταβολικό σύνδρομο ορίστηκε η συνύπαρξη τουλάχιστον τριών χαρακτηριστικών από τα εξής: 1) Κεντρικού τύπου παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης για τους άνδρες >102 cm και για τις γυναίκες >88 cm), 2) Τριγλυκερίδια ορού >150 mg/dl (ή χρήση φαρμάκων για υπερτριγλυκεριδαιμία) 3) HDL-χοληστερόλη <40 mg/dl στους άνδρες και <50 mg/dl στις γυναίκες (ή χρήση αναλόγων φαρμάκων) 4) Συστολική αρτηριακή πίεση ≥130 ή διαστολική ≥85 mmHg (ή αντιυπερτασική αγωγή) και 5) Επίπεδα γλυκόζης νηστείας >100 mg (ή χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων) [169].

3.3.6 Εργαστηριακές μετρήσεις

Τα δείγματα του αίματος λήφθηκαν μεταξύ 8 και 10 π.μ., σε καθιστή θέση μετά από 12ωρη νηστεία και αποχή από το αλκοόλ. Η βιοχημική ανάλυση διενεργήθηκε, για όλες τις περιπτώσεις, στο ίδιο εργαστήριο, που πληροί τα κριτήρια των Εργαστηρίων Αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Οι βιοχημικές εξετάσεις: ολική χοληστερόλη ορού (mg/dl), HDL-χοληστερόλη (mg/dl) και τριγλυκερίδια (mg/dl) μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας χρωματογραφική ενζυμική μέθοδο σε έναν αυτόματο αναλυτή Technicon RA-1000 (Dade

Behring, Marburg, Germany). Η HDL-χοληστερόλη προσδιορίστηκε μετά από απόπλυση των περιεχομένων στην απολιποπρωτεΐνη-Β λιποπρωτεϊνών με δεξτράνη-μαγνήσιο-χλώριο. Ο ορός που χρησιμοποιήθηκε για τις μετρήσεις των λιπιδίων συλλέχτηκε αμέσως μετά την λήψη του αίματος. Η LDL χοληστερόλη υπολογίστηκε με τη χρήση του τύπου Friedewald: {ολική χοληστερόλη} – {HDL χοληστερόλη} – 1/5 (τριγλυκερίδια). Οι απολιποπρωτεΐνες Β και Α1 μετρήθηκαν με την μέθοδο της ανοσονεφελομετρίας. Υπάρχει εσωτερικός ποιοτικός έλεγχος για την αξιολόγηση της εγκυρότητας των μεθόδων μέτρησης της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της HDL. Οι συντελεστές μεταβλητότητας των επιπέδων χοληστερόλης δεν υπερβαίνουν το 9%, των τριγλυκεριδίων το 4%, της HDL το 4% και των ηπατικών ενζύμων το 5%. Το αναμενόμενο εύρος τιμών της οξειδωμένης LDL ήταν 30-120 U/L και οι συντελεστές μεταβλητότητας δεν ξεπερνούσαν το 3%.

3.3.7 Επανέλεγχος και καταγραφή καρδιαγγειακού κινδύνου

Το 2011-2012, κατά τη διάρκεια του 10ετούς επανελέγχου, οι εκπαιδευμένοι ερευνητές προσέγγισαν τους εθελοντές ξανά και πραγματοποίησαν αναλυτική αξιολόγηση των ιατρικών τους στοιχείων. Από τους 3042 αρχικούς συμμετέχοντες, 2583 βρέθηκαν κατά τον επανέλεγχο (85% ποσοστό συμμετοχής). Από τους 459 συμμετέχοντες που χάθηκαν στον επανέλεγχο, οι 224 ήταν λόγω ελλιπών ή λάθος διευθύνσεων και τηλεφώνων και οι 235 επειδή αρνήθηκαν να εξεταστούν ξανά. Οι ερευνητές πραγματοποίησαν λεπτομερή έλεγχο των κλινικών εκδηλώσεων των εθελοντών στον επανέλεγχο. Συγκεκριμένα, διερεύνησαν τα αίτια θανάτου και την εμφάνιση θανατηφόρων ή μη καρδιαγγειακών συμβάντων. Τα στοιχεία των ατόμων που απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της 10ετούς παρακολούθησης δόθηκαν από τους συγγενείς των ατόμων ή/και από στοιχεία στα πιστοποιητικά θανάτου. Ο ορισμός των καρδιαγγειακών ασθενειών έγινε με βάση με τα πιο πρόσφατα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ICD-10. Η κωδικοποίηση αυτών αναφέρεται παρακάτω: για το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τη στηθάγχη, ή άλλους τύπους ισχαιμίας (ICD 410-414.9, 427.2, 427.6 (I20-I25), την επαναιμάτωση στεφανιαίων αγγείων μέσω αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή διαδερμικής παρέμβασης στα στεφανιαία αγγεία (414.01), την καρδιακή ανεπάρκεια διαφόρων ειδών (400.0-404.9, 427.0-427.5, 427.9, 428.-(I50.2-), χρόνια αρρυθμία (I49.-) και την εκδήλωση Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (430-438, I63.-).

3.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η επίπτωση των θανατηφόρων καθώς και των συνολικών καρδιαγγειακών συμβάντων υπολογίστηκε ως ο λόγος των νέων περιστατικών της προς το συνολικό αριθμό των ατόμων που συμμετείχαν στον επανέλεγχο. Η κανονικότητα των μεταβλητών ελέγχθηκε γραφικά με τα P-P plots. Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή (ΜΤ) ± Τυπική απόκλιση (ΤΑ). Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως σχετικές συχνότητες. Οι συσχετίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών αξιολογήθηκαν με το στατιστικό έλεγχο X^2. Ο μη παραμετρικός έλεγχος Kruskal-Wallis χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθούν οι μη κανονικά κατανεμημένες ποσοτικές μεταβλητές με την εμφάνιση κλινικών συμβάντων μεταξύ του αρχικού ελέγχου και του επανελέγχου. Οι συγκρίσεις των μέσων όρων των κανονικά κατανεμημένων ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των ατόμων που εκδήλωσαν και όσων δεν εκδήλωσαν συμβάν πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό έλεγχο Student's t-test, αφού ελέγχθηκε η ισότητα των διακυμάνσεων με τον έλεγχο του Levene. Ο αντίστοιχος έλεγχος για τις μη κανονικά κατανεμημένες μεταβλητές έγινε με τον μη-παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney. Ο Σχετικός Κίνδυνος εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου στη διάρκεια της 10ετίας, εκτιμήθηκε με ημι-παραμετρικά μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox. Ο χρόνος έως το συμβάν μετρήθηκε σε ετήσια βάση. Η αλληλεπίδραση μεταξύ του φύλου και των λιπιδίων ελέγχτηκε και εφαρμόστηκε ο έλεγχος Log-rank για να αξιολογήσει τις διαφορές μεταξύ των αντρών και των γυναικών. Γνωστοί συγχυτικοί παράγοντες (π.χ. καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, Δείκτης Μάζας Σώματος, ατομικό ιστορικό και διαχείριση υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας και διαβήτη, καθώς και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου) συμπεριλήφθηκαν στα μοντέλα. Ο προσαρμοσμένος συντελεστής προσδιορισμού Nagelkerke's R^2 εκτιμήθηκε για να εκφράσει το ποσοστό μεταβλητότητας τις εκάστοτε εξαρτημένης μεταβλητής από τις ανεξάρτητες μεταβλητές σε όλα τα μοντέλα. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $\alpha=0.05$. Όλες οι τιμές των p προέκυψαν από αμφίπλευρους ελέγχους υποθέσεων. Για τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε στατιστικό πρόγραμμα SPSS έκδοση 19 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) και STATA έκδοση 12 (STATA Corp, College Station, Texas, USA).

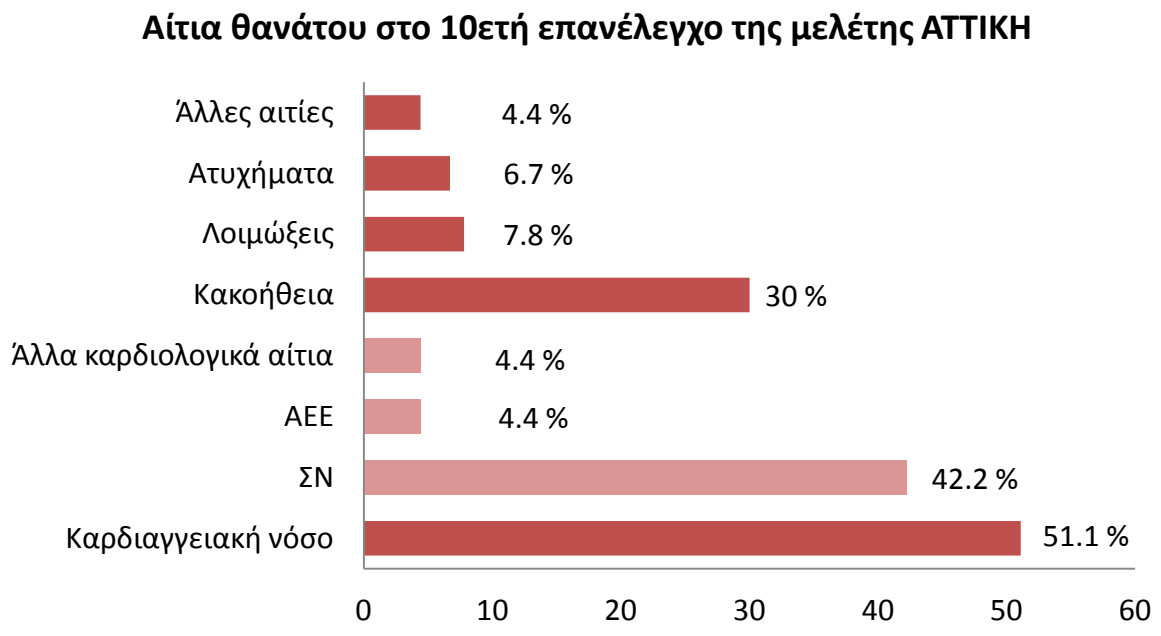
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από το σύνολο των συμμετεχόντων στον 10 ετή επανέλεγχο, 73 άντρες (5.7%) και 26 γυναίκες (2%) παρουσίασαν θανατηφόρο συμβάν (10 ετής ολική θνησιμότητα=3.8%).

Από τα 2020 άτομα για τα οποία έγινε κλινική αξιολόγηση εκδήλωσης καρδιαγγειακού συμβάντος, θανατηφόρου ή μη, τα 317 άτομα εμφάνισαν τη νόσο (15.7%). Από το σύνολο των αντρών, 198 άτομα εκδήλωσαν τη νόσο (19.7%), ενώ από το σύνολο των γυναικών 119 άτομα (11.7%) ($p<0.001$ για τη διαφορά των επιπτώσεων στα δύο φύλα). Από τα 317 καρδιαγγειακά συμβάντα, τα 46 ήταν θανατηφόρα (34 άντρες και 12 γυναίκες). Άρα η θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο στη διάρκεια της δεκαετίας παρακολούθησης ήταν 1.8% (3.4% για τους άντρες και 1.2% για τις γυναίκες).

Όσον αφορά τα αίτια θνησιμότητας, το 51.1% των θανάτων οφείλονταν σε καρδιαγγειακή νόσο, εκ των οποίων το 42.2% σε στεφανιαία νόσο, το 4.4% σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και το υπόλοιπο 4.4% σε άλλα καρδιολογικά αίτια. Επιπλέον, 30% οφείλονταν σε κάποιο είδος κακοήθειας, 7.8% σε λοιμώξεις (κυρίως πνευμονικές), 6.7% σε ατυχήματα και το υπόλοιπο 4.4% σε άλλες αιτίες. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ($p=0.55$). **(Σχήμα 4.1)**

Σχήμα 4.1 | Αίτια θανάτου στο 10 ετή επανέλεγχο της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.



Σύμφωνα με τον **Πίνακα 4.1**, τα άτομα που εκδήλωσαν καρδιαγγειακή νόσο στη 10 ετία ήταν μεγαλύτερης ηλικίας σε σχέση με εκείνους που δεν εκδήλωσαν (58±13 έναντι 43±13 έτη, αντίστοιχα, ρ<0.001), ήταν πιο συχνά άντρες (63% έναντι 48%, αντίστοιχα, ρ<0.001), με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο (10±4 έναντι 13±4 σχολικά έτη, αντίστοιχα, ρ<0.001), κάπνιζαν περισσότερα τσιγάρα ή/και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (57% έναντι 55%, αντίστοιχα, ρ=0.462) και ήταν μακριά από το πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής σύμφωνα με το MedDietScore (23±7/55 έναντι 26±6/55, αντίστοιχα, ρ<0.001), σε σχέση με άτομα που δεν εμφάνισαν τη νόσο.

Πίνακας 4.1 | Κοινωνικο-οικονομικά χαρακτηριστικά και τρόπος ζωής του πληθυσμού της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ (N=2020) σύμφωνα με τη 10 ετή επίπτωση θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού συμβάντος.

Κοινωνικο-οικονομικά χαρακτηριστικά και τρόπος ζωής				
		Εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάντος		
	Συνολικό δείγμα	**Όχι ν=1703**	**Ναι ν=317**	**ρ**
Άρρεν φύλο	50	48	63	<0.001
Κάπνισμα κατά την έναρξη ή πριν	43	55	57	0.462
Φυσική δραστηριότητα	41	41	41	0.999
Ηλικία, έτη	45±14	43±13	58±13	<0.001
Σχολική μόρφωση, έτη	12±4	13±4	10±4	<0.001
MedDietScore (0-55)	26±7	26±6	23±7	<0.001

† Τα περιγραφικά μέτρα είναι ΜΤ±ΤΑ ή σχετική συχνότητα (%). Τα p values για τις συσχετίσεις μεταξύ των ομάδων εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος προήλθαν από την εφαρμογή του Student's t-test για την ηλικία και το MedDietScore ή του μη παραμετρικού ελέγχου Mann-Whitney για τα σχολικά έτη. Για τις συσχετίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο στατιστικός έλεγχος X^2.

Σύμφωνα με τον **Πίνακα 4.2**, τα άτομα που εκδήλωσαν καρδιαγγειακή νόσο στη 10ετία, ήταν πιο πιθανό να είχαν διαγνωσθεί με σακχαρώδη διαβήτη (22% έναντι 5%, αντίστοιχα, ρ<0.001), με αρτηριακή υπέρταση (51% έναντι 28%, αντίστοιχα, ρ<0.001) και με υπερχοληστερολαιμία (57% έναντι 40%, αντίστοιχα, ρ<0.001), κατά την έναρξη της μελέτης, σε σχέση με αυτούς που δεν εκδήλωσαν. Επίσης, είχαν αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος και πιο συχνά ήταν παχύσαρκοι (28% έναντι 17%, αντίστοιχα, ρ<0.001). Τέλος, αυτοί που εκδήλωσαν καρδιαγγειακή νόσο φάνηκε να έχουν επιβαρυμένο οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνισαν, μη στατιστικά σημαντικό εύρημα όμως (32% έναντι 28%, αντίστοιχα, ρ=0.297).

Πίνακας 4.2 | Κλινικά χαρακτηριστικά και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου του πληθυσμού της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ (N=2020) σύμφωνα με τη 10 ετή επίπτωση θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού συμβάντος.

Κλινικά χαρακτηριστικά και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου				
		Εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάντος		
	Συνολικό δείγμα	**Όχι N=1703**	**Ναι N=317**	**ρ**
Υπέρταση, %	30	28	51	<0.001
Υπερχοληστερολαιμία, %	39	40	57	<0.001
Σακχαρώδης Διαβήτης, %	7	5	22	<0.001
Παχυσαρκία, %	18	17	28	<0.001
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, %	28	28	32	0.297

† Τα p values για τις συσχετίσεις μεταξύ των ομάδων εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος προήλθαν από την εφαρμογή του στατιστικού ελέγχου X^2.

Σύμφωνα με τον **Πίνακα 4.3**, στον οποίο αποτυπώνεται το λιπιδαιμικό προφίλ του πληθυσμού κατά τον επανέλεγχο, τα άτομα που εκδήλωσαν καρδιαγγειακή νόσο είχαν κατά την έναρξη της μελέτης υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης σε σχέση με αυτούς που δεν εκδήλωσαν τη νόσο (207±42 έναντι 193±41 mg/dL, αντίστοιχα, ρ<0.001), χαμηλότερα επίπεδα HDL-χοληστερόλης (45±12 έναντι 49±15 mg/dL, αντίστοιχα, ρ<0.001) και υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων (129±45 έναντι 94±36 mg/dL, αντίστοιχα, ρ<0.001). Επιπλέον, είχαν χαμηλότερα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Α1 (150±24 έναντι 156±27 mg/dL, αντίστοιχα, ρ=0.001), υψηλότερα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Β (109±29 έναντι 106±42 mg/dL, αντίστοιχα, ρ<0.001) και λιποπρωτεΐνης α (13±11 έναντι 11±9.5 mg/dL, αντίστοιχα, ρ<0.001) σε σχέση με τα άτομα που δεν εκδήλωσαν τη νόσο.

Πίνακας 4.3 | Λιπιδαιμικό προφίλ του πληθυσμού της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ (N=2020) σύμφωνα με τη 10 ετή επίπτωση θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού συμβάντος.

Λιπιδαιμικό προφίλ				
		Εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάντος		
	Συνολικό δείγμα	**Όχι N=1703**	**Ναι N=317**	**ρ**
Ολική χοληστερόλη, mg/dL	193±42	193±41	207±42	<0.001
HDL-χοληστερόλη, mg/dL	48±15	49±15	45±12	<0.001
LDL-χοληστερόλη, mg/dL	122±37	121±37	131±40	<0.001
Απολιποπρωτεΐνη Α1, mg/dL	154±27	156±27	150±24	<0.001
Απολιποπρωτεΐνη Β, mg/dL	108±38	106±42	109±29	<0.001
Τριγλυκερίδια, mg/dL	98±37	94±36	129±45	<0.001
Λιποπρωτεΐνη α, mg/dL	11±9.5	11±9.5	13±11	<0.001

† Τα p values για τις συσχετίσεις μεταξύ των ομάδων εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος προήλθαν από την εφαρμογή του Student's t-test για την ολική και την HDL-χοληστερόλη ή του μη παραμετρικού ελέγχου Mann-Whitney για τα υπόλοιπα λιπίδια.

Στον **Πίνακα 4.4** παρατίθενται τα αποτελέσματα σχετικά με την ανάλυση που έγινε για να εκτιμηθεί η επίδραση των διαφόρων λιπιδαιμικών δεικτών στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και στη θνησιμότητα από πάσα αιτία, ανεξάρτητα από διαφόρους συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, ο Δείκτης Μάζας Σώματος, η κατάσταση φυσικής δραστηριότητας, οι καπνιστικές συνήθειες, το επίπεδο προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή εκτιμώμενο μέσω του δείκτη MedDietScore, το ατομικό ιστορικό υπέρτασης, Σακχαρώδη Διαβήτη και το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.

Συγκεκριμένα, όσον αφορά την ολική θνησιμότητα από πάσα αιτία, για 10 μονάδες (mg/dL) αύξηση στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, ο 10ετής κίνδυνος θνησιμότητας αυξάνεται κατά 6% (Σχετικός Κίνδυνος ανά 1 μονάδα: 1.006, 95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης: 1.000,1.013). Το ίδιο αποτέλεσμα βρέθηκε και για τη μη HDL-χοληστερόλη (Σχετικός Κίνδυνος ανά 1 μονάδα: 1.006, 95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης: 1.000,1.013), ενώ για 10 μονάδες (mg/dL) αύξηση των τριγλυκεριδίων του ορού, ο 10 ετής κίνδυνος θνησιμότητας αυξήθηκε κατά 2% (Σχετικός Κίνδυνος ανά 1 μονάδα: 1.002, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1.000,1.004). Ο μόνος λόγος λιπιδαιμικών δεικτών που σχετίζονταν σημαντικά με αυξημένη 10 ετή θνησιμότητα από κάθε αιτία ήταν η αναλογία τριγλυκεριδίων/HDL-χοληστερόλη, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο κατά 3.8% ανά 1 μονάδα αύξηση του λόγου (Σχετικός Κίνδυνος ανά μονάδα: 1.038, 95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης: 1.001 , 1.077).

Επιπλέον, όσον αφορά την επίδραση των ίδιων λιπιδαιμικών δεικτών στο 10 ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, ανεξάρτητα από τους προαναφερθέντες συγχυτικούς παράγοντες, για 10 μονάδες (mg/dL) αύξηση των επιπέδων της μη HDL-χοληστερόλης ο 10 ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος αυξήθηκε κατά 5% (Σχετικός Κίνδυνος ανά 1 μονάδα: 1.005, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1.001,1.009) και των τριγλυκεριδίων του ορού αυξήθηκε κατά 2% (Σχετικός Κίνδυνος ανά 1 μονάδα: 1.002, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1.001,1.003). Ακόμα, για κάθε μονάδα αύξησης του λόγου ολική χοληστερόλη/HDL-χοληστερόλη, ο 10 ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος αυξήθηκε κατά 21.6% (Σχετικός Κίνδυνος: 1.216, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1.092,1.354) και για κάθε μονάδα αύξησης του λόγου τριγλυκερίδια/HDL-χοληστερόλη, ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο αυξήθηκε κατά 5.5% (Σχετικός Κίνδυνος: 1.055, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1.031,1.078).

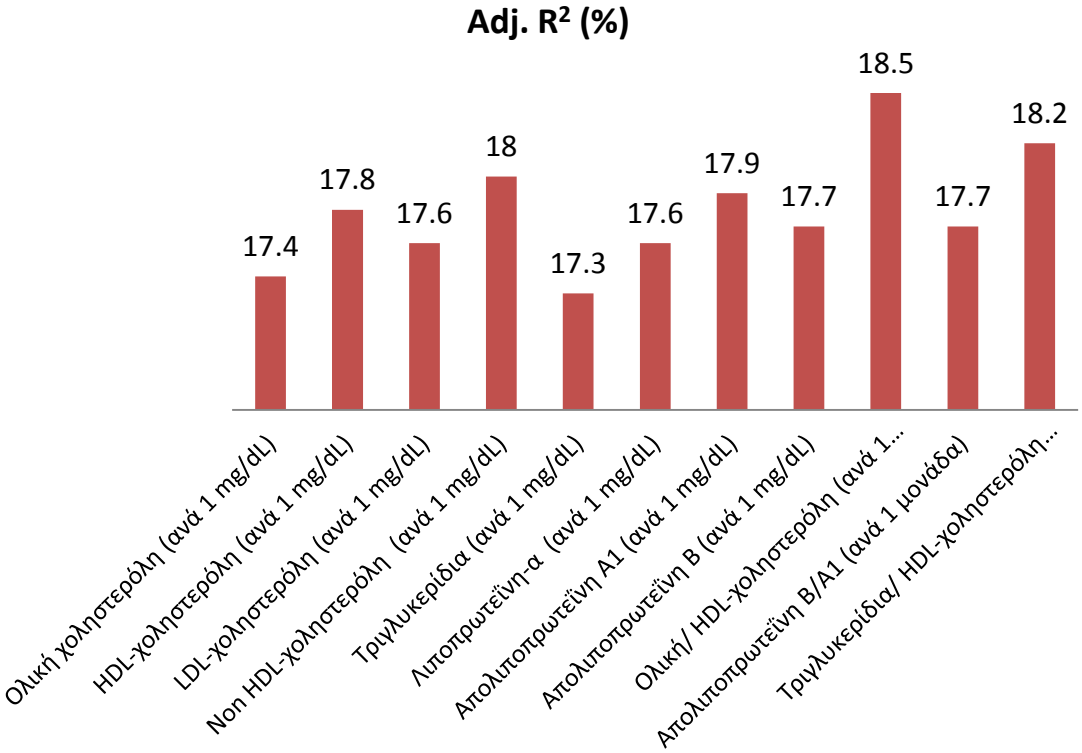
Πίνακας 4.4 | Αποτελέσματα των μοντέλων επιβίωσης που αξιολόγησαν την επίδραση των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών του αίματος στη 10 ετή θνησιμότητα από πάσα αιτία και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο του πληθυσμού της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ (N=2583).

Επίδραση των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών του αίματος στη 10ετή θνησιμότητα από πάσα αιτία και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο				
	Θνησιμότητα από κάθε αιτία		**Καρδιαγγειακό συμβάν**	
Ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας (μοντέλα)	**Σχετικός Κίνδυνος**	**95% ΔΕ**	**Σχετικός Κίνδυνος**	**95% ΔΕ**
Ολική χοληστερόλη (ανά 1 mg/dL)	1.006	1.000,1.013	1.003	0.999,1.007
HDL-χοληστερόλη (ανά 1 mg/dL)	0.988	0.962,1.015	0.983	0.967,1.000
LDL-χοληστερόλη (ανά 1 mg/dL)	1.004	0.996,1.011	1.002	0.998,1.007
Non HDL-χοληστερόλη (ανά 1 mg/dL)	1.006	1.000,1.013	1.005	1.001,1.009
Τριγλυκερίδια (ανά 1 mg/dL)	1.002	1.000,1.004	1.002	1.001,1.003
Λιποπρωτεΐνη-α (ανά 1 mg/dL)	1.004	0.994,1.015	1.003	0.997,1.010
Απολιποπρωτεΐνη-Α1 (ανά 1 mg/dL)	0.991	0.978,1.004	0.992	0.985,1.000
Απολιποπρωτεΐνη-Β (ανά 1 mg/dL)	1.004	0.997,1.012	1.002	0.998,1.007
Ολική/ HDL-χοληστερόλη (ανά 1 μονάδα)	1.169	0.978,1.387	1.216	1.092,1.354
Απολιποπρωτεΐνη-Β/Α1 (ανά 1 μονάδα)	1.560	0.837,2.910	1.389	0.921,2.094
Τριγλυκερίδια/HDL-χοληστερόλη (ανά 1 μονάδα)	1.038	1.001,1.077	1.055	1.031,1.078

† Όλα τα μοντέλα προσαρμόστηκαν ως προς την ηλικία, το φύλο, το Δείκτη Μάζας Σώματος, το κάπνισμα, την κατάσταση της φυσικής δραστηριότητας, το MedDietScore και το ιστορικό υπέρτασης και διαβήτη, καθώς και το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου κατά την έναρξη της εξέτασης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Κίνδυνος και το 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης. Ο Σχετικός Κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση ημι-παραμετρικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων Cox.

Όσον αφορά την αιτιολογική ικανότητα των μοντέλων, το καλύτερο μοντέλο ήταν αυτό που περιελάμβανε το λόγο ολική χοληστερόλη/HDL-χοληστερόλη (R^2=18.5%), ακολουθούμενη από το μοντέλο με την αναλογία τριγλυκερίδια/HDL-χοληστερόλη (R^2= 18.2%) και το μοντέλο με τη μη HDL-χοληστερόλη (R^2=18%), ενώ τα υπόλοιπα μοντέλα είχαν μια επεξηγηματική ικανότητα μεταξύ 17.3% -17.9%. **(Σχήμα 4.2)**

Σχήμα 4.2 | Επεξηγηματικότητα των μοντέλων επιβίωσης που αξιολογούν την επίδραση των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών του αίματος στη 10ετή θνησιμότητα από πάσα αιτία και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο του πληθυσμού της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ (N=2020), έτσι όπως φαίνεται από τον προσαρμοσμένο συντελεστή προσδιορισμού R^2.



6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία μελετήθηκε η επίδραση των λιπιδίων του αίματος στο 10 ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο και στη θνησιμότητα από κάθε αιτία. Προέκυψε ότι η 10 ετής επίπτωση (2002-12) της καρδιαγγειακής νόσου, θανατηφόρων ή μη περιστατικών, στον ελληνικό πληθυσμό ήταν 15.7%. Αυτά τα ποσοστά φανερώνουν πως η Ελλάδα δεν μπορεί να χαρακτηρίζεται πια ως χώρα χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Συγκρίνοντας αυτά τα στοιχεία με τον επιπολασμό της νόσου τα έτη 2001-2002, κατά την έναρξη της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, η διαπίστωση αυτή επιβεβαιώνεται. Ο επιπολασμός της νόσου, εξαιρώντας τον επιπολασμό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ήταν 5% για τους άντρες και 3% για τις γυναίκες [72]. Σε άλλη μελέτη που διεξήχθη τη χρονική περίοδο 2003-2004 σε πανελλαδικό επίπεδο, η γνωστή μελέτη GREECS, είχε φανεί πως η ετήσια επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου ήταν 34 νέα περιστατικά ανά 10.000 άντρες και 11 ανά 10.000 γυναίκες. Επίσης, είχε βρεθεί τριπλάσιος επιπολασμός της νόσου στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες (2.9% και 0.9% αντίστοιχα) [170]. Τα αποτελέσματα του 10 ετούς επανελέγχου της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ παρουσίασαν ραγδαία αύξηση στην ετήσια επίπτωση καρδιαγγειακών που εκτιμήθηκε στα 182 νέα περιστατικά ανά 10.000 άνδρες και 110 νέα περιστατικά ανά 10.000 γυναίκες, δηλαδή εξαπλάσια επίπτωση σε σχέση με την προηγούμενη 10 ετία. Αυτό το αποτέλεσμα, εν μέρει οφείλεται στην αύξηση της ηλικίας του δείγματος. Ωστόσο, προκαλεί μεγάλο προβληματισμό καθώς πρόκειται για σημαντική αύξηση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ειδικά σε εποχή οικονομικής κρίσης προκαλεί ιδιαίτερο πρόβλημα καθώς όπως είδαμε στην *ενότητα 1.1.4* οι δαπάνες λόγω καρδιαγγειακής νόσου, τόσο για την πρόληψη όσο και για την αντιμετώπιση αυτής, είναι αυξημένες, και μια τέτοια αύξηση δυσχεραίνει την οικονομική κατάσταση της χώρας. Ακόμα, φάνηκε μια σχετική αύξηση της επίπτωσης καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες που πλησιάζει την επίπτωση στους άντρες (19.7% για τους άντρες έναντι 11.7% για τις γυναίκες). Πιο συγκεκριμένα, για ηλικίες κάτω των 55 ετών η αναλογία των επιπτώσεων είναι δύο άντρες προς μια γυναίκα, ενώ σε ηλικίες άνω των 55 ετών η αναλογία μετατρέπεται σε ένας άντρας προς μια γυναίκα. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρουσιαστεί και στις Ηνωμένες Πολιτείες σχετικά με την αύξηση της επίπτωσης καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες [171]. Η πιθανότερη ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων έγκειται στο ορμονικό προφίλ των γυναικών άνω των 55 ετών, καθώς έχει

φανεί πως τα επίπεδα ορμονών των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών προάγουν τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης [172].

Αναφορικά με τα επίπεδα των λιπιδίων στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης, το 46% των αντρών και το 40% των γυναικών είχαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης υψηλότερα από 200 mg/dl. Στηριζόμενοι σε αυτά τα αποτελέσματα και αν γενικεύσουμε στον πληθυσμό της Ελλάδας φαίνεται πως 1,6 εκατομμύρια ενήλικοι άντρες και 1,4 ενήλικες γυναίκες έχουν υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης. Τα συγκεκριμένα ευρήματα είναι ελαφρώς διαφορετικά από αυτά που αναφέρθηκαν στη μελέτη National Health and Nutrition Survey (NHANES) III, όπου 52% των μη Ισπανικής ιθαγένειας, λευκών ενηλίκων αντρών και 49% των γυναικών στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής είχαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης μεγαλύτερα των 200 mg/dl, ενώ 18% των αντρών και 20% των γυναικών είχαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης πάνω από 240 mg/dl [173]. Επιπλέον, η μελέτη NHANES III ανέφερε πως 18% των αντρών και 6% των γυναικών είχαν HDL χοληστερόλη κάτω των 35 mg/dl, παρόμοια δηλαδή αποτελέσματα με την παρούσα μελέτη. Όσον αφορά την LDL χοληστερόλη πολλές επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι επίπεδα από 160 mg/dl και άνω έχουν σημαντική συμβολή στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Παρατηρήσαμε πως το 15% των αντρών και το 12% των γυναικών είχαν επίπεδα LDL χοληστερόλης άνω των 160 mg/dl. Στην μελέτη NHANES III αυτά τα ποσοστά ήταν 22% και 17%, αντίστοιχα [173]. Επιπλέον, ένα αξιοσημείωτο ποσοστό αντρών και γυναικών είχαν επίπεδα LDL χοληστερόλης άνω των 130 mg/dl, μια τιμή στην οποία σύμφωνα με το ATP III στηρίζεται η έναρξη ή μη τροποποίησης του τρόπου ζωής και διατροφής, αναλόγως με το αν υπάρχει συνύπαρξη και άλλων παραγόντων κινδύνου [20]. Επίσης, αναφορικά με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων το ATP III όρισε τα 150 mg/dl ως οριακή τιμή για τη διαχώριση των φυσιολογικών τιμών από τις αυξημένες. Πολλές επιμέρους μελέτες και μια πρόσφατη μεγάλη μετανάλυση έχουν δείξει ότι αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων συσχετίζονταν ανεξάρτητα με αυξημένο στεφανιαίο κίνδυνο σε άντρες και γυναίκες [174]. Στη συγκεκριμένη μελέτη, σχεδόν το ένα τρίτο των αντρών και το 13% των γυναικών είχαν επίπεδα τριγλυκεριδίων 150 mg/dl και άνω. Τέλος, η πλειονότητα του πληθυσμού στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής έχει χαμηλά επίπεδα λιποπρωτεΐνης α (κάτω των 10 mg/dl), ενώ οι Ασιάτες Ινδοί και οι Τούρκοι παρουσιάζουν αυξημένο

επιπολασμό υψηλών επιπέδων λιποπρωτεΐνης α (άνω των 30 mg/dl) [175]. Η μέση τιμή λιποπρωτεΐνης α στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης βρίσκεται μεταξύ αυτών των δύο τιμών (*πίνακας 4.3*). Παρόλα αυτά, 15% των αντρών και των γυναικών στη μελέτη αυτή παρουσίαζαν επίπεδα λιποπρωτεΐνης α άνω των 30 mg/dl.

Επιπλέον, τα άτομα που εμφάνισαν τη νόσο είχαν συχνότερα σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, παχυσαρκία, ήταν καπνιστές, άνδρες, μεγαλύτερης ηλικίας και οι διατροφικές τους συνήθειες ήταν μακριά από το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής, σε σχέση με όσους δεν εμφάνισαν τη νόσο. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και την *παράγραφο 1.1.6* της παρούσας εργασίας, επιβεβαιώνονται στον πληθυσμό της μελέτης σχεδόν όλοι οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Όσον αφορά τη θνησιμότητα από πάσα νόσο, η δεκαετής επίπτωση ήταν 3.8% με κυριότερη αιτία θανάτου τις καρδιαγγειακές ασθένειες (51.1% των θανάτων οφείλονταν σε καρδιαγγειακή νόσο). Τα αποτελέσματα συνάδουν με τις παγκόσμιες στατιστικές, καθώς ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας θέτει τα καρδιαγγειακά νοσήματα να αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως [1].

Όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, διερευνήθηκε η σχέση που είχαν οκτώ λιπιδαιμικοί δείκτες και τρεις αναλογίες αυτών των δεικτών, με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την ολική θνησιμότητα, οι οποίοι έχουν μελετηθεί ευρέως στη βιβλιογραφία.

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε πως αύξηση της τάξης των 10 mg/dl στην ολική χοληστερόλη, τη μη HDL-χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια αύξανε τον κίνδυνο θνησιμότητας από πάσα αιτία κατά 6%, 6% και 2% αντίστοιχα. Παρατηρώντας τη βιβλιογραφία, μεγάλη προοπτική μελέτη συσχέτισε τα υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης, ανώτερα των 260 mg/dl, με 19% αυξημένο κίνδυνο ολικής θνησιμότητας. Συγκεκριμένα φάνηκε πως η στεφανιαία νόσος ήταν η κυριότερη αιτία θανάτου [176]. Επίσης, πρόσφατη μετανάλυση 14 προοπτικών μελετών που μελετούσαν τη συσχέτιση των τριγλυκεριδίων με την ολική θνησιμότητα έδειξαν πως οριακά υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων μεταξύ 150-199 mg/dl, αυξάνουν τον κίνδυνο ολικής θνησιμότητας κατά 1,5%, ενώ τριγλυκερίδια ορού άνω των 200 mg/dl αυξάνουν τον κίνδυνο κατά 2.5% [177].

Τέλος, φάνηκε πως κάθε μια μονάδα αύξηση στην αναλογία τριγλυκερίδια/HDL-χοληστερόλη αυξάνει τον κίνδυνο θνησιμότητας από πάσα αιτία κατά 3.8%. Παρόμοιο αποτέλεσμα έχει δείξει προοπτική μελέτη στον 6 ετή επανέλεγχο της, σε γυναίκες που έχουν διαγνωσθεί με ισχαιμία του μυοκαρδίου, καθώς φάνηκε πως ο λογάριθμος της αναλογίας τριγλυκερίδια/HDL-χοληστερόλη ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας ολικής θνησιμότητας, αυξάνοντας τον κίνδυνο κατά 9.5% [178].

Εστιάζοντας στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, στα ευρήματα της μελέτης φάνηκε πως αύξηση 10 mg/dl στα τριγλυκερίδια ορού αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 2%. Η μελέτη Prospective Cardiovascular Study Munster (PROCAM), η οποία συμπεριέλαβε 4849 μέσης ηλικίας άντρες και τους παρακολούθησε για 8 χρόνια για να καταγράψει την επίπτωση εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, έδειξε πως τα τριγλυκερίδια ορού νηστείας είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου της στεφανιαίας νόσου [179]. Επίσης, μια άλλη προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε υγιείς άντρες και τους παρακολούθησε για 8 χρόνια, η Copenhagen Male Study, έδειξε πως ο κίνδυνος για ισχαιμική καρδιακή νόσο ήταν 50% μεγαλύτερος για τους ασθενείς με επίπεδα τριγλυκεριδίων στο μεσαίο τεταρτημόριο και 120% μεγαλύτερος για αυτούς με επίπεδα τριγλυκεριδίων στα ανώτερο τεταρτημόριο, μετά από προσαρμογή για τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου [180]. Ακόμα ένα αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης είναι ότι μια μονάδα αύξηση στην αναλογία τριγλυκερίδια/HDL-χοληστερόλη αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 5.5%. Αυτό επιβεβαιώνεται κι από άλλες μελέτες, προοπτική μελέτη με 10 χρόνια παρακολούθησης έδειξε πως όσοι άντρες είχαν λόγο τριγλυκερίδια/HDL-χοληστερόλη πάνω από 3.5 και όσες γυναίκες είχαν πάνω από 2.5, είχαν 2.1 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν στεφανιαία νόσο. Τα αποτελέσματα ήταν προσαρμοσμένα ως προς την ηλικία και το φύλο [181]. Επίσης, η συγκεκριμένη αναλογία έχει συσχετιστεί ισχυρά και με την έκταση της στεφανιαίας νόσου [182].

Από τα σημαντικότερα ευρήματα της μελέτης, σχετικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι πως αύξηση της τάξης των 10 mg/dl στη μη HDL-χοληστερόλη και μια μονάδα στην αναλογία ολική χοληστερόλη/HDL χοληστερόλη αυξάνουν κατά 5% και 21.6%, αντίστοιχα τον κίνδυνο για θανατηφόρο ή μη καρδιαγγειακό συμβάν. Αποτελέσματα του επανελέγχου της προοπτικής μελέτης Lipid Research Clinics Program έδειξαν πως η μη HDL-χοληστερόλη

ήταν καλύτερος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής θνησιμότητας ακόμα και από την LDL-χοληστερόλη [125]. Μεγάλη προοπτική μελέτη των ερευνητών Ridker et al. που συμπεριέλαβε αρχικά 15.632 υγιείς γυναίκες ηλικίας 45 ετών και άνω και τις παρακολούθησε μετά από 10 έτη για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, έδειξε πως η μη HDL-χοληστερόλη και η αναλογία ολική/HDL-χοληστερόλη ήταν οι καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες από όλους τους υπόλοιπους λιπιδαιμικούς δείκτες και αναλογίες αυτών. Συγκεκριμένα, φάνηκε πως όσες είχαν επίπεδα HDL-χοληστερόλης στα ακραία πεμπτημόρια είχαν 2,98 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάντος, ενώ όσες είχαν αναλογία ολική/HDL-χοληστερόλη στα ακραία πεμπτημόρια είχαν 3.81 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο [96]. Επιπλέον, αποτελέσματα της μεγάλης επιδημιολογικής μελέτης ασθενών μαρτύρων INTERHEART, έδειξαν πως ο αποδιδόμενος κίνδυνος στον πληθυσμό λόγω αυξημένης τιμής της αναλογίας ολική/HDL-χοληστερόλη ήταν 32%. Αυτό σημαίνει πως 32% των συμμετεχόντων που εκδήλωσε έμφραγμα του μυοκαρδίου, δεν θα το είχε εκδηλώσει, αν η αναλογία ολική/HDL-χοληστερόλη ήταν εντός φυσιολογικών επιπέδων [79].

Τέλος, τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν παγκοσμίως μεγάλο πρόβλημα δημόσιας υγείας και θεωρούνται κύρια αιτία θανάτου και αναπηρίας. Η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και η προσαρμοσμένη εφαρμογή μέτρων, στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης, είναι δυο βασικά βήματα για την εξάλειψη αυτού του φαινομένου. Σημαντικό τμήμα της εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ο έλεγχος του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών, ενώ όσον αφορά την εφαρμογή των μέτρων τρείς είναι οι βασικοί άξονες-στόχοι σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας: οι διατροφικές συνήθειες, το κάπνισμα και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα.

6.1 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της μεγαλύτερης επιδημιολογικής μελέτης για την καρδιαγγειακή νόσο στην Ελλάδα, τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ είναι η πρώτη προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα και χρησιμοποίησε δείγμα αντιπροσωπευτικό για τον αστικό ελληνικό πληθυσμό (που αποτελεί το 70% του συνολικού πληθυσμού) και είχε μία μεγάλη περίοδο παρακολούθησης. Παρά

τον προσεχτικό σχεδιασμό της μελέτης, υπάρχουν περιορισμοί που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Η αρχική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε μία φορά, επομένως δεν έχει ελεγχθεί το σφάλμα μέτρησης, όμως αυτός ο σχεδιασμός είναι ο πιο συχνός στις αντίστοιχες μελέτες σε Ευρώπη και Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, γεγονός που τις καθιστά συγκρίσιμες μεταξύ τους. Το δείγμα της μελέτης αποτελείται αποκλειστικά από άτομα που διαβιούσαν στην Αττική, που είναι αστική κυρίως περιοχή, οπότε δεν μπορεί να αντιπροσωπεύει το σύνολο του πληθυσμού, αφού απέκλεισε τις αγροτικές περιοχές.

Η σχετικά μικρή επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου αποδίδεται κυρίως στο σχεδιασμό της μελέτης, που συμπεριέλαβε άτομα μεγάλου ηλικιακού φάσματος (18-89 ετών). Αν και αυτό μπορεί να αποτελεί σημαντικό περιορισμό, ταυτόχρονα είναι και δυνατό σημείο της μελέτης, αφού μπόρεσε έτσι να εκτιμήσει την πραγματική επίδραση των παραγόντων κινδύνου σε πληθυσμιακό επίπεδο.

Επιπλέον, η αποτίμηση των συνηθειών που αφορούν στον τρόπο ζωής όπως το κάπνισμα, η σωματική δραστηριότητα και η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα είναι μεταβλητές που εξαρτώνται από την αξιοπιστία του ατόμου που απαντά, όμως χρησιμοποιήθηκαν για όλα τα παραπάνω έγκυρα εργαλεία αποτίμησης των χαρακτηριστικών, με αποτέλεσμα τη μείωση του παραπάνω μεθοδολογικού ζητήματος.

6.1 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, από την παρούσα μελέτη φάνηκε πως η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου έχει αυξηθεί την τελευταία δεκαετία, δημιουργώντας την αμφιβολία για το αν θα πρέπει η Ελλάδα να θεωρείται πλέον χώρα χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Όσον αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ φάνηκε πως η μη HDL-χοληστερόλη, η αναλογία τριγλυκεριδίων προς HDL-χοληστερόλη και η αναλογία ολική χοληστερόλη προς HDL-χοληστερόλη, αυξάνουν τον κίνδυνο θνησιμότητας από πάσα αιτία και τον κίνδυνο για θανατηφόρο ή μη καρδιαγγειακό συμβάν, ενώ παράλληλα αυτοί οι δείκτες φάνηκαν να έχουν και την καλύτερη επεξηγηματικότητα των μοντέλων επιβίωσης.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO. *Cardiovascular diseases (CVDs), Fact sheet No 317*. 2013 January 2015 [cited 2015 1 March]; Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/.
2. WHO. *WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2012*. 2014 [cited 2015 1 March]; Available from: http://www.who.int/healthinfo/statistics/GlobalCOD_method.pdf.
3. *European Cardiovascular Disease Statistics*. 2012 [cited 2015 2 March]; Available from: http://www.escardio.org/about/documents/eu-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf.
4. WHO. *Highlights on health in Greece*. 2004 [cited 2015 2 March]; Available from: http://www.euro.who.int/en/countries/greece/publications3/highlights-on-health-in-greece-2004.
5. *Concise Statistical Yearbook. Greek: 2009*. [cited 2015 2 March]; Available from: http://www.statistics.gr/portal/page/portal/ESYE.
6. *The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases*. 2011 [cited 2015 2 March]; Available from: http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf.
7. *CEBR: The economic cost of cardiovascular disease from 2014-2020 in six European Economies. Center for Economics and Business Research, London, 2014.*
8. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease.* N Engl J Med, 1999. **340**(2): p. 115-26.
9. Davis, N.E., *Atherosclerosis--an inflammatory process.* J Insur Med, 2005. **37**(1): p. 72-5.
10. Kannel, W.B., D. McGee, and T. Gordon, *A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study.* Am J Cardiol, 1976. **38**(1): p. 46-51.
11. Go, A.S., et al., *Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association.* Circulation, 2014. **129**(3): p. e28-e292.

12. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk of developing coronary heart disease.* Lancet, 1999. **353**(9147): p. 89-92.
13. Anand, S.S., et al., *Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study.* Eur Heart J, 2008. **29**(7): p. 932-40.
14. Bhupathy, P., C.D. Haines, and L.A. Leinwand, *Influence of sex hormones and phytoestrogens on heart disease in men and women.* Womens Health (Lond Engl), 2010. **6**(1): p. 77-95.
15. Woodward, M., P. Brindle, and H. Tunstall-Pedoe, *Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC).* Heart, 2007. **93**(2): p. 172-6.
16. Pandey, A.K., et al., *Family history of coronary heart disease and the incidence and progression of coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).* Atherosclerosis, 2014. **232**(2): p. 369-76.
17. Panagiotakos, D.B., et al., *An integrated assessment of family history on the risk of developing acute coronary syndromes (CARDIO2000 study).* Acta Cardiol, 2004. **59**(4): p. 383-90.
18. *Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat (UNDESA). World Population Prospects: The 2006 Revision and World Urbanization Prospects: The 2007 Revision. New York, United Nations, 26 February 2008 (http://esa.un.org/unup).*
19. Brown, R.D., et al., *Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989.* Stroke, 1996. **27**(3): p. 373-80.
20. *National Cholesterol Educational Program. (2001). Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III), NCEP,* . [cited 2015 4 March]; Available from: http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/cholesterol-guidelines/quick-desk-reference-html.
21. WHF. *Cardiovascular disease risk factors*. [cited 2015 4 March]; Available from: http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/.

22. World Health Organization. *Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva, WHO, 2009.
23. World Health Organization. *Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk*. Geneva, WHO, 2007.
24. *American Heart Association. Smoking & Cardiovascular Disease (Heart Disease)*. 2014 [cited 2015 5 March]; Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/QuitSmoking/QuittingResources/Smoking-Cardiovascular-Disease_UCM_305187_Article.jsp.
25. Doll, R., et al., *Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors.* BMJ, 2004. **328**(7455): p. 1519.
26. Stefanidis, C., *Exposure to second hand smoke and cardiovascular disease: time to act.* Hellenic J Cardiol, 2008(48): p. 63-64.
27. *World Health Organization. Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva, WHO, 2007*
28. *World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, WHO, 2010.*
29. *World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva, WHO, 2010.*
30. Oguma, Y. and T. Shinoda-Tagawa, *Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis.* Am J Prev Med, 2004. **26**(5): p. 407-18.
31. Wendel-Vos, G.C., et al., *Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data.* Int J Epidemiol, 2004. **33**(4): p. 787-98.
32. Berlin, J.A. and G.A. Colditz, *A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease.* Am J Epidemiol, 1990. **132**(4): p. 612-28.
33. Cornelissen, V.A. and R.H. Fagard, *Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors.* Hypertension, 2005. **46**(4): p. 667-75.
34. Cornelissen, V.A. and R.H. Fagard, *Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials.* J Hypertens, 2005. **23**(2): p. 251-9.

35. Kelley, G.A., K.S. Kelley, and Z. Vu Tran, *Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Int J Obes (Lond), 2005. **29**(8): p. 881-93.
36. *World Health Organization. Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva, WHO, 2004.*
37. Pitsavos, C., et al., *The effect of Mediterranean diet on the risk of the development of acute coronary syndromes in hypercholesterolemic people: a case-control study (CARDIO2000).* Coron Artery Dis, 2002. **13**(5): p. 295-300.
38. Hubert, H.B., et al., *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study.* Circulation, 1983. **67**(5): p. 968-77.
39. Garrison, R.J., et al., *Obesity and lipoprotein cholesterol in the Framingham offspring study.* Metabolism, 1980. **29**(11): p. 1053-60.
40. Hartz, A.J., et al., *Relationship of obesity to diabetes: influence of obesity level and body fat distribution.* Prev Med, 1983. **12**(2): p. 351-7.
41. Berchtold, P., et al., *Epidemiology of obesity and hypertension.* Int J Obes, 1981. **5 suppl 1**: p. 1-7.
42. Blair, D., et al., *Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk.* Am J Epidemiol, 1984. **119**(4): p. 526-40.
43. *Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases?* Diabetes Care, 2003. **26**(3): p. 688-96.
44. Boden-Albala, B., et al., *Diabetes, fasting glucose levels, and risk of ischemic stroke and vascular events: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS).* Diabetes Care, 2008. **31**(6): p. 1132-7.
45. Kannel, W.B. and D.L. McGee, *Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study.* Circulation, 1979. **59**(1): p. 8-13.
46. Levitan, E.B., et al., *Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies.* Arch Intern Med, 2004. **164**(19): p. 2147-55.

47. Perk, J., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts).* Eur Heart J, 2012. **33**(13): p. 1635-701.
48. Kromhout, D., et al., *Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study.* Prev Med, 1995. **24**(3): p. 308-15.
49. Strazzullo, P., et al., *Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies.* BMJ, 2009. **339**: p. b4567.
50. Kotseva, K., et al., *EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries.* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010. **17**(5): p. 530-40.
51. Bazzano, L.A., M.K. Serdula, and S. Liu, *Dietary intake of fruits and vegetables and risk of cardiovascular disease.* Curr Atheroscler Rep, 2003. **5**(6): p. 492-9.
52. *Creating an enabling environment for population-based salt reduction strategies. Report of a WHO and United Kingdom Food Standards Agency joint technical meeting, 1–2 July 2010, London. Geneva, World Health Organization, 2010.*
53. Aronis, P., et al., *Effect of fast-food Mediterranean-type diet on human plasma oxidation.* J Med Food, 2007. **10**(3): p. 511-20.
54. Karantonis, H.C., et al., *In vivo antiatherogenic properties of olive oil and its constituent lipid classes in hyperlipidemic rabbits.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2006. **16**(3): p. 174-85.
55. Tsantila, N., et al., *Antithrombotic and antiatherosclerotic properties of olive oil and olive pomace polar extracts in rabbits.* Mediators Inflamm, 2007. **2007**: p. 36204.
56. Tsoupras, A.B., et al., *Characterization of the de novo biosynthetic enzyme of platelet activating factor, DDT-insensitive cholinephosphotransferase, of human mesangial cells.* Mediators Inflamm, 2007. **2007**: p. 27683.
57. Antonopoulou, S., et al., *Effect of traditional Greek Mediterranean meals on platelet aggregation in normal subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus.* J Med Food, 2006. **9**(3): p. 356-62.

58. *ALLHAT Offi cers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group.The Antihypertensive*
and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic,
hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering
Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA. 2002;288(23):2998–3007.

59. Goff, D.C., Jr., et al., *2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* Circulation, 2014. **129**(25 Suppl 2): p. S49-73.

60. Wilson, P.W., et al., *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories.* Circulation, 1998. **97**(18): p. 1837-47.

61. D'Agostino, R.B., Sr., et al., *General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study.* Circulation, 2008. **117**(6): p. 743-53.

62. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report.* Circulation, 2002. **106**(25): p. 3143-421.

63. D'Agostino, R.B., Sr., et al., *Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation.* JAMA, 2001. **286**(2): p. 180-7.

64. Cooney, M.T., A.L. Dudina, and I.M. Graham, *Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians.* J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(14): p. 1209-27.

65. Anderson, K.M., et al., *Cardiovascular disease risk profiles.* Am Heart J, 1991. **121**(1 Pt 2): p. 293-8.

66. Brindle, P., et al., *Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review.* Heart, 2006. **92**(12): p. 1752-9.

67. Brindle, P., et al., *Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study.* BMJ, 2003. **327**(7426): p. 1267.

68. Liu, J., et al., *Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study.* JAMA, 2004. **291**(21): p. 2591-9.

69. Sacco, R.L., et al., *Improving global vascular risk prediction with behavioral and anthropometric factors. The multiethnic NOMAS (Northern Manhattan Cohort Study).* J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(24): p. 2303-11.

70. Conroy, R.M., et al., *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project.* Eur Heart J, 2003. **24**(11): p. 987-1003.

71. Graham, I., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts).* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2007. **14 Suppl 2**: p. S1-113.

72. Pitsavos, C., et al., *Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study.* BMC Public Health, 2003. **3**: p. 32.

73. Panagiotakos, D.B., et al., *Statistical modelling of 10-year fatal cardiovascular disease risk in Greece: the HellenicSCORE (a calibration of the ESC SCORE project).* Hellenic J Cardiol, 2007. **48**(2): p. 55-63.

74. Insull, W., Jr., et al., *Efficacy of extended-release niacin with lovastatin for hypercholesterolemia: assessing all reasonable doses with innovative surface graph analysis.* Arch Intern Med, 2004. **164**(10): p. 1121-7.

75. Gu, X., et al., *Is lipoprotein-associated phospholipase A2 activity correlated with fibrous-cap thickness and plaque volume in patients with acute coronary syndrome?* Coron Artery Dis, 2014. **25**(1): p. 10-5.

76. Walldius, G. and I. Jungner, *The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence.* J Intern Med, 2006. **259**(5): p. 493-519.

77. Farzadfar, F., et al., *National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3.0 million participants.* Lancet, 2011. **377**(9765): p. 578-86.

78. McNamara, D.J., *Dietary cholesterol and atherosclerosis.* Biochim Biophys Acta, 2000. **1529**(1-3): p. 310-20.

79. McQueen, M.J., et al., *Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study.* Lancet, 2008. **372**(9634): p. 224-33.

80. Berg, K., et al., *Lp(a) lipoprotein level predicts survival and major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study.* Clin Genet, 1997. **52**(5): p. 254-61.

81. *National Educational Cholesterol Programme ATP III guidelines ATP III guidelines*
Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/atglance.pdf

82. Badimon, L., T. Padro, and G. Vilahur, *Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease.* Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2012. **1**(1): p. 60-74.

83. Hausenloy, D.J. and D.M. Yellon, *Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels.* Postgrad Med J, 2008. **84**(997): p. 590-8.

84. *E. Bravo, M. Napolitano, and K. M. Botham, "Postprandial lipid metabolism: the missing link between life-style habits and the increasing incidence of metabolic diseases in western countries?" Open Translational Medicine Journal, vol. 2, pp. 1–13, 2010. .*

85. Parish, S., et al., *The joint effects of apolipoprotein B, apolipoprotein A1, LDL cholesterol, and HDL cholesterol on risk: 3510 cases of acute myocardial infarction and 9805 controls.* Eur Heart J, 2009. **30**(17): p. 2137-46.

86. *MayoClinic*
Available from: http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-cholesterol/in-depth/hdl-cholesterol/art-20046388?pg=2.

87. Linz, P.E., et al., *Paradoxical reduction in HDL-C with fenofibrate and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes: the ACCORD Lipid Trial.* Diabetes Care, 2014. **37**(3): p. 686-93.

88. Wierzbicki, A.S. and A. Viljoen, *Fibrates and niacin: is there a place for them in clinical practice?* Expert Opin Pharmacother, 2014. **15**(18): p. 2673-80.

89. Reiner, Z., *Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDL-cholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013. **23**(9): p. 799-807.

90. Cziraky, M.J., K.E. Watson, and R.L. Talbert, *Targeting low HDL-cholesterol to decrease residual cardiovascular risk in the managed care setting.* J Manag Care Pharm, 2008. **14**(8 Suppl): p. S3-28; quiz S30-1.

91. Mabuchi, H., A. Nohara, and A. Inazu, *Cholesteryl ester transfer protein (CETP) deficiency and CETP inhibitors.* Mol Cells, 2014. **37**(11): p. 777-84.

92. Stamler, J., D. Wentworth, and J.D. Neaton, *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).* JAMA, 1986. **256**(20): p. 2823-8.

93. *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering.* JAMA, 1984. **251**(3): p. 365-74.

94. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).* Lancet, 1994. **344**(8934): p. 1383-9.

95. Baigent, C., et al., *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.* Lancet, 2005. **366**(9493): p. 1267-78.

96. Ridker, P.M., et al., *Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women.* JAMA, 2005. **294**(3): p. 326-33.

97. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.* Lancet, 2004. **364**(9438): p. 937-52.

98. Barter, P., *HDL-C: role as a risk modifier.* Atheroscler Suppl, 2011. **12**(3): p. 267-70.

99. Austin, M.A., *Triglyceride, small, dense low-density lipoprotein, and the atherogenic lipoprotein phenotype.* Curr Atheroscler Rep, 2000. **2**(3): p. 200-7.

100. Ballantyne, C.M., *Cholesterol, lipids, and statins.* Tex Heart Inst J, 2005. **32**(3): p. 378-9.

101. Adams, S.P., M. Tsang, and J.M. Wright, *Lipid-lowering efficacy of atorvastatin.* Cochrane Database Syst Rev, 2015. **3**: p. CD008226.

102. Mearns, B.M., *Targeting levels and functions of blood lipids in the prevention of CVD.* Nat Rev Cardiol, 2011. **8**(4): p. 179-80.

103. Mu, H. and C.E. Hoy, *The digestion of dietary triacylglycerols.* Prog Lipid Res, 2004. **43**(2): p. 105-33.

104. Williams, K.J., *Molecular processes that handle -- and mishandle -- dietary lipids.* J Clin Invest, 2008. **118**(10): p. 3247-59.

105. Twickler, T., et al., *Remnant lipoproteins and atherosclerosis.* Curr Atheroscler Rep, 2005. **7**(2): p. 140-7.

106. Park, T.S., et al., *Lipids in the heart: a source of fuel and a source of toxins.* Curr Opin Lipidol, 2007. **18**(3): p. 277-82.

107. Mahley, R.W. and Y. Huang, *Atherogenic remnant lipoproteins: role for proteoglycans in trapping, transferring, and internalizing.* J Clin Invest, 2007. **117**(1): p. 94-8.

108. Kontush, A. and M.J. Chapman, *Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis.* Pharmacol Rev, 2006. **58**(3): p. 342-74.

109. Sarwar, N., et al., *Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies.* Circulation, 2007. **115**(4): p. 450-8.

110. Bansal, S., et al., *Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women.* JAMA, 2007. **298**(3): p. 309-16.

111. Nordestgaard, B.G., et al., *Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women.* JAMA, 2007. **298**(3): p. 299-308.

112. Brewer, H.B., Jr., *Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease.* Am J Cardiol, 1999. **83**(9B): p. 3F-12F.

113. Ooi, E.M., et al., *Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor.* Clin Sci (Lond), 2008. **114**(10): p. 611-24.

114. Sacks, F.M., et al., *Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates.* N Engl J Med, 2009. **360**(9): p. 859-73.

115. Appel, L.J., et al., *Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial.* JAMA, 2005. **294**(19): p. 2455-64.

116. Durstine, J.L., et al., *Lipids, lipoproteins, and exercise.* J Cardiopulm Rehabil, 2002. **22**(6): p. 385-98.

117. Contois, J.H., et al., *Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices.* Clin Chem, 2009. **55**(3): p. 407-19.

118. Tribble, D.L., et al., *Effects of fenofibrate and ezetimibe, both as monotherapy and in coadministration, on cholesterol mass within lipoprotein subfractions and low-density lipoprotein peak particle size in patients with mixed hyperlipidemia.* Metabolism, 2008. **57**(6): p. 796-801.

119. Tatami, R., et al., *Intermediate-density lipoprotein and cholesterol-rich very low density lipoprotein in angiographically determined coronary artery disease.* Circulation, 1981. **64**(6): p. 1174-84.

120. Steiner, G., et al., *The association of increased levels of intermediate-density lipoproteins with smoking and with coronary artery disease.* Circulation, 1987. **75**(1): p. 124-30.

121. Kuchinskiene, Z. and L.A. Carlson, *Composition, concentration, and size of low density lipoproteins and of subfractions of very low density lipoproteins from serum of normal men and women.* J Lipid Res, 1982. **23**(5): p. 762-9.

122. Miller, K.W. and D.M. Small, *Surface-to-core and interparticle equilibrium distributions of triglyceride-rich lipoprotein lipids.* J Biol Chem, 1983. **258**(22): p. 13772-84.

123. Bjorkegren, J., et al., *Accumulation of apolipoprotein C-I-rich and cholesterol-rich VLDL remnants during exaggerated postprandial triglyceridemia in normolipidemic patients with coronary artery disease.* Circulation, 2000. **101**(3): p. 227-30.

124. Frost, P.H. and R.J. Havel, *Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy.* Am J Cardiol, 1998. **81**(4A): p. 26B-31B.

125. Cui, Y., et al., *Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality.* Arch Intern Med, 2001. **161**(11): p. 1413-9.

126. Vega, G.L. and S.M. Grundy, *Does measurement of apolipoprotein B have a place in cholesterol management?* Arteriosclerosis, 1990. **10**(5): p. 668-71.

127. Abate, N., G.L. Vega, and S.M. Grundy, *Variability in cholesterol content and physical properties of lipoproteins containing apolipoprotein B-100.* Atherosclerosis, 1993. **104**(1-2): p. 159-71.

128. *Plasma lipid distributions in selected North American populations: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. The Lipid Research Clinics Program Epidemiology Committee.* Circulation, 1979. **60**(2): p. 427-39.

129. Walldius, G., et al., *High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study.* Lancet, 2001. **358**(9298): p. 2026-33.

130. Shah, P.K., *Atherosclerosis: targeting endogenous apo A-I--a new approach for raising HDL.* Nat Rev Cardiol, 2011. **8**(4): p. 187-8.

131. Sung, K.C., et al., *An increased high-density lipoprotein cholesterol/apolipoprotein A-I ratio is associated with increased cardiovascular and all-cause mortality.* Heart, 2015. **101**(7): p. 553-8.

132. Moss, A.J., et al., *Thrombogenic factors and recurrent coronary events.* Circulation, 1999. **99**(19): p. 2517-22.

133. Lamarche, B., et al., *Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study.* Circulation, 1996. **94**(3): p. 273-8.

134. St-Pierre, A.C., et al., *Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(3): p. 553-9.

135. Talmud, P.J., et al., *Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002. **22**(11): p. 1918-23.

136. Wierzbicki, A.S., et al., *The effect of fibrate-statin combination therapy on cardiovascular events: a retrospective cohort analysis.* Curr Med Res Opin, 2010. **26**(9): p. 2141-6.

137. Rifai, N., et al., *Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study.* Clin Chem, 2004. **50**(8): p. 1364-71.

138. Barlera, S., et al., *Multiple QTL influence the serum Lp(a) concentration: a genome-wide linkage screen in the PROCARDIS study.* Eur J Hum Genet, 2007. **15**(2): p. 221-7.

139. Erqou, S., et al., *Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality.* JAMA, 2009. **302**(4): p. 412-23.

140. Maher, V.M., et al., *Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a).* JAMA, 1995. **274**(22): p. 1771-4.

141. Nordestgaard, B.G., et al., *Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status.* Eur Heart J, 2010. **31**(23): p. 2844-53.

142. Merki, E., et al., *Antisense oligonucleotide directed to human apolipoprotein B-100 reduces lipoprotein(a) levels and oxidized phospholipids on human apolipoprotein B-100 particles in lipoprotein(a) transgenic mice.* Circulation, 2008. **118**(7): p. 743-53.

143. Sertic, J., et al., *[Does Lp-PLA2 determination help predict atherosclerosis and cardiocerebrovascular disease?].* Acta Med Croatica, 2010. **64**(4): p. 237-45.

144. Liapikos, T.A., et al., *Platelet-activating factor formation during oxidative modification of low-density lipoprotein when PAF-acetylhydrolase has been inactivated.* Biochim Biophys Acta, 1994. **1212**(3): p. 353-60.

145. Brilakis, E.S., et al., *Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up.* Eur Heart J, 2005. **26**(2): p. 137-44.

146. Winkler, K., et al., *Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts 5-year cardiac mortality independently of established risk factors and adds prognostic information in*

patients with low and medium high-sensitivity C-reactive protein (the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study). Clin Chem, 2007. **53**(8): p. 1440-7.

147. Ishida, K. and B. Cucchiara, *Therapeutic Options to Reduce Lp-PLA2 Levels and the Potential Impact on Vascular Risk Reduction.* Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2013. **15**(3): p. 313-21.

148. O'Donoghue, M.L., et al., *Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial.* JAMA, 2014. **312**(10): p. 1006-15.

149. Walldius, G. and I. Jungner, *Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy.* J Intern Med, 2004. **255**(2): p. 188-205.

150. Castelli, W.P., et al., *Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study.* JAMA, 1986. **256**(20): p. 2835-8.

151. Gordon, T., et al., *High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study.* Am J Med, 1977. **62**(5): p. 707-14.

152. Miller, G.J. and N.E. Miller, *Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease.* Lancet, 1975. **1**(7897): p. 16-9.

153. Kannel, W.B., et al., *Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial.* Am Heart J, 1986. **112**(4): p. 825-36.

154. Lemieux, I., et al., *Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study.* Arch Intern Med, 2001. **161**(22): p. 2685-92.

155. Bjorntorp, P., *Abdominal obesity and the metabolic syndrome.* Ann Med, 1992. **24**(6): p. 465-8.

156. Tchernof, A., et al., *The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men.* Diabetes Care, 1996. **19**(6): p. 629-37.

157. Lemieux, I., et al., *Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men?* Circulation, 2000. **102**(2): p. 179-84.

158. Couillard, C., et al., *Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men.* Diabetes, 1998. **47**(6): p. 953-60.

159. Kinosian, B., H. Glick, and G. Garland, *Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios.* Ann Intern Med, 1994. **121**(9): p. 641-7.

160. Miller, N.E., *Associations of high-density lipoprotein subclasses and apolipoproteins with ischemic heart disease and coronary atherosclerosis.* Am Heart J, 1987. **113**(2 Pt 2): p. 589-97.

161. Williams, P.T., et al., *Associations of lipoproteins and apolipoproteins with gradient gel electrophoresis estimates of high density lipoprotein subfractions in men and women.* Arterioscler Thromb, 1992. **12**(3): p. 332-40.

162. Scheffer, P.G., et al., *Measurement of LDL particle size in whole plasma and serum by high performance gel-filtration chromatography using a fluorescent lipid probe.* Clin Chem, 1998. **44**(10): p. 2148-51.

163. McLaughlin, T., et al., *Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease?* Am J Cardiol, 2005. **96**(3): p. 399-404.

164. Katsouyanni, K., et al., *Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers.* Int J Epidemiol, 1997. **26 Suppl 1**: p. S118-27.

165. Panagiotakos, D.B., C. Pitsavos, and C. Stefanadis, *Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2006. **16**(8): p. 559-68.

166. Trichopoulou, A., ed. *Composition of Greek Foods and Dishes*. 1992, Athens School of Public Health: Athens.

167. Trichopoulou, A. and K. Georga, eds. *Composition tablets of simple and composite foods*. 2003, Parisianos: Athens, Greece.

168. Trichopoulou, A., et al., *The macronutrient composition of the Greek diet: estimates derived from six case-control studies.* Eur J Clin Nutr, 1993. **47**(8): p. 549-58.

169. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary.* Crit Pathw Cardiol, 2005. **4**(4): p. 198-203.

170. Pitsavos, C., et al., *Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS).* BMC Public Health, 2005. **5**: p. 23.

171. Wenger, N.K., et al., *Cardiovascular care for women: the 10-Q Report and beyond.* Am J Cardiol, 2013. **112**(4): p. S2.

172. Witteman, J.C., et al., *Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause.* BMJ, 1989. **298**(6674): p. 642-4.

173. *Executive summary from the third report on nutrition monitoring in the United States.* J Nutr, 1996. **126**(7): p. iii-x, 1907S-1936S.

174. Hokanson, J.E. and M.A. Austin, *Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies.* J Cardiovasc Risk, 1996. **3**(2): p. 213-9.

175. *Davidson M. The mobile lipid clinic. Lippincot Williams and Wilkins Pub. Philadelphia, USA, 2002.*

176. Okamura, T., et al., *The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort.* Atherosclerosis, 2007. **190**(1): p. 216-23.

177. Liu, J., et al., *Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies.* Lipids Health Dis, 2013. **12**: p. 159.

178. Bittner, V., et al., *The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with suspected myocardial ischemia: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE).* Am Heart J, 2009. **157**(3): p. 548-55.

179. Assmann, G., et al., *The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease.* Eur Heart J, 1998. **19 Suppl M**: p. M8-14.

180. Jeppesen, J., et al., *Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study.* Circulation, 1998. **97**(11): p. 1029-36.

181. Salazar, M.R., et al., *Identifying cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria.* J Intern Med, 2013. **273**(6): p. 595-601.

182. da Luz, P.L., et al., *High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease.* Clinics (Sao Paulo), 2008. **63**(4): p. 427-32.