



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«Καρδιαγγειακός κίνδυνος ατόμων με  
μεταβολικό σύνδρομο»**

**ΧΕΙΜΩΝΑΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**«Καρδιαγγειακός κίνδυνος ατόμων με  
μεταβολικό σύνδρομο»**

**ΧΕΙΜΩΝΑΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ  
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2017**



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).





**Ημερομηνία αίτησης του κ. Χειμώνα Θεόδωρου: 3-3-2008**

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 638<sup>α</sup>/3-6-2008**

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας

Μέλη

Γουδέβενος Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας

Μηλιώνης Χαράλαμπος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

**Ημερομηνία ορισμού θέματος: 18-6-2008**

*«Καρδιαγγειακός κίνδυνος ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο».*

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 788<sup>α</sup>/31-5-2016**

1. Γουδέβενος Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Παναγιωτάκος Δημοσθένης, Καθηγητής Βιοστατιστικής – Επιδημιολογίας Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
4. Χρήστου Λεωνίδα, Καθηγητής Παθολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Μηλιώνης Χαράλαμπος, Αναπληρωτής Καθηγητή Παθολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Λιάμης Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Τσιμιχόδημος Βασίλειος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων

**Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 13-1-2017**

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Πασχόπουλος Μηνάς**

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας





*Στη μνήμη του πατέρα μου, Ηλία.*



# ΠΡΟΛΟΓΟΣ

---

Η ιατρική έρευνα προχωρά τις τελευταίες δεκαετίες με ταχύτατους ρυθμούς και οι γνώσεις μας γύρω από την ανθρώπινη φυσιολογία και παθολογία αυξάνονται με σχεδόν γεωμετρική πρόοδο. Ωστόσο, πολλά ζητήματα στην ιατρική εξακολουθούν να έχουν σκοτεινές πτυχές. Ακόμη και εξαιρετικά συχνά νοσήματα, όπως η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης, εξακολουθούν να χαρακτηρίζονται στις περισσότερες περιπτώσεις «ιδιοπαθή».

Παρομοίως, πολλά ερωτήματα για το μεταβολικό σύνδρομο, τη συνάθροιση δηλαδή στο ίδιο άτομο μιας σειράς από μεταβολικές διαταραχές, όπως η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, μένουν αναπάντητα. Η υποκείμενη παθοφυσιολογία του μεταβολικού συνδρόμου είναι πολυσύνθετη και δεν είναι γνωστό εάν είναι η ίδια σε όλους τους πάσχοντες. Η κλινική σημασία του ως δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου έχει θερμούς υποστηρικτές, αλλά και πολέμιους. Ακόμη και για τα κριτήρια διάγνωσής του δεν υπάρχει καθολική ομοφωνία.

Γνωρίζουμε ότι για τη μελέτη οποιασδήποτε νοσολογικής οντότητας στην ιατρική είναι πολύτιμη η επιδημιολογική έρευνα, η οποία επιτρέπει την αναγνώριση υποκείμενων συσχετίσεων και των χαρακτηριστικών των πληθυσμών σε κίνδυνο. Στην Ελλάδα, η επιδημιολογία αποτέλεσε εδώ και πολλές δεκαετίες τον «πτωχό συγγενή» της ιατρικής έρευνας. Μόλις τα τελευταία χρόνια έχουν αρχίσει να δημοσιεύονται μεγάλες και ποιοτικές επιδημιολογικές έρευνες στη χώρας μας, σε μεγάλο βαθμό μέσα από τις προσπάθειες επιστημόνων που δραστηριοποιούνται ενεργά στην Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης, πολλοί εκ των οποίων συμμετείχαν και στην παρούσα μελέτη.

Στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν λοιπόν να ληφθεί μια «ακτινογραφία» των κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών ενός αντιπροσωπευτικού δείγματος ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο από διάφορες περιοχές της Ελλάδας, να διερευνηθεί η σχετική σημασία των επιμέρους συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου και να υπολογιστεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος που διατρέχουν αυτά τα άτομα.

Στο γενικό μέρος της παρούσας διατριβής παρατίθενται ορισμένα στοιχεία σχετικά με την επιδημιολογία της καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα και τον υπόλοιπο κόσμο, ενώ αναλύονται επίσης οι σημαντικότεροι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η παχυσαρκία κ.α. Σε επόμενη ενότητα παρουσιάζονται διεξοδικά τα διαγνωστικά κριτήρια, η επιδημιολογία, η παθοφυσιολογία, η κλινική σημασία και η αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου, καθώς και οι ενδοιασμοί που έχουν ορισμένοι σχετικά με την κλινική αξία του. Το γενικό μέρος ολοκληρώνεται με τη εξήγηση της χρησιμότητας των μοντέλων εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου, την ανάλυση των μεθόδων κατασκευής τους και την παρουσίαση των σημαντικότερων από αυτά, συμπεριλαμβανομένων των μοντέλων

κινδύνου Framingham, ESC SCORE και HellenicSCORE, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν και στην παρούσα μελέτη.

Στο ειδικό μέρος παρουσιάζονται τα κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού από τη μελέτη και ο τρόπος συλλογής του υλικού, τα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού, οι στατιστικές αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν και τα αποτελέσματα των ανωτέρω. Ακολουθεί μια κριτική συζήτηση των ευρημάτων και της κλινικής σημασίας τους.

Η μακρόχρονη αυτή προσπάθεια, εκτός από το κείμενο που κρατάτε στα χέρια σας, απέδωσε και μια σειρά από ανακοινώσεις σε συνέδρια και δημοσιεύσεις σε διεθνή peer-reviewed περιοδικά, οι οποίες απαριθμούνται στο τέλος του βιβλίου.

Στο ίδιο διάστημα η προσωπική μου ζωή σημαδεύτηκε από σημαντικά γεγονότα, άλλα πολύ ευχάριστα (ο γάμος μου, η γέννηση των παιδιών μου, η κτήση της ειδικότητας της καρδιολογίας) και άλλα πολύ δυσάρεστα (ο χαμός του πατέρα μου). Η ολοκλήρωση λοιπόν της διδακτορικής μου διατριβής φαντάζει σαν ένα ορόσημο, που κλείνει ένα κύκλο της ζωής μου και ανοίγει ένα νέο κεφάλαιο.

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσοι κατέστησαν δυνατή την ολοκλήρωση αυτής της διατριβής. Στυλοβάτης της όλης προσπάθειας ήταν ο Καθηγητής Παθολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Ελισάφ Μωυσής, ο οποίος επέβλεψε τη διδακτορική διατριβή και ήταν δίπλα μου σε κάθε στάδιο, από την κατάθεση της υποψηφιότητας και του πρωτοκόλλου, τη δημοσίευση των ερευνητικών αποτελεσμάτων, μέχρι και τη συγγραφή και παρουσίαση του τελικού κειμένου. Τον ευχαριστώ για όλα και προπάντων για την πολυετή υπομονή του! Σημαντική ήταν και η συμβολή των άλλων δύο μελών της τριμελούς επιτροπής, των Καθηγητών κ. Γουδέβενου Ι. και Μηλιώνη Χ. στην τελική διαμόρφωση του κειμένου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω όλα τα νυν και πρώην μέλη του Διοικητικού Συμβουλίου της Ελληνικής Εταιρίας Αθροσκήρωσης και ιδιαίτερα τους κ.κ. Καθηγητές Άθυρο Β., Αχείμαστο Α., Γανωτάκη Μ., Λυμπερόπουλο Ε., Πίτσαβο Χ., Τσελέπη Α., υπό την αιγίδα των οποίων διενεργήθηκε η μελέτη Assessing The Treatment Effect in Metabolic syndrome without Perceptible diabEtes (ATTEMPT), οι ασθενείς της οποίας αποτέλεσαν το πρωτογενές υλικό της παρούσας επιδημιολογικής μελέτης. Ομοίως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους λοιπούς συγγραφείς και ερευνητές της μελέτης ATTEMPT, οι οποίοι εργάστηκαν άοκνα για την επιτυχή ολοκλήρωσή της.

Πολύτιμες ήταν οι συμβουλές και η καθοδήγηση που έλαβα από τον Καθηγητή του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Παναγιωτάκο Δ. σε κάθε στάδιο της εκπόνησης της διατριβής, χάρη στον οποίο αγάπησα τη βιοστατιστική και την επιστήμη της επιδημιολογίας.

Σπουδαία ήταν και η συμβολή της γραμματέως του κ. Ελισάφ, κας Εύης Γέπη, η οποία λειτούργησε ως συνδεδετικός κρίκος με το Πανεπιστήμιο και διευκόλυνε σημαντικά το έργο μου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, που με στήριξε όλα αυτά τα χρόνια και με ενθάρρυνε μέχρι την επιτυχή ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

---

ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	1
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
1.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΤΟΝ ΚΟΣΜΟ.....	6
1.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	13
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ.....	40
2.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ-ΟΡΙΣΜΟΙ.....	40
2.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ .....	46
2.3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ .....	54
2.4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ .....	64
2.5. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ .....	78
2.6. ΚΡΙΤΙΚΗ ΠΟΥ ΕΧΕΙ ΔΕΧΘΕΙ ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ .....	91
ΜΟΝΤΕΛΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....	94
3.1. ΣΚΕΠΤΙΚΟ – ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....	94
3.2. ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....	97
3.3. ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΙΝΔΥΝΟΥ FRAMINGHAM .....	101
3.4. ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ESC SCORE.....	107
3.5. ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΙΝΔΥΝΟΥ HellenicSCORE .....	113
3.6. ΑΛΛΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....	118
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	137
ΣΚΟΠΟΣ - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	138
4.1. ΥΛΙΚΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	138

4.2. ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ .....	139
4.3. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ .....	140
4.4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ .....	146
4.5. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΥΡΙΩΝ ΣΥΝΙΣΤΩΣΩΝ (PRINCIPAL COMPONENTS ANALYSIS) .....	146
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	148
5.1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ, ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ.....	148
5.2. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ .....	154
5.3. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΩΝ ΣΥΝΙΣΤΩΣΩΝ.....	164
5.4. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΟΝ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟ .....	167
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	168
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	180
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	181
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ .....	182
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	184
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	196



# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

---

### 1.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΤΟΝ ΚΟΣΜΟ

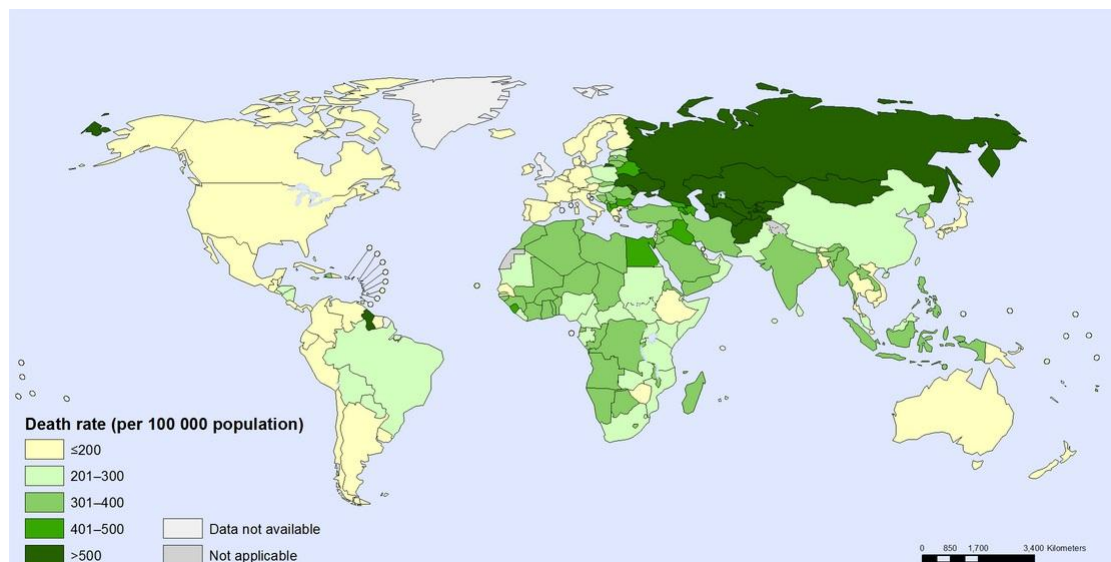
Σύμφωνα με τη 10η αναθεώρηση της Διεθνούς Στατιστικής Ταξινόμησης Νόσων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (International Classification of Disease-10) [1], στα νοσήματα του κυκλοφορικού, ή αλλιώς καρδιαγγειακά νοσήματα, συμπεριλαμβάνονται καταστάσεις, όπως η στεφανιαία νόσος (ΣΝ), τα αγγειακά εγκεφαλικά νοσήματα, η ρευματική καρδιοπάθεια, η αρτηριακή υπέρταση και τα επακόλουθά της, η περιφερική αγγειοπάθεια και άλλα νοσήματα των αγγείων, οι μυοκαρδιοπάθειες, οι αρρυθμίες κ.α.

Η σημασία της καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ) είναι γνωστή, αφού αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου τόσο στην Ευρώπη, όσο και στον κόσμο. Το 2012 ευθύνονταν για 17,5 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως, εκ των οποίων τα 7,4 εκατομμύρια οφείλονταν στη στεφανιαία νόσο και τα 6,7 εκατομμύρια στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ), αποτελώντας το ένα τρίτο σχεδόν του συνόλου των θανάτων [2]. Εκτιμάται δε ότι μέχρι το 2030 οι θάνατοι από ΚΑΝ σε παγκόσμιο επίπεδο θα έχουν φθάσει σχεδόν τα 24 εκατομμύρια [3]. Ο μέσος όρος σε παγκόσμιο επίπεδο για τη θνησιμότητα από ΚΑΝ το 2004 ήταν 301 θάνατοι ανά 100.000 κατοίκους [4].

Παλαιότερα η καρδιαγγειακή νόσος θεωρούνταν πρόβλημα κυρίως των αναπτυγμένων, Δυτικού τύπου κοινωνιών. Σήμερα όμως, η κατάσταση έχει αναστραφεί. Το 2012, το 80% σχεδόν των καρδιαγγειακών θανάτων προέρχονταν από χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος [5]. Αναπτυσσόμενες χώρες, όπως η Ινδία, η Κίνα, ακόμα και χώρες της Αφρικής, όπως η Κένυα, έχουν μεγαλύτερη θνησιμότητα σε σύγκριση με τις ΗΠΑ, τη Γαλλία και άλλες χώρες του Δυτικού κόσμου. Οι χώρες της Ανατολικής Ευρώπης κατέχουν τα θλιβερά πρωτεία σε παγκόσμια κλίμακα [6] (βλ Εικόνα 1).

Στην Ευρώπη, η ΚΑΝ ευθύνεται για 4,3 εκατομμύρια θανάτους, με 2 εκατομμύρια από αυτούς να αφορούν την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ). Από αυτούς, 800.000 συμβαίνουν πριν την ηλικία των 65 ετών. Οι αριθμοί αυτοί αντιστοιχούν στο ήμισυ σχεδόν του συνόλου των θανάτων (42% της συνολικής θνησιμότητας στην ΕΕ) (βλ. και Εικόνα 2). Η ΚΑΝ αποτέλεσε τη σημαντικότερη αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικών σε όλες τις Ευρωπαϊκές χώρες και μεταξύ των ανδρών σε όλες τις χώρες, πλην της Γαλλίας, Ολλανδίας και Ισπανίας. Το ίδιο ισχύει και για τη νοσηρότητα, με τη ΚΑΝ να ευθύνεται για το 23% της συνολικής νοσηρότητας στην Ευρώπη [7].

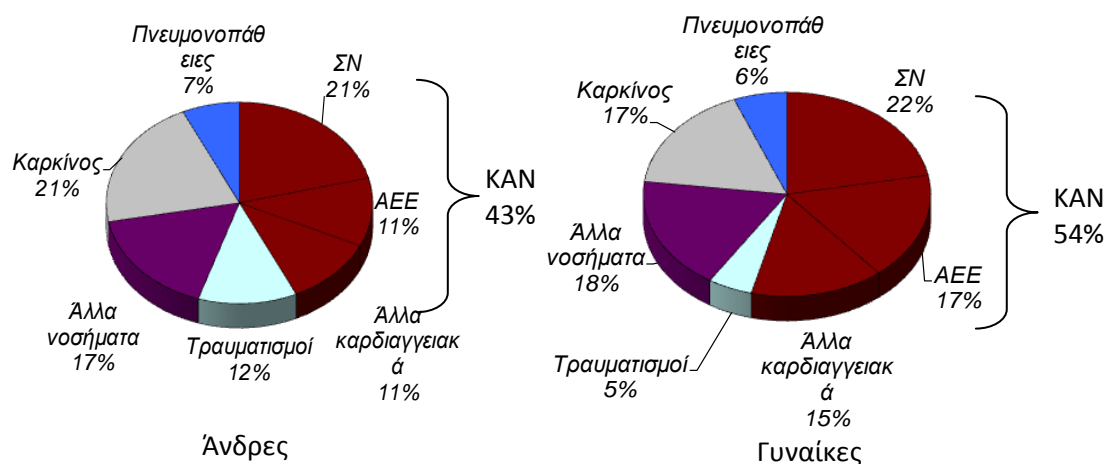
**Εικόνα 1 Ηλικιακά σταθμισμένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο ανά 100.000 άτομα το 2012. Από: World Health Organization. *Global Health Observatory online database* [6].**



Η θνησιμότητα από ΣΝ και ΑΕΕ είναι υψηλότερη γενικά στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη σε σύγκριση με τη Βόρεια, Νότια και Δυτική Ευρώπη, και ακολουθεί αποκλίνουσα πορεία. Παρότι παρατηρείται εδώ και δεκαετίες μια ελάττωση της επίπτωσης και της θνησιμότητας από ΚΑΝ στις χώρες της Βόρειας, Νότιας και Δυτικής Ευρώπης, τα τελευταία χρόνια οι δείκτες αυτοί αυξάνονται στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη. Ως αίτια για αυτό το φαινόμενο έχουν προταθεί η αλλαγή της ακολουθούμενης διατροφής (η κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών αυξήθηκε κατακόρυφα στο ίδιο διάστημα στις χώρες αυτές), τα οικονομικά προβλήματα, ο μεγάλος επιπολασμός του καπνίσματος και ο αλκοολισμός που παρατηρούνται στις πρώην κομμουνιστικές χώρες [8]. Όσον αφορά στις χώρες του Δυτικού κόσμου, η μελέτη MONICA του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), η οποία συμπεριέλαβε πληθυσμούς από 21 κράτη, έδειξε ότι η μείωση της ΣΝ

οφείλονταν κατά το 1/3 στην ελάττωση της θνητότητας, δηλαδή σε καλύτερη θεραπεία, και κατά τα 2/3 στην ελάττωση της επίπτωσής της, δηλαδή σε καλύτερη πρόληψη [9].

**Εικόνα 2** Κύριες αιτίες θανάτου στην Ευρώπη. Τροποποιημένο από Allender, S., et al., *European Cardiovascular Disease Statistics 2008* [7].

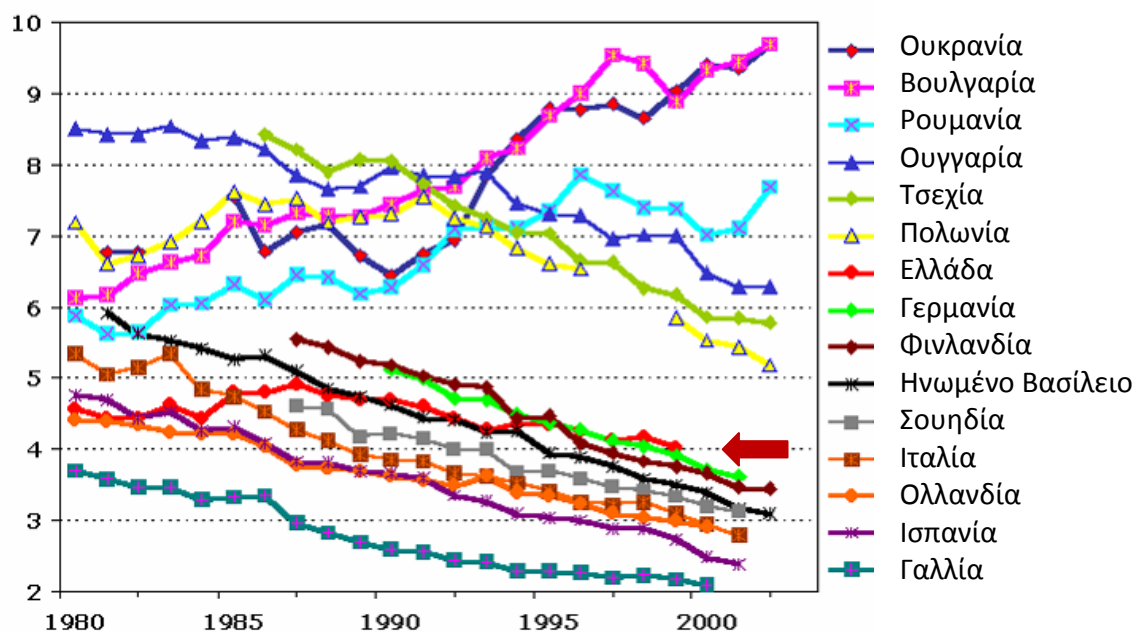


Η Ελλάδα αποτελεί μια ιδιαίτερη περίπτωση. Η κλασική μελέτη των Επτά Χωρών (Seven Countries Study) που διεξήχθη τη δεκαετία του '60 καθιέρωσε την Ελλάδα ως χώρα χαμηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [10]. Αυτό ίσχυε κυρίως για τη ΣΝ [11], ενώ όσον αφορά τα ΑΕΕ η Ελλάδα θεωρούνταν χώρα ενδιάμεσου κινδύνου [12]. Δυστυχώς, η πτώση της θνησιμότητας από ΚΑΝ φαίνεται να είναι μικρότερη στη χώρα μας σε σύγκριση με τις άλλες δυτικοευρωπαϊκές χώρες, με αποτέλεσμα σήμερα η Ελλάδα να κατέχει πλέον την πρώτη θέση μεταξύ αυτών των χωρών [13].

Η κατάσταση στην Ελλάδα όσον αφορά τη θνησιμότητα από όλα τα αίτια δεν είναι άσχημη. Από τις αρχές της δεκαετίας του '70 παρατηρείται μια σταθερή ελάττωση της ηλικιακά σταθμισμένης θνησιμότητας. Συνολικά μέχρι το 2007 είχε μειωθεί κατά 34% στους άνδρες και κατά 56% στις γυναίκες ηλικίας 45-74 ετών, σε σύγκριση με το 1956 [14]. Αυτή η ελάττωση είχε ως αποτέλεσμα το προσδόκιμο ζωής να αυξηθεί κατά 10 χρόνια περίπου: από 67,3 που ήταν για τους άνδρες το 1960, το 2013 έφθασε στα 81 έτη, παρόμοιο π.χ. με αυτό της Γαλλία και των ΗΠΑ [6].

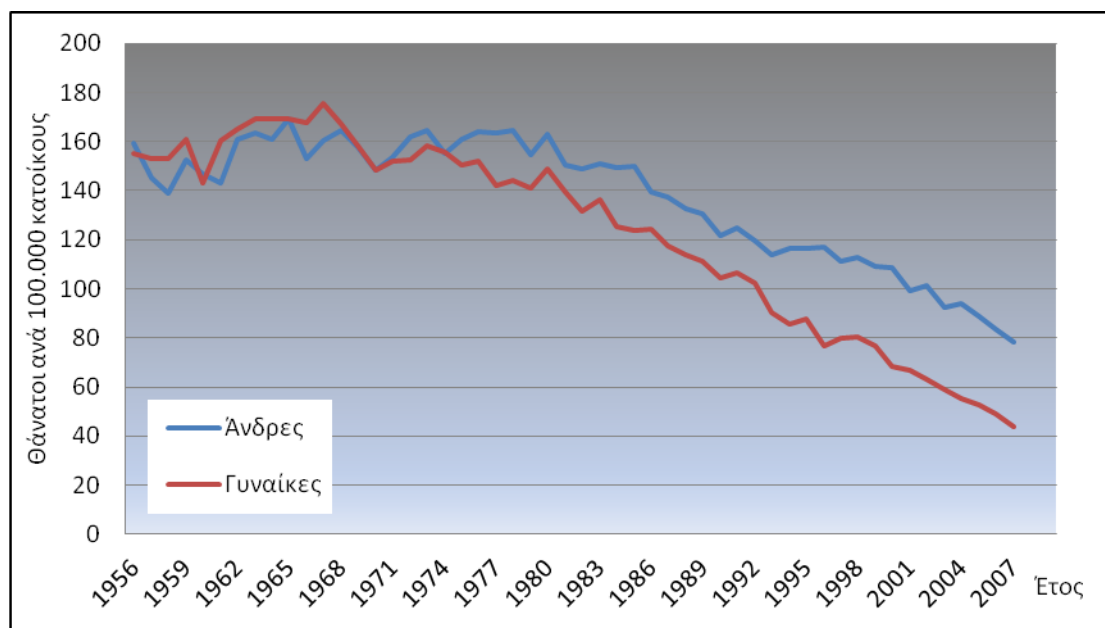
Κατά τις δεκαετίες του '60 ως και '80, ενώ η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα σε άλλες χώρες του Δυτικού κόσμου μειώνονταν, στους Έλληνες άνδρες μέχρι το 1987 αυξάνονταν, και μόνο τα επόμενα χρόνια άρχισε μια πτωτική πορεία. Έτσι, το 2007 ήταν μόνο κατά 16% χαμηλότερη από αυτή του 1956. Στις γυναίκες η κατάσταση είναι καλύτερη, αφού η καρδιαγγειακή θνησιμότητα στις ηλικίες 45-74 έχει εμφανίσει μια σταθερή μείωση, η οποία μάλιστα τα τελευταία χρόνια έχει επιταχυνθεί, φθάνοντας να ελαττώνεται σχεδόν 5% κάθε χρόνο. Η συνολική μείωση από το 1956 έφθασε το 62% το 2007 [14]. Σε απόλυτους αριθμούς, το 2007 σημειώθηκαν 50.139 θάνατοι από καρδιαγγειακά αίτια στην Ελλάδα, οι οποίοι αντιστοιχούν σε μια αδρή θνησιμότητα 447,9 θανάτων ανά 100.000 κατοίκους [15].

**Εικόνα 3 Ηλικιακά σταθμισμένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα ανά 1000 κατοίκους στην Ευρώπη.**



Τα ΑΕΕ δεν φαίνεται ότι ευθύνονται για αυτή την αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Από τη δεκαετία του '70 η θνησιμότητα στις ηλικίες 45-74 μειώνεται σταθερά, με το ρυθμό πτώσης να έχει μάλιστα επιταχυνθεί τα τελευταία χρόνια, φθάνοντας το 5-6% ανά έτος (βλ. Εικόνα 4). Στους άνδρες η ηλικιακά σταθμισμένη θνησιμότητα ήταν το 2007 κατά 51% και στις γυναίκες κατά 72% μικρότερη από το 1956 [14]. Η αδρή θνησιμότητα από ΑΕΕ το 2007 έφθανε τους 145,5 θανάτους/100.000 κατοίκους, ή 16.280 θάνατοι στο σύνολο του πληθυσμού [15].

**Εικόνα 4 Ηλικιακά σταθμισμένη θνησιμότητα από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια στην Ελλάδα, στις ηλικίες 45-74 ετών. Από Chimonas et al. Eur J Epidemiol, 2009. 24(8): p. 415-23 [14].**

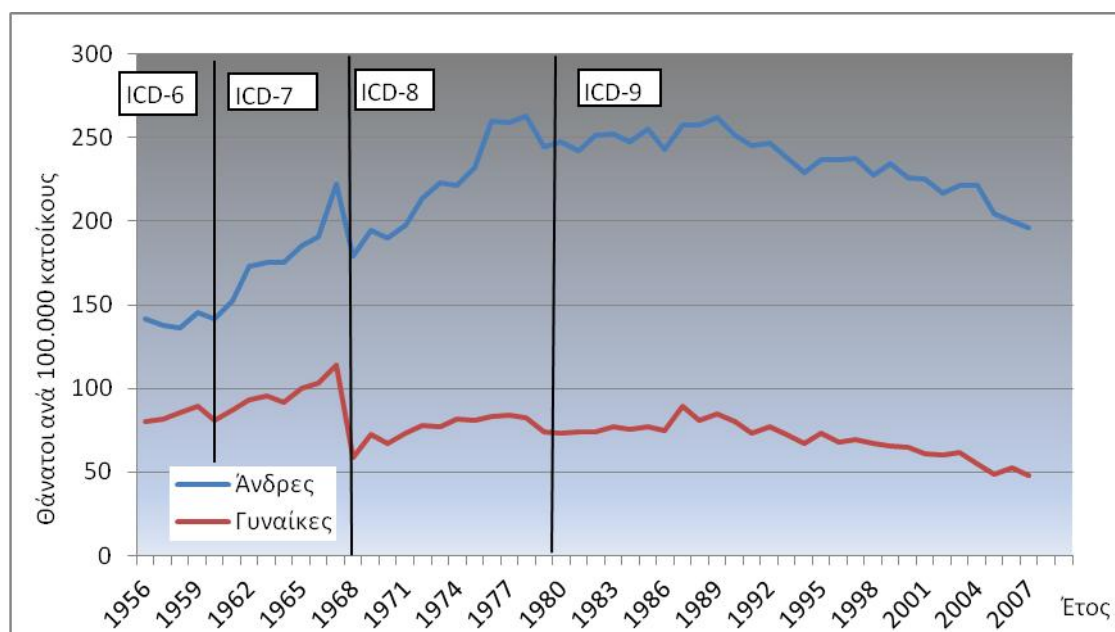


Ο κύριος υπαίτιος λοιπόν της υστέρησης της Ελλάδας έναντι των υπόλοιπων δυτικοευρωπαϊκών χωρών είναι η ΣΝ. Από το 1956 μέχρι το 1977 η ηλικιακά σταθμισμένη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο στις ηλικίες 45-74 αυξάνονταν ραγδαία στους άνδρες, κατά 4% ανά έτος. Μόνο μετά το 1989 άρχισε μια αργή πτώση κατά 1% ανά έτος. Αποτέλεσμα είναι στους άνδρες να παραμένει ακόμα κατά 38% υψηλότερη από αυτή που ήταν πριν από 50 χρόνια. Στις γυναίκες παρατηρήθηκε μια πτωτική πορεία από το 1990 και μετά, η οποία έφερε τη θνησιμότητα σε επίπεδα 40% χαμηλότερα από το 1956 (βλ Εικόνα 5). Έτσι, ενώ κάποτε τα ΑΕΕ προκαλούσαν περισσότερους θανάτους στις ηλικίες 45-74 ετών, πλέον η ΣΝ προκαλεί 2,5 φορές περισσότερους θανάτους στους άνδρες και 1,1 φορές περισσότερους θανάτους στις γυναίκες [14]. Σε απόλυτους αριθμούς, η ΣΝ προκάλεσε 12.494 θανάτους το 2007, αντιστοιχώντας σε μια αδρή θνησιμότητα της τάξεως των 111,6 θανάτων ανά 100.000 κατοίκους. Η θνησιμότητα αυτή είναι μικρότερη από την αδρή θνησιμότητα των ΑΕΕ, καθότι σε αυτή συμπεριλαμβάνονται όλες οι ηλικίες. Στις ηλικίες άνω των 74 ετών, τα ΑΕΕ ευθύνονται για περισσότερους θανάτους, π.χ. σε άτομα άνω των 85 για περίπου τριπλάσιους σε σύγκριση με τη ΣΝ [15].

Εξετάζοντας αναλυτικότερα την κατάσταση για τη ΣΝ στην Ελλάδα με βάση στοιχεία από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία, από το 1979 και μετά, η ηλικιακά σταθμισμένη θνησιμότητα από οξεία εμφράγματα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) στις ηλικίες

45-74 έχει ελαττωθεί, συνολικά κατά 25% στους άνδρες (από 219 σε 165 θανάτους ανά 100.000 κατοίκους) και κατά 30% στις γυναίκες (από 63 σε 44 θανάτους ανά 100.000 κατοίκους) μέχρι το 2003. Αυτό όμως δεν οφείλεται σε μείωση του επιπολασμού των ΟΕΜ. Η νοσηρότητα από ΟΕΜ παρουσιάζει μια άνοδο, κατά σχεδόν 60% τα τελευταία 25 χρόνια, σε αμφότερα τα φύλα. Σε απόλυτους αριθμούς, στην Ελλάδα διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο σχεδόν τα διπλάσια εμφράγματα, περίπου 26.000 το 2001. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα του εμφράγματος είναι αυτή που φαίνεται ότι έχει μειωθεί, κατά 49% στους άνδρες (από 16,2% σε 7,9%) και κατά 41% στις γυναίκες (από 26,7% σε 15,3%) μέσα στο διάστημα 1979-2003 [14]. Σύμφωνα με τη μελέτη GREECS, η συχνότητα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων στην Ελλάδα το 2003 ανέρχονταν στα 22,6 συμβάματα ανά 10.000 άτομα (34/10.000 άνδρες και 11 ανά 10.000 γυναίκες) [16]. Πιο πρόσφατα, στην Πανελλήνια καταγραφική μελέτη (registry) HELIOS που διεξήχθη το διάστημα 2005-2006, η ενδονοσοκομειακή θνητότητα από ΟΕΜ έφθασε το 6,6% για τους άνδρες και το 10,8% για τις γυναίκες όλων των ηλικιών [17]. Φαίνεται λοιπόν ότι η πρόοδος που έχει σημειωθεί στην Ελλάδα οφείλεται λιγότερο στην καλύτερη πρόληψη και περισσότερο στην αποτελεσματικότερη θεραπεία των οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων.

**Εικόνα 5 Ηλικιακά σταθμισμένη θνησιμότητα που οφείλεται σε ισχαιμική καρδιοπάθεια στην Ελλάδα, στις ηλικίες 45-74 ετών. Με κάθετες γραμμές σημειώνονται οι χρονιές αναθεώρησης της κωδικοποίησης των νοσημάτων κατά ICD. Από Chimonas et al. Eur J Epidemiol, 2009. 24(8): p. 415-23 [14].**



Τα πλέον πρόσφατα δεδομένα που έχουμε διαθέσιμα σχετικά με την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα προέρχονται από τη μελέτη ΑΤΤΙCΑ, μια επιδημιολογική μελέτη σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα 3042 ενηλίκων από την ευρύτερη περιφέρεια της πρωτεύουσας [18]. Στο δεκαετή επανέλεγχο (2002-2012) συμμετείχαν 2583 άτομα (συμμετοχή 85%). Στη διάρκεια αυτών των 10 ετών, η ολική θνησιμότητα ήταν 3,8% (5,7% στους άνδρες και 2,0% στις γυναίκες). Από αυτούς τους θανάτους, το 51,1% οφειλόταν σε καρδιαγγειακά αίτια (42,2% σε ΣΝ, 4,4% σε ΑΕΕ και 4,4% σε άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα). Η 10ετής επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου ανήλθε σε 15,7% (19,7% στους άνδρες και 11,7% στις γυναίκες), ενώ η καρδιαγγειακή θνησιμότητα για το ίδιο διάστημα ήταν 1,8% (3,4% στους άνδρες και 1,2% στις γυναίκες). Όπως είναι αναμενόμενο, η καρδιαγγειακή θνησιμότητα αυξάνονταν παράλληλα με την ηλικία, ενώ η αναλογία μεταξύ ανδρών και γυναικών, από 2:1 στις νεότερες ηλικίες, έφθασε σε 1:1 περίπου στις ηλικίες 65-75 ετών. Περισσότερες λεπτομέρειες για το προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου του πληθυσμού αυτού και τη διαχρονική εξέλιξη του επιπολασμού των παραγόντων κινδύνου θα παρουσιασθούν παρακάτω, στις αντίστοιχες ενότητες.



## 1.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στην προηγούμενη ενότητα υπογραμμίστηκε η σημασία της καρδιαγγειακής νόσου για τη δημόσια υγεία, και η ανάγκη για αποτελεσματικότερη πρόληψή της. Πράγματι, ένα σημαντικό τμήμα που αφορά την άσκηση της ιατρικής και της καρδιολογίας ειδικότερα αφορά την πρόληψη της λεγόμενης «αθηροθρομβωτικής» καρδιαγγειακής νόσου.

Ο όρος αθηροθρόμβωση έχει εισαχθεί σχετικά πρόσφατα στη βιβλιογραφία, και περιγράφει τη στενή σχέση μεταξύ της σταδιακά εξελισσόμενης αθηρωμάτωσης των αγγείων και της αιφνιδίως εκδηλούμενης θρόμβωσής τους. Οι αθηρωματικές πλάκες αθροίζονται στα αγγεία ήδη από την παιδική ηλικία, μια διεργασία που συνεχίζεται σιωπηλά σε όλη τη διάρκεια της ενήλικης ζωής. Οι πλάκες αυτές, πέραν της προοδευτικής στένωσης του αυλού που προκαλούν, κινδυνεύουν να επιπλακούν με αποσταθεροποίηση και ρήξη τους, οδηγώντας αιφνίδια σε μερική ή πλήρη απόφραξη του αγγείου. Η αθηροθρόμβωση εκδηλώνεται κλινικά με διάφορες μορφές, ανάλογα με το αγγειακό δίκτυο που προσβάλλεται: έτσι, στη στεφανιαία κυκλοφορία εκδηλώνεται με στηθάγχη, οξέα εμφράγματα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια ή αιφνίδιο θάνατο, στην εγκεφαλική κυκλοφορία με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) ή παροδικά ισχαιμικά επεισόδια (ΠΙΕ), στα περιφερικά αγγεία με διαλείπουσα χωλότητα, κρίσιμη ισχαιμία ή γάγγραινα και στα μεγάλα αγγεία με αορτικά ανευρύσματα, οξέα αορτικά συμβάματα κ.α. [19].

Η αιτιολογία της αθηροθρόμβωσης είναι πολυπαραγοντική: σε αυτή ενέχονται ποικίλοι, αλληλοεπηρεαζόμενοι, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, που προάγουν την εξέλιξή της. Χρέος του κλινικού ιατρού είναι η αναγνώριση και, όπου είναι δυνατόν, η αντιμετώπιση όλων εκείνων των παραγόντων που προδιαθέτουν στην εμφάνιση της αθηροθρόμβωσης και, κατ' επέκταση, της καρδιαγγειακής νόσου. Ο παραδοσιακός τρόπος ταξινόμησης των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου είναι σε τροποποιήσιμους (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμίες, κάπνισμα, παχυσαρκία, ανθυγιεινή διατροφή, καθιστική ζωή κ.α.) και σε μη τροποποιήσιμους (ηλικία, φύλο, οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, γενετικά χαρακτηριστικά κ.α.). Τα τελευταία χρόνια οι γνώσεις μας έχουν εμπλουτισθεί και με ένα μεγάλο πλήθος «νεότερων» κλινικών και βιοχημικών δεικτών, που αυξάνουν σε άλλοτε άλλο βαθμό τον κίνδυνο εμφάνισης

καρδιαγγειακής νόσου. Στη συνέχεια, θα εξεταστούν αναλυτικότερα ορισμένοι από αυτούς, και κυρίως εκείνοι που συμμετέχουν στον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου ή/και συνυπολογίζονται στα μοντέλα εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου.

### **1.2.1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ**

Ο πρωτοπαθής, ή αλλιώς ιδιοπαθής, σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) ταξινομείται κλασικά σε δύο τύπους, το ΣΔ τύπου 1 και 2. Ο ΣΔ τύπου 1, παλαιότερα γνωστός και ως ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός ΣΔ, οφείλεται σε προοδευτική αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος και ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης, με αποτέλεσμα το άτομο να καθίσταται τελικά εξαρτημένο από την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης για την επιβίωσή του. Ο ΣΔ τύπου 2 χαρακτηρίζεται από αυξημένη αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης σε συνδυασμό με ανεπαρκή έκκρισή της από τα β-κύτταρα. Στα αρχικά στάδια, τα επίπεδα της ινσουλίνης μπορεί να είναι αυξημένα, αλλά δεν επαρκούν για την επίτευξη ευγλυκαιμίας [20].

Παγκοσμίως, υπολογίζεται ότι 285 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από ΣΔ, με την πλειοψηφία των περιπτώσεων αυτών να αφορούν το ΣΔ τύπου 2 [21]. Ο ΣΔ αποτελεί την πέμπτη σημαντικότερη αιτία θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο [22] και έχει υπολογισθεί ότι μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης των πασχόντων κατά 6 περίπου χρόνια [23]. Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της νόσου έχει αναφερθεί ότι φθάνει το 8,7-12,8% [24-26], ένας αριθμός που δεν διαφέρει σημαντικά από τον παγκόσμιο μέσο όρο (9,8% στους άνδρες και 9,2% στις γυναίκες το 2008) [27]. Φαίνεται μάλιστα να ακολουθεί αυξητική πορεία. Στην επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΣΑ, η 5ετής επίπτωση νεοεμφανιζόμενου ΣΔ ήταν 5,5%, δηλαδή περίπου 1% ανά έτος [28].

Ο ΣΔ προκαλεί βλάβες σε όλα τα αγγεία του ανθρώπινου σώματος. Η χρόνια υπεργλυκαιμία ευθύνεται για τις μικροαγγειακές επιπλοκές (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια), αλλά μαζί με την αντίσταση στην ινσουλίνη προάγει και την αθηρωμάτωση διαμέσου περίπλοκων και όχι απόλυτα ξεκαθαρισμένων, βιοχημικών και μοριακών μηχανισμών που επιδρούν στο αγγειακό τοίχωμα, ακόμα και πριν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα φθάσουν σε τιμές διαγνωστικές για ΣΔ [29].

Αναλυτικότερα, τα τελικά προϊόντα μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (advanced glycosylation end products – AGEs), που σχηματίζονται από τη γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών, τροποποιούν τις κυκλοφορούσες λιποπρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης της LDL και μεταβάλλουν τη δομή της εξωκυττάριας ουσίας, ενώ μέσω κυτταρικών υποδοχέων (RAGEs) διαταράσσουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου και προάγουν την αθηρωμάτωση, διεγείροντας την έκκριση ποικίλων κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων. Ο κύκλος των πολυολών, μέσω αυξημένης μετατροπής της γλυκόζης σε σορβιτόλη, οδηγεί σε κατανάλωση NADPH και αυξημένο οξειδωτικό στρες. Η αυξημένη παραγωγή διακυλογλυκερόλης ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C (protein kinase C – PKC), η οποία επιδρά στην έκφραση ποικίλων γονιδίων, όπως της ενδοθηλιακής συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (endothelial nitric oxide synthase – eNOS), της ενδοθηλίνης και άλλων αυξητικών παραγόντων. Η εκτροπή μέρους της γλυκόζης προς την οδό της εξοζαμίνης οδηγεί σε παραγωγή γλυκοζαμίνης, η οποία συνδέεται με ποικίλους μεταγραφικούς παράγοντες, επηρεάζοντας την έκφρασή τους [30-32].

Ένας σημαντικός παράγοντας, ο οποίος είναι πιθανό να διαδραματίζει κομβικό ρόλο, διεγείροντας όλες τις προαναφερθείσες οδούς, είναι το αυξημένο οξειδωτικό στρες. Το αυξημένο οξειδωτικό στρες οφείλεται εν μέρει σε μειωμένη αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού και σε αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (reactive oxygen species-ROS) από την οξείδωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, τα οποία αφθονούν στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε μεγαλύτερο βαθμό όμως η αυξημένη παραγωγή ROS, ελεύθερων ριζών οξυγόνου και υπεροξειδίου του υδρογόνου ( $H_2O_2$ ) παρατηρείται στα μιτοχόνδρια, ιδίως των ενδοθηλιακών κυττάρων, λόγω της αυξημένης ενδοκυττάριας συγκέντρωσης γλυκόζης. Το οξειδωτικό στρες αναστέλλει το κρίσιμο ένζυμο της γλυκόλυσης αφυδρογονάση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης, (glycer-aldehyde-3 phosphate dehydrogenase - GAPDH), εκτρέποντας τα ενδιάμεσα μόρια της γλυκόλυσης προς τις παραπάνω οδούς. Στον πυρήνα των ενδοθηλιακών κυττάρων, οι ROS διεγείρουν το μεταγραφικό παράγοντα NF-κB, οδηγώντας σε αυξημένη έκφραση φλεγμονωδών μορίων προσκόλλησης και κυτοκινών [31-34].

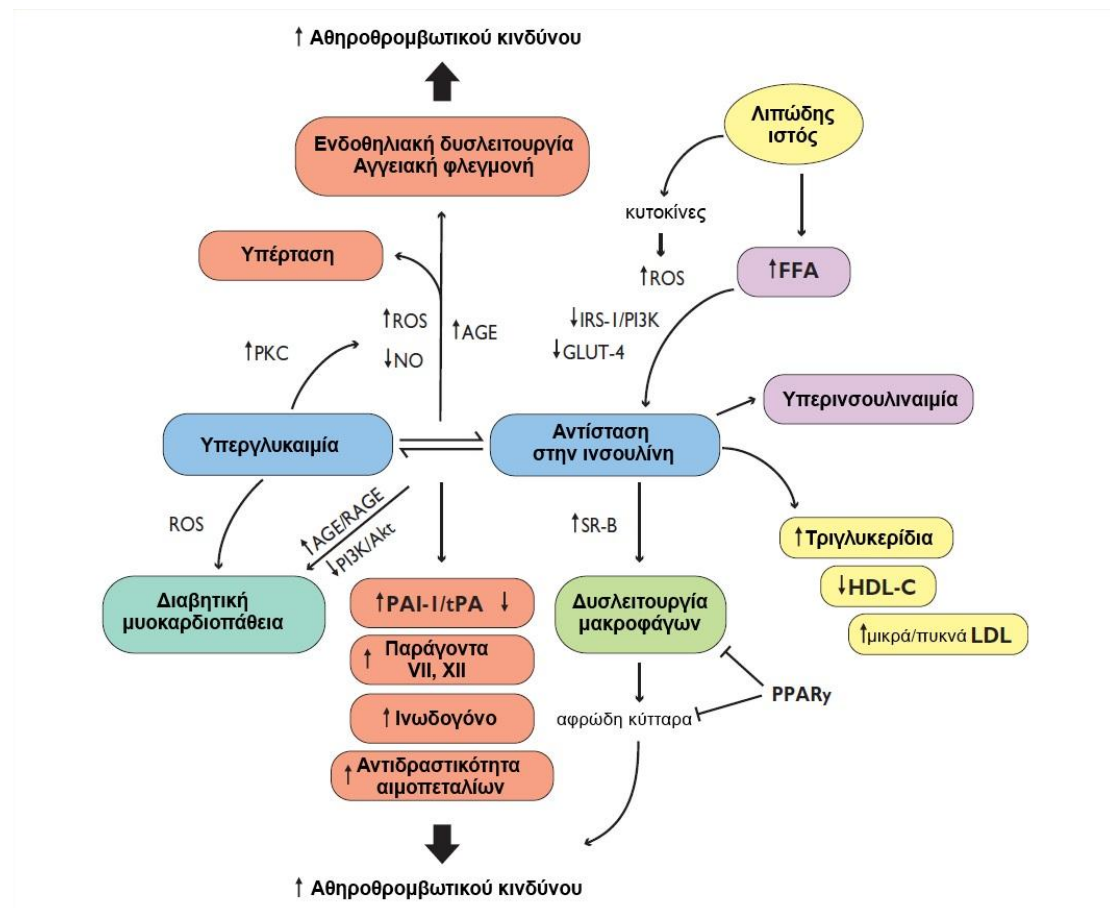
Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία που χαρακτηρίζουν το ΣΔ τύπου 2 οδηγούν επίσης σε επιτάχυνση της αθηρωμάτωσης. Η ίδια η ινσουλίνη δρα ως αυξητικός παράγων, διεγείροντας τη σύνθεση κολλαγόνου και τον

πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων, αυξάνει την ηπατική σύνθεση VLDL και ενεργοποιεί γονίδια που συμμετέχουν στη φλεγμονή. Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται σε μοριακό επίπεδο να συσχετίζεται με μια διαταραχή της ενδοκυττάριας σηματοδότησης. Συγκεκριμένα, αναστέλλεται εκλεκτικά η οδός της κινάσης της 3-φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (phosphatidylinositol 3-kinase - PI3K) και της Akt κινάσης, η οποία σχετίζεται με «μεταβολικές» ή «αντιφλεγμονώδεις δράσεις», όπως η προαγωγή της μεταφοράς της γλυκόζης και της σύνθεσης γλυκογόνου και πρωτεϊνών, η αναστολή της λιπόλυσης και η διέγερση της παραγωγής NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αντίθετα, η οδός των διεγερόμενων από μιτογόνα κινασών (mitogen activated protein kinase – MAPK) δεν επηρεάζεται, με αποτέλεσμα η αντισταθμιστική υπερινσουλιναιμία να προάγει τη φλεγμονή και την αθηροθρόμβωση, ενισχύοντας την παραγωγή της ενδοθηλίνης και των φλεγμονωδών κυτοκινών, καθώς και την έκφραση ενδοθηλιακών επιφανειακών μορίων προσκόλλησης. Είναι φανερό λοιπόν ότι κοινή κατάληξη πολλών από τους παραπάνω μηχανισμούς είναι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η διαταραχή της ενδοθηλιακής παραγωγής NO [32, 34-37].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη συνοδεύεται επίσης από αυξημένη απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό στο αίμα, η οποία οδηγεί και σε αυξημένη έκκριση από το ήπαρ πλούσιων σε τριγλυκερίδια μορίων VLDL. Τα τριγλυκερίδια από τις VLDL ανταλλάσσονται διαμέσου της πρωτεΐνης ανταλλαγής εστέρων χοληστερόλης (cholesterol ester transfer protein – CETP) με χοληστερόλη των LDL. Τα πλούσια πλέον σε τριγλυκερίδια σωματίδια LDL υφίστανται στη συνέχεια τη δράση της ηπατικής λιπάσης, η οποία υδρολύει τα τριγλυκερίδια, με αποτέλεσμα τη δημιουργία των ιδιαίτερα αθηρογόνων μικρών και πυκνών μορίων LDL. Μαζί με τη συνεπακόλουθη χαμηλή HDL-χοληστερόλη, συναποτελούν την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, που θα αναλυθεί περαιτέρω στο κεφάλαιο του μεταβολικού συνδρόμου [38]. Μεταξύ των κυττάρων που εμφανίζουν αντίσταση στην ινσουλίνη είναι και τα μακροφάγα, τα οποία εκφράζουν έτσι σε μεγαλύτερο βαθμό τους υποδοχείς «ρακοσυλλέκτες» (scavenger receptors) για την οξειδωμένη LDL και μετατρέπονται γρήγορα σε αφρώδη κύτταρα, τα οποία διαδραματίζουν κομβικό ρόλο στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας [39]. Τέλος, η υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη προδιαθέτουν σε θρομβώσεις αφενός μέσω αυξημένης παραγωγής των παραγόντων πήξης VII, XII, του αναστολέα του

ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor 1 – PAI-1) και του ινωδογόνου και αφετέρου μέσω αυξημένης αντιδραστικότητας και τάσης για συσσώρευση των αιμοπεταλίων [40].

**Εικόνα 6 Μηχανισμοί αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου στο σακχαρώδη διαβήτη. Προσαρμοσμένο από: Ryden L, et al. Eur Heart J, 2013. 34(39): p. 3035-87 [29].**



Ο κίνδυνος μακροαγγειακών επιπλοκών είναι συνεπώς αυξημένος και στους δύο τύπους ΣΔ. Στο ΣΔ τύπου 1 ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου υπερτριπλασιάζεται και είναι μάλιστα σχεδόν 40 φορές μεγαλύτερος σε ασθενείς που έχουν αναπτύξει διαβητική νεφροπάθεια και πρωτεϊνουρία [41]. Στη μελέτη Diabetes UK, η ΣΝ ευθύνονταν για το 47% των θανάτων στους άνδρες και το 40% των θανάτων στις γυναίκες άνω των 40 ετών με ΣΔ τύπου 1. Η θνησιμότητα από ΣΝ ήταν μεγαλύτερη από αυτή του γενικού πληθυσμού σε όλες τις ηλικίες και σε αμφότερα τα φύλα. Μάλιστα, η σχετική αύξηση του κινδύνου σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ήταν υψηλότερη στα άτομα κάτω των 40 ετών, στις δε νέες γυναίκες ο κίνδυνος θανάτου από ΣΝ ήταν 40 φορές μεγαλύτερος, υψηλότερος ακόμα και από αυτόν των

μη διαβητικών ανδρών της ίδιας ηλικίας [42]. Ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος φαίνεται ότι επηρεάζει αυτό τον κίνδυνο. Σε μια μελέτη ασθενών με ΣΔ τύπου 1 με διάρκεια παρακολούθησης 30 ετών, η αθροιστική επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου ήταν 14% στην ομάδα της συμβατικής αγωγής, έναντι 9% στην ομάδα της επιθετικής θεραπείας [43]. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA<sub>1c</sub>), η οποία θεωρείται δείκτης του γλυκαιμικού ελέγχου τις προηγούμενες 6-8 εβδομάδες, φαίνεται ότι συσχετίζεται με τη καρδιαγγειακή θνησιμότητα [44], αλλά και με τη βαρύτητα της ΣΝ στο στεφανιογραφικό έλεγχο [45]. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή και στην αντιμετώπιση των υπόλοιπων κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς αυτούς, καθώς η αρτηριακή υπέρταση, η υψηλή ολική και LDL-χοληστερόλη, η χαμηλή HDL-χοληστερόλη και η νεφρική ανεπάρκεια συμμετέχουν στην παρατηρούμενη πρόωμη αθηρωμάτωση και αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας [44, 46].

Ο ΣΔ τύπου 2 είναι επίσης ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [47]. Στη μελέτη INTERHEART, υπολογίστηκε ότι ο αποδοτέος κίνδυνος σε επίπεδο πληθυσμού (population attributable risk - PAR) από την ύπαρξη ΣΔ για την εμφάνιση του πρώτου OEM ανέρχονταν στο 10% περίπου [48]. Στη μελέτη MRFIT, ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου ήταν τριπλάσιος στους διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς, ακόμα και μετά από στάθμιση για τους υπόλοιπους κλασικούς παράγοντες κινδύνου [49]. Ο σχετικός κίνδυνος θανάτου των γυναικών με ΣΔ είναι ακόμη υψηλότερος, σε σημείο που η προστατευτική επίδραση του γυναικείου φύλου απέναντι στη ΣΝ να εξαλείφεται [50]. Μάλιστα, σε μια κλασική πλέον φινλανδική μελέτη, ο κίνδυνος εμφάνισης OEM που διέτρεχαν οι διαβητικοί με ελεύθερο καρδιολογικό ιστορικό ήταν ίδιος με τον αντίστοιχο των ασθενών που είχαν ήδη υποστεί κάποιο OEM στο παρελθόν [51]. Όλα τα παραπάνω ώθησαν την 3<sup>η</sup> Επιτροπή Θεραπείας των Ενηλίκων του Εθνικού Αμερικανικού Προγράμματος Επιμόρφωσης για τη Χοληστερόλη (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III - NCEP-ATPIII) να κατατάξουν το ΣΔ στην κατηγορία των ισοδύναμων με τη ΣΝ και τους πάσχοντες από ΣΔ στην υψηλότερη κατηγορία κινδύνου [52]. Επίσης, οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου θεωρούν τους ασθενείς με ΣΔ (τύπου 1 ή 2) που εμφανίζουν ένα ή περισσότερους πρόσθετους παράγοντες κινδύνου ή/και βλάβη οργάνων-στόχων (π.χ. μικρολευκωματινουρία) ως ιδιαίτερα αυξημένου κινδύνου, οι

οποίοι πρέπει να τυγχάνουν συστηματικής εκτίμησης των παραγόντων κινδύνου τους και επιθετικής αντιμετώπισής τους [53]. Νεότερες μελέτες έχουν αναλύσει περαιτέρω τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των διαβητικών ασθενών. Έτσι, γνωρίζουμε πλέον ότι ο κίνδυνος από ΣΔ είναι ισοδύναμος με τον αντίστοιχο ατόμων με ιστορικό ΣΝ στις γυναίκες, καθώς και στους άνδρες με μακροχρόνιο ΣΔ (διάρκειας >10 ετών) και όχι τόσο στους άνδρες με ΣΔ πρόσφατης έναρξης [54-55].

Η ίδια η ΣΝ στους διαβητικούς ασθενείς έχει ορισμένες ιδιαιτερότητες. Οι στενώσεις των στεφανιαίων είναι κατά μέσο όρο πιο εκτεταμένες και η νόσος 3 αγγείων είναι συχνότερη [56]. Η ΣΝ εκδηλώνεται συχνά με άτυπα συμπτώματα, ή/και με σιωπηλή ισχαιμία και σιωπηλά εμφράγματα του μυοκαρδίου, πιθανώς λόγω της αυτόνομης νευροπάθειας που συνοδεύει το ΣΔ [57]. Επίσης, οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν συχνότερα συστολική και διαστολική δυσλειτουργία της ΑΡ κοιλίας και καρδιακή ανεπάρκεια, ακόμα και μετά από στάθμιση για τυχόν συνυπάρχοντες επιβαρυντικούς παράγοντες όπως ΣΝ και ΑΥ, ένα γεγονός που οδήγησε στην υιοθέτηση του όρου «διαβητική μυοκαρδιοπάθεια» ως διακριτή νοσηρή οντότητα [58]. Όλα τα παραπάνω συμβάλλουν ώστε οι διαβητικοί ασθενείς που εμφανίζουν κάποιο οξύ στεφανιαίο συμβάν να έχουν χειρότερη πρόγνωση, με περισσότερες επιπλοκές και να διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο θανάτου [59].

Είναι λογικό ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με ΣΔ να εξαρτάται και από το βαθμό ρύθμισης της υπεργλυκαιμίας. Πράγματι, έχει δειχθεί ότι αύξηση της HbA<sub>1c</sub> κατά 1% σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 1,2 φορές περίπου [60]. Ωστόσο, παρότι η εντατική ρύθμιση του σακχάρου έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τις μικροαγγειακές επιπλοκές, το όφελος όσον αφορά τις μακροαγγειακές επιπλοκές είναι αμφισβητούμενο, καθότι δεν παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε καμία από τις μεγάλες μελέτες UKPDS [61], VADT [62] ή ADVANCE [63]. Μάλιστα, στη μελέτη ACCORD, η επιθετική ρύθμιση του σακχάρου με στόχο HbA<sub>1c</sub> <6,5% συνοδεύθηκε από αύξηση της ολικής θνησιμότητας έναντι μιας πιο συμβατικής αγωγής [64]. Έτσι, ο στόχος που έχει τεθεί από την American Diabetes Association (ADA) και την European Society of Cardiology (ESC) για τη HbA<sub>1c</sub> είναι <7,0%, ενώ πρέπει να εξετασθεί σε σχέση με τα χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία, συννοσηρότητες, προσδόκιμο επιβίωσης, διάρκεια της νόσου, κ.α.) [53, 65].

Όπως και στο ΣΔ τύπου 1, ένα σημαντικό μέρος του πρόσθετου καρδιαγγειακού κινδύνου οφείλεται στη συχνή συνύπαρξη στο διαβητικό ασθενή και άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως παχυσαρκίας, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και υπερπηκτικότητας, συχνά στα πλαίσια της διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου [66]. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου πρέπει να αντιμετωπίζονται επιθετικά. Οι στόχοι που έχει θέσει η ESC για την αρτηριακή πίεση στους διαβητικούς ασθενείς είναι πιο αυστηροί από τους αντίστοιχους για το γενικό πληθυσμό: <140/85 mmHg [67]. Αντίθετα, η ADA συνιστά ως στόχο για την αρτηριακή πίεση στους διαβητικούς ασθενείς επίπεδα <140/90 mmHg, ενώ προτείνει την υιοθέτηση χαμηλότερων στόχων (<130/80 mmHg) σε ορισμένους ασθενείς, π.χ. τους νεότερους σε ηλικία, εφόσον δεν απαιτείται υπερβολικά επιθετική αγωγή [65]. Αν και μπορούν να χρησιμοποιηθούν όλοι οι αντιϋπερτασικοί παράγοντες, φάρμακα πρώτης εκλογής θεωρούνται οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ( $\alpha$ -MEA) και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ( $\alpha$ -ATII), κυρίως σε περίπτωση μικρολευκωματινουρίας ή πρωτεϊνουρίας [67]. Όσον αφορά τις δυσλιπιδαιμίες, πρωτεύον στόχος της αγωγής είναι η μείωση της LDL-χοληστερόλης σε τιμές <100 mg/dl, ή και <70 mg/dl εάν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου, βλάβη οργάνων-στόχων ή εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος, κυρίως με τη χρήση στατινών (ή και σε συνδυασμό με εξετιμίμπη). Δευτερεύον στόχος είναι η μείωση της μη-HDL-χοληστερόλης (non-HDL-C) σε τιμές <130 mg/dl ή <100 mg/dl (30 mg/dl υψηλότερα από τα επίπεδα-στόχο όσον αφορά την LDL-χοληστερόλη). Απαιτείται συνεπώς μια πολυπαραγοντική αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΔ με τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής σε συνδυασμό με την υιοθέτηση υγιεινοδιαιτητικών μέτρων, όπως άσκηση, υγιεινή διατροφή και απώλεια βάρους, για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου [53].

### 1.2.2. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (AY) είναι μια από τις συχνότερες παθήσεις σε παγκόσμιο επίπεδο και αποτελεί ένα από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ), χρόνια νεφροπάθεια και άλλες μορφές αγγειακής νόσου.



Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, περίπου το 40% των ενηλίκων ηλικίας άνω των 25 ετών πάσχει από ΑΥ, φθάνοντας το ιλιγγιώδες νούμερο του 1 δισεκατομμυρίου υπερτασικών παγκοσμίως. Ο επιπολασμός της νόσου είναι μάλιστα μεγαλύτερος στις χώρες μεσαίου και χαμηλού επιπέδου οικονομικής ανάπτυξης, οδηγώντας στο θάνατο πάνω από 9 εκατομμύρια άτομα ετησίως [68]. Στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός της νόσου παρέμεινε σταθερός μεταξύ 1999 και 2010, φθάνοντας το 30,5% στους άνδρες και το 28,5% στις γυναίκες, με μόνο το 46,5% αυτών των ατόμων να έχουν επιτύχει ρύθμιση της αρτηριακής πίεσής (ΑΠ) τους [69]. Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της ΑΥ αναφέρεται ότι φθάνει το 39-46%, εμφανίζοντας μάλιστα αυξητική τάση, με 5ετή επίπτωση την περίοδο 2001-2006 8,8% [24, 70]. Δεν προσβάλλονται όλες οι ηλικίες εξίσου. Για παράδειγμα στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός της νόσου είναι δεκαπλάσιος στις ηλικίες >60 ετών έναντι των ατόμων 20-39 ετών (60% έναντι 6% περίπου) [69].

Τόσο στις ευρωπαϊκές όσο και στις αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες, ως ΑΥ ορίζεται ως η παρουσία τιμών συστολικής ΑΠ  $\geq 140$  mmHg και διαστολικής ΑΠ  $\geq 90$  mmHg. Ο ορισμός αυτός είναι ως ένα βαθμός αυθαίρετος, δεδομένου ότι η σχέση μεταξύ ΑΠ και καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι συνεχής, δηλαδή ακόμη και τιμές ΑΠ χαμηλότερες από αυτό το όριο συνοδεύονται από υψηλό κίνδυνο. Γνωρίζουμε πάντως από τυχαιοποιημένες μελέτες ότι η μείωση της ΑΠ σε τιμές  $<140/90$  mmHg συνοδεύεται σαφώς από μείωση του κινδύνου [67, 71].

Σε ποσοστό άνω του 90% η αιτιολογία της ΑΥ είναι πολυπαραγοντική και δεν μπορεί να καθορισθεί κάποιο σαφές αίτιο, οπότε και η νόσος ονομάζεται πρωτοπαθής ή ιδιοπαθής ΑΥ. Η δευτεροπαθής ΑΥ οφείλεται σε συγκεκριμένες καταστάσεις, όπως νεφραγγειακή ή νεφροπαραεγχυματική νόσο, ενδοκρινολογικά νοσήματα (π.χ. υπεραλδοστερονισμό, σύνδρομο Cushing ή φαιοχρωμοκύτωμα), υπερασβεστιαμία, υπνική άπνοια, λήψη φαρμάκων, όπως κορτικοειδή, αντισυλληπτικά κ.α. Η ιδιοπαθής ΑΥ πάλι είναι αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών διαταραχών, περιβάλλοντος και τρόπου ζωής του ατόμου [72].

Υπολογίζεται από μελέτες σε οικογένειες και διδύμους ότι η συνεισφορά της κληρονομικότητας στην ΑΥ υπερβαίνει το 30%. Αν και τα μονογονιδιακά νοσήματα που προκαλούν ΑΥ είναι σπάνια, μελέτες συσχέτισης σε όλη την έκταση του γονιδιώματος (genome wide association-GWA) έχουν εντοπίσει 43 μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (single nucleotide polymorphism-SNP) που οδηγούν σε αύξηση της ΑΠ [73].

Στην υποκείμενη παθοφυσιολογία της ιδιοπαθούς ΑΥ σημαντικό ρόλο πιστεύεται ότι διαδραματίζουν μια σειρά από αλληλοεπικαλυπτόμενους παράγοντες και συστήματα ομοιοστασίας, που έχουν άλλοτε άλλη σημασία για το κάθε άτομο. Η αυξημένη πρόσληψη άλατος οδηγεί σε αυξημένο όγκο αίματος, ένας μηχανισμός που είναι ιδιαίτερα σημαντικός στα άτομα με τη λεγόμενη αλατοεξαρτώμενη (ογκοεξαρτώμενη) ΑΥ, που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα των νεφρών να αποβάλλουν νάτριο, έτσι ώστε η ομοιοστασία του νατρίου να επιτυγχάνεται με υψηλότερες τιμές ΑΠ (μετατόπιση της καμπύλης πίεσης-νατριούρησης προς τα δεξιά). Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος επηρεάζει την έκκριση ρενίνης από τους νεφρούς, τη σπειραματική διήθηση και την επαναρρόφηση νατρίου, ενώ προκαλεί επίσης αύξηση της καρδιακής παροχής και περιφερική αγγειοσύσπαση. Η ρενίνη με τη σειρά της είναι η πρώτη ουσία του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, του σημαντικότερου συστήματος ελέγχου του εξωκυττάριου όγκου και του τόνου των αγγείων, άρα και της ΑΠ. Σε πολλούς ασθενείς, ιδίως στα παχύσαρκα άτομα, στην παθογένεση της ΑΥ συμμετέχει και η αντίσταση στην ινσουλίνη, με την επακόλουθη υπερινσουλιναίμια [72, 74].

Η ΑΥ προάγει την αθηροσκλήρωση των αγγείων και αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Για κάθε αύξηση της συστολικής ΑΠ κατά 20 mmHg και της διαστολικής ΑΠ κατά 10 mmHg πάνω από τιμές ΑΠ 115/75 mmHg, ο κίνδυνος θανάτου από στεφανιαία νόσο (ΣΝ) και ΑΕΕ διπλασιάζεται [75]. Η ΑΥ προκαλεί υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, συστολική και διαστολική δυσλειτουργία στα πλαίσια της υπερτασικής μυοκαρδιοπάθειας και, τελικά, καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ). Υπολογίζεται ότι ο αποδοτέος σε επίπεδο πληθυσμού κίνδυνος ΚΑ λόγω της ΑΥ μπορεί να υπερβαίνει το 40% [76]. Στα στεφανιαία αγγεία, η ΑΥ επιταχύνει την αθηρωμάτωση. Ο αποδοτέος κίνδυνος για ΕΜ από την ΑΥ ανήλθε στη μελέτη INTERHEART στο 23,4% [48]. Στον εγκέφαλο, η ΑΥ διαταράσσει την αυτορρύθμιση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, προκαλεί μικροαγγειοπάθεια και βλάβη της λευκής ουσίας, συμβάλλει στη δημιουργία μικροανευρυσμάτων και προάγει την αθηρωμάτωση των κύριων ενδοκράνιων και εξωκράνιων αρτηριών. Η ΑΥ αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου τόσο για ισχαιμικά όσο και για αιμορραγικά ΑΕΕ [77]. Στα νεφρά η ΑΥ οδηγεί σε νεφροσκλήρυνση, δηλαδή σε ένα συνδυασμό σπειραματοσκλήρυνσης, σωληναριακής ατροφίας και διάμεσης ίνωσης, με αποτέλεσμα πρωτεϊνουρία, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και, τελικά σε

ορισμένους ασθενείς, νεφρική ανεπάρκεια [78]. Πιθανολογείται ότι ο υποκείμενος μηχανισμός διαμέσου του οποίου η ΑΥ επιταχύνει την αθηροσκλήρωση σε όλα τα αγγεία του ανθρώπινου σώματος περιλαμβάνει τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, την προαγωγή της υπερτροφίας των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, την αύξηση του οξειδωτικού στρες και την πυροδότηση φλεγμονωδών διαδικασιών [79].

Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, ο κύριος στόχος κατά την αξιολόγηση των υπερτασικών ασθενών είναι η αναγνώριση τυχόν προφανών αιτιών δευτεροπαθούς ΑΥ, η αναζήτηση και αντιμετώπιση άλλων συνυπαρχόντων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και η διερεύνηση για την ύπαρξη βλάβης οργάνων-στόχων, όπως της καρδιάς, των περιφερικών αγγείων, του εγκεφάλου, των οφθαλμών ή των νεφρών [71]. Η αντιμετώπιση της αυξημένης ΑΠ γίνεται με τη λήψη υγιεινοδιαιτητικών μέτρων, όπως περιορισμό της πρόσληψης άλατος, απώλεια βάρους, διακοπή καπνίσματος και τακτική σωματική άσκηση και στη συνέχεια με τη χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αντιυπερτασικής αγωγής. Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, κατάλληλα φάρμακα για την έναρξη και διατήρηση της αγωγής θεωρούνται τα διουρητικά, οι β-αποκλειστές, οι ανταγωνιστές ασβεστίου, οι α-MEA και οι α-ATII, ενώ συνήθως απαιτείται η χορήγηση συνδυασμού φαρμάκων για τη ρύθμιση της ΑΠ. Στόχος της αγωγής είναι η επίτευξη τιμών συστολικής ΑΠ <140 mmHg για όλους τους ασθενείς, εκτός από τα ηλικιωμένα άτομα, στα οποία τιμές μεταξύ 140-150 mmHg είναι αποδεκτές. Όσον αφορά τη διαστολική ΑΠ, ο στόχος της αγωγής είναι τιμές <90 mmHg, εκτός από τους διαβητικούς ασθενείς, όπου προτείνονται τιμές μεταξύ 80-85 mmHg [67]. Η ADA έχει θέσει ως θεραπευτικό στόχο για τους ασθενείς με ΑΥ και ΣΔ την επίτευξη τιμών ΑΠ <140/90 mmHg, ή <130/80 mmHg σε ορισμένες περιπτώσεις (π.χ. σε νεότερα άτομα), εφόσον δεν απαιτείται υπερβολικά επιθετική αγωγή [65].

### 1.2.3. ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Στις δυσλιπιδαιμίες περιλαμβάνεται ένα ευρύτατο σύνολο διαταραχών του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών, άλλες γενετικά καθοριζόμενες και άλλες επίκτητες, που οδηγούν σε αύξηση της ολικής και LDL-χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων, σε μείωση της HDL-χοληστερόλης ή σε συνδυασμούς αυτών των

διαταραχών, οι οποίες συνοδεύονται από άλλοτε άλλου βαθμού αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Υπάρχουν 5 κύριες κατηγορίες λιποπρωτεϊνών, οι οποίες διακρίνονται ανάλογα με τη σχετική πυκνότητά τους: τα χυλομικρά, οι λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), οι λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL), οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) και οι λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL). Πρόκειται για συμπλέγματα λιπιδίων και πρωτεϊνών που μεταφέρουν χοληστερόλη, τριγλυκερίδια και λιποδιαλυτές βιταμίνες από και προς τους διάφορους ιστούς. Ο μεταβολισμός τους είναι ιδιαίτερα περίπλοκος, αλλά ορισμένα στοιχεία θα παρατεθούν στη συνέχεια [72].

Τα λιπίδια των τροφών μαζί με απολιποπρωτεΐνη B-48 σχηματίζουν τα χυλομικρά στο έντερο, τα οποία διαμέσου της λέμφου φθάνουν στην κυκλοφορία. Με την επίδραση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) του λιπώδους ιστού, της καρδιάς και των σκελετικών μυών απελευθερώνονται από τα χυλομικρά λιπαρά οξέα, τα οποία χρησιμοποιούνται από τους ιστούς για τις μεταβολικές τους ανάγκες. Ένα μέρος των υδρόφιλων λιπιδίων της επιφάνειας των χυλομικρών μεταφέρονται στα σωματίδια HDL. Τελικό αποτέλεσμα των παραπάνω διαδικασιών είναι η μετατροπή των χυλομικρών σε κατάλοιπα (remnants) χυλομικρών, τα οποία προσλαμβάνονται από τα κύτταρα του ήπατος. Εκτός από τα λιπίδια που προσλαμβάνονται με την τροφή, χοληστερόλη και τριγλυκερίδια παράγονται και στο ήπαρ (ενδογενής οδός των λιπιδίων). Στο ήπαρ συντίθενται μόρια VLDL, τα οποία περιέχουν απολιποπρωτεΐνη B-100. Μετά από υδρόλυση από την ιστική LPL, αυτά τα σωματίδια μετασχηματίζονται σε IDL, τα οποία αναφέρονται στη βιβλιογραφία και ως κατάλοιπα των VLDL. Ένα μέρος των IDL προσλαμβάνονται από το ήπαρ διαμέσου υποδοχέων που συνδέονται με την απολιποπρωτεΐνη E, ενώ τα υπόλοιπα IDL υφίστανται την επίδραση της ηπατικής λιπάσης και μετατρέπονται σε LDL. Τα σωματίδια LDL είναι πλούσια σε χοληστερόλη και πτωχά σε τριγλυκερίδια, έχουν ως κύρια πρωτεΐνη την απολιποπρωτεΐνη B-100 και χρησιμεύουν για τη μεταφορά χοληστερόλης προς τους ιστούς. Τα LDL απομακρύνονται από την κυκλοφορία διαμέσου των LDL-υποδοχέων, οι οποίοι υπάρχουν κυρίως στα ηπατοκύτταρα και αναγνωρίζουν την απολιποπρωτεΐνη B-100. Τα μόρια HDL σχηματίζονται στο έντερο και το ήπαρ και περιέχουν κυρίως φωσφολιπίδια και απολιποπρωτεΐνη A-I. Ο σημαντικότερος ρόλος των HDL είναι η συμμετοχή τους στο μηχανισμό της

ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης, από τους ιστούς προς το ήπαρ. Προσλαμβάνουν από τους περιφερικούς ιστούς, διαμέσου της πρωτεΐνης ABCA1, ελεύθερη χοληστερόλη, η οποία εστεροποιείται διαμέσου της ακυλοτρανσφεράσης της λεκιθίνης-χοληστερόλης (LCAT) σε εστέρες χοληστερόλης. Η χοληστερόλη των HDL επιστρέφει στο ήπαρ μέσω δύο οδών: ανταλλαγή διαμέσου της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CETP) με τριγλυκερίδια των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών, οι οποίες στη συνέχεια προσλαμβάνονται μέσω των LDL-υποδοχέων από τα ηπατοκύτταρα, καθώς και απευθείας διαμέσου των εκκαθαριστών υποδοχέων των ηπατοκυττάρων (scavenger receptor BI) [72, 80].

Μεταξύ των δυσλιπιδαιμιών, η πιο σημαντική είναι η υπερχοληστερολαιμία, που χαρακτηρίζεται από αύξηση της ολικής και LDL-χοληστερόλης, αφού ο ιδιαίτερα αυξημένος κίνδυνος που τη συνοδεύει μπορεί σε μεγάλο βαθμό να αντιμετωπισθεί με την αποτελεσματική υιοθέτηση κατάλληλων φαρμακευτικών και υγιεινοδιαιτητικών μέτρων [81]. Διακρίνεται στην οικογενή (μονογονιδιακά κληρονομούμενη) και την πολυγονιδιακή υπερχοληστερολαιμία. Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία οφείλεται κατά κανόνα σε μία κληρονομούμενη με αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα μετάλλαξη. Η συχνότητα της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας στο γενικό πληθυσμό είναι περίπου 1/200-1/300 άτομα. Χαρακτηρίζεται από ελαττωμένο αριθμό ή δραστηριότητα των LDL-υποδοχέων και, ως εκ τούτου, σε συσσώρευση μορίων LDL στην κυκλοφορία. Οι ιδιαίτερα αυξημένες τιμές ολικής και LDL-χοληστερόλης σε αυτούς τους ασθενείς συνοδεύονται από πρόωμη αθηρωμάτωση και ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο ΣΝ [82]. Η πολυγονιδιακή υπερχοληστερολαιμία είναι η συχνότερη αιτία αυξημένης LDL-χοληστερόλης και οφείλεται σε συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Στα αίτια που προκαλούν δευτεροπαθή αύξηση της LDL-χοληστερόλης συμπεριλαμβάνονται ο υποθυρεοειδισμός, το νεφρωσικό σύνδρομο, η χολόσταση, η νευρογενής ανορεξία και φάρμακα, όπως οι θειαζίδες και η κυκλοσπορίνη κ.α. [72].

Μία ακόμη σημαντική δυσλιπιδαιμία είναι ο «αθηρογόνος» λιπιδαιμικός φαινότυπος, ο οποίος χαρακτηρίζεται από αύξηση των υπολειμμάτων των VLDL και εκδηλώνεται με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, αύξηση των μικρών και πυκνών μορίων LDL και ελάττωση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης [81]. Ο φαινότυπος αυτός απαντάται χαρακτηριστικά σε άτομα με παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, αντίσταση στην ινσουλίνη και ΣΔ τύπου 2 [83]. Περισσότερα για την

παθοφυσιολογία και τη σημασία αυτής της οντότητας θα παρατεθούν παρακάτω, στο κεφάλαιο του μεταβολικού συνδρόμου.

Η συχνότητα της υπερχοληστερολαιμίας ποικίλλει από χώρα σε χώρα. Στις ΗΠΑ, υπερχοληστερολαιμία (οριζόμενη ως επίπεδα ολικής χοληστερόλης >200 mg/dl ή/και λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής) εμφάνιζε το 2006 το 56,1% του πληθυσμού [84]. Στην Ελλάδα, η συχνότητα της υπερχοληστερολαιμίας υπολογίσθηκε στο 57,2% στους άνδρες και στο 48,3% στις γυναίκες το 2006, με 5ετή επίπτωση της τάξης του 23,7% και 17,7%, αντίστοιχα [24]. Η αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας στη χώρα μας φαίνεται ότι υστερεί. Μεταξύ ασθενών με δυσλιπιδαιμία που παρακολουθούνταν σε εξωτερικά ιατρεία, το στόχο όσον αφορά την LDL-χοληστερόλη είχε πετύχει το 67% των ατόμων χαμηλού κινδύνου, το 29% των ατόμων ενδιάμεσου κινδύνου και το 20% των ατόμων υψηλού κινδύνου [85]. Επιπρόσθετα, καλή ρύθμιση της δυσλιπιδαιμίας είχε πετύχει μόλις το 37,4% των ασθενών του ελληνικού πληθυσμού της πανευρωπαϊκής μελέτης EURIKA [86].

Η υπερχοληστερολαιμία θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Σε μια μετανάλυση 61 μελετών με σχεδόν 1 εκατομμύριο συνολικά συμμετέχοντες, τα επίπεδα της χοληστερόλης εμφάνιζαν ισχυρή συσχέτιση κυρίως με τη θνησιμότητα από ΣΝ [87]. Για κάθε μείωση κατά 39 mg/dl της ολικής χοληστερόλης ο κίνδυνος στεφανιαίου θανάτου μειώνονταν κατά 56%, 36% και 17% στις ηλικίες 40-49, 50-69 και 70-89 ετών, αντίστοιχα. Αντίθετα, όσον αφορά τη θνησιμότητα από ΑΕΕ, η συσχέτιση ήταν λιγότερη ισχυρή. Συγκεκριμένα, η μείωση κατά 39 mg/dl της ολικής χοληστερόλης συσχετιζόταν με χαμηλότερο κατά 10% κίνδυνο θανάτου λόγω ΑΕΕ στις ηλικίες 40-59 ετών, χωρίς να παρατηρηθεί όμως καμία διαφορά στις μεγαλύτερες ηλικίες [87]. Στη μελέτη INTERHEART, ο αποδοτέος κίνδυνος ΕΜ σε επίπεδο πληθυσμού (population attributable risk, δηλαδή η αναμενόμενη ελάττωση της επίπτωσης του ΕΜ εάν ο πληθυσμός δεν εκτίθονταν σε ένα συγκεκριμένο παράγοντα κινδύνου) λόγω της δυσλιπιδαιμίας (που εκτιμήθηκε με βάση το πηλίκιο apoB/apoAI) ανερχόταν στο 54,1% [48].

Πέρα όμως από τις μελέτες παρατήρησης, τη σχέση μεταξύ της LDL και ολικής χοληστερόλης, αφενός, και του κινδύνου εμφάνισης καρδιακής νόσου, αφετέρου, αποδεικνύουν οι πολυάριθμες μελέτες χορήγησης υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, και συγκεκριμένα στατινών, τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη

της καρδιακής νόσου. Σε αυτές τις μελέτες η μείωση της LDL και ολικής χοληστερόλης με τα φάρμακα αυτά είχε ως αποτέλεσμα ελάττωση των στεφανιαίων συμβαμάτων, της στεφανιαίας θνησιμότητας, αλλά και της ολικής θνησιμότητας. Στη συνέχεια θα παρατεθούν ορισμένες από τις σημαντικότερες κλινικές μελέτες. Μία από τις πρώτες μελέτες που απέδειξαν την αξία της υπολιπιδαιμικής αγωγής ήταν η Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) [88]. Η χορήγηση σιμβαστατίνης σε ασθενείς με γνωστή ΣΝ πέτυχε μια σημαντική ελάττωση της στεφανιαίας θνησιμότητας κατά 42% και της ολικής θνησιμότητας κατά 30%. Στη μελέτη AFCAPS/TexCAPS συμμετείχαν άνδρες και γυναίκες με ελεύθερο καρδιολογικό ιστορικό και συνήθειες (για την τότε εποχή) τιμές ολικής και LDL-χοληστερόλης (221 και 150 mg/dl, αντίστοιχα) [89]. Η χορήγηση λοβαστατίνης ελάττωσε τον κίνδυνο εμφάνισης OEM κατά 40% και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων γενικά κατά 25%. Μία ακόμη μελέτη με σιμβαστατίνη ήταν η Heart Protection Study (HPS), στην οποία συμμετείχαν άτομα υψηλού κινδύνου για ΣΝ (γνωστό ιστορικό ΣΝ, άλλης αποφρακτικής αγγειακής νόσου ή ΣΔ) [90]. Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η σιμβαστατίνη είχε ως αποτέλεσμα ελάττωση της στεφανιαίας θνησιμότητας κατά 18%, με αποτέλεσμα να μειωθεί και η ολική θνησιμότητα. Στη μελέτη TNT συμμετείχαν ασθενείς δευτερογενούς πρόληψης με γνωστή ΣΝ, αλλά με σχετικά χαμηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης (<130 mg/dl) [91]. Συγκρίθηκε η χορήγηση χαμηλότερης δόσης atorβαστατίνης (10 mg) έναντι υψηλότερης (80 mg). Τα μέσα επίπεδα LDL-χοληστερόλης ήταν 77 mg/dl με τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης, έναντι 101 mg/dl με τη λήψη της χαμηλότερης δόσης atorβαστατίνης. Η διαφορά αυτή στα επίπεδα LDL-χοληστερόλης συνοδεύτηκε από μείωση του κινδύνου μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 22% στην ομάδα που έλαβε 80 mg atorβαστατίνης.

Ενδιαφέρουσα είναι και η μελέτη Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), στην οποία συμμετείχαν ασθενείς χωρίς ιστορικό ΣΝ, αλλά με πρόσφατο ΑΕΕ ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ) [92]. Η χορήγηση atorβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης ΑΕΕ κατά 16% και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 20%, με κόστος μια μικρή αύξηση των αιμορραγικών ΑΕΕ. Σε μια μετα-ανάλυση 26 τυχαιοποιημένων μελετών στατινών με συνολικά 170.000 συμμετέχοντες, η ελάττωση της LDL-χοληστερόλης κατά 39 mg/dl συσχετίστηκε με μείωση της ολικής θνησιμότητας κατά 10% [93]. Στη

μετα-ανάλυση 5 μελετών που συνέκριναν πιο επιθετική έναντι λιγότερο επιθετικής υπολιπιδαιμικής αγωγής, διαπιστώθηκε ότι η πιο επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή είχε ως αποτέλεσμα χαμηλότερες κατά 20 mg/dl τιμές LDL-χοληστερόλης στον 1 χρόνο. Η διαφορά αυτή μεταφράστηκε σε περαιτέρω μείωση κατά 15% των μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων. Στις μελέτες που συνέκριναν στατίνη με εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με στατίνη εμφάνισαν ελάττωση της LDL-χοληστερόλης κατά 41 mg/dl, διαφορά που μεταφράστηκε σε μείωση κατά 22% των μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων [93].

Με βάση τις παραπάνω, αλλά και άλλες παρόμοιες μελέτες, οι διάφοροι εθνικοί και διεθνείς οργανισμοί έχουν εκδώσει κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών, με στόχο την ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Βασική προϋπόθεση για την αντιμετώπιση οποιουδήποτε ασθενή με δυσλιπιδαιμία είναι αρχικά ο προσδιορισμός του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου του. Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, οι ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ΣΔ τύπου 1 ή 2, χρόνια νεφρική νόσο (XNN) ή πολύ υψηλές τιμές μεμονωμένων παραγόντων κινδύνου θεωρούνται αυτόματα άτομα πολύ υψηλού κινδύνου [53]. Για όλα τα άλλα άτομα πρέπει να υπολογίζεται ο συνολικός κίνδυνός τους με χρήση κάποιου αλγόριθμου, όπως του SCORE, ο οποίος υπολογίζει το 10ετή κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου. Υψηλού κινδύνου θεωρούνται τα άτομα με SCORE  $\geq 5\%$  και πολύ υψηλού αυτά με SCORE  $\geq 10\%$ . Η αναγκαιότητα έναρξης υπολιπιδαιμικής αγωγής και οι στόχοι για την LDL-χοληστερόλη διαφέρουν ανάλογα με τον υπολογιζόμενο κίνδυνο (βλ. Εικόνα 7). Στα άτομα χαμηλού και μέσου κινδύνου πρέπει να λαμβάνονται καταρχάς υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και μόνο επί υψηλών τιμών LDL-χοληστερόλης ( $>190$  mg/dl και  $>100$  mg/dl, αντίστοιχα) να εξετάζεται η χορήγηση στατίνης. Στα άτομα υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου, πέραν των υγιεινοδιαιτητικών μέτρων πρέπει να χορηγείται υπολιπιδαιμική αγωγή, με πιθανή εξαίρεση μόνο τα άτομα με ιδιαίτερα χαμηλές τιμές LDL-χοληστερόλης ( $<100$  mg/dl και  $<70$  mg/dl, αντίστοιχα). Στόχος για τα άτομα πολύ υψηλού κινδύνου είναι η ελάττωση της LDL-χοληστερόλης σε τιμές  $<70$  mg/dl, ή αν αυτό δεν μπορεί να επιτευχθεί, ελάττωσή της κατά  $>50\%$ . Για τα άτομα υψηλού κινδύνου στόχος είναι τιμές  $<100$  mg/dl, ενώ για τα άτομα μετρίου κινδύνου στόχος είναι τιμές  $<115$  mg/dl.

Οι αναθεωρημένες ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν από την Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης το 2014 έχουν παρόμοια φιλοσοφία [94]. Εδώ



η ομαδοποίηση των ασθενών γίνεται σε τρεις ομάδες, χαμηλού ως μετρίου, υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου. Για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου προτείνεται η χρήση του HellenicSCORE. Συνιστάται η άμεση έναρξη στατίνης μαζί με εντατικές αλλαγές του τρόπου ζωής σε όλους τους ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου, δηλαδή στα άτομα με ιστορικό ΣΝ, ΑΕΕ, περιφερικής αρτηριακής νόσου, ΣΔ τύπου 2 ή τύπου 1 >40 ετών, ΧΝΝ με εκτιμώμενη σπειραματική διήθηση <60 ml/min/m<sup>2</sup> ή βαθμολογία HellenicSCORE >10%, με στόχο για την LDL-χοληστερόλη <70 mg/dl ή η μείωσή της κατά 50%. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου είναι τα άτομα με HellenicSCORE 5-10%, με ένα ιδιαίτερα επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου, με οικογενή υπερχοληστερολαιμία ή με ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα. Έναρξη αγωγής πρέπει να γίνεται εάν μετά από 3 μήνες εφαρμογής υγειονομιακών μέτρων η LDL-χοληστερόλη παραμένει >100 mg/dl. Σε άτομα χαμηλού ως μετρίου κινδύνου (HellenicSCORE <5% χωρίς κανένα ιδιαίτερα επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου) έναρξη φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να γίνεται εάν η LDL-χοληστερόλη παραμένει >115 mg/dl μετά από 3-6 μήνες εφαρμογής υγειονομιακών μέτρων.

**Εικόνα 7 Προτεινόμενη στρατηγική αντιμετώπισης της υπερχοληστερολαιμίας ανάλογα με το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο και τα επίπεδα LDL-χοληστερόλης, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC. Από: Perk, J. et al. Eur Heart J, 2012. 33(13): p. 1635-701 [53].**

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.5 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.5 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class/Level <sup>a</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class/Level <sup>a</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 to <10, or high risk	Lifestyle intervention, consider drug	Lifestyle intervention, consider drug	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class/Level <sup>a</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class/Level <sup>a</sup>	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Οι πρόσφατες αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες κινούνται σε άλλη κατεύθυνση [95]. Μια σημαντική αλλαγή πορείας αποτελεί η κατάργηση όλων των συγκεκριμένων τιμών-στόχων για την LDL και non-HDL-χοληστερόλη. Ορίζονται 4 ομάδες ασθενών οι οποίοι θεωρείται ότι θα ωφεληθούν από τη λήψη στατινών: άτομα με κλινικά έκδηλη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, άτομα με LDL-χοληστερόλη  $\geq 190$  mg/dl, άτομα με ΣΔ ηλικίας 40-75 ετών με LDL-χοληστερόλη 70-189 mg/dl και άτομα χωρίς ΣΔ ή καρδιαγγειακή νόσο με LDL-χοληστερόλη 70-189 mg/dl και 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο (με βάση ένα νέο μοντέλο κινδύνου, το Pooled Cohort Equations)  $\geq 7,5\%$ . Η αγωγή με στατίνες διαχωρίζεται σε μέτριας και υψηλής έντασης, ανάλογα με την ομάδα κινδύνου. Τέλος, δεν συνιστάται η χρήση άλλων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, πλην των στατινών.

Η χαμηλή HDL-χοληστερόλη αποτελεί επίσης ένα ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου [96]. Σε μια κλασική μελέτη, υπολογίσθηκε ότι κάθε αύξηση της HDL-χοληστερόλης κατά 1 mg/dl συσχετιζόταν με μείωση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου κατά 2% στους άνδρες και κατά 3% στις γυναίκες [97]. Πέραν της ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης, τα HDL σωματίδια φαίνεται ότι διαθέτουν αντιφλεγμονώδεις, αντιθρομβωτικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες, οι οποίες εξηγούν σε μεγάλο βαθμό την αντιαθηρογόνο δράση τους [98]. Παλαιότερες μελέτες που εξέτασαν τη χορήγηση φιβρατών σε ασθενείς με χαμηλή HDL-χοληστερόλη και αυξημένα τριγλυκερίδια έδειξαν μείωση των στεφανιαίων συμβαμάτων [99]. Πιο πρόσφατες προσπάθειες όμως φαρμακευτικής αύξησης της HDL-χοληστερόλης με νιασίνη (όπως στη μελέτη AIM-HIGH [100]) ή με αναστολείς της CETP (όπως με dalcetrapib στη μελέτη dal-OUTCOMES [101]), παρά τη βελτίωση των λιπιδαιμικών παραμέτρων που πέτυχαν, δεν είχαν καμία επίδραση στην επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου. Πιθανολογείται από πολλούς ερευνητές ότι ο λόγος για αυτή την ασυμφωνία μεταξύ των μελετών παρατήρησης και των τυχαιοποιημένων μελετών παρέμβασης οφείλεται στο γεγονός ότι δεν έχει τόσο σημασία η τιμή της HDL-χοληστερόλης, αλλά ο αριθμός και η ποιότητα των HDL σωματιδίων, που καθορίζουν και την αντιαθηρογόνο δράση της [102]. Λαμβάνοντας λοιπόν υπόψη αυτά τα προβλήματα, οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC δεν συνιστούν να χρησιμοποιούνται τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης ως θεραπευτικός στόχος (class III) [53].

Αντίθετα, οι κατευθυντήριες οδηγίες συμφωνούν για την αξία της μη-HDL-χοληστερόλης (non-HDL-C) ως θεραπευτικού στόχου, ιδίως στα άτομα με αυξημένα τριγλυκερίδια, όπως σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο κ.α. [53, 94]. Η μη-HDL-χοληστερόλη υπολογίζεται αφαιρώντας την HDL από την ολική χοληστερόλη και συμπεριλαμβάνει τη χοληστερόλη που περιέχουν τα σωματίδια LDL, IDL και VLDL. Φαίνεται μάλιστα ότι αυτή η παράμετρος προβλέπει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο με παρόμοια ή ακόμη και υψηλότερη ακρίβεια σε σύγκριση με την LDL-χοληστερόλη [103]. Η μη-HDL-χοληστερόλη είναι ως εκ τούτου δευτερεύων στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής, που επιδιώκεται εφόσον έχουν επιτευχθεί οι τιμές-στόχοι για την LDL-χοληστερόλη. Για όλες τις κατηγορίες καρδιαγγειακού κινδύνου, οι τιμές-στόχοι είναι κατά 30 mg/dl υψηλότεροι από τις αντίστοιχες για την LDL-χοληστερόλη [53, 94].

#### 1.2.4. ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Οι καπνιστές υπολογίζονται σε 1 δισεκατομμύριο περίπου παγκοσμίως. Το κάπνισμα, ενεργητικό και παθητικό, εκτιμάται ότι ευθύνεται για 6 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, καθώς και για το 10% περίπου των καρδιαγγειακών συμβαμάτων [104]. Η Ελλάδα εμφανίζει ένα από τους υψηλότερους επιπολασμούς καπνίσματος στην Ευρώπη, με το ποσοστό καπνιστών στον πληθυσμό να εκτιμάται γύρω στο 39% [105], εμφανίζοντας όμως ευτυχώς μια μικρή μείωση σε σύγκριση με το 2001 [24].

Το κάπνισμα αυξάνει τόσο την ολική όσο και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Σε μια μελέτη, ο 35ετής σχετικός κίνδυνος θανάτου ήταν περίπου 1,6 φορές μεγαλύτερος για τους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, ενώ με τη διακοπή του καπνίσματος ο επιπρόσθετος κίνδυνος σχεδόν εξέλειπε [106]. Στη μελέτη INTERHEART, το κάπνισμα ευθύνονταν για το 36% του αποδοτέου κινδύνου σε επίπεδο πληθυσμού για το πρώτο ΕΜ [48]. Η σχέση του κινδύνου είναι εν μέρει δόσοεξαρτώμενη, με τους βαρύτερους καπνιστές να κινδυνεύουν περισσότερο: για παράδειγμα οι άνδρες που καπνίζουν >25 τσιγάρα/ημέρα εμφανίζουν 2,1 φορές, ενώ οι άνδρες που καπνίζουν <15 τσιγάρα/ημέρα 1,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ΕΜ σε σύγκριση με τους μη καπνιστές [107].

Η βλαβερή επίδραση του καπνίσματος είναι εμφανής και σε άτομα με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Μετά από ΕΜ οι ασθενείς που συνεχίζουν το κάπνισμα έχουν σχεδόν διπλάσια θνησιμότητα σε σύγκριση με τα άτομα που το διέκοψαν, με τους τελευταίους να εμφανίζουν κίνδυνο ελάχιστα υψηλότερο από τα άτομα που δεν κάπνισαν ποτέ [108]. Ακόμα και μεταξύ ασθενών με σταθερή ΣΝ, η διακοπή του καπνίσματος συνοδεύεται από καλύτερη έκβαση [109]. Η συνέχιση του καπνίσματος μετά από επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, καθώς και μετά από διαδερμική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων αυξάνει την ολική και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα [110-111]. Ακόμη και η παθητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου προάγει την αθηρωμάτωση και αυξάνει τον κίνδυνο ΣΝ κατά 25-30% [112].

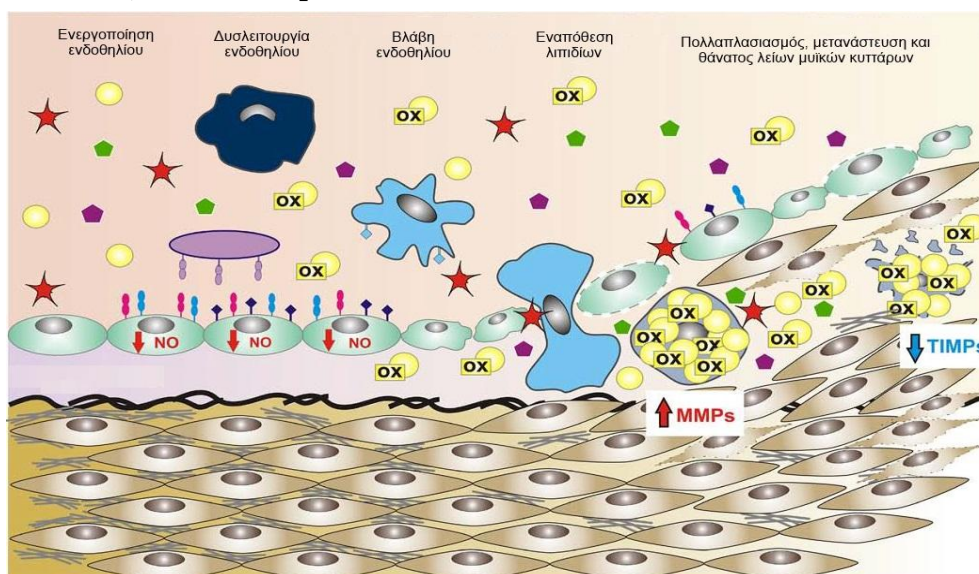
Το κάπνισμα επιδρά διαμέσου πολλαπλών μηχανισμών σε όλα τα στάδια της καρδιαγγειακής νόσου, προκαλώντας ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, προάγοντας την αθηρωμάτωση των αγγείων, προδιαθέτοντας σε θρομβώσεις και αυξάνοντας την επίπτωση των οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων [113]. Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πάνω από 4000 χημικές ενώσεις, πολλές εκ των οποίων είναι καρκινογόνες. Οι εθιστικές ιδιότητες του τσιγάρου οφείλονται στη νικοτίνη, η οποία και ευθύνεται για τις περισσότερες οξείες αιμοδυναμικές μεταβολές που συνοδεύουν το κάπνισμα, διαμέσου διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπως η αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας, καθώς και η αγγειοσυσπασση στη δερματική και τη στεφανιαία κυκλοφορία [114].

Το κάπνισμα ασκεί μέρος της βλαπτικής του επίδρασης διαμέσου μεταβολών στο λιπιδαιμικό προφίλ. Οι καπνιστές εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα LDL-χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και χαμηλότερα επίπεδα HDL-χοληστερόλης [115]. Το κάπνισμα ελαττώνει τη δραστηριότητα της LCAT, μειώνει τα επίπεδα του αντιαθηρογόνου κλάσματος HDL<sub>2</sub> και επηρεάζει το μηχανισμό ανάστροφης μεταφοράς χοληστερόλης από τα μακροφάγα στα σωματίδια HDL [116-117]. Επίσης, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που περιέχονται στον καπνό του τσιγάρου επηρεάζουν το μεταβολισμό των λιπιδίων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία της οξειδωμένης LDL και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [118]. Μελέτες έδειξαν ότι το κάπνισμα αυξάνει επίσης την αντίσταση στην ινσουλίνη, διαμέσου σε μεγάλο βαθμό άγνωστων μηχανισμών [119].

Σε περιβάλλον οξειδωτικού στρες, όπως αυτού που συνοδεύει το κάπνισμα, το ενδοθήλιο μειώνει την έκκριση μονοξειδίου του αζώτου (NO), εκφράζει μόρια προσκόλλησης και εκκρίνει φλεγμονώδεις κυτοκίνες [120]. Η επακόλουθη στρατολόγηση μονοκυττάρων/μακροφάγων από την κυκλοφορία οδηγεί στο σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων και την έκκριση μεταλλοπρωτεϊνών, με αποτέλεσμα την προαγωγή της αθηρωμάτωσης [120-121]. Παράλληλα, το κάπνισμα προκαλεί ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και αύξηση της συγκολλητικότητάς τους, αυξάνει την ενεργότητα του καταρράκτη της πήξης, ενώ καταστέλλει τους μηχανισμούς της ινωδολύσης, προδιαθέτοντας έτσι στη θρόμβωση και στην εμφάνιση αγγειακών συμβαμάτων [122].

Στόχος λοιπόν για τις υπηρεσίες δημόσιας υγείας είναι αφενός η πρόληψη της έναρξης του καπνίσματος μεταξύ των νέων και αφετέρου η ενθάρρυνση των καπνιστών να διακόψουν το κάπνισμα, με κάθε ευκαιρία [53]. Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διακοπή του καπνίσματος από το Ευρωπαϊκό Δίκτυο για την Πρόληψη του Καπνίσματος (European Network for Smoking and Tobacco Prevention - ENSP), στα βασικά συστατικά μιας επιτυχημένης παρέμβασης από τον επαγγελματία υγείας περιλαμβάνεται η σωστή ενημέρωση του ασθενή, η συμπεριφορική υποστήριξη και η λελογισμένη χρήση φαρμακευτικής αγωγής (υποκατάστατα νικοτίνης, βαρενικλίνη, βουπροπιόνη) [123].

**Εικόνα 8 Επίδραση του καπνίσματος στο ενδοθήλιο και προαγωγή της αθηρωμάτωσης. MMPs, μεταλλοπρωτεϊνάσες. NO, μονοξείδιο αζώτου. OX, οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες. TIMPs, αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνών. Προσαρμοσμένο από: Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014. 34(3): p. 509-15 [120]**



### 1.2.5 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες σε όλο τον κόσμο και θεωρείται πλέον μια πραγματική επιδημία της εποχής μας. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, υπολογίζεται ότι το 2014 σε παγκόσμιο επίπεδο το 39% των ενηλίκων ήταν υπέρβαροι και το 13% παχύσαρκοι [6]. Η Ελλάδα, με επιπολασμό παχυσαρκίας μεταξύ των ενηλίκων που ανέρχεται στο 19,6%, βρίσκεται περίπου στο μέσο της παγκόσμιας κατάταξης, κατέχει όμως τη θλιβερή πρωτιά στην παιδική παχυσαρκία, με το 44% των αγοριών και το 38% των κοριτσιών να είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα [124].

Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο ανθρωπομετρικό εργαλείο για τον χαρακτηρισμό του σωματικού βάρους των ατόμων είναι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ ή body mass index – BMI), ο οποίος υπολογίζεται διαιρώντας το βάρος του ατόμου σε χιλιόγραμμα με το ύψος του σε μέτρα υψωμένο στο τετράγωνο. Άτομα με ΔΜΣ 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> θεωρείται ότι έχουν φυσιολογικό βάρος, άτομα με ΔΜΣ 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> ότι είναι υπέρβαρα, άτομα με ΔΜΣ >30 kg/m<sup>2</sup> ότι είναι παχύσαρκα, ενώ ΔΜΣ >40 kg/m<sup>2</sup> χαρακτηρίζεται ως σοβαρή ή νοσογόνος παχυσαρκία [125]. Το κύριο μειονέκτημα του ΔΜΣ είναι ότι δεν διακρίνει μεταξύ του σωματικού λίπους και της άλιπης μάζας του σώματος, ενώ η περίσσεια σωματικού λίπους είναι αυτή που συσχετίζεται γενικά με τις διάφορες μεταβολικές διαταραχές [126].

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η κατανομή του σωματικού λίπους. Το σπλαχνικό ή αλλιώς ενδοκοιλιακό λίπος συνοδεύεται από υψηλότερο μεταβολικό κίνδυνο σε σύγκριση με το υποδόριο λίπος, καθώς συσχετίζεται με μια σειρά από διαβητογόνες και αθηρογόνες διαταραχές του μεταβολισμού, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, η αύξηση των τριγλυκεριδίων και της απολιποπρωτεΐνης Β, η μείωση της HDL-χοληστερόλης και η αύξηση των μικρών και πυκνών μορίων LDL [127]. Έτσι, καθίσταται αναγκαία η χρήση δεικτών πέραν του ΔΜΣ για το χαρακτηρισμό της κατανομής του λίπους, όπως η περίμετρος μέσης (waist circumference – WC), το πηλίκο της περιμέτρου μέσης προς την περίμετρο των ισχίων (waist to hip ratio – WHR) και το πηλίκο της περιμέτρου μέσης προς το ύψος [128].

Η παχυσαρκία επηρεάζει τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο με πολλαπλούς μηχανισμούς: αφενός επιδρά στους

υπόλοιπους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η δυσλιπιδαιμία, η αρτηριακή υπέρταση, η διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη, η φλεγμονή, η υπνική άπνοια και η υπερπηκτικότητα και αφετέρου λειτουργεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, αυξάνοντας τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, αλλά και την ολική θνησιμότητα [129]. Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο η παχυσαρκία επάγει όλες αυτές τις μεταβολικές διαταραχές θα παρατεθούν στο κεφάλαιο του μεταβολικού συνδρόμου.

Πέραν της προαγωγής της αθηροσκλήρωσης, η παχυσαρκία έχει και απευθείας επιδράσεις στη φυσιολογική λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. Το αυξημένο καρδιακό έργο λόγω της μεγαλύτερης μάζας σώματος οδηγεί σε υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, διαστολική δυσλειτουργία και, ενίοτε, στη λεγόμενη μυοκαρδιοπάθεια της παχυσαρκίας και σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια [130]. Στην καρδιακή δυσλειτουργία συμβάλλει και η συσσώρευση επικαρδιακού λίπους, το οποίο υπό παθολογικές συνθήκες ασκεί παρακρινική δράση που προάγει τη φλεγμονή, τη στρατολόγηση μακροφάγων και την αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών [131]. Στα παχύσαρκα άτομα, λίπος συσσωρεύεται ακόμη και μεταξύ των μυοκαρδιακών ινών, οδηγώντας σε μυοκαρδιακή δυσλειτουργία ή/και διαταραχές της καρδιακής αγωγής [129]. Αυξημένος είναι και ο κίνδυνος αρρυθμιών και αιφνιδίου καρδιακού θανάτου μεταξύ των παχύσαρκων ατόμων, ένα εύρημα που πιθανολογείται ότι συσχετίζεται με διέγερση της λειτουργίας του συμπαθητικού συστήματος και παράταση του διαστήματος QTc [132].

Πολυάριθμες μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση της παχυσαρκίας στις καρδιαγγειακές εκβάσεις. Σε ένα πληθυσμό της μελέτης Framingham που εκτιμήθηκε για 44 έτη, η παχυσαρκία συνοδεύονταν από 56% μεγαλύτερο κίνδυνο για ΣΝ και 38% μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο [133]. Η παχυσαρκία στην εφηβεία φαίνεται ότι επηρεάζει την υγεία σε όλη τη διάρκεια της ζωής: όταν έφηβοι με ΔΜΣ πάνω από την 85<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση (ΕΘ) συγκρίθηκαν με εφήβους με ΔΜΣ μεταξύ 25<sup>ης</sup>-75<sup>ης</sup> ΕΘ, βρέθηκε ότι είχαν 2,9 φορές (άρρενες) και 3,7 φορές (θήλεα) υψηλότερο κίνδυνο θανάτου εξαιτίας ισχαιμικής καρδιοπάθειας στη διάρκεια των επόμενων 35 ετών [134]. Εν τέλει, η περίσσεια σωματικού βάρους συσχετίζεται με βράχυνση του προσδόκιμου επιβίωσης: π.χ. οι υπέρβαροι ηλικίας 40 ετών θα ζήσουν 3,1 χρόνια λιγότερο, ενώ οι παχύσαρκοι 5,8 χρόνια λιγότερο σε σύγκριση με τα άτομα της ίδιας ηλικίας με φυσιολογικό σωματικό βάρος [135].

Παράλληλα όμως με αυτά τα, μάλλον αναμενόμενα, αποτελέσματα των αναδρομικών κυρίως μελετών, ορισμένες προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η καμπύλη που περιγράφει τη συσχέτιση μεταξύ της παχυσαρκίας και της θνητότητας από διάφορα νοσήματα, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η καρδιακή ανεπάρκεια, έχει τη μορφή σχήματος U [136]. Με άλλα λόγια, τόσο τα λιποβαρή όσο και τα ιδιαίτερα παχύσαρκα άτομα διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με άτομα με ένα ενδιάμεσο βάρος. Τον ελάχιστο κίνδυνο φαίνεται ότι διατρέχουν άτομα με ΔΜΣ γύρω στα 25 kg/m<sup>2</sup> [137]. Σε μια μετα-ανάλυση, οι υπέρβαροι και παχύσαρκοι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αγγειοπλαστική μετά από OEM (τόσο με ανάσπαση όσο και χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST) είχαν χαμηλότερη θνητότητα σε σύγκριση με τους ασθενείς φυσιολογικού σωματικού βάρους [138]. Το φαινόμενο αυτό έχει ονομαστεί «παράδοξο της παχυσαρκίας» (obesity paradox).

Διάφορες εξηγήσεις έχουν δοθεί για το «παράδοξο της παχυσαρκίας». Ένας πιθανός λόγος είναι ο πρωιμότερος διαγνωστικός έλεγχος και η επιθετικότερη αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου στους παχύσαρκους ασθενείς, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της νοσηρότητας [136]. Άλλοι ερευνητές στέκονται στη σχετικά πτωχή συσχέτιση του ΔΜΣ με την άλιπη μάζα του σώματος. Πολλοί ασθενείς με φυσιολογικό ΔΜΣ μπορεί στην πραγματικότητα να εμφανίζουν σαρκοπενία (π.χ. εξαιτίας προχωρημένης ηλικίας ή καρδιογενούς καχεξίας), μια μείωση δηλαδή της μυϊκής μάζας σε σύγκριση με το λιπώδη ιστό, η οποία συσχετίζεται και με πτωχότερη καρδιοαναπνευστική φυσική κατάσταση. Σε τέτοια άτομα, ένας υψηλότερος ΔΜΣ φαίνεται ότι συνοδεύεται από μεγαλύτερη καρδιαγγειακή εφεδρεία και ότι έτσι λειτουργεί προστατευτικά όταν το άτομο πάσχει από ΣΝ ή καρδιακή ανεπάρκεια [139].

Παρ' όλα αυτά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα στους ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία θεωρεί ότι οι ευεργετικές επιδράσεις της απώλειας βάρους στην πρωτογενή πρόληψη είναι αδιαμφισβήτητες και διαμεσολαβούνται κυρίως από τη βελτίωση των παραγόντων κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία [53]. Συνιστά έτσι την απώλεια βάρους σε όλα τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, πρωτίστως διαμέσου δίαιτας, άσκησης και άλλων υγιεινοδιαιτητικών μέτρων, αλλά και με τη χορήγηση ορλιστάτης ή την εφαρμογή βαριατρικών χειρουργικών επεμβάσεων σε παχύσαρκους



ασθενείς με  $\Delta\text{ΜΣ} \geq 40 \text{ kg/m}^2$  (ή με  $\Delta\text{ΜΣ} \geq 35 \text{ kg/m}^2$  όταν υπάρχουν συννοσηρότητες υψηλού κινδύνου).

### 1.2.6. ΗΛΙΚΙΑ

Η ηλικία είναι μακράν ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Κάθε δεκαετία αύξησης της ηλικίας συνοδεύεται από διπλασιασμό ως τριπλασιασμό του κινδύνου θανάτου από ισχαιμική καρδιοπάθεια [140]. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ διπλασιάζεται για κάθε δεκαετία μετά την ηλικία των 55 ετών [141]. Παραδοσιακά, επιλέγονταν ένα αυθαίρετο ηλικιακό όριο (π.χ. τα 45 έτη για τους άνδρες και τα 55 έτη για τις γυναίκες) για να θεωρηθεί η ηλικία ως παράγοντας κινδύνου, αυτή η άποψη όμως τείνει να εγκαταλειφθεί με βάση τη νεότερη θεώρηση του καρδιαγγειακού κινδύνου ως ένα συνεχές και την ευρύτερη χρήση των διάφορων μοντέλων υπολογισμού του κινδύνου, όπου η ηλικία αποτελεί μια ξεχωριστή και ουσιώδη μεταβλητή [53].

Η πάροδος της ηλικίας επιδρά σε όλα τα συστήματα του οργανισμού, μεταξύ των οποίων και τα αγγεία. Η γήρανση είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκλήρυνση, ακόμη και αφού ληφθούν υπόψη όλοι οι υπόλοιποι κλασικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία κ.ο.κ. [142]. Τα γηρασμένα αγγεία εμφανίζουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά με τα αθηρωματικά αγγεία, όπως πάχυνση του έσω και μέσου χιτώνα, απώλεια ελαστικότητας με διάσπαση της ελαστίνης, αυξημένη σκληρία με μεγαλύτερη εναπόθεση κολλαγόνου κ.α. [142]. Σημαντικό ρόλο στις σχετιζόμενες με την ηλικία αγγειακές μεταβολές φαίνεται ότι διαδραματίζει και η κυτταρική γήρανση (cellular senescence), που χαρακτηρίζεται από απώλεια της ικανότητας του κυττάρου να πολλαπλασιάζεται. Σε αυτή τη διαδικασία συμμετέχουν πολλαπλοί μηχανισμοί σε μοριακό επίπεδο, όπως η επίδραση του οξειδωτικού στρες στα μιτοχόνδρια, οι συσσωρευμένες βλάβες του DNA, η βράχυνση των τελομερών, η ενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων κ.α. [143].

Παράλληλα, ο επιπολασμός πολλών παραγόντων κινδύνου αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας. Έτσι, σε μια φινλανδική μελέτη, ο αυξανόμενος επιπολασμός της ΑΥ, της δυσλιπιδαιμίας και του ΣΔ εξηγούσε το ένα τρίτο της σχετιζόμενης με την ηλικία αύξησης του κινδύνου για την εμφάνιση ΣΝ στους άνδρες και το 50-60%

αυτής στις γυναίκες [144]. Ωστόσο, η άνοδος αυτή του επιπολασμού των παραγόντων κινδύνου δεν συνεχίζεται μέχρι την πολύ προχωρημένη ηλικία. Για παράδειγμα, σε μία δανέζικη μελέτη ο επιπολασμός της ΑΥ και του ΣΔ κορυφώνονταν γύρω στην ηλικία των 70 ετών και μειώνονταν στη συνέχεια, ενώ το κάπνισμα και η παχυσαρκία κορυφώνονταν 10 με 20 χρόνια νωρίτερα [145]. Αυτό δεν είναι παράδοξο, αφού σημαντικότερη για την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου φαίνεται ότι είναι η σωρευτική έκθεση στους παράγοντες κινδύνου και η προκαλούμενη βλάβη στο αγγειακό τοίχωμα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής [53].

### 1.2.7. ΦΥΛΟ

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι λιγότερο συχνή στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες, ιδίως στη νεαρή και μέση ηλικία και τουλάχιστον μέχρι την εμμηνόπαυση [140]. Στους πληθυσμούς μέσης ηλικίας από διάφορες χώρες που συμμετείχαν στη μελέτη WHO MONICA, η ΣΝ ήταν 2 ως 5 φορές συχνότερη στους άνδρες [146]. Η διαφορά αυτή μεταξύ των δύο φύλων έχει αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες, με σημαντικότερους την προστατευτική επίδραση των οιστρογόνων στις γυναίκες, τον υψηλότερο επιπολασμό παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα, μεταξύ των ανδρών και τη διαφορετική απάντηση των ανδρών στην αυξημένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων [147-148]. Ως εκ τούτου, το άρρεν φύλο θεωρούνταν παραδοσιακά ως μη τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

Αυτό όμως δεν σημαίνει ότι οι γυναίκες αποφεύγουν πλήρως την καρδιαγγειακή νόσο, απλά την εμφανίζουν με μια καθυστέρηση περίπου 10 ετών σε σύγκριση με τους άνδρες [149]. Μάλιστα, η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί το συχνότερο αίτιο θανάτου τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες κάτω των 75 ετών, με συχνότητα 42% έναντι 38% [7]. Σε μια μελέτη ατόμων άνω των 55 ετών από την Ολλανδία, ο εφ' όρου ζωής κίνδυνος για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου ήταν παρόμοιος: 67,1% για τους άνδρες και 66,4% για τις γυναίκες [150]. Τα δύο φύλα διέφεραν μεταξύ τους ως προς τον τρόπο και την ηλικία της πρώτης εκδήλωσης της καρδιαγγειακής νόσου: οι άνδρες εμφάνιζαν πρώτα ΣΝ, ενώ οι γυναίκες ΑΕΕ ή καρδιακή ανεπάρκεια, και μάλιστα σε μεγαλύτερη ηλικία [150].

Τα ΑΕΕ εμφανίζουν ισχυρή αλληλεπίδραση με την ηλικία και το φύλο. Έτσι, στις νεότερες ηλικίες, αλλά και συνολικά, η επίπτωση των ΑΕΕ είναι μεγαλύτερη στους άνδρες, κατά περίπου 30%. Αντίθετα, οι γυναίκες παθαίνουν ΑΕΕ κατά μέσο όρο 3-4 χρόνια αργότερα σε σύγκριση τους άνδρες και η επίπτωση των ΑΕΕ στους υπερήλικες είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες [151]. Αυτές οι διαφορές πιστεύεται ότι οφείλονται, τουλάχιστον εν μέρει, στην προστατευτική επίδραση των οιστρογόνων στην ενδοθηλιακή λειτουργία, αλλά και στον υψηλότερο επιπολασμό της ΑΥ, ενός μείζονα παράγοντα κινδύνου για ΑΕΕ, στις ηλικιωμένες γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες της ίδιας ηλικίας [152]. Οι άνδρες που εμφάνισαν ένα πρώτο ΑΕΕ είχαν συχνότερα ως παράγοντες κινδύνου ΣΔ και ιστορικό προηγούμενου ΕΜ, ενώ οι γυναίκες έπασχαν συχνότερα από ΑΥ και παχυσαρκία [145]. Τα ΑΕΕ στις γυναίκες είναι βαρύτερα, με μεγαλύτερη θνητότητα και χειρότερη ποιότητα ζωής μετά το επεισόδιο, κυρίως επειδή εκδηλώνονται σε μεγαλύτερη ηλικία [152].

Η αντίληψη λοιπόν ότι η ΣΝ είναι σπάνια στις γυναίκες, αλλά και η πολλές φορές άτυπη κλινική και ηλεκτροκαρδιογραφική εικόνα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων στις γυναίκες, οδηγεί συχνά σε καθυστερημένη ή λανθασμένη διάγνωση [153]. Παρ' όλες αυτές τις διαφορές όμως μεταξύ ανδρών και γυναικών και παρά τη σχετικά μικρότερη αντιπροσώπευση των γυναικών σε πολλές μελέτες, οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου δεν συνιστούν ουσιαστικά διαφορετική αντιμετώπιση μεταξύ των φύλων [53, 154-155].

**Εικόνα 9 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου**



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

# ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

---

### 2.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ-ΟΡΙΣΜΟΙ

Ήδη από τις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα, ερευνητές παρατήρησαν ότι ορισμένες μεταβολικές διαταραχές είχαν την τάση να συνυπάρχουν στο ίδιο άτομο. Πρώτος ο Kylin, το 1923, ανέφερε το σύνδρομο «υπέρτασης-υπεργλυκαιμίας-υπερουριχαιμίας» [156]. Περίπου 20 χρόνια αργότερα, ο Vague παρατήρησε ότι η παχυσαρκία ανδροειδούς τύπου συνοδεύονταν συχνά από μεταβολικές διαταραχές, όπως ο ΣΔ, και συσχετιζόνταν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιοπάθειας [157]. Τη δεκαετία του '70, Γερμανοί ερευνητές ανέφεραν τη συσχέτιση μεταξύ του συνδυασμού υπέρτασης, παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας και διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου [158]. Η ίδια ομάδα το 1981 εισήγαγε για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία τον όρο «μεταβολικό σύνδρομο» [159].

Η ουσιαστική όμως είσοδος του μεταβολικού συνδρόμου στο προσκήνιο σημειώθηκε το 1988, με την κλασική πλέον διάλεξη Banting του Reaven για λογαριασμό της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρίας (American Diabetes Association - ADA) [160]. Σε αυτή, ο Reaven διατύπωσε τη θεωρία ότι η συνύπαρξη διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη, υπέρτασης, υπερτριγλυκεριδαιμίας, χαμηλής HDL-χοληστερόλης και υπερινσουλιναϊμίας στο ίδιο άτομο μπορεί να οφείλεται σε υποκείμενη αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Ονόμασε το σύνολο των διαταραχών «Σύνδρομο X», και τόνισε την προδιάθεση αυτών των ατόμων για την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης και στεφανιαίας νόσου.

Την επόμενη δεκαετία, η συνάθροιση μεταβολικών διαταραχών στο ίδιο άτομο θα έπαιρνε ποικίλα ονόματα. Ο Kaplan το 1989 μιλούσε για τη «θανάσιμη τετράδα» (deadly quartet): κοιλιακή παχυσαρκία, διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη, υπερτριγλυκεριδαιμία και ΑΥ [161]. Οι DeFronzo και Ferrannini το 1991 περιέγραψαν το «σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη» (insulin resistance syndrome) που οδηγούσε σε ΣΔ, παχυσαρκία, ΑΥ, δυσλιπιδαιμία και αθηρωματική

καρδιαγγειακή νόσο [162]. Άλλες ερευνητικές ομάδες έδωσαν το δικό τους ορισμό και ονομασία σε αυτή τη νέα κλινική οντότητα: το σύνδρομο μεταβολικού καρδιαγγειακού κινδύνου (metabolic cardiovascular risk syndrome) [163], το χρόνια σύνδρομο συνάθροισης παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (chronic cardiovascular risk factor clustering syndrome) [164] ή το πολλαπλό μεταβολικό σύνδρομο (multiple metabolic syndrome) [165]. Παράλληλα, προτάθηκαν και άλλα μεταβολικά χαρακτηριστικά ως ανήκοντα στο σύνδρομο, όπως τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος [166], τα αυξημένα επίπεδα του PAI-1 [167], η μειωμένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης [168] και τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα της πήξης VII [169].

Τελικά, η πρώτη «επίσημη» αναγνώριση του μεταβολικού συνδρόμου ήρθε από τον ΠΟΥ, ο οποίος μάλιστα θέσπισε το 1998 και τα πρώτα σαφή κριτήρια για τη διάγνωσή του [170]. Ο ΠΟΥ τονίζει ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η υποκείμενη αιτία του συνδρόμου και θεωρεί απαραίτητο διαγνωστικό κριτήριο τη διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων (ΣΔ, αυξημένη γλυκόζη νηστείας [impaired fasting glucose - IFG]  $\geq 110$  mg/dl, διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη [impaired glucose tolerance - IGT] με γλυκόζη ορού  $\geq 140$  mg/dl 2 ώρες μετά από δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη από του στόματος ή αντίσταση στην ινσουλίνη, αναγνωριζόμενη με ευγλυκαιμικό clamp) συν δύο ακόμη από τα παρακάτω: (α) αυξημένο πηλίκο περιμέτρου μέσης/περίμετρο ισχίων ( $>0,9$  για τους άνδρες ή  $>0,85$  για τις γυναίκες) ή/και δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ)  $>30$  kg/m<sup>2</sup> (β) τριγλυκερίδια  $\geq 150$  mg/dl ή/και χαμηλή HDL-χοληστερόλη ( $<35$  mg/dl για τους άνδρες ή  $<39$  mg/dl για τις γυναίκες) (γ) αρτηριακή πίεση (ΑΠ)  $\geq 140/90$  mmHg (δ) μικρολευκωματινουρία (λευκωματίνη ούρων  $\geq 20$  μg/min ή λόγος λευκωματίνη/κρεατινίνη ούρων  $\geq 30$ ).

Την επόμενη χρονιά, η Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης της Αντίστασης στην Ινσουλίνη (European Group for the Study of Insulin Resistance - EGIR) πρότεινε μια τροποποίηση του παραπάνω ορισμού, προτείνοντας μάλιστα ως ονομασία του συνδρόμου τον όρο «σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη» [171]. Και εδώ απαραίτητο διαγνωστικό κριτήριο ήταν η αντίσταση στην ινσουλίνη, που εκτιμάται με βάση τα επίπεδα της ινσουλίνης πλάσματος (επίπεδα στο ανώτερο τεταρτημόριο των φυσιολογικών τιμών), σε συνδυασμό με δύο ακόμη κριτήρια μεταξύ της παχυσαρκίας, ΑΥ, υπερτριγλυκεριδαιμίας ή αυξημένης γλυκόζης πλάσματος. Η

EGIR απέκλειε όμως από τον ορισμό τους διαβητικούς ασθενείς, καθώς θεωρούσε το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη πρωτίστως παράγοντα κινδύνου για ΣΔ.

Το 2001 η 3<sup>η</sup> Επιτροπή Θεραπείας των Ενηλίκων του Εθνικού Αμερικάνικου Προγράμματος Επιμόρφωσης για τη Χοληστερόλη (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel [NCEP ATP III]) εισήγαγε με τη σειρά της νέα, πιο απλά και περισσότερο κλινικά προσανατολισμένα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, δίνοντας μεγαλύτερη έμφαση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο [52]. Έτσι, το μεταβολικό σύνδρομο διαγιγνώσκεται σε ένα άτομο όταν πληρούνται 3 από τα 5 παρακάτω κριτήρια: (α) κοιλιακή παχυσαρκία (περίμετρος μέσης  $\geq 102$  cm στους άνδρες ή  $\geq 88$  cm στις γυναίκες), (β) υπερτριγλυκεριδαιμία ( $\geq 150$  mg/dl), (γ) χαμηλή HDL-χοληστερόλη ( $< 40$  mg/dl για τους άνδρες ή  $< 50$  mg/dl για τις γυναίκες), (δ) αυξημένη αρτηριακή πίεση ( $\geq 130/85$  mmHg), (ε) διαταραχή της γλυκόζης νηστείας ( $\geq 110$  mg/dL). Η επιτροπή αναγνώρισε την κεντρική σημασία της κοιλιακής παχυσαρκίας, ακόμα και σε άτομα με μικρότερη περίμετρο μέσης, δεν θεώρησε όμως κανένα κριτήριο απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση. Σημείωσε επίσης ότι, παρότι το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη, φλεγμονώδη προδιάθεση και υπερπηκτικότητα, τα ως τότε διαθέσιμα δεδομένα δεν συνηγορούσαν υπέρ της ένταξης χαρακτηριστικών αυτών των διαταραχών ως κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου στην κλινική πράξη.

Ορισμένοι ερευνητές, συμπεριλαμβανομένου και του Reaven, διαφώνησαν με τον ορισμό του NCEP ATPIII, θεωρώντας ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη διαδραματίζει πρωταρχικό παθογενετικό ρόλο και πρέπει να αντανάκλαται τόσο στην ονομασία του συνδρόμου, όσο και στα διαγνωστικά κριτήριά του. Έτσι, το 2003 η Αμερικανική Εταιρία Κλινικών Ενδοκρινολόγων (American Association of Clinical Endocrinologists) δημοσίευσε ένα νέο ορισμό του «συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη» [172]. Σε αυτόν δεν δίνονται αυστηρά κριτήρια για τη διάγνωση, αλλά προτείνεται ότι η παρουσία του συνδρόμου πρέπει να πιθανολογείται σε κάθε άτομο που παρουσιάζει περισσότερα του ενός από τα μείζονα χαρακτηριστικά του (υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλή HDL-χοληστερόλη, AY, IFG ή IGT), χρησιμοποιώντας τα ίδια όρια με το NCEP ATPIII. Η διάγνωση είναι λοιπόν κλινική και σε αυτή πρέπει να συνυπολογίζονται η παρουσία παχυσαρκίας, η αυξημένη ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ ή καρδιαγγειακής νόσου, η καθιστική ζωή, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος

ή/και η μελανίζουσα ακάνθωση. Η παρουσία ΣΔ είναι και σε αυτόν τον ορισμό κριτήριο αποκλεισμού.

Το 2005 ήταν η σειρά της Διεθνούς Ομοσπονδίας για το Διαβήτη (International Diabetes Federation – IDF) να δημοσιεύσει τα δικά της κριτήρια για το μεταβολικό σύνδρομο [173]. Σε αυτά τα κριτήρια, απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση ήταν η παρουσία κοιλιακής παχυσαρκίας, με διαφορετικά από το NCEP ATP III κριτήρια:  $\geq 94$  cm στους άνδρες ή  $\geq 80$  cm στις γυναίκες στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό και ακόμη χαμηλότερες τιμές ( $\geq 90$  cm στους άνδρες ή  $\geq 80$  cm στις γυναίκες) στους Ασιάτες. Απαιτούνταν η παρουσία δύο ακόμη από τα υπόλοιπα 4 κριτήρια, τα οποία ήταν ίδια με τα αντίστοιχα του NCEP ATPIII, με μόνη διαφορά ότι το όριο για τη γλυκόζη νηστείας ήταν  $\geq 100$  mg/dL, ώστε να συμφωνεί με το νεότερο ορισμό της διαταραχής της γλυκόζης νηστείας της ADA [174]. Την ίδια χρονιά, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία (American Heart Association - AHA), σε συνεργασία με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος (National Heart, Lung, and Blood Institute - NHLBI), τροποποίησε ελαφρώς τα κριτήρια του NCEP ATPIII, μειώνοντας και εδώ το όριο για τη διαταραχή της γλυκόζης νηστείας σε τιμές  $\geq 100$  mg/dL [175].

Όπως είναι λογικό, οι διάφορες μελέτες του μεταβολικού συνδρόμου δεν χρησιμοποιούσαν όλες τα ίδια κριτήρια, ένα γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η σύγκριση μεταξύ τους. Έτσι, το 2009 υπήρξε μια συνεργασία πολλών από τους προαναφερθέντες οργανισμούς, όπως η IDF, η AHA, το NHLBI και η Διεθνής Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης (International Atherosclerosis Society – IAS), με σκοπό την εναρμόνιση του ορισμού του μεταβολικού συνδρόμου [176]. Τα κριτήρια αυτά, τα οποία αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως κριτήρια του Joint Interim Statement (JIS), είναι κατά βάση ίδια με αυτά της AHA/NHLBI, δηλαδή δεν θεωρείται απαραίτητη η παρουσία κοιλιακής παχυσαρκίας για τη διάγνωση του συνδρόμου. Όσον αφορά την περίμετρο μέσης, προτείνεται η χρήση ορίων προσαρμοσμένων στην εκάστοτε χώρα και πληθυσμό. Για την Ευρώπη ειδικά, δεκτά θεωρούνται τόσο τα υψηλότερα όρια του NCEP ATPIII, όσο και τα χαμηλότερα του IDF, καθότι δεν θεωρείται ότι υπάρχουν σαφή επιστημονικά δεδομένα υπέρ του ενός ή του άλλου με βάση τη βιβλιογραφία.

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται συγκριτικά όλα τα διαφορετικά κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου που έχουν προταθεί τα τελευταία χρόνια.

**Πίνακας 1 Διαγνωστικά κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου**

Παράγοντας κινδύνου	WHO (1998) [170]	EGIR (1999) [171]	NCEP ATP III (2001) [52]	AACE (2003) [172]	IDF (2005) [173]	AHA/NHLBI (2005) [175]	JIS (2009) [176]
	Απαραίτητη η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης συν 2 ακόμα κριτήρια	Απαραίτητη η αντίσταση στην ινσουλίνη συν 2 ακόμα κριτήρια	3 από τα 5 κριτήρια	Κλινική εκτίμηση της παρουσίας πολλαπλών κριτηρίων. Απαραίτητη η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης.	Απαραίτητη η κοιλιακή παχυσαρκία συν 2 ακόμα κριτήρια	3 από τα 5 κριτήρια	3 από τα 5 κριτήρια
<b>Παχυσαρκία</b>	BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ή/και WHR $>0,9$ στους άνδρες ή $>0,85$ στις γυναίκες	WC $\geq 94$ cm στους άνδρες ή $\geq 80$ cm στις γυναίκες	WC $\geq 102$ cm στους άνδρες ή $\geq 88$ cm στις γυναίκες	BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	WC $\geq 94$ cm στους άνδρες ή $>80$ cm στις γυναίκες (Ευρωπαϊκός πληθυσμός)	WC $\geq 102$ cm στους άνδρες ή $\geq 88$ cm στις γυναίκες	Αυξημένη WC, όρια προσαρμοσμένα ανά χώρα ή φυλή
<b>Αρτηριακή υπέρταση</b>	ΣΑΠ $>140$ mmHg ή ΔΑΠ $>90$ mmHg	ΣΑΠ $>140$ mmHg ή ΔΑΠ $>90$ mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής	ΣΑΠ $>130$ mmHg ή ΔΑΠ $>85$ mmHg	ΣΑΠ $>130$ mmHg ή ΔΑΠ $>85$ mmHg	ΣΑΠ $>130$ mmHg ή ΔΑΠ $>85$ mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής	ΣΑΠ $>130$ mmHg ή ΔΑΠ $>85$ mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής	ΣΑΠ $>130$ mmHg ή ΔΑΠ $>85$ mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής
<b>Υπερτριγλυκεριδαμία</b>	TG $\geq 150$ mg/dl ή/και	TG $\geq 150$ mg/dl ή/και	TG $\geq 150$ mg/dl	TG $\geq 150$ mg/dl	TG $\geq 150$ mg/dl ή λήψη αντίστοιχης αγωγής	TG $\geq 150$ mg/dl ή λήψη αντίστοιχης αγωγής	TG $\geq 150$ mg/dl ή λήψη αντίστοιχης αγωγής
<b>Χαμηλή HDL-χοληστερόλη</b>	HDL $<35$ mg/dl στους άνδρες ή $<39$ mg/dl στις γυναίκες	HDL $<39$ mg/dl στους άνδρες και γυναίκες	HDL $<40$ mg/dl στους άνδρες ή $<50$ mg/dl στις γυναίκες	HDL $<40$ mg/dl στους άνδρες ή $<50$ mg/dl στις γυναίκες	HDL $<40$ mg/dl στους άνδρες ή $<50$ mg/dl στις γυναίκες ή λήψη αντίστοιχης αγωγής	HDL $<40$ mg/dl στους άνδρες ή $<50$ mg/dl στις γυναίκες ή λήψη αντίστοιχης αγωγής	HDL $<40$ mg/dl στους άνδρες ή $<50$ mg/dl στις γυναίκες ή λήψη αντίστοιχης αγωγής



**Πίνακας 1 (συνέχεια)**

Παράγοντας κινδύνου	WHO (1998) [170]	EGIR (1999) [171]	ATP III (2001) [52]	AACE (2003) [172]	IDF (2005) [173]	AHA/NHLBI (2005) [175]	JIS (2009) [176]
<b>Διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης</b>	Γλυκόζη νηστείας $\geq 110$ mg/dl ή γλυκόζη στις 2 ώρες μετά από OGTT $\geq 140$ mg/dl ή αντίσταση στην ινσουλίνη (με ευγλυκαιμικό clamp)	Γλυκόζη νηστείας $\geq 110$ mg/dl ή γλυκόζη στις 2 ώρες μετά από OGTT $\geq 140$ mg/dl, χωρίς όμως ΣΔ	Γλυκόζη νηστείας $\geq 110$ mg/dl	Γλυκόζη νηστείας $\geq 110$ mg/dl ή γλυκόζη στις 2 ώρες μετά από OGTT $\geq 140$ mg/dl, χωρίς όμως ΣΔ	Γλυκόζη νηστείας $\geq 100$ mg/dl ή διαγνωσμένος ΣΔ	Γλυκόζη νηστείας $\geq 100$ mg/dl ή λήψη αντίστοιχης αγωγής	Γλυκόζη νηστείας $\geq 100$ mg/dl ή λήψη αντίστοιχης αγωγής
<b>Άλλα</b>	Μικρολευκωματινουρία: Λευκοματίνη ούρων $\geq 20$ $\mu\text{g}/\text{min}$ ή λόγος λευκοματίνη/κρεατινίνη ούρων $\geq 30$	-	-	Άλλοι δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη	-	-	-
<p><b>BMI = δείκτης μάζας σώματος, OGTT = δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη από τον στόματος, JIS= Joint Interim Statement, TG = τριγλυκερίδια, WC = περίμετρος μέσης, WHR = πηλίκο περιμέτρου μέσης/ισχίου, ΔΑΠ = διαστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ = συστολική αρτηριακή πίεση, ΣΔ = σακχαρώδης διαβήτης</b></p>							

## 2.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η πληθώρα των διαθέσιμων ορισμών, οι οποίοι και αναφέρθηκαν στην προηγούμενη ενότητα, έχει ως αποτέλεσμα ο υπολογιζόμενος επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ένα δεδομένο πληθυσμό να ποικίλλει, ανάλογα με τα εφαρμοζόμενα διαγνωστικά κριτήρια. Παρόλα αυτά, ανεξάρτητα από το χρησιμοποιούμενο ορισμό, γνωρίζουμε ότι το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ένα σημαντικό παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας, τόσο στον αναπτυγμένο όσο και στον αναπτυσσόμενο κόσμο, ακολουθώντας κατά πόδας την παγκόσμια επιδημία παχυσαρκίας [177].

### 2.2.1. ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΑ ΤΟΝ ΚΟΣΜΟ

Στις ΗΠΑ, το ποσοστό του πληθυσμού που πληρούσε τα κριτήρια κατά IDF στην επιδημιολογική μελέτη NHANES 1999-2002 ανήλθε στο 39,1%. Η υψηλότερη συχνότητα παρατηρήθηκε μεταξύ των Αμερικανών μεξικανικής καταγωγής και μεταξύ των γυναικών έναντι των ανδρών. Ο επιπολασμός του συνδρόμου αυξάνονταν παράλληλα με την ηλικία (από 14,9% στις ηλικίες 20-29 ως 51,6% στις ηλικίες 60-69 ετών) και με το σωματικό βάρος (από 10,4% στα άτομα με ΔΜΣ <25 kg/m<sup>2</sup> ως 64,2% σε αυτά με ΔΜΣ >30 kg/m<sup>2</sup>) [178]. Παρόμοια εικόνα διαπιστώθηκε στον πληθυσμό της μελέτης Framingham, όπου ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου κατά ΑΗΑ/NHLBI μεταξύ ατόμων χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή ΣΔ έφθανε τη δεκαετία του '90 το 26,8% στους άνδρες και το 16,6% στις γυναίκες. Μέσα σε ένα διάστημα 8 ετών παρατηρήθηκε μια σταθμισμένη με την ηλικία αύξηση του επιπολασμού κατά 56% στους άνδρες και κατά 47% στις γυναίκες. Τα νεότερα στοιχεία από τη μελέτη NHANES 2009-2010 είναι πιο ενθαρρυντικά [179]. Στο διάστημα 1999-2010, ο σταθμισμένος με την ηλικία επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τον ορισμό κατά JIS ελαττώθηκε από 25,5% στο 22,9%.

Διεθνώς, το μεταβολικό σύνδρομο έχει αποτελέσει αντικείμενο επιδημιολογικής μελέτης σε όλες τις ηπείρους του πλανήτη. Στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε διάφορες χώρες. Στον Καναδά, το μεταβολικό σύνδρομο είναι λιγότερο συχνό σε σύγκριση με τις γειτονικές ΗΠΑ [180]. Στη Λατινική Αμερική, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου

κυμαίνεται γύρω στο ένα τέταρτο του ενήλικου πληθυσμού κατά μέσο όρο. Φαίνεται δε να είναι σχετικά υψηλότερος στη Βραζιλία, το Μεξικό και τη Βενεζουέλα σε σύγκριση με τις υπόλοιπες χώρες της ηπείρου [181]. Στην Ασία, ο αναφερόμενος επιπολασμός ποικίλλει ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο ορισμό. Την κατάσταση περιπλέκει ακόμη περισσότερο το γεγονός ότι στους νεότερους ορισμούς τα όρια για τη διάγνωση της κοιλιακής παχυσαρκίας έχουν αλλάξει και είναι χαμηλότερα. Στη Νότια Ασία, περίπου το ένα τρίτο των κατοίκων αστικών περιοχών εμφανίζουν μεταβολικό σύνδρομο, ενώ στις αγροτικές περιοχές το ποσοστό αυτό φαίνεται να είναι <10% [182]. Στη Νοτιοανατολική Ασία, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε παλαιότερες μελέτες φαινόταν ότι είναι χαμηλότερος σε σύγκριση με το Δυτικό κόσμο, σε νεότερες μελέτες όμως, με τη χρήση των νέων ορισμών, η διαφορά αυτή έχει εξαλειφθεί [183-186]. Η εικόνα στην Κίνα είναι τελείως διαφορετική, με το μεταβολικό σύνδρομο να είναι ως και 3 φορές λιγότερο συχνό σε σύγκριση με τις ΗΠΑ [187-188]. Τα ευρήματα μελετών στην Ιαπωνία ποικίλλουν. Φαίνεται πάντως ότι ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου βρίσκεται πλησιέστερα στα συνήθη για το Δυτικό κόσμο επίπεδα [189-190]. Βέβαια, τα όρια της κοιλιακής παχυσαρκίας για τους Ιάπωνες είναι τα χαμηλότερα παγκοσμίως. Η Μέση Ανατολή χαρακτηρίζεται από σχετικά υψηλό επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου και των συνιστωσών του [191]. Στην υποσαχάρια Αφρική, το μεταβολικό σύνδρομο είναι μεν λιγότερο συχνό από ότι στις ΗΠΑ, αλλά όχι τόσο όσο θα περίμενε κανείς, ένα εύρημα που έχει αποδοθεί στην απομάκρυνση των Αφρικανών από τον παραδοσιακό τρόπο ζωής τους [192]. Η Ευρώπη χαρακτηρίζεται από σημαντική ετερογένεια. Διαφαίνεται πάντως μια τάση οι χώρες της Βόρειας και Κεντρικής Ευρώπης να εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου, με πάνω από το 1/3 του πληθυσμού σε πολλές από αυτές να εμφανίζει μεταβολικό σύνδρομο [193-208]. Παγκόσμια πρωτιά φαίνεται ότι κατέχει η Φινλανδία, όπου πάνω από ένα στα δύο άτομα μέσης ηλικίας εμφανίζει μεταβολικό σύνδρομο [196]. Ακόμα και στις χώρες της Νότιας Ευρώπης, όπου ο επιπολασμός είναι σχετικά χαμηλότερος, περίπου το ένα πέμπτο με ένα τέταρτο του πληθυσμού πληροί τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου.

Σε γενικές γραμμές, στις περισσότερες χώρες του κόσμου ο επιπολασμός είναι υψηλότερος στις γυναίκες. Μεταξύ των διαφόρων ορισμών, το χαμηλότερο επιπολασμό δίνει ο ορισμός του ΠΟΥ, ενώ τον υψηλότερο αυτός του IDF, αφενός

λόγω των χαμηλότερων ορίων για την κοιλιακή παχυσαρκία και αφετέρου επειδή συμπεριλαμβάνει και τα άτομα που λαμβάνουν ήδη αγωγή. Ο ορισμός κατά NCEP/AHA-NHLBI δίνει ενδιάμεσα αποτελέσματα.

**Πίνακας 2 Επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε διάφορες χώρες του κόσμου.**

Χώρα και βιβλιογραφική παραπομπή	Πληθυσμός	Επιπολασμός μεταβολικού συνδρόμου	Χρησιμοποιούμενος ορισμός
<b>Αιθιοπία [209]</b>	1935 (Α) και (Γ) ενήλικες από την Αντίς-Αμπέμπα	10,0% (Α), 16,2% (Γ) 14,0% (Α), 24,0% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ IDF
<b>Αυστρία [193]</b>	1518 (Α) και (Γ) χωρίς ιστορικό ΣΝ	18,7% (Α), 16,2% (Γ) 18,9% (Α), 17,0% (Γ)	WHO NCEP ΑΤΡΙΠΙ
<b>Βενεζουέλα [210]</b>	3108 (Α) και (Γ) ≥ 20 ετών από την Πολιτεία της Zulia	31,2%	NCEP ΑΤΡΙΠΙ
<b>Βραζιλία [211]</b>	1116 (Α) και (Γ) 30-79 ετών από το Sao Carlos	35,7% (Α), 38,0% (Γ) 45,3% (Α), 45,5% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ IDF
<b>Βραζιλία [212]</b>	1383 (Α) του Πολεμικού Ναυτικού 18-62 ετών	17,6%	IDF
<b>Γαλλία [208]</b>	3359 (Α) και (Γ) 35-64 ετών	23,0% (Α), 16,9% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ
<b>Γερμανία [207]</b>	7131 (Α) και (Γ) 16-65 ετών	25,3% (Α), 17,6% (Γ) 31,6% (Α), 22,6% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ IDF
<b>Ηνωμένο Βασίλειο [198]</b>	4860 (Α) και (Γ) 40-69 ετών από το Λονδίνο	30,4% (Α), 27,7% (Γ) 22,0% (Α), 21,2% (Γ)	WHO NCEP ΑΤΡΙΠΙ
<b>ΗΠΑ [178]</b>	3061 (Α) και (Γ) ≥20 ετών από τη NHANES 99-02	33,7% (Α), 35,4% (Γ) 39,9% (Α), 38,1% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ IDF
<b>ΗΠΑ [179]</b>	2034 (Α) και (Γ) ≥ 20 ετών από τη NHANES 09-10	22,9%	JIS
<b>Ιαπωνία [189]</b>	8144 (Α) και (Γ) ≥19 ετών χωρίς ιστορικό ΣΝ	19% (Α), 7% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ
<b>Ιαπωνία [190]</b>	96433 (Α) και (Γ) 40-79 ετών	28% (Α), 28% (Γ) 19% (Α), 19% (Γ)	AHA/NHLBI IDF
<b>Ινδία [213]</b>	1800 (Α) και (Γ) ≥20 ετών κάτοικοι αστικών περιοχών	22,9% (Α), 39,9% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ
<b>Ινδία [214]</b>	300 (Α) και (Γ) ≥18 ετών κάτοικοι αγροτικών περιοχών	2,9% (Α), 7,6% (Γ) 8,2% (Α), 10,7% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ NCEP ΑΤΡΙΠΙ + ↓ όρια WC
<b>Ινδονησία [186]</b>	1591 (Α) και (Γ) 25-64 ετών από τη Τζακάρτα	25,4% (Α), 30,4% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ (τροποπ/μένος)

Χώρα και βιβλιογραφική παραπομπή	Πληθυσμός	Επιπολασμός μεταβολικού συνδρόμου	Χρησιμοποιούμενος ορισμός
<b>Ιράν [215]</b>	3024 (Α) και (Γ) 25-64 ετών	28,8% (Α), 42,8% (Γ) 27,5% (Α), 47,9% (Γ) 36,3% (Α), 48,5% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ IDF ΑΗΑ/ΝΗΛΒΙ
<b>Ιρλανδία [197]</b>	1716 (Α) και (Γ) 32-78 ετών	15,8% (Α), 9,3% (Γ) 26,4% (Α), 14,0% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ IDF
<b>Ισημερινός [216]</b>	325 μετεμμηνοπαυσιακές (Γ) ≥39 ετών.	41,5%	NCEP ΑΤΡΙΠΙ
<b>Ισπανία [205]</b>	2540 (Α) και (Γ) 35-64 ετών	22,3% (Α), 30,7% (Γ) 27,7% (Α), 33,6% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ IDF
<b>Ιταλία [206]</b>	2100 (Α) και (Γ) ≥19 ετών	15% (Α), 18% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ
<b>Καμερούν [217]</b>	1573 (Α) και (Γ) 24-74 ετών	5,2% (Α), 4,2% (Γ) 0,3% (Α), 0,2% (Γ) 4,1% (Α), 1,0% (Γ)	WHO NCEP ΑΤΡΙΠΙ IDF
<b>Καναδάς [180]</b>	1800 (Α) και (Γ) ≥18 ετών από τη Canadian Health Measures Survey	15,9% (Α), 19,5% (Γ) 23,4% (Α), 22,9% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ JIS
<b>Κίνα [187]</b>	1513 (Α) και (Γ) 18-66 ετών από το Χονγκ Κόνγκ	13,4% 8,9% 9,6%	WHO EGIR NCEP ΑΤΡΙΠΙ (τροποπ/μένα)
<b>Κίνα [188]</b>	6468 (Α) και (Γ) ≥20 ετών από τη Guangdong	5,3% (Α), 9,0% (Γ)	IDF
<b>Λιθουανία [199]</b>	1336 (Α) και (Γ) 35-64 ετών	11,3% (Α), 9,4% (Γ) 19,4% (Α), 26,3% (Γ) 30,0% (Α), 37,7% (Γ)	WHO NCEP ΑΤΡΙΠΙ IDF
<b>Λουξεμβούργο [203]</b>	1349 (Α) και (Γ) ≥18 ετών	30,8% (Α), 18,5% (Γ)	JIS
<b>Μεξικό [218]</b>	2158 (Α) και (Γ) 20-69 ετών	13,6% 26,6%	WHO NCEP ΑΤΡΙΠΙ
<b>Μεξικό Βενεζουέλα Περού Χιλή Αργεντινή Ισημερινός Κολομβία [219]</b>	11502 (Α) και (Γ) 25-64 ετών από 7 διαφορετικές λατινοαμερικανικές πόλεις	27% 26% 18% 21% 14% 20%	NCEP ΑΤΡΙΠΙ

Χώρα και βιβλιογραφική παραπομπή	Πληθυσμός	Επιπολασμός μεταβολικού συνδρόμου	Χρησιμοποιούμενος ορισμός
<b>Νιγηρία [220]</b>	1458 (Α) και (Γ) 25-64 ετών	15,9%	IDF
<b>Ουγγαρία [202]</b>	2006 (Α) και (Γ) 20-69 ετών	38% (Α), 30% (Γ)	JIS
<b>Πακιστάν [221]</b>	363 (Α) και (Γ) ≥25 ετών από το Καράτσι	34,8% 49%	NCEP ΑΤΡΙΠΙ IDF
<b>Πολωνία [201]</b>	3862 (Α) και (Γ) 45-64 ετών	49,9% (Α), 34,3% (Γ)	JIS
<b>Πορτογαλία [194]</b>	1436 (Α) και (Γ) ≥18 ετών	19,1% (Α), 27,0% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ
<b>Ρουμανία [204]</b>	1176 (Α) και (Γ) ≥20 ετών	28,3% (Α), 42,3% (Γ) 43,1% (Α), 45,3% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ IDF
<b>Ρωσία [200]</b>	3705 (Α) και (Γ) ≥18 ετών	11,5% (Α), 19,8% (Γ) 13,7% (Α), 20,6% (Γ) 11,0% (Α), 23,1% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ AHA/NHLBI IDF
<b>Σιγκαπούρη [184]</b>	3954 (Α) και (Γ) χωρίς ιστορικό ΣΔ ή ΣΝ	14,1% (Α), 12,3% (Γ) 19,2% (Α), 16,4% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ Τροποπ/μένος
<b>Σουηδία [195]</b>	5047 (Α) και (Γ) 46-68 ετών	21% 19% 22%	NCEP ΑΤΡΙΠΙ EGIR IDF
<b>Ταϊλάνδη [185]</b>	5305 (Α) και (Γ) ≥35 ετών	16,4% (Α), 31,6% (Γ) 28,7% (Α), 36,4% (Γ)	NCEP ΑΤΡΙΠΙ IDF
<b>Τζαμάικα [222]</b>	1870 (Α) και (Γ) 25-74 ετών από το St Catherine	11,0% (Α), 23,0% (Γ) 23,0% (Α), 27,6% (Γ)	AHA/NHLBI IDF
<b>Τουρκία [223]</b>	15468 (Α) και (Γ) ≥30 ετών	10,1% (Α), 27,3% (Γ)	IDF
<b>Τυνησία [224]</b>	2712 (Α) και (Γ) 35-70 ετών	23,9% (Α), 37,3% (Γ)	AHA/NHLBI
<b>Φινλανδία [196]</b>	3495 (Α) και (Γ) 45-64 ετών	52,6% (Α), 39,1% (Γ) 55,6% (Α), 45,3% (Γ)	AHA/NHLBI IDF

(Α) = άνδρες, (Γ) = γυναίκες, ΑΥ = αρτηριακή υπέρταση, ΣΔ = σακχαρώδης διαβήτης, ΣΝ = στεφανιαία νόσος, EGIR = European Group for the Study of Insulin Resistance - Ευρωπαϊκή Ομάδα Μελέτης της Αντίστασης στην Ινσουλίνη, IDF = International Diabetes Federation - Διεθνής Ομοσπονδία για το Διαβήτη, JIS = Joint Interim Statement - Κοινή Ενδιάμεση Ανακοίνωση, NCEP ΑΤΡΙΠΙ = National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III - 3<sup>η</sup> Επιτροπή Θεραπείας των Ενηλίκων του Εθνικού Αμερικάνικου Προγράμματος Επιμόρφωσης για τη Χοληστερόλη, WHO = World Health Organization - Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.

## 2.2.2. ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Η κατάσταση στην Ελλάδα δεν διαφέρει σημαντικά από την υπόλοιπη Ευρώπη. Στη μελέτη ΑΤΤΙCΑ, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στην ευρύτερη περιοχή της πρωτεύουσας σύμφωνα με τα κριτήρια του NCEP ΑΤΡΙΙΙ έφθανε το 2002 το 19,8% [225]. Ήταν δε υψηλότερος στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (25,2% έναντι 14,6%,  $p < 0,01$ ) και αυξάνονταν με την ηλικία, την κακή διατροφή (που απομακρύνονταν από το Μεσογειακό πρότυπο) και την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας.

Στην πολυκεντρική μελέτη MetS-Greece συμμετείχαν 9669 άνδρες και γυναίκες άνω των 18 ετών από αστικές, ημιαστικές και αγροτικές περιοχές [26]. Σε αυτή τη μελέτη, ο σταθμισμένος με την ηλικία επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τον ορισμό κατά NCEP ΑΤΡΙΙΙ ήταν 24,5%, χωρίς να διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων (24,8% στους άνδρες έναντι 24,2% στις γυναίκες,  $p = 0,8$ ). Με βάση αυτά τα στοιχεία, οι συγγραφείς υπολογίζουν ότι περίπου 2,5 εκατομμύρια Έλληνες εμφανίζουν μεταβολικό σύνδρομο, η μεγάλη πλειοψηφία των οποίων αγνοούν την κατάστασή τους. Όταν στο ίδιο δείγμα πληθυσμού εφαρμόστηκαν τα διαγνωστικά κριτήρια κατά ANA/NHLBI, IDF και JIS, ο υπολογιζόμενος επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ανήλθε στο 26,3%, 43,4% και 45,7%, αντίστοιχα [226].

Μία μελέτη υπολόγισε αναδρομικά τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου σε τμήμα του πληθυσμού της μελέτης Athens Study, στο οποίο συμμετείχαν 2074 ενήλικες κάτοικοι της Αθήνας που εξετάστηκαν την περίοδο 1981-1986 [227]. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου κατά NCEP ΑΤΡΙΙΙ ήταν 25,9% (31,1% στους άνδρες και 22% στις γυναίκες). Εξετάστηκε μάλιστα η επίδραση της διατροφής και βρέθηκε ότι η τήρηση ενός διαιτολογίου που προσέγγιζε το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής συνοδεύονταν από χαμηλότερο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου (24,0% έναντι 27,9%).

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου έχει εκτιμηθεί και σε ειδικότερους ελληνικούς πληθυσμούς. Συγκεκριμένα, σε ένα δείγμα 706 ασθενών με οικογενή συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία (familial combined hyperlipidemia – FCH), μια πολυγονιδιακά κληρονομούμενη νόσο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου κατά NCEP ΑΤΡΙΙΙ

έφθανε το 41,8% [228]. Σε μια μικρή σχετικά μελέτη σε 384 υπερτασικούς ασθενείς, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου κυμαινόταν από 51,4-69,9%, ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο ορισμό, χωρίς να διαφέρει σημαντικά μεταξύ ανδρών και γυναικών [229]. Μια μελέτη σε νεαρής ηλικίας (μέσης ηλικίας 22,5 ετών) άρρενες νεοσύλλεκτους του πολεμικού ναυτικού έδειξε ότι ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ήταν 11,1% και 5% με τη χρήση των διαγνωστικών κριτηρίων κατά IDF και κατά NCEP ATPIII, αντίστοιχα [230].

Γενικά, η Ελλάδα φαίνεται ότι βρίσκεται σε μια μέση θέση σε σύγκριση με άλλες χώρες του κόσμου. Παρόλα αυτά, ένας στους τέσσερις Έλληνες περίπου εμφανίζει μεταβολικό σύνδρομο, καθιστώντας την κατάσταση αυτή ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας και για τη χώρα μας.

### **2.2.3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

Όπως προαναφέρθηκε, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου αυξάνεται με την ηλικία και σχεδόν διπλασιάζεται ανά δύο δεκαετίες μετά το 20<sup>ο</sup> έτος της ζωής [178]. Ο υψηλός αυτός επιπολασμός στην προχωρημένη ηλικία μπορεί να εξηγηθεί σε μεγάλο βαθμό από τις παρατηρούμενες με την πάροδο των ετών αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση και τη γλυκόζη νηστείας [231]. Δεν φαίνεται να υπάρχει σαφής υπεροχή κάποιου φύλου έναντι του άλλου, αν και στους περισσότερους πληθυσμούς ο επιπολασμός είναι υψηλότερος στις γυναίκες (βλ. παραπάνω). Υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχουν φυλετικές διαφορές, καθότι οι Αμερικανοί αφρικανικής καταγωγής έχουν χαμηλότερο επιπολασμό και οι ισπανόφωνοι Αμερικανοί υψηλότερο από τους λευκούς [232]. Ιδιαίτερα επιρρεπείς στην εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου φαίνεται ότι είναι οι κάτοικοι της Νότιας Ασίας (Ινδοί, Πακιστανοί κ.α.), οι οποίοι εμφανίζουν συχνότερα αντίσταση στην ινσουλίνη, ακόμα και με χαμηλότερες τιμές περιμέτρου μέσης [182].

Η στενή σχέση του μεταβολικού συνδρόμου με την παχυσαρκία και ιδίως την παχυσαρκία κεντρικού τύπου, η παθοφυσιολογική βάση της οποίας θα αναλυθεί σε επόμενη ενότητα, έχει ως αποτέλεσμα ο επιπολασμός να αυξάνεται παράλληλα με το δείκτη μάζας σώματος και την περίμετρο μέσης. Στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός ήταν 5% στους άνδρες φυσιολογικού βάρους, 22% στους υπέρβαρους και 60% στους



παχύσαρκους ( $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) [233]. Σε μία μελέτη υπολογίστηκε ότι η αύξηση της περιμέτρου μέσης κατά 11 cm συνοδεύεται από αύξηση του κινδύνου εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου κατά 80% [234]. Μέσω αυτής της ισχυρής συσχέτισης είναι πιθανό να δρουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου για το μεταβολικό σύνδρομο, όπως η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, η κακή φυσική κατάσταση και η πτωχή σε φρούτα και λαχανικά, αλλά πλούσια σε θερμίδες, κορεσμένα λιπαρά και υδατάνθρακες δίαιτα [233, 235-237]. Αντίθετα, η τήρηση της Μεσογειακής δίαιτας φαίνεται ότι προστατεύει από το μεταβολικό σύνδρομο και τις επιμέρους μεταβολικές διαταραχές που το απαρτίζουν [238]. Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συνδέεται με χαμηλότερο επιπολασμό μεταβολικού συνδρόμου, σε σύγκριση τόσο με την υψηλή κατανάλωση όσο και με την πλήρη αποχή από το αλκοόλ [239].

Τα άτομα με σοβαρά ψυχιατρικά νοσήματα, όπως σχιζοφρένεια, διπολική διαταραχή και μείζονα κατάθλιψη, εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα μεταβολικού συνδρόμου [240]. Ένα μέρος αυτής της διαφοράς οφείλεται στη λήψη αντιψυχωσικών φαρμάκων, τα οποία έχουν συνδεθεί με αύξηση του σωματικού βάρους, εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας και διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης [241]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ακόμη και το ηπιότερο, χρόνια στρες ή τα έντονα στρεσογόνα γεγονότα της ζωής συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου [242-243]. Τέλος, νεότεροι παράγοντες κινδύνου υπό μελέτη είναι η συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (acquired immunodeficiency syndrome – AIDS), ιδίως μεταξύ των ατόμων που λαμβάνουν ισχυρή αντιρετροϊκή θεραπεία και εμφανίζουν λιποδυστροφία [244], καθώς και με ρευματολογικά νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα [245].

## **2.3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

Παρ' όλη την εκτεταμένη έρευνα πάνω στον επιπολασμό, τις αιτίες και τις συνέπειες του μεταβολικού συνδρόμου, δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των επιστημόνων σχετικά με τον κοινό υποκείμενο μηχανισμό που οδηγεί σε αυτή τη συσσώρευση μεταβολικών διαταραχών σε ένα άτομο. Γνωρίζουμε πάντως ότι όπως ισχύει για πολλά νοσήματα στην ιατρική για την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου ευθύνεται μια αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Κεντρικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν η παχυσαρκία, ιδίως η «ανδρικού τύπου», σπλαχνική ή αλλιώς κεντρική παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη [246]. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι κοινό υπόστρωμα των παραπάνω διαταραχών, καθώς και της παρατηρούμενης υπεργλυκαιμίας και δυσλιπιδαιμίας, είναι μια διαταραχή στη διαχείριση της ενέργειας του οργανισμού [247]. Στην παρούσα ενότητα θα γίνει μια προσπάθεια να παρουσιαστούν συνοπτικά οι διαθέσιμες γνώσεις και οι προτεινόμενες θεωρίες για την αιτιοπαθογένεια και παθοφυσιολογία του μεταβολικού συνδρόμου. Στην Εικόνα 10 παρουσιάζονται σχηματικά και σε απλοποιημένη μορφή οι σημαντικότεροι υποκείμενοι μηχανισμοί του μεταβολικού συνδρόμου.

### **2.3.1. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

Η παρατηρούμενη διαφορά στη συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών πιστεύεται ότι οφείλεται εν μέρει σε γονιδιακούς παράγοντες. Υπέρ αυτού είναι και το εύρημα ότι μετανάστες εμφανίζουν συνήθως επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου πλησιέστερο σε αυτό της μητρικής χώρας, παρά στον αντίστοιχο της χώρας υποδοχής, καθώς και διαφορετικό επιπολασμό των επιμέρους συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου [248-249].

Μελέτες σε πληθυσμούς διδύμων έχουν προσπαθήσει να υπολογίσουν την κληρονομικότητα (heritability) των επιμέρους συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου. Η κληρονομικότητα  $h^2$  εκφράζει το ποσοστό της διακύμανσης ή

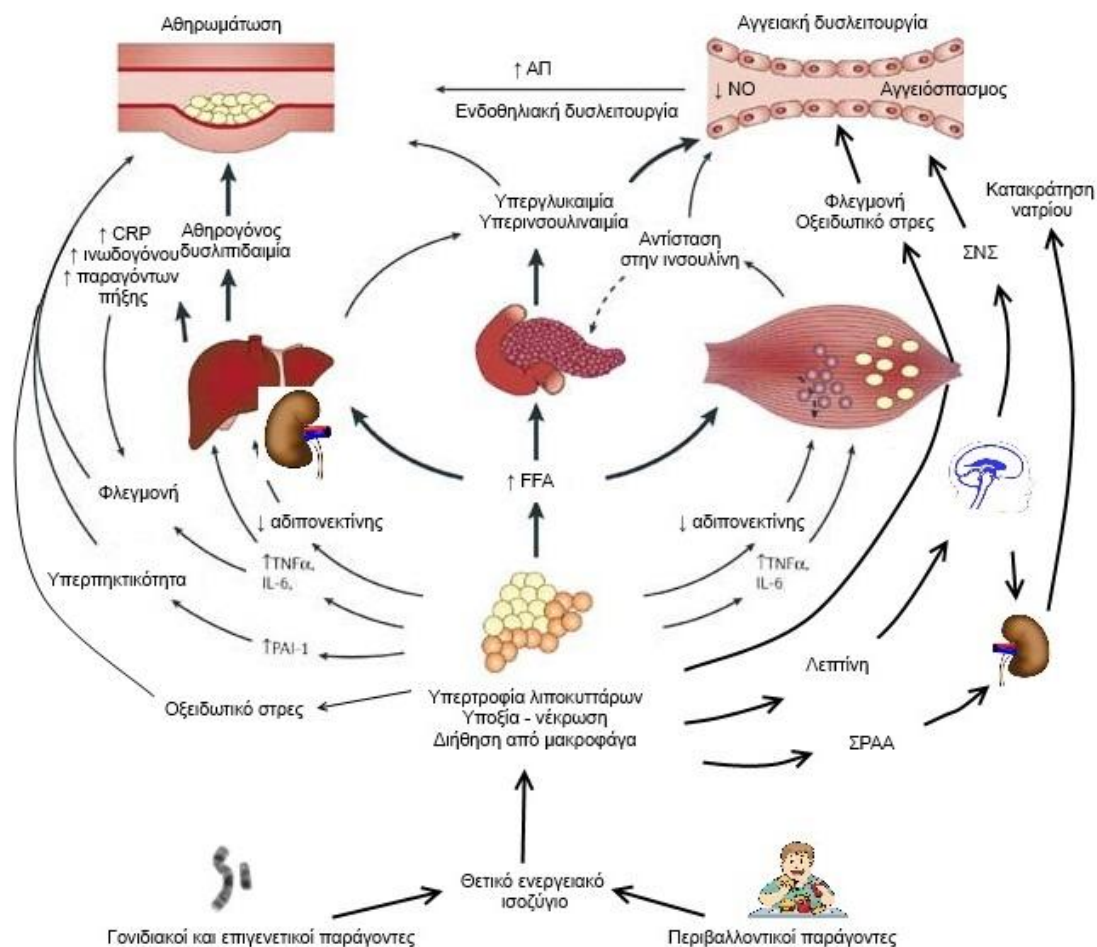
ποικιλομορφίας ενός χαρακτηριστικού ενός πληθυσμού που μπορεί να αποδοθεί σε γενετικούς παράγοντες, έναντι περιβαλλοντικών παραγόντων και είναι τόσο μεγαλύτερη όσο περισσότερο πλησιάζει τη μονάδα. Έτσι, το σωματικό βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος, η περίμετρος μέσης και άλλοι δείκτες παχυσαρκίας εμφανίζουν σημαντική κληρονομικότητα, με τιμές  $h^2$  0,58-0,78 [250-255]. Όσον αφορά την αντίσταση στην ινσουλίνη ή/και τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος, οι μελέτες δεν συμφωνούν. Η υπολογισθείσα κληρονομικότητα αυτού του χαρακτηριστικού ποικίλλει από 0,26 ως 0,87 [250, 252, 254-255]. Η κληρονομικότητα των τριγλυκεριδίων φαίνεται ότι είναι χαμηλότερη, με τιμές  $h^2$  0,47-0,50 [252, 254, 256], ενώ για την HDL-χοληστερόλη η υπολογιζόμενη κληρονομικότητα είναι υψηλότερη, με τιμές  $h^2$  0,60-0,72 [252, 254, 256]. Η αρτηριακή υπέρταση πάλι εμφανίζει ποικίλη κληρονομικότητα, ανάλογα με τον υπό μελέτη πληθυσμό, με τιμές  $h^2$  0,21-0,76 [252-254, 256]. Τέλος, υπήρξαν ορισμένες μελέτες που εξέτασαν την κληρονομικότητα του ίδιου του μεταβολικού συνδρόμου. Οι τιμές που υπολογίστηκαν κυμαίνονταν από 0,11 ως 0,42 [256-259]. Οι διαφορές στην υπολογιζόμενη κληρονομικότητα είναι πιθανόν να σχετίζονται με το πόσο ισχυρή ήταν η επίδραση του περιβάλλοντος, όπως π.χ. της διατροφής, στον επακόλουθο μεταβολικό φαινότυπο [247]. Σε κάθε περίπτωση, τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι υπάρχει σαφώς κάποιος βαθμός επίδρασης γενετικών παραγόντων στις επιμέρους συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου.

Στη φαρέτρα των ερευνητικών εργαλείων διερεύνησης του γονιδιακού υπόβαθρου του μεταβολικού συνδρόμου έχουν προστεθεί πλέον και οι έρευνες συσχέτισης σε όλη την έκταση του γονιδιώματος (genome-wide association studies – GWA). Έχουν αναγνωριστεί έτσι διάφοροι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms – SNPs) που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου, όπως αυτοί στο γονίδιο που σχετίζεται με τη λιπώδη μάζα και την παχυσαρκία (fat mass and obesity-associated – *FTO*) [260], σε γονίδια που κωδικοποιούν απολιποπρωτεΐνες (*APOA1/APOA5*), στο γονίδιο της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (*LPL*), καθώς και στο γονίδιο της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (*CETP*) κ.α. [261-262].

Ένα ακόμη αναπτυσσόμενο πεδίο έρευνας στην αιτιοπαθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου αφορά τα πρώιμα, ενδομήτρια στάδια της ανάπτυξης. Έχει παρατηρηθεί ότι οι απόγονοι μητέρων με κακή, πλούσια σε λιπαρά διατροφή ή, και αντίστροφα, με

υποσιτισμό στη διάρκεια της κύησης, εμφανίζουν αυξημένη προδιάθεση για μετέπειτα εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου, πιθανά μέσω επιγενετικών επιδράσεων σε γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό και επακόλουθων αλλαγών στο φαινότυπο του λιπώδους ιστού [263]. Με άλλα λόγια, η ενδομήτρια δυσθρεψία οδηγεί σε εφ' όρου ζωής μεταβολικές προσαρμογές, στις οποίες έχει δοθεί η ονομασία «φαινότυπος μεταβολικής οικονομίας» (thrifty phenotype).

**Εικόνα 10 Παθοφυσιολογία μεταβολικού συνδρόμου. ΑΠ, αρτηριακή πίεση. ΣΝΣ, συμπαθητικό νευρικό σύστημα. ΣΡΑΑ, σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. FFA, ελεύθερα λιπαρά οξέα. NO, μονοξείδιο αζώτου.**



### 2.3.2 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Ο λιπώδης ιστός στον άνθρωπο αποτελείται από διάφορων ειδών κύτταρα, όπως λιποκύτταρα, προλιποκύτταρα, μακροφάγα και ενδοθήλιο. Σε αντίθεση με το παρελθόν, όταν επικρατούσε η αντίληψη ότι ο λιπώδης ιστός είναι μια αδρανής

αποθήκη ενέργειας, γνωρίζουμε σήμερα ότι αποτελεί και αυτός ενδοκρινικό όργανο, εκκρίνοντας ορμόνες και άλλα ενεργά μόρια, όπως τις λιποκίνες (adipokines) και επηρεάζοντας το μεταβολισμό και άλλες λειτουργίες του οργανισμού [264]. Από τα δύο είδη λιπώδους ιστού που απαντώνται στον άνθρωπο, ο λευκός λιπώδης ιστός είναι αυτός που αποθηκεύει την ενέργεια με τη μορφή τριγλυκεριδίων, σε αντίθεση με το φαιό λιπώδη ιστό, που ευθύνεται για την παραγωγή θερμότητας [265]. Ο λευκός λιπώδης ιστός δεν εναποτίθεται ομοιόμορφα στο σώμα, αλλά σχηματίζει δύο κύριες αποθήκες, στον υποδόριο ιστό και ανάμεσα στα σπλάχνα της κοιλιακής χώρας. Έχει δειχθεί ότι το σπλαχνικό λίπος εμφανίζει ισχυρότερη συσχέτιση με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ ή/και ΣΔ σε σύγκριση με το υποδόριο λίπος [266-267]. Αυτός είναι και ο λόγος που η παχυσαρκία στο μεταβολικό σύνδρομο εκτιμάται με μέτρηση της περιμέτρου μέσης και όχι με το βάρος σώματος ή το δείκτη μάζας σώματος. Βέβαια, άλλοι ερευνητές τονίζουν ότι το υποδόριο λίπος είναι ως και 3 φορές περισσότερο από το σπλαχνικό και ότι η συμβολή του στις σχετιζόμενες με την παχυσαρκία διαταραχές δεν πρέπει να παραβλέπεται τελείως [268].

Έχει παρατηρηθεί ότι στα παχύσαρκα άτομα η παραγωγή λιποκινών με επιβλαβείς μεταβολικές ή αγγειακές δράσεις, όπως η λεπτίνη (leptin), η ρεσιστίνη (resistin), η βισφατίνη (visfatin) και η πρωτεΐνη που δεσμεύει τη ρετινόλη-4 (retinol-binding protein-4), είναι αυξημένη, ενώ η παραγωγή λιποκινών με προστατευτική δράση, όπως η αδιπονεκτίνη (adiponectine), είναι μειωμένη [269]. Ένας ακόμη μηχανισμός που έχει προταθεί για την επίδραση του λιπώδους ιστού στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι διαμέσου των μη εστεροποιημένων (ελεύθερων) λιπαρών οξέων (free fatty acids – FFA), τα οποία απελευθερώνονται σε αυξημένες ποσότητες από το λιπώδη ιστό, η αποθηκευτική ικανότητα του οποίου έχει υπερκερασθεί. Η αυξημένη συγκέντρωση FFA οδηγεί σε εναπόθεση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ και τους μύες, επηρεάζει τη λειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος και το μεταβολισμό της γλυκόζης, διαταράσσει την ενδοκυττάρια σηματοδότηση της ινσουλίνης και επάγει αντίσταση σε αυτή, προάγει το οξειδωτικό στρες, έχει φλεγμονώδη δράση διαμέσου ενεργοποίησης της κινάσης JNK και του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB και οδηγεί σε καταστολή της σύνθεσης NO και σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [270-271].

Η παχυσαρκία σχετίζεται επίσης με χρόνιες φλεγμονώδεις διεργασίες. Έτσι, φαίνεται ότι η αυξημένη συσσώρευση λίπους εντός των λιποκυττάρων και η επακόλουθη αύξηση του μεγέθους τους (υπερτροφία λιποκυττάρων) συνοδεύεται από τοπική ανάπτυξη σχετικής υποξίας και νέκρωση πολλών από αυτά τα κύτταρα [272]. Επίσης, διεγείρεται η έκκριση μορίων, όπως της χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων 1 (monocyte chemoattractant protein-1) από τα προλιποκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα του λιπώδους ιστού, οδηγώντας σε προοδευτικά αυξανόμενη διήθηση του ιστού από μακροφάγα και την έκκριση περαιτέρω φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (tumor necrosis factor – TNF $\alpha$ ) και της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) [273-274]. Οι κυτοκίνες αυτές φαίνεται ότι διαταράσσουν την ενδοκυττάρια σηματοδότηση της ινσουλίνης και ευθύνονται για αντίσταση στην ινσουλίνη, αυξημένη λιπόλυση και απελευθέρωση FFA και μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από το λιπώδη ιστό [275]. Επιδρούν επίσης στον αγγειακό ιστό, προάγοντας την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την αθηρωμάτωση και, τελικά, την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου [276].

Η παχυσαρκία συμμετέχει και στην εμφάνιση της αρτηριακής υπέρτασης που χαρακτηρίζει το μεταβολικό σύνδρομο μέσω ποικίλων μηχανισμών, όπως η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, η αυξημένη κατακράτηση νατρίου και ύδατος και η έκκριση αγγειοδραστικών μορίων [277].

### **2.3.3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ**

Η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται από πολλούς ως η κύρια υποκείμενη παθοφυσιολογική διαταραχή στο μεταβολικό σύνδρομο. Η ινσουλίνη φυσιολογικά παράγεται από τα  $\beta$ -κύτταρα του παγκρέατος και ευθύνεται για την ομοίωση της γλυκόζης. Η μεταγευματικά εκκρινόμενη ινσουλίνη επιδρά στους περιφερικούς ιστούς, και ιδίως στους μύες, αυξάνοντας την πρόσληψη γλυκόζης από αυτούς μέσω της πρωτεΐνης μεταφοράς GLUT4, καθώς και στο ήπαρ, αναστέλλοντας την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης με τη γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση. Σε περίπτωση αντίστασης στην ινσουλίνη, οι παραπάνω λειτουργίες διαταράσσονται. Ο οργανισμός αρχικά αντιρροπεί αυξάνοντας την παραγόμενη από τα  $\beta$ -κύτταρα ινσουλίνη. Σε πολλά άτομα, όμως, η λειτουργία των  $\beta$ -κυττάρων σταδιακά φθίνει, με επακόλουθο

την εμφάνιση διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη, διαταραχής της γλυκόζης νηστείας και, τελικά, ΣΔ τύπου 2 [72].

Στην ενότητα για το σακχαρώδη διαβήτη έχουν αναλυθεί λεπτομερώς η μοριακή βάση της αντίστασης στην ινσουλίνη και ο τρόπος με τον οποίο η υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη προάγουν διαμέσου πολλαπλών μηχανισμών την αθηρωμάτωση. Εν συντομία, η διαταραχή στην ενδοκυττάρια σηματοδότηση της ινσουλίνης οδηγεί σε αντίσταση στις ευνοϊκές μεταβολικές δράσεις της (μέσω της οδού PI3K/Akt) και σε προαγωγή των βλαπτικών φλεγμονωδών και αθηρογόνων δράσεων της (μέσω της οδού MAPK). Η λειτουργία του ενδοθηλίου επηρεάζεται, καθώς η παραγωγή NO μέσω της eNOS μειώνεται. Η έκφραση κυτταρικών μορίων προσκόλλησης (όπως ICAM και VCAM) αυξάνεται. Η αλληλεπίδραση με το λιπώδη ιστό είναι πολύπλοκη: η φυσιολογική αναστολή από την ινσουλίνη της λιπόλυσης μέσω της ορμονοευαίσθητης λιπάσης (hormone sensitive lipase) μειώνεται, με επακόλουθη αύξηση της διάσπασης των τριγλυκεριδίων και της απελευθέρωσης FFA, τα οποία με τη σειρά τους επιτείνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Υποδοχείς ινσουλίνης απαντώνται ακόμη και στα μονοκύτταρα/μακροφάγα. Πολύπλοκοι μηχανισμοί οδηγούν σε αυξημένη έκφραση φλεγμονωδών μορίων και δεικτών φλεγμονής, όπως της CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 κ.α., στα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη προάγοντας τη χρόνια υποκλινική φλεγμονή και την αγγειακή αθηρωμάτωση [30-37, 278].

#### **2.3.4. ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

Το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από τη λεγόμενη «αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία», τη συνύπαρξη δηλαδή αυξημένων τριγλυκεριδίων, χαμηλής HDL-χοληστερόλης και μικρών και πυκνών μορίων LDL [279]. Αν και τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης συχνά είναι φυσιολογικά, τα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης B (apoB), τα οποία αντανακλούν τη συνολική συγκέντρωση όλων των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών, όπως των VLDL, των IDL, των υπολειμμάτων της IDL, των LDL και των Lp(a), είναι συνήθως αυξημένα στο μεταβολικό σύνδρομο [280]. Κομβικό ρόλο στη γένεση της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας διαδραματίζει η αυξημένη έκκριση από το ήπαρ πλούσιων σε τριγλυκερίδια μορίων VLDL. Αυτή η αύξηση οφείλεται αφενός στην αυξημένη προσφορά FFA από το λιπώδη ιστό, αφετέρου στην ίδια την

αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία φυσιολογικά καταστέλλει την ηπατική σύνθεση των VLDL<sub>1</sub> [281]. Χαρακτηριστικό της δυσλιπιδαιμίας του μεταβολικού συνδρόμου είναι και η αυξημένη έκκριση από το ήπαρ λιποπρωτεϊνών που έχουν την απολιποπρωτεΐνη CIII (apoCIII), η οποία επιβραδύνει την απομάκρυνση από την κυκλοφορία των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών [282]. Ταυτόχρονα, τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apoB48, δηλαδή των χυλομικρών και των υπολειμμάτων τους, είναι υψηλότερα, λόγω αυξημένης μεταγευματικής απελευθέρωσής τους από το έντερο [283]. Τα τριγλυκερίδια από τις VLDL και τα χυλομικρά ανταλλάσσονται διαμέσου της πρωτεΐνης ανταλλαγής εστέρων χοληστερόλης (cholesterol ester transfer protein – CETP) με χοληστερόλη των LDL και HDL. Τα πλούσια πλέον σε τριγλυκερίδια σωματίδια LDL υφίστανται στη συνέχεια τη δράση της ηπατικής λιπάσης και τα σωματίδια HDL της ηπατικής και ενδοθηλιακής λιπάσης, οι οποίες υδρολύουν τα τριγλυκερίδια, με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία μικρών και πυκνών μορίων LDL και HDL. Τα μεν μικρά και πυκνά σωματίδια LDL είναι γνωστό ότι είναι περισσότερο ευάλωτα σε οξείδωση και ως εκ τούτου ιδιαίτερα αθηρογόνα [284-285]. Τα δε μικρά και πτωχά σε τριγλυκερίδια, εστέρες χοληστερόλης και απολιποπρωτεΐνη A-I μόρια HDL καταβολίζονται ταχύτερα από τους νεφρούς, με αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπέδων της προστατευτικής HDL-χοληστερόλης [286].

### **2.3.5. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί, όπως και το μεταβολικό σύνδρομο, το τελικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μιας πληθώρας περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως η καθιστική ζωή και η κακή διατροφή, προδιαθέτουν στην εμφάνιση τόσο της αρτηριακής υπέρτασης όσο και του μεταβολικού συνδρόμου [72, 234]. Επιπρόσθετα, οι υποκείμενες παθοφυσιολογικές διεργασίες του μεταβολικού συνδρόμου, όπως η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη, οδηγούν στην εμφάνιση υπέρτασης με ποικίλους μηχανισμούς, οι οποίοι θα περιγραφούν στη συνέχεια.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η παχυσαρκία συσχετίζεται με την ΑΥ [287]. Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος που συνοδεύει την παχυσαρκία



αυξάνει τον αγγειακό τόνο και την επαναρρόφηση νατρίου από τους νεφρούς. Ως υποκείμενοι μηχανισμοί για αυτή την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος έχουν προταθεί οι δράσεις της λεπτίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τα χαμηλά επίπεδα της αδιπονεκτίνης, η υπερινσουλιναίμια, ακόμα και η υπνική άπνοια, που είναι συχνή στους παχύσαρκους ασθενείς [288]. Έχει διατυπωθεί επίσης η άποψη ότι ακόμα και η άμεση συμπίεση των νεφρών από το περιβάλλον λίπος μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση ΑΥ [289].

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (rennin angiotensin aldosterone system – RAAS), το οποίο διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, επηρεάζεται ποικιλοτρόπως στο μεταβολικό σύνδρομο. Ο λιπώδης ιστός διαθέτει δικό του, ιστικό RAAS και εκκρίνει σημαντικές ποσότητες αγγειοτασινογόνου, ενώ υπό ορισμένες συνθήκες είναι δυνατόν να απελευθερώνει και αγγειοτασίνη II στην κυκλοφορία, επηρεάζοντας τη συστηματική αρτηριακή πίεση [290]. Φαίνεται δε ότι σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο η έκκριση της αλδοστερόνης διεγείρεται και από άλλους, ανεξάρτητους του RAAS μηχανισμούς, συμβάλλοντας στην εμφάνιση νατριοευαίσθητης υπέρτασης [291].

Η σχέση της αρτηριακής πίεσης και του RAAS με την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι περίπλοκη και αμφίδρομη. Αφενός, η αγγειοτασίνη II μειώνει την ευαισθησία στη δράση της ινσουλίνης. Αφετέρου, η αντισταθμιστική υπερινσουλιναίμια της αντίστασης στην ινσουλίνη επιδρά στους νεφρούς, αυξάνοντας άμεσα την επαναρρόφηση νατρίου, και διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, προάγοντας έμμεσα την έκκριση ρενίνης [292]. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί άμεσα σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, διαταράσσοντας την ενδοθηλιακή παραγωγή NO, η οποία είναι σημαντική για τη φυσιολογική αγγειακή λειτουργία [293]. Φαίνεται επίσης ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη επιδρά στη νατριούρηση, προάγοντας την κατακράτηση ύδατος και την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου ως ανταπόκριση σε μια δίαιτα πλούσια σε αλάτι [294].

### **2.3.6. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ, ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ**

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από αύξηση της ποσότητας και αλλαγή της κατανομής του λιπώδους ιστού στον

οργανισμό. Η αυξημένη συσσώρευση λίπους εντός των λιποκυττάρων και η επακόλουθη αύξηση του μεγέθους τους (υπερτροφία λιποκυττάρων) συνοδεύεται από τοπική ανάπτυξη σχετικής υποξίας και νέκρωση πολλών από αυτά [272]. Έτσι, διεγείρεται η έκκριση μορίων, όπως της χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων 1 (monocyte chemoattractant protein-1) από τα προλιποκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα του λιπώδους ιστού, οδηγώντας σε προοδευτικά αυξανόμενη διήθηση του ιστού από μακροφάγα και λεμφοκύτταρα και στην έκκριση περαιτέρω φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (tumor necrosis factor – TNF $\alpha$ ) και της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) [273-274]. Συνεπώς, η δυσλειτουργία των λιποκυττάρων και η έκκριση φλεγμονωδών αδιποκινών οδηγεί τελικά σε μια χρόνια, υποκλινική (low-grade), συστηματική φλεγμονή που προάγει την αθηρωμάτωση [295].

Ιδιαίτερα σημαντική για την καρδιαγγειακή υγεία είναι και η υπερπηκτικότητα που συνοδεύει το μεταβολικό σύνδρομο και η οποία συνεπάγεται αυξημένο κίνδυνο τόσο για αθηροθρομβωτικά καρδιαγγειακά συμβάματα όσο και για φλεβοθρόμβωση [296]. Στα άτομα με σπλαχνική παχυσαρκία ή/και μεταβολικό σύνδρομο παρατηρείται αυξημένη συγκολλητικότητα και ενεργότητα των αιμοπεταλίων, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* [297]. Ο λιπώδης ιστός προάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων άμεσα μέσω λιποκινών, όπως η λεπτίνη, και έμμεσα, μέσω της χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες που προκαλεί [298]. Για παράδειγμα, τα αυξημένα επίπεδα TNF $\alpha$  που παρατηρούνται στα άτομα με σπλαχνική παχυσαρκία ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια, διαμέσου της δράσης τους σε ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνειά τους [299]. Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι και τα αιμοπετάλια διαθέτουν υποδοχείς ινσουλίνης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στο επίπεδο των αιμοπεταλίων συνεπάγεται αυξημένη ευαισθησία στους παράγοντες που τα ενεργοποιούν και μειωμένη ευαισθησία στους αναστολείς της ενεργοποίησής τους [298]. Σημαντικό ρόλο στην παρατηρούμενη υπερπηκτικότητα διαδραματίζει και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία, όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενες ενότητες, συνοδεύει γενικά το μεταβολικό σύνδρομο. Στο μεταβολικό σύνδρομο παρατηρείται διαταραχή της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής, σε μεγάλο βαθμό οφειλόμενη σε μειωμένη έκφραση αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, όπως το NO και η προστακυκλίνη (PGI $_2$ ), παράλληλα με αυξημένη έκφραση αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, όπως η ενδοθηλίνη, η αγγειοτασίνη II και η θρομβοξάνη A $_2$  [296]. Στο

μεταβολικό σύνδρομο παρατηρείται επίσης διαταραχή των μηχανισμών της πήξης και της ινωδόλυσης. Έτσι, αφενός παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (plasminogen activator inhibitor 1 – PAI-1), ο οποίος παράγεται μεταξύ άλλων από τα λιποκύτταρα και δρα ανασταλτικά στη διαδικασία της ινωδόλυσης. Αφετέρου, οι εκκρινόμενες από το λιπώδη ιστό κυτοκίνες που ευοδώνουν τη φλεγμονή, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, αλλά και η ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή από το ήπαρ ινωδογόνου και άλλων παραγόντων πήξης, συμβάλλοντας στην παρατηρούμενη υπερπηκτικότητα [300].

## **2.4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ**

Η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου σε ένα άτομο συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΔ ή/και καρδιαγγειακής νόσου και πρέπει να αποτελέσει έναυσμα για τη λήψη υγεινοδαιτητικών μέτρων και για άλλες παρεμβάσεις με στόχο την αντιμετώπιση αυτού του κινδύνου. Επιπρόσθετα, το μεταβολικό σύνδρομο έχει συσχετισθεί και με μια σειρά ακόμη νοσογόνων καταστάσεων και παθήσεων που επιδρούν στην υγεία του ατόμου [175]. Στην παρούσα ενότητα θα εξετασθούν τα διαθέσιμα δεδομένα από τη βιβλιογραφία για την κλινική σημασία και τις επιπτώσεις του μεταβολικού συνδρόμου.

### **2.4.1. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ**

Το μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με το ΣΔ. Μεταξύ των διαβητικών ασθενών τύπου 2, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ποικίλλει από 65-88% ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετήθηκε και τον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε [178, 301-303]. Αντίθετα, στο ΣΔ τύπου 1, η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου είναι σαφώς χαμηλότερη και πλησιάζει την αντίστοιχη του γενικού πληθυσμού, με μια μελέτη να αναφέρει επιπολασμό 31,9% [304].

Όπως προαναφέρθηκε, μια μερίδα της επιστημονικής κοινότητας θεωρεί το μεταβολικό σύνδρομο ως ένα σύνδρομο «αντίστασης στην ινσουλίνη» και ουσιαστικά ως μια προδιαβητική κατάσταση και για αυτό το λόγο θεωρεί ότι η διάγνωση του ΣΔ υπερκαλύπτει αυτή του μεταβολικού συνδρόμου [171-172]. Πάντως, είναι καθολικά αποδεκτό ότι το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ [176]. Αυτό όμως που αποτελεί ακόμη αντικείμενο έρευνας και διαμάχης μεταξύ των ειδικών είναι κατά πόσο η προγνωστική αξία του μεταβολικού συνδρόμου υπερέρχει αυτής του αθροίσματος των συνιστωσών του. Οι μελέτες που εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και του ΣΔ είναι πολυάριθμες [28, 305-327]. Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν ορισμένες αντιπροσωπευτικές από αυτές.

Στην κλασική μελέτη West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), η οποία παρακολούθησε περίπου 5000 άνδρες επί 5 έτη, η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τον ορισμό κατά NCEP ATPIII συνοδεύονταν από 3,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης νέου ΣΔ (CI 95% 2,47-4,98) [305]. Εάν χρησιμοποιούνταν ως διαγνωστικό κριτήριο το χαμηλότερο όριο για τη γλυκόζη ορού, δηλαδή τα 100 mg/dl, ο κίνδυνος ήταν ακόμη μεγαλύτερος (4,86 με CI 95% 3,42-6,89). Μάλιστα, ο κίνδυνος αυξάνονταν όσες περισσότερες μεταβολικές διαταραχές συνυπήρχαν στο ίδιο άτομο. Έτσι, σε σύγκριση με κάποιο άτομο χωρίς καμία μεταβολική διαταραχή, ένα άτομο που πληρούσε έστω και 2 από τα 5 κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου διέτρεχε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ (λόγος κινδύνων HR = 4,5, με CI 95% 1,4-14,6), ενώ εάν πληρούσε 4 ή περισσότερα κριτήρια ο κίνδυνος ήταν 24πλάσιος (CI 95% 7,5-79,6).

Η San Antonio Heart Study [307] είναι μία ακόμη κλασική μελέτη που παρακολούθησε 1734 άνδρες και γυναίκες επί τουλάχιστον 7 έτη. Σε αυτή τη μελέτη συγκρίθηκε η προγνωστική αξία του μεταβολικού συνδρόμου όσον αφορά την πρόβλεψη μελλοντικής εμφάνισης νέου ΣΔ με την αντίστοιχη της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη. Η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τα κριτήρια κατά NCEP ATPIII ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ, ακόμη και μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, στην οποία λαμβάνονταν υπόψη η ηλικία, το φύλο, η φυλή, η διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και η ινσουλίνη νηστείας (με λόγο πιθανοτήτων [odds ratio – OR] 3,3 και CI 95% 2,27-4,80). Η ευαισθησία του μεταβολικού συνδρόμου ήταν παρόμοια με την αντίστοιχη μιας θετικής δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη (52,8% έναντι 51,9%), με την τελευταία να έχει όμως υψηλότερη θετική προγνωστική αξία (43,0% έναντι 30,8%).

Οι ερευνητές της γνωστής Framingham Offspring Study [313] διερεύνησαν το κατά πόσο ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης νέου ΣΔ μεταξύ των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο διαμεσολαβείται αποκλειστικά από την αντίσταση στην ινσουλίνη. Στη μελέτη συμμετείχαν 2803 άνδρες και γυναίκες επί 6,8 έτη κατά μέσο όρο. Ως αντίσταση στην ινσουλίνη ορίστηκε η παρουσία του δείκτη HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance index) άνω της 75<sup>ης</sup> εκατοστιαίας θέσης. Το 56% των πασχόντων από μεταβολικό σύνδρομο με βάση τον ορισμό κατά NCEP ATPIII και το 52% με βάση τον ορισμό κατά IDF εμφάνιζε αντίσταση στην ινσουλίνη. Τόσο η αντίσταση στη ινσουλίνη, όσο και η διάγνωση του μεταβολικού

συνδρόμου αποτελούσαν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση νέου ΣΔ (διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου κατά NCEP ATPIII: σχετικός κίνδυνος RR=3,5, με CI 95% 2,2-5,6, ενώ διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου κατά IDF: RR=4,6, με CI 95% 2,7-7,7). Η συνύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου και αντίστασης στην ινσουλίνη σχεδόν εξαπλασίαζε τον κίνδυνο. Αξιοσημείωτο ήταν το γεγονός ότι ακόμη και η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη συνοδεύονταν από περίπου τριπλάσιο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΔ. Αντίθετα, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη χωρίς μεταβολικό σύνδρομο δεν συσχετιζόταν με τέτοιο κίνδυνο.

Μία μεγάλη σε μέγεθος μελέτη από την Αυστραλία [316] συνέκρινε την ικανότητα του μεταβολικού συνδρόμου να προβλέπει την εμφάνιση νέου ΣΔ με την αντίστοιχη ικανότητα ενός μοντέλου πρόβλεψης του ΣΔ (diabetes prediction model – DPM) και την αντίστοιχη ικανότητα των επιπέδων γλυκόζης μετά από νηστεία ή 2 ώρες μεταγευματικά. Η επίπτωση νέου ΣΔ στη διάρκεια των 5 ετών παρακολούθησης ήταν 3,8%. Ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio = OR) για την εμφάνιση ΣΔ διέφερε ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου: κατά IDF 5,5 (CI 95% 3,9-7,6), κατά NCEP ATPIII 6,4 (4,6-9,0), κατά EGIR 7,4 (5,2-10,4) και κατά ΠΟΥ 7,8 (5,5-11,0). Η θετική προγνωστική αξία του μεταβολικού συνδρόμου κυμαίνονταν από 8,2-11,6% ανάλογα με τον χρησιμοποιούμενο ορισμό. Το μοντέλο DPM και η μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης είχαν παρόμοια ευαισθησία αλλά υψηλότερη ειδικότητα από τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου για την πρόβλεψη της εμφάνισης νέου ΣΔ. Ο 5ετής κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ σε ένα άτομο με μεταβολικό σύνδρομο αλλά με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη ήταν 3,4%, ενώ ο αντίστοιχος ενός ατόμου με διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη αλλά χωρίς μεταβολικό σύνδρομο ήταν 9%. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι το μεταβολικό σύνδρομο δεν υπερέιχε έναντι των άλλων δεικτών πρόβλεψης του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ.

Σε μια ιδιαίτερα μεγάλη Νορβηγική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 26.093 άτομα, το 53% των νέων περιπτώσεων ΣΔ παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο [322]. Ο απόλυτος 10ετής κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ αυξάνονταν από 0,5% στους άνδρες χωρίς καμία μεταβολική διαταραχή στο 9,8% σε αυτούς με 4 ή περισσότερες μεταβολικές διαταραχές, με το λόγο κινδύνου (hazard ratio – HR) να φθάνει το 16 (CI 95% 8,6-31) για τους άνδρες και το 52 (CI 95% 23-119) για τις γυναίκες. Η προσθήκη της ηλικίας, του φύλου, της έλλειψης σωματικής

δραστηριότητας, του θετικού οικογενειακού ιστορικού και του καπνίσματος στη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου επιτύγχανε την αναγνώριση της συντριπτικής πλειοψηφίας των ατόμων που θα εμφάνιζαν ΣΔ (επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ROC [receiver operating characteristic] 0,87).

Σε μια από τις πρώτες μελέτες που εξέτασαν την προγνωστική αξία του μεταβολικού συνδρόμου οριζόμενου με βάση τα νέα, εναρμονισμένα κριτήρια του IIS, ο σχετικός κίνδυνος (RR) εμφάνισης νέου ΣΔ ήταν 4,1 (2,4-6,9) για τους άνδρες και 8,2 (4,5-14,9) για τις γυναίκες [320]. Με τους παλαιότερους ορισμούς οι αντίστοιχες τιμές ήταν 4,3-5,7 και 4,9-9,2, αντίστοιχα. Η ευαισθησία και ειδικότητα του εναρμονισμένου ορισμού ήταν 83% και 59%, αντίστοιχα, και δεν διέφεραν σημαντικά από τις αντίστοιχες του ορισμού κατά IDF.

Στην Ελλάδα, η μελέτη ΑΤΤΙCΑ εξέτασε την επίπτωση νέου ΣΔ μεταξύ 1806 ανδρών και γυναικών μετά από μια περίοδο παρακολούθησης 5 ετών [28]. Η σταθμισμένη με την ηλικία 5ετής επίπτωση ΣΔ ήταν 5,5%. Η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου σχετιζόταν με τριπλάσιο κίνδυνο νέου ΣΔ (RR 2,95, CI 95% 1,89-4,61) και ήταν, μαζί με την ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ.

Σε μία post hoc ανάλυση της μελέτης Assessing The Treatment Effect in Metabolic Syndrome Without Perceptible diabetes (ATTEMPT), εξετάσθηκε η επίδραση της πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης του μεταβολικού συνδρόμου στην εμφάνιση νέου σακχαρώδη διαβήτη [328]. Ο πληθυσμός της μελέτης, στον οποίο βασίσθηκε και η παρούσα διδακτορική διατριβή, αποτελούνταν από άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, αλλά χωρίς σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακή νόσο. Στη διάρκεια 3½ ετών παρακολούθησης, οι ασθενείς έλαβαν πολυπαραγοντική θεραπεία με στατίνη, μεθορμίνη, αντιυπερτασική αγωγή, ορλιστάτη και υγιεινοδιαιτητική αγωγή. Η επίπτωση εμφάνισης νέου σακχαρώδη διαβήτη ήταν 0,8 περιπτώσεις ανά 100 ασθενείς-έτη σε άτομα χωρίς διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και 1 περίπτωση ανά 100 ασθενείς-έτη σε άτομα με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, παρόμοια δηλαδή με την αντίστοιχη του γενικού πληθυσμού. Φαίνεται λοιπόν ότι η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου μπορεί να αναχαιτίσει την εξέλιξη προς σακχαρώδη διαβήτη.

Μια μετα-ανάλυση επιχείρησε να συνοψίσει τα ευρήματα των διαφόρων μελετών [329]. Συμπεριλήφθησαν συνολικά 16 μελέτες. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης νέου ΣΔ διέφερε ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο ορισμό: από 5,17 με βάση τον ορισμό του ΠΟΥ, 4,45 με τον ορισμό της EGIR, 3,53 με τον ορισμό του NCEP ATPIII, 5,12 με τον ορισμό της AHA/NHLBI και 4,42 με τον ορισμό της IDF. Σε κάθε περίπτωση, η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου ως και πενταπλασίαζε τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ. Η προγνωστική αξία του μεταβολικού συνδρόμου ήταν ακόμη μεγαλύτερη όταν οι συνιστώσες του λαμβάνονταν υπόψη ως συνεχείς και όχι ως διχοτομικές, μεταβλητές. Η ευαισθησία του μεταβολικού συνδρόμου για την πρόβλεψη της εμφάνισης ΣΔ κυμαίνονταν από 0,22-0,72, η ειδικότητα από 0,61-0,94, η θετική προγνωστική αξία από 0,08-0,36 και η αρνητική προγνωστική αξία του από 0,9-0,98. Οι συγγραφείς καταλήγουν όμως ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν επαρκούν να αποδείξουν ότι το μεταβολικό σύνδρομο προσφέρει κάτι περισσότερο από ότι οι επιμέρους συνιστώσες του για την πρόβλεψη της εμφάνισης νέου ΣΔ.

#### **2.4.2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ**

Η επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στον καρδιαγγειακό κίνδυνο έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας, με τον αριθμό των σχετικών μελετών να είναι πλέον τριψήφιος. Έχουν εξετασθεί ποικίλα τελικά σημεία καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, σε διάφορους πληθυσμούς [18, 305, 309, 311, 318-320, 326, 330-358]. Στη συνέχεια θα παρουσιασθούν ορισμένες από τις πλέον χαρακτηριστικές μελέτες και μετα-αναλύσεις.

Σε μία από τις πρώτες μελέτες που χρησιμοποίησαν κάποιον από τους «επίσημους» ορισμούς του μεταβολικού συνδρόμου, Φιλανδοί ερευνητές παρακολούθησαν 1209 άνδρες χωρίς ΣΔ ή καρδιαγγειακή νόσο επί 9-13 έτη [331]. Η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου κατά NCEP ATPIII συνοδεύονταν από 2,9-4,2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από ΣΝ, ενώ η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου κατά ΠΟΥ συνοδεύονταν από 2,9-3,3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από ΣΝ και 2,6-3,0 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο. Οι σχετικοί κίνδυνοι δίνονται ως εύρος τιμών, καθότι διέφεραν ανάλογα με το



χρησιμοποιούμενο μοντέλο πολυπαραγοντικής ανάλυσης και στάθμισης με άλλους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Μία ακόμη πρόωμη επιδημιολογική μελέτη του μεταβολικού συνδρόμου εξέτασε 6255 άνδρες και γυναίκες από τον πληθυσμό της μελέτης NHANES II στις ΗΠΑ [335]. Σε αυτή τη μελέτη, η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου κατά NCEP ATPIII συσχετιζόταν με σταθμισμένο για τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου λόγο κινδύνου (HR) = 2,0 (CI 95% 1,4-2,9) για τη θνησιμότητα από ΣΝ, HR = 1,8 (CI 95% 1,4-2,4) για τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο και HR = 1,4 (CI 95% 1,2-1,7) για την ολική θνησιμότητα. Το μεταβολικό σύνδρομο αύξησε τη θνησιμότητα από ΣΝ ή καρδιαγγειακά νοσήματα ακόμη και απουσία ΣΔ και ήταν ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας από ότι οι επιμέρους συνιστώσες του.

Μεταξύ των 12.089 Αμερικανών χωρίς ΣΔ ή καρδιαγγειακή νόσο της μελέτης Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), με διάρκεια παρακολούθησης 11 έτη, η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου κατά NCEP ATPIII συνοδεύονταν από 1,5-2,0 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ ή ΑΕΕ [336]. Η σύγκριση όμως των καμπυλών ROC του μεταβολικού συνδρόμου και του αλγόριθμου υπολογισμού κινδύνου κατά Framingham έδειξε ότι καμία από τις δύο αυτές μεθόδους δεν υπερείχε έναντι της άλλης για την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Ορισμένες μελέτες εξέτασαν τη διαστρωμάτωση του κινδύνου αυτού ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού. Σε μια μελέτη από τους ερευνητές της μελέτης Framingham τα παχύσαρκα άτομα χωρίς μεταβολικό σύνδρομο δεν εμφάνιζαν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [311]. Αντίθετα, τα άτομα φυσιολογικού βάρους με μεταβολικό σύνδρομο διέτρεχαν αυξημένο (περίπου τριπλάσιο) κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΔ ή καρδιαγγειακής νόσου, ενώ μεταξύ των παχύσαρκων ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο ο κίνδυνος ΣΔ ήταν 10πλάσιος και καρδιαγγειακής νόσου διπλάσιος. Παρόμοια αποτελέσματα έδωσε η ανάλυση υπο-ομάδων ανάλογα με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι μεγάλο μέρος του κινδύνου που συνοδεύει την παχυσαρκία διαμεσολαβείται από τη συνάθροιση μεταβολικών διαταραχών και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Παρόμοια ευρήματα είχε και μια ιαπωνική μελέτη [338]. Σε αυτή, όπως και σε άλλες [346], διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος αυξάνει όσες περισσότερες μεταβολικές διαταραχές συνυπάρχουν στο ίδιο άτομο.

Μία πρόσφατη μελέτη εξέτασε την επίδραση του φύλου και της ηλικίας στην προγνωστική αξία του μεταβολικού συνδρόμου [356]. Συμμετείχαν 69.094 ενήλικοι άνδρες και γυναίκες χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου από τον πληθυσμό της μελέτης MORGAM, με διάρκεια παρακολούθησης 12,2 έτη. Μεταξύ των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο, οριζόμενο κατά AHA/NHLBI, ο λόγος κινδύνου (HR) για ΣΝ ήταν 1,62 στους άνδρες και 2,03 στις γυναίκες· για καρδιαγγειακή θνησιμότητα 1,65 και 2,06, αντίστοιχα· και για ΑΕΕ 1,52 και 1,77, αντίστοιχα. Άρα, το μεταβολικό σύνδρομο ήταν ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου στις γυναίκες. Η αύξηση της ηλικίας δεν μετέβαλε σημαντικά το HR στους άνδρες. Στις γυναίκες όμως, ο πρόσθετος κίνδυνος ΣΝ από την παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου μειώνονταν με την ηλικία (HR 3,98 στην ηλικιακή ομάδα 19-39 ετών έναντι 1,56 στην ηλικιακή ομάδα 60-78 ετών), ενώ ο πρόσθετος κίνδυνος ΑΕΕ αυξάνονταν (HR 1,25 στην ηλικιακή ομάδα 19-39 ετών έναντι 1,83 στην ηλικιακή ομάδα 60-78 ετών).

Η προγνωστική αξία του μεταβολικού συνδρόμου εξετάσθηκε και με βάση τα αποτελέσματα δεκαετίας της ελληνικής μελέτης ATTICA [18]. Η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου συνοδεύονταν από 1,6 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος (CI 95% 1,2-2,3). Διερευνήθηκε επίσης κατά πόσον το μεταβολικό σύνδρομο προέβλεπε καλύτερα τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σύγκριση με τα επιμέρους στοιχεία του. Το μεταβολικό σύνδρομο συγκρίθηκε με ένα μοντέλο που περιείχε όλες τις επιμέρους συνιστώσες του, χωρίς όμως να διαπιστωθεί διαφορά στην προγνωστική αξία τους ( $p = 0,9$ ).

Άλλες μελέτες επιχείρησαν να συγκρίνουν τους διάφορους ορισμούς του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ τους. Μία ιδιαίτερα μεγάλη ( $n = 84.730$ ) Γαλλική μελέτη διαπίστωσε ότι με τη χρήση των νεότερων ορισμών (AHA/NHLBI και IDF) η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου τίθονταν σε περισσότερα άτομα (16,5% και 21,6% του πληθυσμού της μελέτης, αντίστοιχα) σε σύγκριση με τη χρήση του παλαιότερου ορισμού κατά NCEP ATPIII (9,6%). Τα άτομα που διαγιγνώσκονταν ότι πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο με χρήση των νεότερων ορισμών εμφάνιζαν όμως χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας (HR 1,6 και 1,7 με τον ορισμό κατά AHA/NHLBI και IDF έναντι 2,1 με τον ορισμό κατά NCEP ATPIII) και ολικής θνησιμότητας (HR 1,3 και 1,3 έναντι 1,6, αντίστοιχα) [339]. Μάλιστα, η ομάδα ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο με βάση τους νεότερους ορισμούς, αλλά όχι με βάση τον παλαιότερο, δεν εμφάνιζε αυξημένη θνησιμότητα. Οι συγγραφείς

συμπεράναν ότι οι νεότεροι ορισμοί αναγνωρίζουν ένα ευρύτερο πληθυσμό ατόμων που πάσχουν από μεταβολικό σύνδρομο, χαμηλότερου όμως κινδύνου.

Σε μια φινλανδική μελέτη, τη Health 2000, συμμετείχαν 6105 άτομα με διάρκεια παρακολούθησης 7 έτη. Συγκρίθηκε η προγνωστική αξία των διαφόρων ορισμών του μεταβολικού συνδρόμου, συμπεριλαμβανομένων των JIS, WHO, IDF και AHA/NHLBI [320]. Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν 1,3-2,2 φορές μεγαλύτερος μεταξύ των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο, ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο ορισμό. Ο νέος εναρμονισμένος ορισμός κατά JIS είχε υψηλότερη ευαισθησία αλλά χαμηλότερη ειδικότητα όσον αφορά την καρδιαγγειακή νόσο σε σύγκριση με τους άλλους ορισμούς. Με χρήση του κριτηρίου BIC (Bayesian Information Criterion) συγκρίθηκε η προγνωστική αξία του μεταβολικού συνδρόμου, οριζόμενου κατά JIS, με τις επιμέρους συνιστώσες του και τον αλγόριθμο Framingham. Το μεταβολικό σύνδρομο αποδείχθηκε καλύτερος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νόσου έναντι των συνιστωσών του και καλύτερος δείκτης από τον αλγόριθμο Framingham στις γυναίκες, αλλά όχι στους άνδρες.

Οι διαφορετικοί ορισμοί του μεταβολικού συνδρόμου συγκρίθηκαν και σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων από τη χώρα μας, στην οποία εξετάστηκε ο κίνδυνος του πρώτου, ισχαιμικού, μη-εμβολικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) σε ηλικιωμένα άτομα [359]. Συγκεκριμένα, μεταξύ 163 ασθενών με ΑΕΕ, ηλικίας άνω των 70 ετών, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ήταν 46%, 57,1% και 69,9% με τη χρήση των ορισμών κατά NCEP ATPIII, AHA/NHLBI και IDF. Σε σύγκριση με την ομάδα μαρτύρων, ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio – OR) για την εμφάνιση ΑΕΕ ήταν 2,6 με το ορισμό κατά NCEP ATPIII, 3,2 με τον ορισμό κατά AHA/NHLBI και 1,2 με τον ορισμό κατά IDF (p μη σημαντικό). Φαίνεται λοιπόν ότι με τον ορισμό κατά IDF αναδεικνύεται μεγαλύτερος αριθμός ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο, αλλά η διάγνωση χάνει την προγνωστική σημασία της για την αναγνώριση ατόμων υψηλού κινδύνου για εκδήλωση ΑΕΕ.

Το μεταβολικό σύνδρομο συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας και σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως στους ασθενείς με ιστορικό ΣΝ [337] ή περιφερικής αρτηριοπάθειας [348]. Αντίθετα, σε άλλες μελέτες, η συνύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου και ΣΔ δεν αύξησε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με το ΣΔ μόνο του [345]. Επίσης, η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ μη διαβητικών ασθενών με ΣΝ δεν συνοδεύονταν από αυξημένο

κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας ή θνησιμότητας [340, 349]. Το ίδιο ίσχυε μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου [344] ή επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης [357]. Τέλος, παρότι αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [353], το μεταβολικό σύνδρομο δεν φαίνεται να αυξάνει την καρδιαγγειακή ή την ολική θνησιμότητα στα ηλικιωμένα άτομα [326, 351].

Πέραν των «σκληρών» κλινικών τελικών σημείων, το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται επίσης με ταχύτερη επιδείνωση της αγγειογραφικά διαπιστούμενης στένωσης των στεφανιαίων αγγείων [360], μεγαλύτερο ποσοστό κατάληψης του αυλού του αγγείου από αθηρωματικές πλάκες (percent atheroma volume) στην ενδοστεφανιαία υπερηχογραφία (IVUS) [361], μεγαλύτερη συχνότητα υπερηχογραφικά διαπιστούμενης υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας [362] και υψηλότερες τιμές άλλων δεικτών υποκλινικής αθηρωμάτωσης και καρδιαγγειακής νόσου [363].

Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί αρκετές μετα-αναλύσεις της συσχέτισης του μεταβολικού συνδρόμου με την καρδιαγγειακή νόσο [364-368]. Σε αυτές τις μελέτες, το μεταβολικό σύνδρομο αύξησε τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής νόσου κατά 1,5-2,3 φορές, του καρδιαγγειακού θανάτου κατά 1,7-2,4 φορές, της ολικής θνησιμότητας κατά 1,4-1,6 φορές, της στεφανιαίας νόσου κατά 1,5-2,0 και των ΑΕΕ κατά 1,6-2,3 φορές. Φαίνεται επίσης ότι η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου συνεπάγεται μεγαλύτερο κίνδυνο για τις γυναίκες. Μία από τις μεγαλύτερες μετα-αναλύσεις [366] δημοσιεύτηκε το 2010 με 87 μελέτες που χρησιμοποίησαν τον ορισμό της NCEP και την αναθεώρησή του από την AHA/NHLBI, στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 951.083 άτομα. Ο σχετικός κίνδυνος RR (CI 95%) καρδιαγγειακής νόσου ήταν 2,3 (2,0-2,7), καρδιαγγειακού θανάτου 2,4 (1,9-3,1), θανάτου από όλα τα αίτια 1,6 (1,4-1,8), εμφράγματος του μυοκαρδίου 2,0 (1,6-2,5) και ΑΕΕ 2,3 (1,8-2,9). Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ορισμών. Ακόμα και όταν λαμβάνονταν υπόψη μόνο οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο αλλά χωρίς ΣΔ, ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και ΑΕΕ ήταν αυξημένος. Παρόλα αυτά, οι συγγραφείς σημειώνουν ότι ελάχιστες μελέτες έχουν εξετάσει την προγνωστική σημασία του συνδρόμου μετά από στάθμιση για τις συνιστώσες του, ώστε να εξακριβωθεί εάν το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί πράγματι κάτι περισσότερο από το άθροισμα των συνιστωσών του.

### 2.4.3. ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Τα τελευταία χρόνια έχει προταθεί μια νέα προσέγγιση για την αξιοποίηση του μεταβολικού συνδρόμου ως προγνωστικού δείκτη για την εμφάνιση ΣΔ και καρδιαγγειακής νόσου, η οποία αντιμετωπίζει το μειονέκτημα της διχοτομικής φύσης των ισχυρότων διαγνωστικών κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου. Με χρήση επιβεβαιωτικής ανάλυσης των κύριων συνιστωσών (confirmatory principal component analysis - PCA), η οποία εξηγείται αναλυτικά παρακάτω στο κεφάλαιο της μεθοδολογίας, ερευνητές έχουν επιχειρήσει να αναπτύξουν μια συνεχή βαθμολογία βαρύτητας του μεταβολικού συνδρόμου (metabolic syndrome severity score ή MetS score) [369-373]. Με αυτή τη στατιστική τεχνική, δημιουργείται μία εξίσωση, όπου η βαθμολογία κάθε ατόμου υπολογίζεται με την πρόσθεση των τιμών των επιμέρους μεταβολικών παραμέτρων, αφού πρώτα έχουν πολλαπλασιασθεί με ένα συντελεστή που διαφέρει για κάθε παράμετρο και αντιστοιχεί στο συντελεστή συσχέτισης που υπολογίστηκε από την PCA. Έτσι, αντί να αναφέρεται ότι ένα άτομο πληροί ένα, δύο, τρία, κ.ο.κ. κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου, το άτομο αυτό λαμβάνει μια συνολική βαθμολογία βαρύτητας του μεταβολικού συνδρόμου (ή, κατά άλλους, μεταβολικού κινδύνου).

Οι εξισώσεις υπολογισμού της βαθμολογίας βαρύτητας του μεταβολικού συνδρόμου διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων μελετών, καθώς προήλθαν και από διαφορετικούς πληθυσμούς. Φαίνεται πάντως ότι έχουν προγνωστική αξία για την πρόβλεψη της εμφάνισης ΣΔ και καρδιαγγειακής νόσου. Έτσι, π.χ., στους ασθενείς της μελέτης DESIR, κάθε αύξηση του MetS score κατά μία σταθερά απόκλιση συνοδεύονταν από τριπλασιασμό του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ στους άνδρες και πενταπλασιασμό του στις γυναίκες, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου αυξάνονταν κατά 70% περίπου σε αμφότερα τα φύλα [370]. Σε μία φινλανδική μελέτη, που χρησιμοποίησε όμως ένα διαφορετικό MetS score, ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 και καρδιαγγειακού θανάτου ήταν 3,67 και 1,56 φορές υψηλότερος, αντίστοιχα, με κάθε αύξηση του MetS score κατά μία σταθερά απόκλισης [373]. Μολαταύτα, παρά τα θεωρητικά πλεονεκτήματα αυτής της προσέγγισης, η χρήση του MetS score περιορίζεται σε ερευνητικό επίπεδο και αναμένεται στο μέλλον να φανεί εάν θα βρει εφαρμογή στην κλινική πράξη.

#### 2.4.4. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι 2-3 φορές συχνότερο μεταξύ των γυναικών με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ακόμα και μετά από στάθμιση για την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος [374-375]. Το ιδιαίτερα συχνό σύνδρομο αυτό χαρακτηρίζεται από πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών, διαταραχές εμμηνορρυσίας με oligo- ή και ανοοθυλακιορρηξία και υπερανδρογοναιμία, καθώς και κλινικές εκδηλώσεις, όπως ακμή και υπερτρίχωση. Ο κοινός σύνδεσμος μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων πιστεύεται ότι είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, που ευθύνεται τόσο για τις ενδοκρινολογικές όσο και για τις μεταβολικές διαταραχές που εμφανίζουν οι πάσχουσες [375].

Η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος (nonalcoholic fatty liver disease - NAFLD) εμφανίζει τόσο στενή συσχέτιση με το μεταβολικό σύνδρομο, ώστε ορισμένοι ειδικοί θεωρούν το NAFLD ως ηπατική συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου [376]. Η βαρύτητα του NAFLD κυμαίνεται από απλή ηπατική στεάτωση, μέχρι στεατοηπατίτιδα και, τελικά, κίρρωση του ήπατος. Στο ένα τρίτο περίπου των πασχόντων από NAFLD συνυπάρχει μεταβολικό σύνδρομο, ενώ όσο περισσότερες μεταβολικές διαταραχές εμφανίζει ένα άτομο, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος για την εμφάνιση NAFLD και τόσο βαρύτερη η κλινική εικόνα του [377]. Ο μηχανισμός δημιουργίας του NAFLD στο μεταβολικό σύνδρομο ξεκινά με την αντίσταση στην ινσουλίνη, που οδηγεί σε αυξημένη λιπόλυση και απελευθέρωση FFA από το λιπώδη ιστό, τα οποία προσλαμβάνονται από το ήπαρ. Παράλληλα, η υπερινσουλιναιμία διεγείρει τη *de novo* σύνθεση λιπαρών οξέων από τα ηπατικά κύτταρα. Τα παραπάνω, μαζί με τα λίπη των τροφών, συσσωρεύονται στα ηπατοκύτταρα και δημιουργούν την ηπατική στεάτωση [378].

Η υπνική άπνοια χαρακτηρίζεται από περιοδική μείωση ή/και διακοπή της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου, με ή χωρίς απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών, και είναι πολύ συχνή μεταξύ των παχύσαρκων. Έχειδειχθεί δε ότι μπορεί να οδηγήσει σε αρτηριακή υπέρταση, διαμέσου αύξησης του τόνου του συμπαθητικού και του οξειδωτικού στρες, καθώς και σε αντίσταση στην ινσουλίνη, διαμέσου της προκαλούμενης υποξίας και διαταραχής του ύπνου [379]. Ως εκ τούτου, το μεταβολικό σύνδρομο είναι πολύ συχνό σε άτομα με υπνική άπνοια, με επίπτωση που

φθάνει ως και το 90%, ένα γεγονός που αυξάνει συνεργιστικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [380-381].

Η αρτηριακή σκληρία συσχετίζεται με τις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, όπως με την ΑΥ, το ΣΔ τύπου 2, τη δυσλιπιδαιμία και τη σπλαχνική παχυσαρκία, καθώς και με πολλούς από τους δευτερεύοντες βιοδείκτες που επηρεάζονται από αυτό το μεταβολικό σύνδρομο, όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η υπερουριχαιμία, η NAFLD, κ.α [382]. Ως εκ τούτου, διάφοροι δείκτες της αρτηριακής σκληρίας, όπως η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity – PWV), είναι αυξημένοι σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο [383-384]. Η συσχέτιση αυτή είναι ακόμη ισχυρότερη στα άτομα στα οποία η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου τίθεται με βάση την ΑΥ, τη σπλαχνική παχυσαρκία και τη διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη [385].

Μία ακόμη ιδιαίτερα συχνή μεταβολική διαταραχή σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο είναι η υπερουριχαιμία. Μάλιστα, έχει προταθεί και ως συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου [166, 386]. Όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα του ουρικού οξέος, τόσο συχνότερο το μεταβολικό σύνδρομο. Η υπερουριχαιμία συνοδεύεται γενικά από 1,5-2 φορές υψηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου [387], ενώ σε τιμές ουρικού >10 mg/dl, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου φθάνει το 70% [388]. Και αντίστροφα, οι τιμές του ουρικού οξέος αυξάνονται όσο περισσότερα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου πληρούνται [389]. Τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο οφείλονται τόσο σε αυξημένη παραγωγή όσο και σε μειωμένη απέκκρισή του. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη ένα μέρος της γλυκόζης του ορού εκτρέπεται προς τον κύκλο των φωσφορικών πεντοζών, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση ενδιάμεσων μορίων, όπως η 5-φωσφορική ριβόζη, που αποτελούν υπόστρωμα παραγωγής ουρικού οξέος. Επίσης, η ηπατική σύνθεση λιπιδίων, η οποία είναι αυξημένη στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, χρησιμοποιεί NADPH και οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή πουρινών, οι οποίες μεταβολίζονται σε ουρικό οξύ. Τέλος, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η αυξημένη παραγωγή λεπτίνης, διαταραχές που απαντώνται συχνότατα στο μεταβολικό σύνδρομο, συσχετίζονται με μείωση της νεφρικής απέκκρισης του ουρικού οξέος [386, 390]. Η υπερουριχαιμία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ουρική αρθρίτιδα, νεφρολιθίαση και νεφρική

δυσλειτουργία. Αποτελεί επίσης ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου [386, 390].

Το μεταβολικό σύνδρομο έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου και για ορισμένα νευροψυχιατρικά προβλήματα. Συγκεκριμένα, οι πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο, με ή χωρίς ΣΔ, εμφανίζουν ταχύτερη έκπτωση των νοητικών λειτουργιών και μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση άνοιας [391-392]. Ως μηχανισμοί για αυτή την επιπλοκή έχουν προταθεί οι δυσμενείς επιδράσεις των μεταβολικών διαταραχών στα εγκεφαλικά αγγεία, η αυξημένη σύνθεση της προδρόμου πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (amyloid precursor protein - APP) από το λιπώδη ιστό, η επαγωγή της απόπτωσης των νευρώνων από τη χρόνια φλεγμονή και το αυξημένο οξειδωτικό στρες, καθώς και ορισμένες επιδράσεις της αντίστασης στην ινσουλίνη και της επακόλουθης υπερινσουλιναϊμίας, όπως η αύξηση της δραστηριότητας του ενζύμου GSK3 (glucogen synthase kinase 3) που οδηγεί τελικά στη δημιουργία συσσωματώσεων (tangles) της πρωτεΐνης  $\tau$  (tau), η κατάληψη του ενζύμου IDE (insulin degrading enzyme) που οδηγεί σε μειωμένη αποδόμηση του  $\beta$ -αμυλοειδούς, κ.α. [393]. Επίσης, όπως προαναφέρθηκε, τα άτομα με ψυχιατρικά νοσήματα εμφανίζουν αυξημένο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου, αφενός εξαιτίας παραγόντων, όπως το χαμηλότερο κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο και η δυσχέρεια πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας, και αφετέρου εξαιτίας των μεταβολικών επιδράσεων των αντιψυχωσικών και άλλων φαρμάκων [394]. Η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου από μόνη της έχει συσχετιστεί με εντονότερα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης και χαμηλότερη ποιότητα ζωής [395].

Τέλος, το μεταβολικό σύνδρομο έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων μορφών καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού [396], του παγκρέατος [397], του ήπατος [398], του προστάτη [399], του παχέος εντέρου [400], του τραχήλου της μήτρας [401], κ.α. Οι συσχετίσεις αυτές έχουν αποδοθεί στις ενδοκρινικές δράσεις του λιπώδους ιστού, τη χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, την υπεργλυκαιμία, την αύξηση του PAI-1 και άλλες διαταραχές που συνοδεύουν το μεταβολικό σύνδρομο [402].



Εικόνα 11 Παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο.



## 2.5. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Τόσο οι συστάσεις του NCEP ATPIII [52], που επαναδιατυπώθηκαν από τις AHA/NHLBI το 2005 [175], όσο και οι κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου του 2007 [403], τονίζουν την ανάγκη αντιμετώπισης του μεταβολικού συνδρόμου για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και την πρόληψη της εμφάνισης ΣΔ. Πρωτεύοντα ρόλο σε αυτή την προσπάθεια διαδραματίζουν οι αλλαγές του τρόπου ζωής, όπως η σωστή διατροφή, η απώλεια βάρους και η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Παράλληλα, όταν τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα δεν επαρκούν, ή/και ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι υψηλός, έχει θέση η φαρμακευτική αντιμετώπιση των επιμέρους παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και η υπερχοληστερολαιμία.

Στις νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες για τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο [53]. Στις δε κατευθυντήριες οδηγίες της ESC για την αντιμετώπιση του προδιαβήτη και του ΣΔ, υπάρχουν συστάσεις σχετικά με το μεταβολικό σύνδρομο διάσπαρτα στο κείμενο, χωρίς να συλλέγονται σε χωριστή ενότητα [29]. Οι ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών αναφέρουν το μεταβολικό σύνδρομο μόνο σε ένα σημείο: στην ενότητα όπου παρουσιάζεται η non-HDL-χοληστερόλη ως δευτερεύων στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής σε άτομα με υψηλά τριγλυκερίδια σημειώνεται ότι οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζουν συχνά τέτοιο λιπιδαιμικό προφίλ [94]. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/EAS του 2011 για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο κατατάσσονται αυτόματα στους ασθενείς υψηλού κινδύνου [81]. Έτσι, πρωτεύων στόχος σε αυτά τα άτομα είναι η μείωση της LDL-χοληστερόλης σε επίπεδα <100 mg/dl, και δευτερεύων στόχος η μείωση της non-HDL-χοληστερόλης σε επίπεδα <130 mg/dl. Στον Πίνακα 3 συνοψίζονται οι συστάσεις των AHA/NHLBI για την αντιμετώπιση ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο, καθότι αποτελούν ουσιαστικά τις πιο ολοκληρωμένες κατευθυντήριες οδηγίες ειδικά

για αυτούς τους ασθενείς. Στη συνέχεια του κειμένου θα τονιστούν τα σημεία όπου διαφοροποιούνται οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες.

**Πίνακας 3** Συστάσεις των ΑΗΑ/ΝΗΛΒΙ για την αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου. Από: Grundy et al., *Circulation*, 2005. 112(17): p. 2735-52 [175].

Θεραπευτικοί στόχοι	Συστάσεις
<b>Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής</b>	Στόχος η μακροπρόθεσμη πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και η πρόληψη (ή αντιμετώπιση) του ΣΔ τύπου 2.
<i>Κοιλιακή παχυσαρκία:</i> ελάττωση του βάρους κατά 7-10% εντός 1 έτους. Συνέχιση της απώλειας βάρους στη συνέχεια, στο μέτρο του δυνατού, με στόχο ΔΜΣ <25 kg/m <sup>2</sup>	Συνεχής ενθάρρυνση της απώλειας/διατήρησης σταθερού βάρους μέσω συνδυασμού σωματικής δραστηριότητας, περιορισμού πρόσληψης θερμίδων και οργανωμένων προγραμμάτων προαγωγής της υγείας, με στόχο της διατήρησης/επίτευξης περιμέτρου μέσης <102 cm στους άνδρες και <88 cm στις γυναίκες. Αρχικός στόχος η σταδιακή ελάττωση κατά 7-10% του αρχικού βάρους. Ακόμα και μικρή απώλεια βάρους συνοδεύεται από σημαντικά οφέλη.
<i>Έλλειψη σωματικής δραστηριότητας:</i> τακτική άσκηση μέτριας έντασης, τουλάχιστο 30 λεπτά συνεχόμενης ή διαλείπουσας άσκησης, τουλάχιστον 5 φορές την εβδομάδα	Σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο κριτήρια για τη σύσταση σωματικής δραστηριότητας είναι το λεπτομερές ιστορικό ή/και μια δοκιμασία κόπωσης. Συνιστώνται 30-60 λεπτά μέτριας έντασης αεροβική άσκηση, όπως ζωνρό βάδισμα, ιδανικά καθημερινά, συνεπικουρούμενη από αύξηση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής (π.χ. βάδισμα στην εργασία, κηπουρική, δουλειές του σπιτιού). Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (π.χ. πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή επέμβαση επαναγγείωσης, καρδιακή ανεπάρκεια) πρέπει να προτιμώνται επιβλεπόμενα προγράμματα άσκησης.
<i>Αθηρογόνος διαίτα:</i> μείωση της πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών οξέων, trans λιπαρών οξέων ή χοληστερόλης	Κορεσμένα λιπαρά οξέα <7% των συνολικών θερμίδων, ελάττωση της πρόσληψης trans λιπαρών, διατητική πρόσληψη χοληστερόλης <200 mg/ημέρα, το λίπος να καλύπτει το 25-35% των συνολικών θερμίδων. Περιορισμός των απλών υδατανθράκων. Αυξημένη πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών.
<b>Μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου</b>	Στόχος η βραχυπρόθεσμη πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και του ΣΔ τύπου 2.
<i>Αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία:</i> Πρωτεύων στόχος: αυξημένη LDL-χοληστερόλη (στόχος για ασθενείς υψηλού κινδύνου <100 mg/dl, [προαιρετικά <70 mg/dl για πολύ υψηλού κινδύνου], μετρίως υψηλού και μετρίου κινδύνου <130 mg/dl και χαμηλού κινδύνου <160 mg/dl.	Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα συν υπολιπιδαιμική αγωγή εάν χρειάζεται για την επίτευξη του στόχου.

Θεραπευτικοί στόχοι	Συστάσεις
<p>Δευτερεύων στόχος: αυξημένη μη-HDL-χοληστερόλη (στόχος για ασθενείς υψηλού κινδύνου &lt;130 mg/dl [προαιρετικά &lt;100 mg/dl για πολύ υψηλού κινδύνου], μετρίως υψηλού και μετρίου κινδύνου &lt;160 mg/dl και χαμηλού κινδύνου &lt;190 mg/dl)</p>	<p>Μετά την επίτευξη του στόχου για την LDL-χοληστερόλη. Πρώτη επιλογή για την επίτευξη του στόχου για την μη-HDL-χοληστερόλη: ενίσχυση της αγωγής. Δεύτερη επιλογή: προσθήκη φιβράτης ή νικοτινικού οξέος. Εάν τα τριγλυκερίδια είναι &gt;500 mg/dl έναρξη φιβράτης ή νικοτινικού οξέος.</p>
<p>Τριτεύων στόχος: χαμηλή HDL-χοληστερόλη (προσπάθεια αύξησης της HDL-χοληστερόλης στο μέγιστο δυνατό, χωρίς συγκεκριμένο στόχο)</p>	<p>Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα: απώλεια βάρους και αύξηση σωματικής δραστηριότητας. Ενδεχομένως προσθήκη φιβράτης ή νικοτινικού οξέος μετά τη χορήγηση στατίνης.</p>
<p><i>Αυξημένη αρτηριακή πίεση:</i> Στόχος ΑΠ &lt;140/90 mmHg (ή &lt;130/80 σε ΣΔ). Ελάττωση της ΑΠ στο μέγιστο δυνατό διαμέσου υγιεινοδιαιτητικών μέτρων</p>	<p>Εάν ΑΠ <math>\geq</math>120/80 mmHg: έναρξη ή συνέχιση αλλαγών του τρόπου ζωής σε όλους τους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο: έλεγχος βάρους, αύξηση σωματικής δραστηριότητας, μέτρια πρόσληψη αλκοόλ, ελάττωση πρόσληψης άλατος, αυξημένη πρόσληψη φρέσκων φρούτων και λαχανικών και γαλακτοκομικών με χαμηλά λιπαρά.</p> <p>Εάν ΑΠ <math>\geq</math>140/90 mmHg (ή <math>\geq</math>130/80 mmHg σε ΣΔ ή νεφροπάθεια): προσθήκη αντιυπερτασικής αγωγής για την επίτευξη του στόχου.</p>
<p><i>Αυξημένη γλυκόζη:</i> Σε διαταραχή γλυκόζης νηστείας, πρόληψη της εμφάνισης ΣΔ. Σε ΣΔ, στόχος η γλυκοζυλιωμένη Hb &lt;7%</p>	<p>Σε διαταραχή γλυκόζης νηστείας: απώλεια βάρους και αύξηση σωματικής δραστηριότητας.</p> <p>Σε ΣΔ τύπου 2: υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και αντιδιαβητική αγωγή για επίτευξη γλυκοζυλιωμένης Hb &lt;7%. Αντιμετώπιση και των λοιπών παραγόντων κινδύνου, όπως της αυξημένης ΑΠ και της δυσλιπιδαιμίας.</p>
<p><i>Υπερπηκτικότητα</i></p>	<p>Ασθενείς υψηλού κινδύνου: ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις. Σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο που δεν ανέχονται την αγωγή με ασπιρίνη: κλοπιδογρέλη.</p> <p>Ασθενείς μετρίου κινδύνου: ενδεχομένως χορήγηση ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις.</p>
<p><i>Φλεγμονή</i></p>	<p>Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα</p>
<p>ΑΠ, αρτηριακή πίεση. ΔΜΣ, δείκτης μάζας σώματος. ΣΔ, σακχαρώδης διαβήτης. Hb, αιμοσφαιρίνη. HDL, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας. LDL, λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας.</p> <p>Ασθενείς υψηλού κινδύνου: εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσος, ΣΔ ή 10ετής κίνδυνος στεφανιαίας νόσου &gt;20%.</p> <p>Ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου: κλινική διάγνωση ατόμων που είναι πολύ πιθανό να εμφανίσουν μείζον καρδιαγγειακό συμβάν εντός των επόμενων ετών, όπως ιστορικό πρόσφατου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ή στεφανιαία νόσος συν πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου, όχι καλά ελεγχόμενοι παράγοντες κινδύνου και μεταβολικό σύνδρομο.</p> <p>Ασθενείς μετρίως υψηλού κινδύνου: 10ετής κίνδυνος στεφανιαίας νόσου 10-20%</p> <p>Ασθενείς μετρίου κινδύνου: 10ετής κίνδυνος &lt;10% συν δύο τουλάχιστον παράγοντες κινδύνου.</p>	

### 2.5.1. ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ

Η πρόληψη και η καταπολέμηση της παχυσαρκίας, κυρίως της σπλαχνικής παχυσαρκίας, είναι πρωτεύων στόχος για τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο [404]. Η σημασία της απώλειας βάρους φάνηκε από τα αποτελέσματα της μελέτης Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA), στην οποία τα άτομα που αύξησαν το ΔΜΣ τους εντός μιας περιόδου 15 ετών εμφάνισαν επιδείνωση των διαφόρων μεταβολικών διαταραχών και αυξημένη επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου σε σύγκριση με τα άτομα που διατήρησαν το βάρος τους σταθερό [405]. Αρχικός στόχος της αγωγής είναι η απώλεια του 7-10% του αρχικού βάρους μέσα σε ένα διάστημα 6-12 μηνών, με περαιτέρω σταδιακή απώλεια βάρους μέχρις ότου επιτευχθεί ΔΜΣ <25 kg/m<sup>2</sup> [175]. Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη του ΣΔ, απώλεια βάρους ακόμα και της τάξης του 5-7% αρκεί για να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ μεταξύ ατόμων με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, ένα συχνό εύρημα στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο [406]. Η απώλεια βάρους επιτυγχάνεται ιδανικά με μια πολυδιάστατη προσέγγιση, που συμπεριλαμβάνει διαίτα, άσκηση και άλλα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα [53]. Συνοδεύεται δε από βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και πρόληψη της εμφάνισης ΣΔ, μείωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση της HDL-χοληστερόλης, ελάττωση της αρτηριακής πίεσης και, ως εκ τούτου, μείωση του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου [407]. Πολλά άτομα όμως αποτυγχάνουν να ελέγξουν μακροπρόθεσμα το βάρος τους μόνο με αλλαγές του τρόπου ζωής. Για αυτά τα άτομα, υπάρχει η δυνατότητα φαρμακευτικής αγωγής με ορλιστάτη, έναν αναστολέα λιπάσης που μειώνει τη διαιτητική απορρόφηση του λίπους [408]. Ατομα με νοσογόνο παχυσαρκία, δηλαδή με ΔΜΣ >40 kg/m<sup>2</sup> ή >35 kg/m<sup>2</sup> και συννοσηρότητες, μπορούν να υποβληθούν σε βαριατρική χειρουργική επέμβαση, χάρη στην οποία μπορεί να επιτευχθεί απώλεια ακόμη και του 50% του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους [409].

### 2.5.2. ΑΣΚΗΣΗ

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν για το γενικό πληθυσμό 2,5-5 ώρες μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα την εβδομάδα, κατανεμημένη σε συνεδρίες διάρκειας τουλάχιστον 10 λεπτών, που σωρευτικά υπερβαίνουν τα 30

λεπτά την ημέρα, τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας [53, 410]. Παρόμοια αποτελέσματα μπορούν να επιτευχθούν με 1-1,5 ώρα/εβδομάδα έντονης σωματικής δραστηριότητας [410]. Προτιμάται η αερόβια άσκηση, η οποία εκτός από αθλήματα όπως τρέξιμο, κολύμβηση ή ποδηλασία, περιλαμβάνει και δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, όπως το ζωηρό βάδισμα, το ανέβασμα σκάλας, οι οικιακές εργασίες κ.α., αφού φαίνεται ότι υπερέχει των ασκήσεων ενδυνάμωσης, π.χ. με βάρη, όσον αφορά την προαγωγή της καρδιομεταβολικής υγείας [411]. Στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο η τακτική άσκηση βοηθά στην απώλεια βάρους, στη μείωση του σπλαχνικού λίπους, στη βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, στην πρόληψη της εμφάνισης ΣΔ και, ως επακόλουθο, στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου [175, 412-413]. Σε άτομα υψηλού κινδύνου (πρόσφατο καρδιαγγειακό συμβάν ή επαναγγείωση) συνιστάται η σωματική άσκηση να πραγματοποιείται κάτω από ιατρική καθοδήγηση [175].

### **2.5.3. ΔΙΑΤΡΟΦΗ**

Η υγιεινή διατροφή αποτελεί ένα από τους βασικούς πυλώνες της αντιμετώπισης των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο. Δεν έχει αποδειχθεί η υπεροχή κάποιας συγκεκριμένης δίαιτας έναντι των άλλων, βασική αρχή όμως αποτελεί η ισορροπία μεταξύ πρόσληψης και κατανάλωσης θερμίδων, ενώ στους υπέρβαρους ασθενείς απαιτείται η τήρηση υποθερμιδικής δίαιτας για την απώλεια βάρους [175]. Η ‘Δυτικού τύπου’ διατροφή, πλούσια σε ζωικά λίπη και απλούς υδατάνθρακες (σακχαρόζη, φρουκτόζη), προάγει την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου [414-415]. Αντίθετα, η αυξημένη πρόσληψη ψαριών, δημητριακών και γαλακτοκομικών σχετίζεται με χαμηλότερο επιπολασμό του συνδρόμου [416]. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες και με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη (glycemic index), δηλαδή τροφές που ανεβάζουν λιγότερο τη γλυκόζη του πλάσματος μεταγευματικά, έχουν ευεργετική δράση στην αντίσταση στην ινσουλίνη και την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία [417]. Η επίδραση αυτή ενδέχεται να είναι ακόμη πιο εμφανής όταν η διατροφή με τροφές με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη συνδυάζεται με μετρίως αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών [418]. Άλλες τροφές που συνιστώνται είναι η σοκολάτα, η οποία πιθανά προσφέρει οφέλη διαμέσου των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων της [419], καθώς και η μέτρια κατανάλωση κρασιού, πιθανά λόγω των πολυφαινολών, όπως η ρεσβερατρόλη [420].

Όπως είναι λογικό, η Μεσογειακή διαίτα, πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, όσπρια και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα από το ελαιόλαδο, έχει ευεργετική δράση στο μεταβολικό σύνδρομο και τις συνιστώσες του, αφού σχετίζεται με χαμηλότερη ΑΠ, ευνοϊκότερο λιπιδαιμικό προφίλ, μικρότερη αντίσταση στην ινσουλίνη, χαμηλότερους δείκτες φλεγμονής και καλύτερη ενδοθηλιακή λειτουργία [238, 421-422]. Μία ακόμη διαίτα που έχει μελετηθεί σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο είναι η διαίτα Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), που χαρακτηρίζεται από περιορισμό της πρόσληψης άλατος και αύξηση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών σε σύγκριση με τη Μεσογειακή διαίτα. Σε σύγκριση με μια διαίτα που έδινε έμφαση σε υγιεινές διατροφικές επιλογές, η διαίτα DASH συσχετίστηκε με μεγαλύτερη βελτίωση στα τριγλυκερίδια, την αρτηριακή πίεση και τη γλυκόζη νηστείας, καθώς και με μεγαλύτερη μείωση του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου [423].

Οι κατευθυντήριες οδηγίες των ΑΗΑ/ΝΗΛΒΙ του 2005 για τη διατροφή των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο συνιστούν το 25-35% των συνολικών θερμίδων να προέρχεται από λιπαρά, εκ των οποίων λιγότερο από το 7% να προέρχεται από κορεσμένα λιπαρά οξέα, να αποφεύγονται τα trans λιπαρά οξέα και να μην προσλαμβάνονται περισσότερα από 200 mg/ημέρα χοληστερόλης με τις τροφές [175]. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της ESC που αφορούν γενικά την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, αλλά έχουν εφαρμογή και στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο αναφέρονται τα εξής: συνιστάται η αυξημένη πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, κατά προτίμηση με κατανάλωση ψαριών δύο φορές την εβδομάδα, εκ των οποίων το ένα γεύμα να περιλαμβάνει λιπαρά ψάρια· η κατανάλωση <5 γρ. αλατιού την ημέρα· η κατανάλωση 30-45 γρ. φυτικών ινών από δημητριακά ολικής άλεσης, λαχανικά και φρούτα· η κατανάλωση 200 γρ. φρούτων και 200 γρ. λαχανικών την ημέρα· ο περιορισμός της κατανάλωσης αλκοόλ σε 2 ποτήρια την ημέρα στους άνδρες και 1 στις γυναίκες [53].

#### **2.5.4. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ**

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των ESC/EAS του 2011 για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο κατατάσσονται αυτόματα στους ασθενείς υψηλού κινδύνου (εκτός εάν παρουσιάζουν συννοσηρότητες που τους κατατάσσουν στην κατηγορία του πολύ υψηλού κινδύνου)

[81]. Έτσι, πρωτεύων στόχος σε αυτά τα άτομα είναι η μείωση της LDL-χοληστερόλης σε επίπεδα <100 mg/dl, κυρίως με τη χορήγηση αναστολέων του ενζύμου αναγωγή του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνενζύμου A (HMG-CoA), γνωστών και ως στατινών [81].

Για παράδειγμα, η χορήγηση σιμβαστατίνης σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο στη μελέτη 4S συνοδεύονταν από ελάττωση της ολικής θνησιμότητας κατά 45% και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 31% [424]. Η σχετική ελάττωση του κινδύνου ήταν παρόμοια με την αντίστοιχη των ατόμων χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, επειδή όμως επρόκειτο για άτομα υψηλότερου κινδύνου, το απόλυτο όφελος ήταν μεγαλύτερο. Τα οφέλη της χορήγησης υπολιπιδαιμικής αγωγής με στατίνες σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο φαίνονται και σε μια ανάλυση υποομάδων της μελέτης TNT [425]. Μεταξύ των 5584 ασθενών με ΣΝ που πληρούσαν τα κριτήρια κατά AHA/NHLBI για μεταβολικό σύνδρομο, η χορήγηση ατορβαστατίνης σε υψηλότερη δόση (80 mg/ημέρα) ελάττωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 29% σε σύγκριση με τη χορήγηση χαμηλότερης δόσης (10 mg/ημέρα). Το όφελος ήταν παρόμοιο και στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο αλλά χωρίς ΣΔ. Στη μελέτη Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), το 41,4% των ατόμων που συμμετείχαν είχε μεταβολικό σύνδρομο, αλλά όχι ΣΔ [426]. Η χορήγηση ροσουβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 44% στους ασθενείς με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, χωρίς να παρατηρηθεί διαφορά μεταξύ των δύο αυτών υποομάδων.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δημιούργησαν όμως και κάποιες ανησυχίες, αφού παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νέου ΣΔ μεταξύ των ατόμων που έλαβαν στατίνη. Ο κίνδυνος αυτός ήταν μεγαλύτερος σε άτομα με προδιάθεση για την εμφάνιση ΣΔ, όπως για παράδειγμα σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Σε μια μετα-ανάλυση 13 μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών με στατίνες, η χορήγηση στατινών συνοδευόταν από 9% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης νέου ΣΔ [427]. Οι συγγραφείς τονίζουν όμως ότι ο κίνδυνος σε απόλυτους αριθμούς είναι μικρός: 1 νέα περίπτωση ΣΔ για κάθε 255 ασθενείς που πήραν αγωγή με στατίνη και ότι το αναμενόμενο όφελος είναι σαφώς μεγαλύτερο, π.χ. στη συγκεκριμένη περίπτωση 5,4 λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα για κάθε νέα περίπτωση ΣΔ. Ακόμη και μία εκ των υστέρων (post-hoc) ανάλυση της ίδιας της μελέτης JUPITER έδειξε ότι στους



ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ, όπως η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου, παρατηρήθηκε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 39%, παρότι οι νέες περιπτώσεις ΣΔ αυξήθηκαν κατά 28% [428]. Για κάθε νέα περίπτωση ΣΔ, η χορήγηση αγωγής είχε οδηγήσει σε 2,5 λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα ή θανάτους.

Όσον αφορά τα άτομα με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, η φαρμακευτική αντιμετώπισή τους είναι πιο δυσχερής. Τα άτομα αυτά έχουν συνήθως αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, χαμηλή HDL-χοληστερόλη και φυσιολογική ή μέτρια αυξημένη LDL-χοληστερόλη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, δευτερεύοντες στόχοι της υπολιπιδαιμικής αγωγής είναι η μείωση της μη-HDL-χοληστερόλης σε τιμές 30 mg/dl μεγαλύτερες από τις τιμές-στόχους όσον αφορά την LDL-χοληστερόλη (π.χ. <130 mg/dl για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου), η μείωση των επιπέδων της apoB σε τιμές <100 mg/dl, καθώς και η αύξηση της HDL-χοληστερόλης, χωρίς να έχει οριστεί κάποιο συγκεκριμένο επίπεδο-στόχος [81, 175]. Οι στατίνες επιτυγχάνουν πράγματι μια μικρή ως μέτρια ελάττωση των τριγλυκεριδίων και μικρή αύξηση της HDL-χοληστερόλης, αλλά, παρά τη χορήγησή τους, παραμένει πάντα κάποιου βαθμού υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος (residual risk) [429]. Έχει προταθεί η συγχορήγηση πρόσθετων υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, όπως των φιβρατών, για την περαιτέρω μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Οι φιβράτες, οι οποίες δρουν ως αναστολείς των υποδοχέων PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor), μειώνουν τα τριγλυκερίδια κατά 30-50% και αυξάνουν την HDL-χοληστερόλη κατά 2-25%. Τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι αυτά τα φάρμακα ελαττώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη, ιδίως σε άτομα με χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου [430]. Σε μία εκ των υστέρων ανάλυση της μελέτης Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD), η χορήγηση φαινοφιβράτης σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (κατά 27%) σε άτομα με υπερτριγλυκεριδαιμία και χαμηλή HDL-χοληστερόλη [431]. Η μελέτη Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) εξέτασε το ερώτημα κατά πόσον η προσθήκη φιβράτης σε ασθενείς υπό αγωγή με στατίνη μπορούσε να μειώσει περαιτέρω τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Η χορήγηση της φαινοφιβράτης είχε ως αποτέλεσμα μια μικρή, όχι όμως στατιστικά σημαντική μείωση του πρωταρχικού

καταληκτικού σημείου κατά 8%. Ωστόσο, σε μια προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδων της μελέτης παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με τριγλυκερίδια >204 mg/dl και HDL-χοληστερόλη <35 mg/dl (δηλαδή τα άτομα με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία) είχαν καλύτερη έκβαση (12,4% των ατόμων στους οποίους χορηγήθηκε φιβράτη εμφάνισαν κάποιο καρδιαγγειακό συμβάν έναντι 17,3% των ατόμων στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, μια μείωση της τάξης του 31%,  $p=0,057$ ) [432].

Το νικοτινικό οξύ (γνωστό και ως νιασίνη ή βιταμίνη B<sub>3</sub>) επιτυγχάνει σημαντική μείωση των τριγλυκεριδίων (κατά 15-40%) και αύξηση της HDL-χοληστερόλης (κατά 15-35%), μειώνοντας παράλληλα και την LDL-χοληστερόλη (ως και κατά 25%). Παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία, η νιασίνη μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την ολική θνησιμότητα [433]. Επίσης, η συγχορήγηση της νιασίνης με στατίνη φαίνεται ότι βελτιώνει μια σειρά από έμμεσους (surrogate) δείκτες αθηρωμάτωσης, όπως το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων [434]. Μία όμως πρόσφατη μεγάλη μελέτη σε άτομα με αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία, η Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH), διακόπηκε πρόωρα αφού διαπιστώθηκε ότι η προσθήκη νιασίνης στην αγωγή με στατίνη δεν οδήγησε σε πρόσθετη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων [435]. Μάλιστα, ο σταθερός συνδυασμός νιασίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης-λαροπιπράντης (ενός ανταγωνιστή των προσταγλανδινών που μειώνει τις εξάψεις που προκαλεί η νιασίνη) αποσύρθηκε από την κυκλοφορία, επειδή στη μελέτη HPS2-THRIVE το φάρμακο δεν μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης μειζόνων αγγειακών συμβαμάτων, αλλά αντίθετα αύξησε τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών [436].

Τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως το εικοσαπεντανοϊκό οξύ και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ, επιτυγχάνουν δοσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, μειώνοντας την ηπατική τους παραγωγή και αυξάνοντας τον καταβολισμό τους. Η επίδρασή τους στα επίπεδα της LDL- και HDL-χοληστερόλης είναι μικρή [437]. Παράλληλα, φαίνεται ότι ασκούν πλειοτροπικές δράσεις, όπως αντιαρρυθμική δράση, αντιπλεγμονώδη δράση και μείωση της αρτηριακής πίεσης και ότι έχουν πιθανά ευνοϊκή επίδραση σε νευροψυχιατρικές διαταραχές [438]. Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών είναι δυνατή η χορήγηση σκευασμάτων ω-3 λιπαρών οξέων (σε συνδυασμό με

φαινοφιβράτη) σε ασθενείς με σημαντική αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, καθώς και σε συνδυασμό με στατίνες σε ασθενείς που εμφανίζουν υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων υπό αγωγή με στατίνες [81]. Μολαταύτα, υπάρχει διχογνωμία σχετικά με την επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Στη γνωστή μελέτη JELIS, η χορήγηση εικοσαπεντανοϊκού οξέος σε συνδυασμό με στατίνη είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντική μείωση κατά 18% των καρδιαγγειακών συμβαμάτων [439]. Πιο πρόσφατες μετα-αναλύσεις όμως, όπως αυτή των Ρίζος και συνεργατών, έδειξαν ένα μικρό, όχι όμως στατιστικά σημαντικό, όφελος στην ολική θνητότητα, τον αιφνίδιο θάνατο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια από τη χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων [440].

Φυσικά δεν πρέπει να παραλείπονται και τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα που παρουσιάστηκαν στις προηγούμενες ενότητες, όπως η σωστή διατροφή, η άσκηση και η απώλεια βάρους, που έχουν ευεργετική επίδραση και στο λιπιδαιμικό προφίλ.

### **2.5.5. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ**

Όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες συμφωνούν ότι η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, δηλαδή τιμών αρτηριακής πίεσης  $\geq 140/90$  mmHg, αποτελεί ένδειξη για την έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής με στόχο την επίτευξη τιμών  $< 140/90$  mmHg [53, 71, 175]. Ειδικά για τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, νεφροπάθεια ή εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, ο στόχος στις παλαιότερες οδηγίες ήταν χαμηλότερος ( $< 130/80$  mmHg) και βασίζονταν στα ευρήματα μελετών που έδειχναν ότι η επιθετικότερη αντιυπερτασική αγωγή συνοδεύονταν από λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα και επιβράδυνση της εξέλιξης της νεφροπάθειας [175, 403, 441]. Τα τελευταία χρόνια όμως έχει έρθει στο προσκήνιο η πιθανότητα ύπαρξης μιας καμπύλης σχήματος J, δηλαδή η πιθανότητα αύξησης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων όταν μετά από θεραπεία η ΑΠ μειώνεται σε πολύ χαμηλές τιμές (ΑΠ  $< 120-125/70-75$  mmHg), κυρίως σε άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου [53, 442]. Για τα άτομα με υψηλή φυσιολογική ΑΠ (συστολική ΑΠ 130-139 mmHg ή/και διαστολική ΑΠ 85-89 mmHg), δηλαδή για τα άτομα που πληρούν το κριτήριο αυξημένης ΑΠ του μεταβολικού συνδρόμου, όχι όμως και της διάγνωσης ΑΥ, ιδιαίτερη σημασία έχει η υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση [53].

Όσον αφορά την επιλογή της χορηγούμενης αγωγής, φάρμακο πρώτης γραμμής για πολλούς ερευνητές είναι οι  $\alpha$ -ΜΕΑ ή, για όσους δεν τους ανέχονται, οι  $\alpha$ -ΑΤΠ, κυρίως σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 ή νεφροπάθεια [175]. Τα φάρμακα αυτά επιβραδύνουν την εξέλιξη της νεφροπάθειας, ενώ ευρήματα τυχαιοποιημένων μελετών έχουν δείξει ότι αυτά τα φάρμακα πιθανά μειώνουν και τον κίνδυνο εμφάνισης νέου ΣΔ σε σύγκριση με τα θειαζιδικά διουρητικά και τους  $\beta$ -αναστολείς (ίσως με εξαίρεση τους νεότερους  $\beta$ -αναστολείς με αγγειοδιασταλτική δράση, όπως η καρβεδιλόλη και η νεμπιβολόλη), που είναι γνωστό ότι ασκούν δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις, όπως δυσανεξία στους υδατάνθρακες [443-444]. Στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτείται η χορήγηση συνδυασμένης αγωγής για την επίτευξη των προαναφερθέντων στόχων, με την επαρκή μείωση της ΑΠ να είναι σημαντικότερη από την επιλογή του αρχικού φαρμάκου [53].

#### **2.5.6. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ**

Η υπεργλυκαιμία στο μεταβολικό σύνδρομο περιλαμβάνει τόσο άτομα με διαταραχή γλυκόζης νηστείας (impaired fasting glucose – IFG), όσο και άτομα με διαγνωσμένο ΣΔ. Όσον αφορά την αντιμετώπιση των ατόμων με ΣΔ τύπου 2, απαιτείται η προσεκτική υιοθέτηση των κατευθυντήριων οδηγιών από διεθνείς και εθνικούς οργανισμούς και διαβητολογικές εταιρίες [65, 445]. Στόχος για την αντιδιαβητική αγωγή είναι η μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>) σε τιμές <7%, με πρόβλεψη για επιδίωξη χαμηλότερων τιμών (π.χ. <6,5%) εάν αυτό μπορεί να γίνει εύκολα και με ασφάλεια, ή ακόμα και υψηλότερων τιμών (π.χ. <8%) εάν υπάρχουν σοβαρές συννοσηρότητες ή κίνδυνος υπογλυκαιμιών [65, 445]. Ένας προτεινόμενος από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία (American Diabetes Association – ADA) αλγόριθμος περιλαμβάνει διαδοχικά βήματα, με προοδευτική κλιμάκωση της αγωγής [446]: Στο 1<sup>ο</sup> βήμα γίνεται έναρξη υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και του διγουανιδίου μετφορμίνη. Στο 2<sup>ο</sup> βήμα, εφόσον δεν επιτευχθεί επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος, προστίθεται η βασική ινσουλίνη ή άλλος υπογλυκαιμικός παράγοντας που μπορεί να επιλεγεί από τις διάφορες διαθέσιμες κατηγορίες, όπως σουλφονουλορίες, θειαζολιδινεδιόνες, αναστολείς της SGLT2, αγωνιστές του GLP-1 ή αναστολείς του DPP-4. Εφόσον και πάλι δεν επιτευχθούν οι στόχοι της αγωγής, στο 3<sup>ο</sup> βήμα επιλέγεται ένας τριπλός συνδυασμός με μετφορμίνη συν δύο από τα

παραπάνω φάρμακα. Εναλλακτικά, ή σε αποτυχία της αγωγής αυτής, εισάγεται η εντατική ινσουλινοθεραπεία με κατάλληλο δοσολογικό σχήμα (π.χ. συνδυασμός βασικής και ταχείας δράσης ινσουλίνης ή χρήση μιγμάτων ινσουλίνης).

Η IFG, που ορίζεται ως γλυκόζη νηστείας  $\geq 100$  mg/dl και  $< 125$  mg/dl, θεωρείται προδιαβητική κατάσταση και, όπως και το μεταβολικό σύνδρομο γενικότερα, συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ στο μέλλον [65]. Αυξημένο ενδιαφέρον υπάρχει για τη δυνατότητα καθυστέρησης ή/και αποτροπής αυτής της εξέλιξης. Στην κλασική μελέτη Diabetes Prevention Program (DPP), οι αλλαγές του τρόπου ζωής, με απώλεια βάρους (κατά 7% κατά μέσο όρο) και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας (150 λεπτά μέτριας έντασης άσκηση την εβδομάδα), είχαν ως αποτέλεσμα ελάττωση της επίπτωσης ΣΔ κατά 58%, ενώ η χορήγηση μετφορμίνης κατά 31% [447]. Άλλα φάρμακα που έχουν επιτύχει μείωση της επίπτωσης του ΣΔ σε άτομα με IFG είναι η ακαρβόζη, ένας αναστολέας της α-γλυκοσιδάσης [448], και οι θειαζολιδινεδιόνες, οι οποίες βελτιώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη [449]. Πάντως, οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν συνιστούν την έναρξη κάποιας φαρμακευτικής αγωγής για τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο ή/και IFG, πλην ίσως της χορήγησης μετφορμίνης, κυρίως σε παχύσαρκους ασθενείς με ΔΜΣ  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> και ηλικία  $< 60$  ετών, καθώς και στις γυναίκες με ιστορικό διαβήτη της κύησης [65, 175]. Σε αυτές τις υπο-ομάδες ασθενών, η μετφορμίνη ήταν εξίσου αποτελεσματική με τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα [450]. Η δράση της μετφορμίνης επιτυγχάνεται κυρίως διαμέσου της μείωσης της ηπατικής γλυκονεογένεσης, η οποία διαμεσολαβείται από την αναστολή της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας και την ενεργοποίηση μιας AMP-κινάσης. Παράλληλα, η μετφορμίνη βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, μειώνει την εντερική απορρόφηση γλυκόζης και αυξάνει την οξείδωση των λιπαρών οξέων [451]. Μάλιστα, όπως προαναφέρθηκε, η χορήγηση μετφορμίνης σε άτομα με IFG μειώνει την επίπτωση και τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου [447].

**Εικόνα 12** Τα υγιεινοδietetητικά μέτρα για την αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου: απώλεια βάρους, σωστή διατροφή και άσκηση



## 2.6. ΚΡΙΤΙΚΗ ΠΟΥ ΕΧΕΙ ΔΕΧΘΕΙ ΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Στις προηγούμενες ενότητες αναλύθηκαν η ιστορική πορεία, η παθοφυσιολογία, η κλινική σημασία και ο τρόπος αντιμετώπισης του μεταβολικού συνδρόμου. Υπάρχει όμως μια σημαντική μερίδα της επιστημονικής κοινότητας, η οποία περιλαμβάνει σημαντικούς διεθνείς οργανισμούς, όπως η ADA [452], αλλά και ερευνητές, όπως τον ίδιο τον «πατέρα» του μεταβολικού συνδρόμου, τον Reaven [453], οι οποίοι αμφισβητούν τη χρησιμότητα, ακόμα και την ίδια την ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου.

Ήδη από το 2005, η ADA σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Διαβήτη (European Association for the Study of Diabetes – EASD) δημοσίευσαν τους προβληματισμούς τους για το μεταβολικό σύνδρομο [452]. Ξεκινούν σημειώνοντας την ύπαρξη πολλών διαφορετικών ορισμών του μεταβολικού συνδρόμου, από ποικίλους διεθνείς οργανισμούς και επιστημονικές εταιρίες, οι οποίοι διαφέρουν ως προς τα διαγνωστικά κριτήρια, αλλά και ως προς την υποχρεωτική ή όχι ύπαρξη της αντίστασης στην ινσουλίνη ή της σπλαχνικής παχυσαρκίας για τη διάγνωσή του. Όπως προαναφέρθηκε, στην αδυναμία αυτή επιχείρησε να απαντήσει η διεθνής κοινότητα με τη θέσπιση ενός νέου εναρμονισμένου ορισμού (ορισμός JIS) το 2009 [176]. Στη διεθνή βιβλιογραφία εξακολουθούν βέβαια να δημοσιεύονται μελέτες που χρησιμοποιούν τους παλαιότερους ορισμούς, ή ακόμα και τροποποιημένες εκδοχές τους, δυσχεραίνοντας την άμεση σύγκριση μεταξύ των διαφόρων εργασιών.

Τονίζεται επίσης το γεγονός ότι η επιλογή των συγκεκριμένων ορίων για κάθε μεταβολική διαταραχή, π.χ. ΑΠ >130/85 mmHg, έχει γίνει ως ένα βαθμό με αυθαίρετο τρόπο και ότι η θετική προγνωστική αξία του μεταβολικού συνδρόμου μπορεί να ήταν διαφορετική αν χρησιμοποιούνταν άλλα όρια [452]. Μάλιστα, όπως προαναφέρθηκε, υπάρχουν μελέτες που διαπίστωσαν υπεροχή ενός συνεχούς «μεταβολικού σκορ», έναντι των κλασικών διχοτομικών ορισμών του μεταβολικού συνδρόμου [371]. Αυτή η αδυναμία βέβαια χαρακτηρίζει κάθε προσπάθεια θέσπισης ορίων μεταξύ φυσιολογικών και «παθολογικών» τιμών σε συνεχείς βιολογικές μεταβλητές, όπως η αρτηριακή πίεση, η γλυκόζη, η χοληστερόλη κ.α., και έχει

οδηγήσει σε κατά καιρούς αναθεωρήσεις των ορίων για την αρτηριακή υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη κ.ο.κ.

Αμφισβητείται επίσης το κατά πόσον το μεταβολικό σύνδρομο αντανακλά μια ενιαία υποκείμενη αιτιοπαθογενετική οντότητα. Δεν είναι όλα τα άτομα που πληρούν τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου παχύσαρκα, ούτε εμφανίζουν όλα αντίσταση στην ινσουλίνη. Επίσης, οι διαφορετικοί φαινότυποι του μεταβολικού συνδρόμου χρήζουν πιθανά και διαφορετικής αντιμετώπισης, π.χ. ένα παχύσαρκο άτομο με αρτηριακή υπέρταση και διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου θα έχρηζε διαφορετικής αγωγής από ένα άλλο με οριακά αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης και γλυκόζης, που πληροί τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου, χωρίς όμως να τίθεται η διάγνωση ΣΔ ή ΑΥ [452]. Οι υποστηρικτές του μεταβολικού συνδρόμου αντιπαρέχονται ότι δεν είναι μόνο το μεταβολικό σύνδρομο, αλλά και πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις στην ιατρική, όπως η ΑΥ, ο ΣΔ κ.α., που είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας [454]. Επίσης, παρότι οι επιμέρους μεταβολικές διαταραχές (ΑΥ, υπεργλυκαιμία κ.ο.κ.) μπορεί να χρήζουν ή όχι ειδικής φαρμακευτικής αγωγής σε ένα άτομο με μεταβολικό σύνδρομο, τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα όπως η σωματική άσκηση, η απώλεια βάρους και η σωστή διατροφή έχουν αποδεδειγμένα την ικανότητα να βελτιώνουν ταυτόχρονα όλους τους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου [454].

Ίσως η σημαντικότερη ένσταση που θέτουν ορισμένοι έναντι του μεταβολικού συνδρόμου είναι η ύπαρξη ισχυρότερων προγνωστικών εργαλείων για την πρόγνωση του ΣΔ και της καρδιαγγειακής νόσου [453]. Μελέτες έχουν δείξει ότι η γλυκόζη νηστείας μπορεί να προβλέψει εξίσου καλά με το μεταβολικό σύνδρομο τη μελλοντική εμφάνιση ΣΔ [316], ενώ άλλες μελέτες ανέδειξαν την υπεροχή του αλγόριθμου υπολογισμού του κινδύνου κατά Framingham για την αναγνώριση των ατόμων υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα [309]. Ως αντίλογο στα παραπάνω άλλοι ερευνητές προτείνουν τα ευρήματα μελετών που έχουν δείξει ότι το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, ακόμα και αφού ληφθούν υπόψη οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου [455]. Επίσης, θεωρούν λογικό ένα εξειδικευμένο εργαλείο, όπως ο αλγόριθμος Framingham, να προβλέπει καλύτερα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αφού συνυπολογίζει την επίδραση σημαντικών παραγόντων κινδύνου, όπως η ηλικία,



το κάπνισμα και η LDL-χοληστερόλη, που δεν συμπεριλαμβάνονται στα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου [456].

Σε κάθε περίπτωση, η τάση των μεταβολικών διαταραχών, όπως η παχυσαρκία, η αρτηριακή υπέρταση, η υπεργλυκαιμία και η δυσλιπιδαιμία, να συνυπάρχουν στο ίδιο άτομο δεν μπορεί να αμφισβητηθεί. Εξίσου βέβαιη είναι η δυσμενής επίδραση αυτών των μεταβολικών διαταραχών στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Λογικό συμπέρασμα λοιπόν είναι ότι η αναγνώριση και αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου και των υποκείμενων διαταραχών του μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην καταπολέμηση της καρδιαγγειακής νόσου σε επίπεδο γενικού πληθυσμού. Ακόμα όμως και οι σφοδρότεροι πολέμοί του παραδέχονται ότι η έννοια του μεταβολικού συνδρόμου είναι ένας ελκυστικός τρόπος να υπενθυμίζεται στους επαγγελματίες υγείας και να εξηγείται στους ασθενείς ότι η ανακάλυψη ενός παράγοντα κινδύνου πρέπει να αποτελεί έναυσμα για την αναζήτηση άλλων σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου, καθώς και ότι οι διάφοροι παράγοντες κινδύνου αλληλοεπηρεάζονται και πρέπει να αντιμετωπίζονται συνολικά [457].

Ενδεχόμενα υπάρχουν πράγματι κάποιες πτυχές του μεταβολικού συνδρόμου που παραμένουν σκοτεινές ή ασαφείς, η έρευνα όμως πάνω στο αντικείμενο συνεχίζεται αμείωτη. Μια αναζήτηση του όρου «μεταβολικό σύνδρομο» στη βάση δεδομένων Pubmed τον Ιούνιο του 2015 επέστρεψε 54.644 αναφορές, ενώ μόνο τους πρώτους 6 μήνες του 2015 οι αντίστοιχες αναφορές φθάνουν τις 2.483. Είναι πολύ πιθανό τα επόμενα χρόνια να διευκρινισθεί καλύτερα η παθοφυσιολογία, να τελειοποιηθούν τα διαγνωστικά κριτήρια και να βελτιστοποιηθεί η αντιμετώπισή του μεταβολικού συνδρόμου, διαλύοντας τις όποιες αμφιβολίες των επικριτών του.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

# ΜΟΝΤΕΛΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

---

### 3.1. ΣΚΕΠΤΙΚΟ – ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στην εισαγωγική ενότητα του παρόντος κειμένου παρουσιάστηκαν οι διάφοροι παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ένα άτομο να εμφανίσει στο μέλλον κάποιο καρδιαγγειακό συμβάν. Η «παραδοσιακή» προσέγγιση της ιατρικής κοινότητας για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου αφορούσε λοιπόν την αναγνώριση ενός τέτοιου παράγοντα σε ένα άτομο (π.χ. αρτηριακή υπέρταση με τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης) και τη χρήση κατάλληλων φαρμακευτικών και άλλων μεθόδων για την καταπολέμηση αυτού και την επαναφορά του σε όσο το πιο δυνατόν πιο φυσιολογικές τιμές [458]. Οι τυχόν άλλοι παράγοντες κινδύνου (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης ή υπερχοληστερολαιμία) εξετάζονταν ανεξάρτητα, πολλές φορές και από άλλο επαγγελματία υγείας και θεραπεύονταν χωριστά με βάση τις δικές τους τιμές-στόχους και κατευθυντήριες οδηγίες. Εδώ και δεκαετίες όμως, ήδη από την πρώτη έκδοση των ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών για την πρόληψη της ΣΝ [459], σημειώνεται η ανάγκη για την αντιμετώπιση του ασθενή ως ολότητα και όχι ως «υπερτασικού», «δυσλιπιδαιμικού» κ.ο.κ. Η ίδια η καρδιαγγειακή νόσος είναι πολυπαραγοντική και οι διάφοροι παράγοντες κινδύνου αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, δρώντας πολλές φορές όχι απλά αθροιστικά, αλλά πολλαπλασιαστικά [53]. Έμφαση πρέπει λοιπόν να δίνεται στην εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχει το άτομο.

Θα μπορούσε κάποιος να ισχυρισθεί ότι μια τέτοια εκτίμηση κάνει κάθε ιατρός όταν καταγράφει το ατομικό αναμνηστικό του ασθενή του, χρησιμοποιώντας το κλινικό του κριτήριο. Η έρευνα όμως έχει δείξει ότι το κριτήριο αυτό μπορεί να σφάλει: όταν ιατροί κλήθηκαν να εκτιμήσουν κλινικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είτε πραγματικών περιστατικών, είτε επιλεγθέντων από τους ερευνητές

«αντιπροσωπευτικών» παραδειγμάτων ασθενών, συνήθως υπερεκτιμούσαν ή υποτιμούσαν αυτό τον κίνδυνο [460-461]. Συχνά, ένα άτομο με ήπια αυξημένες τιμές πολλαπλών παραγόντων κινδύνου διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με ένα άλλο με υψηλότερες τιμές ενός παράγοντα, αλλά φυσιολογικές τιμές των υπολοίπων παραγόντων. Έτσι, είναι δυνατόν ο επαγγελματίας υγείας να θεωρήσει εσφαλμένα ένα ασθενή ως υψηλού κινδύνου και να προτείνει θεραπευτικές παρεμβάσεις με αμφίβολα οφέλη, ή αντίθετα, να αφήσει ένα άλλο άτομο που όντως διατρέχει αυξημένο κίνδυνο χωρίς καμία αντιμετώπιση [462].

Ως εκ τούτου, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, τόσο της ESC [53] όσο και της AHA [462-463], συνιστούν τη χρήση εξειδικευμένων εργαλείων υπολογισμού του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως το μοντέλο Framingham [464], το ESC SCORE [465] ή το Pooled Cohort Equations [463]) ως οδηγό για τη λήψη κλινικών αποφάσεων (σύσταση class IB στις Αμερικανικές και class IC στις Ευρωπαϊκές οδηγίες). Πέραν των ασθενών με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, οι οποίοι θεωρούνται εξαρχής ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου, τα ασυμπτωματικά άτομα πάνω από μια ορισμένη ηλικία, π.χ. τα 40 έτη στις Αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες και τα 40 για τους άνδρες και τα 50 έτη (ή μετά την εμμηνόπαυση) για τις γυναίκες στις Ευρωπαϊκές οδηγίες, πρέπει να υποβάλλονται σε μια εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου τους, συμπεριλαμβανομένου του προσδιορισμού του λιπιδαιμικού τους προφίλ [53, 462]. Αυτή η εκτίμηση μπορεί επίσης να γίνει και σε μικρότερες ηλικίες, τα διαθέσιμα δεδομένα όμως σχετικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στους νέους ενήλικες είναι πιο περιορισμένα και ο απόλυτος κίνδυνός τους χαμηλός. Ως εκ τούτου, τα διαθέσιμα εργαλεία υπολογισμού του κινδύνου είναι λιγότερο αξιόπιστα [462]. Για τα άτομα 20-39 ετών, καθώς και για τα άτομα 40-59 ετών χαμηλού 10ετούς κινδύνου προτείνεται ως επιλογή ο υπολογισμός του μακροπρόθεσμου ή του εφ' όρου ζωής καρδιαγγειακού κινδύνου [463]. Γενικά, συνιστάται ένας ασθενής να υποβάλλεται σε εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου όταν ο ίδιος το επιθυμεί, έχει ήδη κάποιο γνωστό παράγοντα κινδύνου, έχει οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή εμφανίζει κάποιο σύμπτωμα ενδεικτικό της παρουσίας καρδιαγγειακής νόσου [53].

Η διαστρωμάτωση του κινδύνου έχει προταθεί και ως ιδιαίτερα χρήσιμη για χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου, όπου οι πόροι για τη δημόσια υγεία είναι περιορισμένοι. Ο ΠΟΥ προτείνει για αυτές τις χώρες τη χορήγηση φαρμακευτικής

αγωγής όχι σε όλα τα άτομα με αυξημένη ΑΠ ή χοληστερόλη, αλλά σε όσα άτομα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λόγω εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου, βλάβης οργάνων-στόχων, ιδιαίτερα αυξημένων τιμών ενός παράγοντα κινδύνου ή υψηλού υπολογιζόμενου κινδύνου με βάση πρότυπους πίνακες εκτίμησης του κινδύνου [466]. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι με μια στρατηγική αντιμετώπισης του συνολικού κινδύνου έναντι της αντιμετώπισης μεμονωμένων παραγόντων κινδύνου είναι δυνατόν να προληφθεί εφάμιλλος αριθμός καρδιαγγειακών συμβαμάτων, με ως και 10 φορές χαμηλότερο κόστος [467].

Η χρήση των μοντέλων καρδιαγγειακού κινδύνου στη χώρα μας εξετάστηκε από το ελληνικό σκέλος της μελέτης European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice (EURIKA), που διεξήχθη το 2009-10 [86]. Σε αυτή, μεταξύ άλλων συλλεχθέντων στοιχείων, ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες ιατρούς να αναφέρουν εάν υπολογίζουν το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών τους. Καταφατικά απάντησε το 79,4% των ιατρών. Συχνότερα (σε ποσοστό 42%) οι ιατροί χρησιμοποιούσαν τον πίνακα κατάταξης των ασθενών σε ομάδες κινδύνου από τις κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης της αρτηριακής υπέρτασης των ESH/ESC του 2007 [468], ενώ το 36% χρησιμοποιούσε το Framingham και το 36% το ESC SCORE. Ως κύριος λόγος μη χρήσης κάποιου εργαλείου εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου προβάλλονταν η έλλειψη χρόνου.

### 3.2. ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η δημιουργία ενός νέου μοντέλου καρδιαγγειακού κινδύνου ξεκινά με τον προσδιορισμό του δείγματος πληθυσμού στο οποίο αυτό θα βασισθεί. Αυτός ο πληθυσμός μπορεί να προέρχεται από μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης (prospective cohort study), με κλασικό παράδειγμα τον πληθυσμό της μικρής πόλης Framingham στη Μασαχουσέτη των ΗΠΑ για το μοντέλο Framingham [469]. Στόχος είναι αυτό το δείγμα του πληθυσμού να μπορεί να θεωρηθεί αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού όπου το μοντέλο καρδιαγγειακού κινδύνου αναμένεται να εφαρμοσθεί. Τα άτομα που συμμετέχουν στη μελέτη υπόκεινται σε λεπτομερή εκτίμηση όλων των δημογραφικών, κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών τους που αποτελούν γνωστούς ή θεωρούνται πιθανοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Στην πορεία της παρακολούθησης, διάρκειας συνήθως δεκαετιών, καταγράφονται όλοι οι θάνατοι, τα εμφράγματα του μυοκαρδίου, οι νοσηλείες και άλλες καρδιαγγειακές εκβάσεις των συμμετεχόντων. Με τη χρήση πολύπλοκων μαθηματικών μοντέλων, επιχειρείται να συσχετισθούν τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων με τις εκβάσεις τους, ώστε να δημιουργηθεί μια εξίσωση που θα εκφράζει την πιθανότητα ένα άτομο να εμφανίσει ένα καρδιαγγειακό συμβάν, ανάλογα με τα αρχικά χαρακτηριστικά του [470].

Τα διάφορα μοντέλα καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν κατασκευαστεί με χρήση ποικίλων στατιστικών μεθόδων. Μία από τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες είναι η λογιστική παλινδρόμηση (logistic regression). Σε αυτή, η πιθανότητα  $p$  ενός ατόμου να εμφανίσει ένα καρδιαγγειακό συμβάν, μετά από λογιστικό μετασχηματισμό (logistic transformation ή logit), εκφράζεται ως γραμμική συνάρτηση των διαφόρων παραγόντων κινδύνου  $x_1$  ως  $x_n$ :  $\ln(p/1-p) = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$ . Μειονέκτημα του μοντέλου αυτού είναι ότι δεν λαμβάνει υπόψη το χρόνο μέχρι την εμφάνιση του συμβάντος. Μία ακόμη κλασική μέθοδος είναι το μοντέλο αναλογικών κινδύνων ή μοντέλο κατά Cox (proportional hazards Cox model), στο οποίο υπεισέρχεται ο παράγοντας χρόνος. Εδώ ο κίνδυνος  $h$  στο χρόνο  $t$  λόγω έκθεσης στο σύνολο παραγόντων κινδύνου  $Z$  (που αποτελείται από τους  $x_1, x_2, \dots, x_n$ ) υπολογίζεται με βάση τον μαθηματικό τύπο:  $h(t;Z) = h_0(t) * \exp(b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n)$ , όπου  $h_0(t)$  είναι ο

υποκείμενος (baseline) κίνδυνος του πληθυσμού χωρίς παράγοντες κινδύνου. Στο μοντέλο κατά Cox δεν θεωρείται δεδομένο ότι το  $h_0(t)$  ακολουθεί κάποια συγκεκριμένη κατανομή. Εάν θεωρηθεί ότι ο υποκείμενος κίνδυνος  $h_0(t)$  ακολουθεί την κατανομή Weibull, το μοντέλο αναλογικών κινδύνων ονομάζεται μοντέλο Weibull, το οποίο επίσης έχει χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή πινάκων κινδύνου. Τέλος, εκτός από τις κλασικές αυτές στατιστικές μεθόδους, ορισμένοι ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει αλγόριθμους λήψης αποφάσεων (decision-making algorithms), πιθανοκρατικά νευρωνικά δίκτυα (probabilistic neural networks) ή δίκτυα πολυεπίπεδης αντίληψης (multilayer perceptron) για τη δημιουργία μοντέλων εκτίμησης κινδύνου [470-472].

Η χρησιμότητα και η αξιοπιστία ενός μοντέλου κινδύνου μπορούν να εκτιμηθούν με τη βοήθεια μιας σειράς από στατιστικά εργαλεία, που εξετάζουν τη διακριτική ικανότητα (discrimination), τη στάθμιση (calibration) και την ικανότητα επαναταξινόμησης των ατόμων (risk classification) [473]. Η διακριτική ικανότητα αφορά την ικανότητα του μοντέλου να ιεραρχεί τον κίνδυνο των διαφόρων ατόμων. Εξετάζεται με το στατιστικό δείκτη C, ο οποίος εξαρτάται τόσο από την ευαισθησία όσο και την ειδικότητα του μοντέλου και εκφράζει την ικανότητά του να εκτιμά ως υψηλότερου κινδύνου, κατά μέσο όρο, τα άτομα εκείνα που τελικά εμφανίζουν κάποιο συμβάν, έναντι αυτών που δεν εμφανίζουν. Αντιστοιχεί στην πιθανότητα το άτομο που εμφανίζει το συμβάν να έχει υψηλότερη βαθμολογία κινδύνου με βάση το μοντέλο έναντι ενός άλλου τυχαία επιλεγμένου ατόμου που δεν εμφάνισε συμβάν. Οι τιμές του δείκτη C κυμαίνονται από 0,5, που σημαίνει ότι το μοντέλο δεν έχει καθόλου διακριτική ικανότητα και είναι εφάμιλλο της τυχαίας επιλογής, μέχρι 1, που σημαίνει ότι το μοντέλο διακρίνει τέλεια τα άτομα που είναι πιθανότερο να εμφανίσουν κάποιο συμβάν. Κατά σύμβαση, τιμές  $>0,6$  θεωρούνται ικανοποιητικές και  $>0,7$  καλές. Ο δείκτης C απεικονίζεται οπτικά με την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (area under receiver operating characteristic curve [AUC]) [471, 473-474]. Η στάθμιση αναφέρεται στην ικανότητα του μοντέλου να προβλέπει με ακρίβεια το απόλυτο επίπεδο κινδύνου που στη συνέχεια παρατηρείται. Ο στατιστικός δείκτης που χρησιμοποιείται συχνότερα για την εκτίμηση της στάθμισης ενός μοντέλου είναι η δοκιμασία Hosmer-Lemeshow  $\chi^2$  (HL $\chi^2$ ). Τιμές HL $\chi^2$   $<15$  θεωρούνται ενδεικτικές καλής στάθμισης, ενώ τιμές  $>20$  πτωχής. Είναι επίσης δυνατόν να εκτιμηθεί οπτικά η στάθμιση ενός μοντέλου,

διαιρώντας ένα πληθυσμό σε ομάδες (π.χ. δεκατημόρια) κινδύνου, απεικονίζοντάς τα συμβάματα σε ιστόγραμμα και συγκρίνοντας τον εκτιμώμενο με τον παρατηρηθέντα κίνδυνο [473]. Η επαναταξινόμηση αφορά τη σύγκριση δύο διαφορετικών μοντέλων κινδύνου. Εκφράζει την ικανότητα ενός μοντέλου να επαναταξινομεί άτομα που τελικά θα εμφανίσουν κάποιο συμβάν σε υψηλότερη κατηγορία κινδύνου και άτομα που δεν θα εμφανίσουν σε χαμηλότερη, σε σύγκριση με ένα άλλο μοντέλο. Ως δείκτης για αυτό έχει χρησιμοποιηθεί η καθαρή βελτίωση της επαναταξινόμησης (net reclassification improvement) [473].

Όλα τα μοντέλα καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν σχεδιασθεί με βάση επιδημιολογικά δεδομένα από κάποιο συγκεκριμένο δείγμα πληθυσμού. Ως εκ τούτου, η ακρίβεια δεν είναι εξασφαλισμένη όταν αυτό εφαρμόζεται στο γενικό πληθυσμό ή, ακόμα περισσότερο, σε πληθυσμούς άλλων χωρών. Ο κίνδυνος είναι δυνατό να υπερεκτιμάται ή να υποεκτιμάται. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου διαφέρει μεταξύ των πληθυσμών όχι μόνο εξαιτίας διαφορών στα επίπεδα των μετρούμενων παραγόντων κινδύνου, αλλά και λόγω γενετικών διαφορών, διαφορετικών διατροφικών συνηθειών, ιδιαίτερων κοινωνικών και συμπεριφορικών χαρακτηριστικών, κ.α. [471]. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να ξεπεραστεί με επαναστάθμιση (recalibration) του μοντέλου με βάση τοπικές επιδημιολογικές μελέτες, ώστε να αντανακλά καλύτερα το προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου του εκάστοτε πληθυσμού [475]. Σε κάθε περίπτωση, η εγκυρότητα ενός μοντέλου για ένα οποιονδήποτε πληθυσμό, άλλον από τον αρχικό για τον οποίον έχει σχεδιαστεί, πρέπει να επαληθεύεται με περαιτέρω μελέτες. Αυτό επιτυγχάνεται με σύγκριση των πραγματικών εκβάσεων του νέου πληθυσμού με τις υπολογιζόμενες με βάση το μοντέλο, μια διαδικασία που ονομάζεται εξωτερικός έλεγχος αξιοπιστίας ή «εξωτερική επικύρωση» (external validation) [474].

Ένα ακόμη σημαντικό θέμα των μοντέλων καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ότι ο απόλυτος κίνδυνος κάθε ατόμου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ηλικία του. Ένα σχετικά νέο άτομο, καπνιστής, με αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία μπορεί να έχει χαμηλότερο απόλυτο κίνδυνο από ένα ηλικιωμένο άτομο με σχεδόν φυσιολογικούς παράγοντες κινδύνου. Ο σχετικός κίνδυνος του πρώτου ατόμου είναι σαφώς υψηλότερος και το άτομο αυτό θα μπορούσε να ωφεληθεί σημαντικά από αλλαγές του τρόπου ζωής. Έτσι, ορισμένοι ερευνητές προτείνουν την κατάρτιση πινάκων που θα υπολογίζουν το σχετικό κίνδυνο ενός ατόμου για τη δεδομένη ηλικία

του και όχι μόνο τον απόλυτο 10ετή κίνδυνό του ή, εναλλακτικά, που υποδεικνύουν τον κίνδυνο που θα διατρέχει σε πιο προχωρημένη ηλικία, π.χ. στην ηλικία των 60 ετών [476].

Επίσης, όπως προαναφέρθηκε, οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο είναι πολυάριθμοι και περιλαμβάνουν τόσο κλασικούς, καλά τεκμηριωμένους, όσο και νεότερους, σε άλλοτε άλλο βαθμό καλά μελετημένους. Ένα μοντέλο κινδύνου που θα συμπεριλάμβανε όλους τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου είναι πιθανό να επιτύγχανε μεγαλύτερη ακρίβεια, θα ήταν όμως πολύ πιο δύσκολο στην πράξη, αλλά και θα απαιτούσε σημαντικά υψηλότερο κόστος για τη μέτρηση όλων των απαραίτητων μεταβλητών. Απαιτείται συνεπώς μια ισορροπία μεταξύ ευχρηστίας και ακρίβειας [477].

Στη συνέχεια θα περιγραφούν τα χαρακτηριστικά των σημαντικότερων μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη.



### 3.3. MONTELO KINΔYNOY FRAMINGHAM

Η πρώτη προσπάθεια δημιουργίας ενός μαθηματικού μοντέλου χάρη στο οποίο θα ήταν δυνατή η αναγνώριση των ατόμων υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα προήλθε από την κλασική επιδημιολογική μελέτη Framingham Heart Study [478]. Η μελέτη αυτή ξεκίνησε το 1948 υπό την αιγίδα του National Heart, Lung, and Blood Institute και παρακολούθησε αρχικά 5209 άνδρες και γυναίκες, κατοίκους της μικρής πόλης Framingham, στην Πολιτεία της Μασαχουσέτης των ΗΠΑ. Επρόκειτο για άτομα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, τα οποία εξετάζονταν ανά διατία, με διαρκή παρακολούθηση για τυχόν νοσηρότητα ή θνητότητα από καρδιαγγειακά ή άλλα αίτια. Θεωρείται ευρέως ως η μελέτη που έθεσε τις βάσεις της προληπτικής καρδιολογίας, καθότι πρώτη αποκάλυψε την αιτιολογική σχέση μεταξύ των παραγόντων κινδύνου (όπως αρτηριακή υπέρταση, κάπνισμα και δυσλιπιδαιμία) και της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου [479].

Ο αρχικός πληθυσμός της Framingham Heart Study εμπλουτίστηκε τις επόμενες δεκαετίες με απογόνους των συμμετεχόντων, δημιουργώντας τη Framingham Offspring Study [480]. Με βάση λοιπόν στοιχεία από συνολικά 5573 άτομα ηλικίας 30-74 ετών και με χρήση ενός παραμετρικού στατιστικού μοντέλου (μοντέλο επιταχυνόμενης διακοπής μη αναλογικών κινδύνων κατά Weibull - nonproportional hazards Weibull accelerated failure time regression model) οι ερευνητές δημοσίευσαν, το 1991, εξισώσεις πρόβλεψης του κινδύνου για ποικίλες καρδιαγγειακές εκβάσεις [469]. Στην εξίσωση εισάγονται οι παράγοντες κινδύνου, όπως το φύλο, η ηλικία, η αρτηριακή πίεση (με ξεχωριστά μοντέλα για τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση), το κάπνισμα, το πηλίκο ολική προς HDL-χοληστερόλη, η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη και η παρουσία υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Το αποτέλεσμα της εξίσωσης εκφράζει την πιθανότητα εμφάνισης κάποιου συμβάντος εντός ενός ορισμένου χρονικού διαστήματος. Με μικρές διαφοροποιήσεις στους συντελεστές (coefficients) της εξίσωσης μπορεί να υπολογισθεί ο κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατο από ΣΝ, ΣΝ (έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατος από ΣΝ και στηθάγχη), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακή νόσο (όλα τα παραπάνω συν

καρδιακή ανεπάρκεια και περιφερική αγγειοπάθεια) και θάνατο από καρδιαγγειακή νόσο.

Οι εξισώσεις του αρχικού μοντέλου Framingham, αν και πολύ χρήσιμες για επιδημιολογικές μελέτες, ήταν δύσχρηστες στην κλινική πράξη, καθώς απαιτούσαν πολύπλοκους μαθηματικούς υπολογισμούς. Έτσι, το 1998 υπήρξε μια προσπάθεια δημιουργίας πινάκων υπολογισμού του κινδύνου με βάση τις κατηγορίες αρτηριακής υπέρτασης της Joint National Committee (JNC-V) και χοληστερόλης του National Cholesterol Education Program (NCEP) [464]. Με βάση τον ίδιο πληθυσμό, αλλά με χρήση μοντέλου αναλογικών κινδύνων κατά Cox (Cox proportional hazards) αυτή τη φορά, υπολογίσθηκε ο 10ετής κίνδυνος εμφάνισης ΣΝ (στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στεφανιαίος θάνατος). Ανάλογα με τα επίπεδα ολικής ή LDL-χοληστερόλης, αρτηριακής πίεσης και την παρουσία ή όχι άλλων παραγόντων κινδύνου προστίθενται ορισμένοι «πόντοι» κινδύνου, το άθροισμα των οποίων αντιστοιχεί σε συγκεκριμένο 10ετή κίνδυνο. Υπολογίστηκε ότι η προγνωστική αξία του μοντέλου που χρησιμοποιεί κατηγορίες κινδύνου ήταν εφάμιλλη με αυτή του μοντέλου με συνεχείς μεταβλητές. Στην Εικόνα 13 παρουσιάζεται ένα παράδειγμα των πινάκων υπολογισμού κινδύνου για τους άνδρες (υπάρχει ξεχωριστός πίνακας για τις γυναίκες).

Οι πίνακες αυτοί υιοθετήθηκαν με μικρές τροποποιήσεις και από το NCEP ATPIII, λαμβάνοντας τη μορφή με την οποία χρησιμοποιούνται ευρύτατα ως σήμερα [52]. Συγκεκριμένα, ο υπολογιζόμενος κίνδυνος αφορά στην περίπτωση αυτή «σκληρά» (hard) τελικά σημεία (έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στεφανιαίος θάνατος). Στους παράγοντες κινδύνου δεν χρησιμοποιείται η LDL-χοληστερόλη, αλλά μόνο η ολική χοληστερόλη. Ο σακχαρώδης διαβήτης παραλείπεται, αφού οι πάσχοντες από διαβήτη θεωρούνται αυτόματα άτομα υψηλού κινδύνου. Τέλος, ορίζονται κατηγορίες καρδιακού κινδύνου, με τα άτομα με 10ετή κίνδυνο >20% να θεωρούνται υψηλού κινδύνου, με <10% χαμηλού κινδύνου και 10-20% ενδιάμεσου κινδύνου.

Πιο πρόσφατα, οι ερευνητές της Framingham ανέπτυξαν, με βάση τον ίδιο πληθυσμό και με χρήση του μοντέλου αναλογικών κινδύνων κατά Cox, ένα νέο αλγόριθμο, ο οποίος όμως υπολογίζει το συνολικό καρδιαγγειακό και όχι μόνο στεφανιαίο, κίνδυνο [481]. Στον υπολογιζόμενο κίνδυνο περιλαμβάνονται η ΣΝ, τα ΑΕΕ, η διαλείπουσα χωλότητα και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Για τον υπολογισμό του κινδύνου για κάποιο συγκεκριμένο άτομο είναι δυνατό αφενός να

χρησιμοποιηθεί απευθείας η εξίσωση του μοντέλου κατά Cox, αφετέρου να ανατρέξει κανείς σε πίνακες υπολογισμού κινδύνου.

Η εγκυρότητα των διαφόρων μορφών του αλγόριθμου Framingham έχει αξιολογηθεί με εξωτερικό έλεγχο αξιοπιστίας (external validation) σε ποικίλους πληθυσμούς, στις ΗΠΑ και αλλού. Το μοντέλο του 1991 εξετάστηκε στον πληθυσμό της μελέτης South Bay Heart Watch που διεξήχθη στην Καλιφόρνια των ΗΠΑ [482]. Επρόκειτο για άτομα ηλικίας >45 ετών, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου, αλλά χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Η διακριτική ικανότητα του μοντέλου Framingham για την πρόβλεψη του 3ετή κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου ή στεφανιαίου θανάτου εκτιμήθηκε με βάση την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC), η οποία ήταν  $0,69 \pm 0,05$  και η οποία θεωρήθηκε από τους συγγραφείς ως ικανοποιητική. Μια καναδέζικη μελέτη, η Lipid Research Clinic Prevalence Study χρησιμοποίησε μια ελαφρά τροποποιημένη εκδοχή του μοντέλου αυτού, το οποίο επέδειξε εξαιρετική διακριτική ικανότητα στο συγκεκριμένο πληθυσμό, με AUC  $0,85 \pm 0,02$  [483].

Η εγκυρότητα του μοντέλου του 1998 αξιολογήθηκε σε μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν πληθυσμοί από 5 διαφορετικές αμερικάνικες επιδημιολογικές μελέτες, τις Atherosclerosis Risk in Communities, Physicians' Health Study, Honolulu Heart Program, Puerto Rico Heart Health Program, Strong Heart Study και Cardiovascular Health Study [484]. Εξετάστηκε η διακριτική ικανότητα του μοντέλου ανά φυλή και ανά φύλο όσον αφορά τον 5ετή κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου ή στεφανιαίου θανάτου. Ο στατιστικός δείκτης C κυμαινόταν από 0,63-0,83, ανάλογα με τον πληθυσμό. Η στάθμιση του μοντέλου ήταν καλή για τις περισσότερες κατηγορίες πληθυσμού, συμπεριλαμβανομένων των λευκών και μαύρων ανδρών και γυναικών, φάνηκε όμως ότι υπερεκτιμά συστηματικά τον κίνδυνο για τους ισπανόφωνους άνδρες, τους άνδρες ιαπωνικής καταγωγής και τους αυτόχθονες Αμερικανούς.

Ο αλγόριθμος Framingham στις διάφορες εκδόσεις του έχει αξιολογηθεί και σε ποικίλους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Οι ερευνητές της British Regional Heart Study (BRHS), στην οποία συμμετείχαν άνδρες ηλικίας 40 ως 59 ετών χωρίς ΣΔ, αξιολόγησαν τη διακριτική ικανότητα του μοντέλου του 1991 όσον αφορά την πρόβλεψη της ΣΝ και των ΑΕΕ υπολογίζοντας την AUC, η οποία κυμαίνονταν από 0,66-0,73, ανάλογα με την έκβαση και το χρονικό διάστημα υπό εξέταση [309]. Το

ίδιο μοντέλο αξιολογήθηκε στον πληθυσμό της μελέτης Poole Diabetes Study, στην οποία συμμετείχαν 428 ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ τύπου 2 για μια διάρκεια παρακολούθησης 4,2 έτη [485]. Η διακριτική ικανότητα όσον αφορά τη ΣΝ και τη συνολική καρδιαγγειακή νόσο θεωρήθηκε ικανοποιητική (στατιστικός δείκτης  $C = 0,66$  και  $0,67$ , αντίστοιχα). Η στάθμιση όμως του μοντέλου Framingham θεωρήθηκε ανεπαρκής, καθότι υποεκτιμούσε τον κίνδυνο ΣΝ κατά 32% και καρδιαγγειακής νόσου κατά 33% ( $HL\chi^2 = 19,8$  και  $32,8$ , αντίστοιχα). Αντίθετα, όταν το μοντέλο Framingham χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου υπερτασικών ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη INSIGHT από διάφορες ευρωπαϊκές χώρες, βρέθηκε ότι υπερεκτιμά τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ κατά 2 ως 4 φορές. Ο εκτιμώμενος κίνδυνος για ΑΕΕ προσέγγιζε όμως σε μεγάλο βαθμό τον πραγματικό [486]. Επίσης, στους γερμανικούς πληθυσμούς των μελετών MONICA-Ausburg και PROCAM, η διακριτική ικανότητα του μοντέλου Framingham για την πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης ΣΝ ήταν καλή, με AUC  $0,73-0,88$ , ο πραγματικός κίνδυνος όμως ήταν περίπου ο μισός από τον προβλεπόμενο [487].

Το μοντέλο του 1998 αξιολογήθηκε στον πληθυσμό της αγγλικής μελέτης EPIC-Norfolk, στην οποία συμμετείχαν 10.295 άτομα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου [488]. Η διακριτική ικανότητα του μοντέλου θεωρήθηκε ικανοποιητική, με AUC =  $0,71$  για αμφότερα τα φύλα. Σε άλλους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς όμως χαμηλότερου κινδύνου, ο αλγόριθμος φάνηκε ότι υπερεκτιμά τον κίνδυνο. Έτσι, στην ισπανική μελέτη VERIFICA, η AUC ήταν  $0,68$  για τους άνδρες και  $0,73$  για τις γυναίκες, η στάθμιση όμως θεωρήθηκε ανεπαρκής, με  $HL\chi^2 = 110$  για τους άνδρες και  $HL\chi^2 = 64$  για τις γυναίκες [489]. Τα παρατηρηθέντα στεφανιαία συμβάματα ήταν 2,8 φορές λιγότερα από τα προβλεπόμενα στους άνδρες και 2,6 φορές λιγότερα στις γυναίκες. Ομοίως, στην ιταλική μελέτη CUORE, στην οποία συμμετείχαν 6865 άνδρες ηλικίας 35-69 ετών χωρίς ιστορικό ΣΝ, η διακριτική ικανότητα του αλγόριθμου Framingham ήταν καλή, με AUC =  $0,72$ , τα παρατηρηθέντα συμβάματα ήταν όμως ως και 3 φορές λιγότερα από τα προβλεφθέντα [490]. Επίσης, σε ένα δείγμα γαλλικού πληθυσμού, συγκεκριμένα 3440 άνδρες ηλικίας 40-65 ετών που συμμετείχαν στη μελέτη SU.VI.MAX, η AUC ήταν  $0,74$ , αλλά τα προβλεφθέντα στεφανιαία συμβάματα με βάση τον αλγόριθμο Framingham ήταν διπλάσια των πραγματικών [491]. Αντίθετα, σε πληθυσμούς υψηλότερου κινδύνου, όπως αυτόν της

μελέτης STULONG στην οποία συμμετείχαν άνδρες από τη Τσεχία, ο αλγόριθμος Framingham υποεκτιμούσε τον πραγματικό κίνδυνο ΣΝ κατά 30% περίπου [492].

Η αξιοπιστία του αναθεωρημένου από το NCEP ATPIII αλγορίθμου Framingham έχει επίσης εξετασθεί σε αρκετές ευρωπαϊκές μελέτες. Μια ολλανδική μελέτη εφάρμοσε αυτούς τους πίνακες κινδύνου σε ένα πληθυσμό ανδρών και γυναικών ηλικίας άνω των 55 ετών [493]. Τόσο η διακριτική ικανότητα όσο και η στάθμιση ήταν καλύτερες για το γυναικείο πληθυσμό έναντι του ανδρικού. Η 10ετής συχνότητα συμβαμάτων στις γυναίκες ήταν 9,9% έναντι προβλεπόμενου 10ετούς στεφανιαίου κινδύνου 10,1%, ενώ στους άνδρες ήταν 14,3% έναντι προβλεπόμενου 19,8%. Ο στατιστικός δείκτης C θεωρήθηκε ικανοποιητικός, με τιμές 0,73 και 0,63, αντίστοιχα. Στον αγγλικό πληθυσμό της μελέτης NPHS-II, στην οποία συμμετείχαν υγιείς άνδρες ηλικίας 50-64 ετών, η AUC ήταν 0,63, ενώ ο λόγος παρατηρηθέντων προς προβλεφθέντα στεφανιαία συμβάματα ήταν ίσος με 0,47 [494]. Η εφαρμογή του αλγορίθμου στον πληθυσμό της μελέτης PRIME ανέδειξε χαρακτηριστικά την καλύτερη στάθμισή του για πληθυσμούς υψηλότερου κινδύνου [495]. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 9758 άνδρες χωρίς ιστορικό ΣΝ, εκ των οποίων 2399 από τη Βόρεια Ιρλανδία και 7359 από τη Γαλλία. Ο λόγος προβλεφθέντων έναντι παρατηρηθέντων στεφανιαίων συμβαμάτων ήταν 1,34 για τη Βόρεια Ιρλανδία έναντι 2,35 για τον πληθυσμό από τη Γαλλία. Αντίθετα, η διακριτική ικανότητα ήταν παρόμοια για τους δύο πληθυσμούς, με στατιστικό δείκτη C ίσο με 0,66 και 0,68, αντίστοιχα.

Από τις παραπάνω παρατηρήσεις μπορεί να συμπεράνει κανείς ότι ο αλγόριθμος Framingham έχει ικανοποιητική διακριτική ικανότητα στον ευρωπαϊκό πληθυσμό, κατατάσσοντας ορθά τους ασθενείς σε υψηλότερο ή χαμηλότερο κίνδυνο, τείνει όμως να υπερεκτιμά τα απόλυτα επίπεδα αυτού του κινδύνου, ιδίως στις χώρες του ευρωπαϊκού νότου.

**Εικόνα 13 Πίνακας υπολογισμού 10ετή κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ανάλογα με την ηλικία, την αρτηριακή πίεση, την ολική ή LDL-χοληστερόλη, την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη και το κάπνισμα, με βάση τον πληθυσμό της μελέτης Framingham. Από: Wilson, P.W., et al., Circulation, 1998. 97(18): p. 1837-47 [464].**

**Step 1**

Age			
Years	LDL Pts	Chol Pts	
30-34	-1	[-1]	
35-39	0	[0]	
40-44	1	[1]	
45-49	2	[2]	
50-54	3	[3]	
55-59	4	[4]	
60-64	5	[5]	
65-69	6	[6]	
70-74	7	[7]	

**Step 2**

LDL - C		
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts
<100	<2.59	-3
100-129	2.60-3.36	0
130-159	3.37-4.14	0
160-190	4.15-4.92	1
≥190	≥4.92	2

Cholesterol		
(mg/dl)	(mmol/L)	Chol Pts
<160	<4.14	[-3]
160-199	4.15-5.17	[0]
200-239	5.18-6.21	[1]
240-279	6.22-7.24	[2]
≥280	≥7.25	[3]

**Step 3**

HDL - C			
(mg/dl)	(mmol/L)	LDL Pts	Chol Pts
<35	<0.90	2	[2]
35-44	0.91-1.16	1	[1]
45-49	1.17-1.29	0	[0]
50-59	1.30-1.55	0	[0]
>60	>1.56	-1	[-2]

**Step 4**

Blood Pressure				
Systolic (mm Hg)	Diastolic (mm Hg)			
	<80	80-84	85-89	90-99
<120	0 [0] pts	0 [0] pts	0 [0] pts	0 [0] pts
120-129	0 [0] pts	0 [0] pts	1 [1] pts	2 [2] pts
130-139	0 [0] pts	0 [0] pts	1 [1] pts	2 [2] pts
140-159	0 [0] pts	0 [0] pts	1 [1] pts	2 [2] pts
>160	0 [0] pts	0 [0] pts	1 [1] pts	3 [3] pts

Note: When systolic and diastolic pressures provide different estimates for point scores, use the higher number

**Step 5**

Diabetes		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	2	[2]

**Step 6**

Smoker		
	LDL Pts	Chol Pts
No	0	[0]
Yes	2	[2]

**Step 7** (sum from steps 1-6)

Adding up the points	
Age	_____
LDL-C or Chol	_____
HDL - C	_____
Blood Pressure	_____
Diabetes	_____
Smoker	_____
Point total	_____

**Step 8** (determine CHD risk from point total)

CHD Risk			
LDL Pts	10 Yr CHD Risk	Chol Pts	10 Yr CHD Risk
<-3	1%		
-2	2%		
-1	2%	[-<1]	[2%]
0	3%	[0]	[3%]
1	4%	[1]	[3%]
2	4%	[2]	[4%]
3	6%	[3]	[5%]
4	7%	[4]	[7%]
5	9%	[5]	[8%]
6	11%	[6]	[10%]
7	14%	[7]	[13%]
8	18%	[8]	[16%]
9	22%	[9]	[20%]
10	27%	[10]	[25%]
11	33%	[11]	[31%]
12	40%	[12]	[37%]
13	47%	[13]	[45%]
≥14	≥56%	≥14	≥53%

**Step 9** (compare to average person your age)

Comparative Risk			
Age (years)	Average 10 Yr CHD Risk	Average 10 Yr Hard* CHD Risk	Low** 10 Yr CHD Risk
30-34	3%	1%	2%
35-39	5%	4%	3%
40-44	7%	4%	4%
45-49	11%	8%	4%
50-54	14%	10%	6%
55-59	16%	13%	7%
60-64	21%	20%	9%
65-69	25%	22%	11%
70-74	30%	25%	14%

**Key**

Color	Relative Risk
green	Very low
white	Low
yellow	Moderate
rose	High
red	Very high

\* Hard CHD events exclude angina pectoris

\*\* Low risk was calculated for a person the same age, optimal blood pressure, LDL-C 100-129 mg/dL or cholesterol 160-199 mg/dL, HDL-C 45 mg/dL for men or 55 mg/dL for women, non-smoker, no diabetes

Risk estimates were derived from the experience of the Framingham Heart Study, a predominantly Caucasian population in Massachusetts, USA

### 3.4. MONTELO KINΔYNOY ESC SCORE

Ήδη από τις πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου που δημοσίευσε το 1994, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία (ESC) υπογράμμισε τη σημασία της εκτίμησης του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου ενός ατόμου [459]. Για το σκοπό αυτό συμπεριέλαβε στις οδηγίες ένα πίνακα υπολογισμού του στεφανιαίου κινδύνου, βασισμένο στον αλγόριθμο Framingham του 1991. Όπως φάνηκε όμως από αρκετές μελέτες, όπως αυτές που αναφέρθηκαν προηγούμενα [486-487, 490-491, 495], ο αλγόριθμος αυτός έτεινε να υπερεκτιμά τον πραγματικό κίνδυνο για τους περισσότερους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Υπήρχαν επίσης ορισμένοι που θεωρούσαν άστοχη τη διάρθρωση των μη-θανατηφόρων τελικών σημείων του αλγορίθμου: πέραν των μη-θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, στον κίνδυνο ΣΝ συμπεριλαμβανόταν η εμφάνιση νέας ή ασταθούς στηθάγχης. Τα «μαλακά» αυτά τελικά σημεία θεωρήθηκε ότι ήταν δυσκολότερο να επαληθευτούν και δεν αντιστοιχούσαν στα συνήθη τελικά σημεία που εξετάζονταν στις κλινικές μελέτες [465]. Έτσι, αποφασίστηκε η οργάνωση του προγράμματος SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), για την ανάπτυξη ενός νέου μοντέλου εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου με βάση ένα ικανό σύνολο ποικίλων Ευρωπαϊκών πληθυσμών, που να αντανακλά τη διακύμανση του κινδύνου στις διάφορες περιοχές της Ευρώπης [465].

Για το σκοπό αυτό αντλήθηκαν στοιχεία από 14 επιδημιολογικές μελέτες από 12 διαφορετικές χώρες, συγκεκριμένα από τη Φινλανδία, τη Ρωσία, τη Νορβηγία, την Αγγλία, τη Σκωτία, τη Δανία, τη Σουηδία, το Βέλγιο, τη Γερμανία, την Ιταλία, τη Γαλλία και την Ισπανία. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 205.178 άτομα χωρίς ιστορικό ΣΝ (117.098 άνδρες και 88.080 γυναίκες), τα οποία αντιστοιχούσαν σε 2,7 εκατομμύρια άτομα × έτη παρακολούθησης. Οι αλγόριθμοι υπολογισμού του κινδύνου δημιουργήθηκαν με βάση ένα μοντέλο αναλογικών κινδύνων κατά Weibull (Weibull proportional hazards model). Αναπτύχθηκαν χωριστές εξισώσεις υπολογισμού του κινδύνου για άνδρες και γυναίκες, καθώς και για τις χώρες «υψηλού» και «χαμηλού» κινδύνου. Για το μοντέλο υψηλού κινδύνου χρησιμοποιήθηκαν οι καμπύλες επιβίωσης (survival functions) των πληθυσμών από τη Δανία, τη Φινλανδία και τη Νορβηγία, ενώ για το μοντέλο χαμηλού κινδύνου οι

αντίστοιχες καμπύλες των πληθυσμών από Βέλγιο, Ιταλία και Ισπανία. Αντίθετα, οι συντελεστές των παραγόντων κινδύνου (risk factor coefficients) υπολογίστηκαν με βάση το σύνολο των διαθέσιμων δεδομένων, ανεξαρτήτως καταγωγής και φύλου. Θεωρήθηκε δηλαδή ότι η επίδραση των παραγόντων κινδύνου δεν διαφέρει μεταξύ ανδρών και γυναικών και από χώρα σε χώρα.

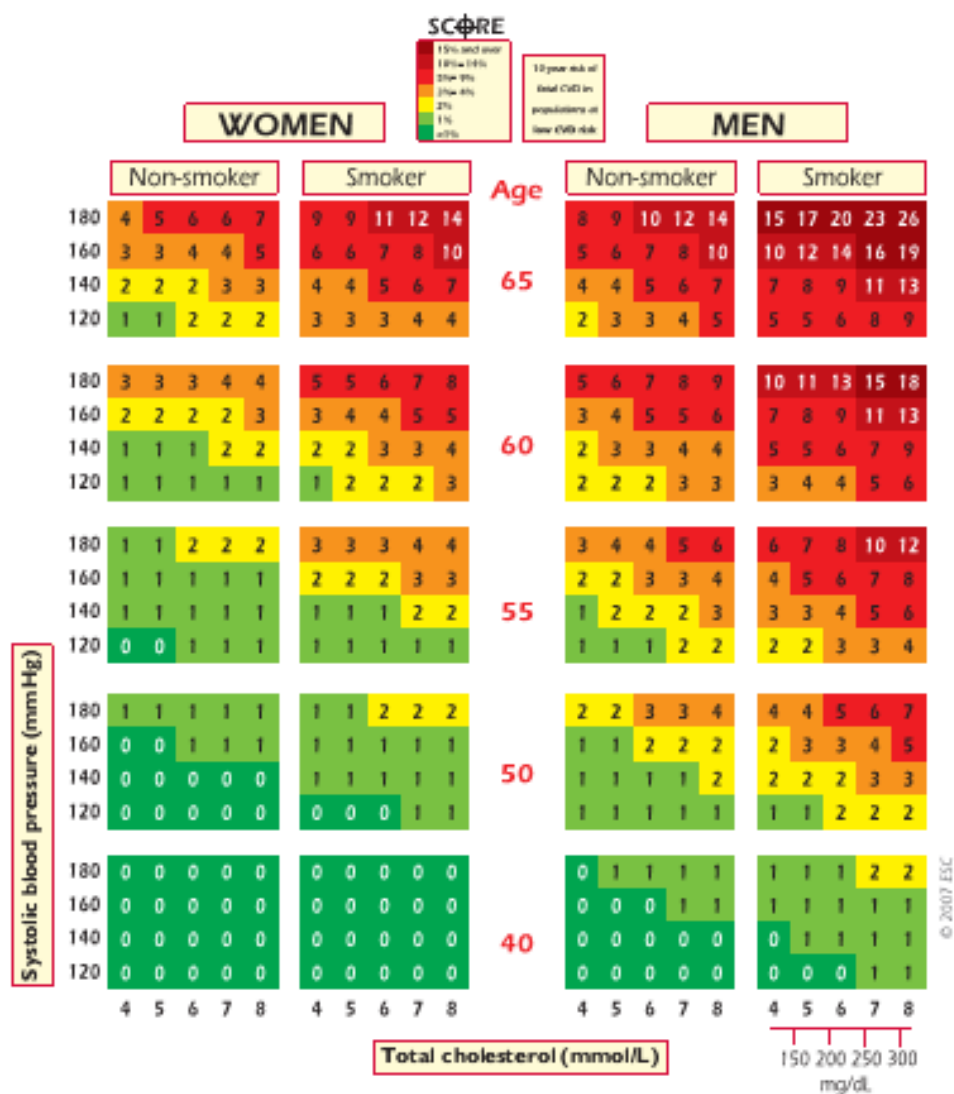
Το μοντέλο υπολογισμού του κινδύνου αποτελείται από δύο μέρη: το ένα προσομοιώνει την καμπύλη επιβίωσης του γενικού πληθυσμού ανάλογα με την ηλικία και το φύλο, ενώ το άλλο υπολογίζει το σχετικό κίνδυνο που συνεπάγεται η παρουσία των εκάστοτε παραγόντων κινδύνου στο συγκεκριμένο άτομο. Υπολογίζονται χωριστά ο κίνδυνος θανάτου εξαιτίας στεφανιαίας νόσου και ο κίνδυνος θανάτου εξαιτίας μη στεφανιαίας αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου, στην παρούσα ηλικία και για την ηλικία που θα έχει το άτομο μετά από 10 έτη, και στη συνέχεια προστίθενται. Οι παράγοντες κινδύνου που εισάγονται στο μοντέλο περιλαμβάνουν το φύλο, τη συστολική αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα και την ολική χοληστερόλη (ή εναλλακτικά το πηλίο ολικής/HDL χοληστερόλη). Για να διευκολύνουν τη χρήση του στην κλινική πράξη, οι συγγραφείς του SCORE ετοίμασαν, με βάση την προκύπτουσα εξίσωση και χωριστά για τις περιοχές υψηλού και χαμηλού κινδύνου, πίνακες υπολογισμού του 10ετούς κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου, οι οποίοι περιλαμβάνουν 400 συνδυασμούς παραγόντων κινδύνου. Στην Εικόνα 14 παρουσιάζονται οι πίνακες για τις χώρες χαμηλού κινδύνου με βάση την ολική χοληστερόλη, όπως δημοσιεύτηκαν στις πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC το 2012 [53]. Υπάρχουν επίσης διαθέσιμοι στο Διαδίκτυο ξεχωριστοί πίνακες για διάφορα επίπεδα HDL-χοληστερόλης.

Οι συγγραφείς σημειώνουν ότι ο αλγόριθμος έχει και ορισμένους περιορισμούς [465]. Δεν εξετάζονται τα μη θανατηφόρα «σκληρά» τελικά σημεία, όπως τα εμφράγματα του μυοκαρδίου και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, κυρίως επειδή για πολλές χώρες της Ευρώπης δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά, ενώ όπου υπάρχουν, οι ορισμοί τους πολλές φορές διαφέρουν. Αντίθετα, στατιστικά στοιχεία σχετικά με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα υπάρχουν για όλες τις χώρες και η κωδικοποίησή τους είναι τυποποιημένη εδώ και δεκαετίες. Οι ηλικίες για τις οποίες ισχύουν οι πίνακες κινδύνου περιορίζονται στα 40 ως 65 έτη. Επίσης, πρέπει να εφαρμόζονται σε άτομα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης. Τα άτομα με ιστορικό αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου



πρέπει να αντιμετωπίζονται εκ προοιμίου ως άτομα υψηλού κινδύνου. Τέλος, δεν δίνονται χωριστοί πίνακες για τα άτομα που πάσχουν από ΣΔ. Οι συγγραφείς προτείνουν στους χρήστες των πινάκων να διπλασιάζουν τον υπολογιζόμενο κίνδυνο για την περίπτωση των διαβητικών ανδρών και να τον τετραπλασιάζουν για τις διαβητικές γυναίκες.

**Εικόνα 14 Μοντέλο κινδύνου SCORE: Πίνακας υπολογισμού του 10ετή κινδύνου θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου σε χώρες χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδας, με βάση τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου: ηλικία, φύλο, κάπνισμα, συστολική αρτηριακή πίεση και ολική χοληστερόλη. Σημειώνεται ότι ο κίνδυνος συνολικών (θανατηφόρων και μη) καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι περίπου τριπλάσιος των αναγραφόμενων τιμών. Από: Perk J et al; Eur Heart J. 2012 Jul;33(13):1635-701 [53].**



Όπως είναι αναμενόμενο, η αξιοπιστία του SCORE έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης σε ποικίλους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Στην Αυστριακή μελέτη Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Programme, η οποία παρακολούθησε 44.649 άτομα

ηλικίας 40-65 ετών, το μοντέλο SCORE υπερεκτίμησε ελαφρά τον κίνδυνο, προβλέποντας καρδιαγγειακή θνησιμότητα 1,5%, ενώ η πραγματική ανήλθε στο 1,1% [496]. Η διακριτική ικανότητα ήταν καλή, με AUC 0,76 για τους άνδρες και 0,78 για τις γυναίκες. Μια Νορβηγική μελέτη συνέκρινε το μοντέλο SCORE για τις χώρες υψηλού κινδύνου, στις οποίες θεωρείται ότι ανήκει και η Νορβηγία, έναντι του μοντέλου χαμηλού κινδύνου [497]. Εξετάστηκε ο λόγος παρατηρηθέντα/προβλεφθέντα συμβάματα (observed/expected events – O/E) χωριστά για τρεις ηλικιακές ομάδες: 40-49, 50-59 και 60-69 ετών, ανά φύλο. Ο λόγος O/E με βάση το μοντέλο υψηλού κινδύνου κυμαίνονταν από 0,37-0,60, μειούμενος με την πάροδο της ηλικίας, ένα εύρημα που δείχνει ότι ο κίνδυνος υπερεκτιμούνταν, ιδίως στις μεγαλύτερες ηλικίες. Το μοντέλο χαμηλού κινδύνου εμφάνιζε καλύτερη στάθμιση, ιδίως στους άνδρες, με λόγο O/E 0,79-0,92. Επίσης, στην Ολλανδία εκτιμήθηκαν 39.719 άτομα για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τα οποία και συγκρίθηκαν με τα προβλεπόμενα με βάση το SCORE [498]. Η διακριτική ικανότητα ήταν καλή, με AUC 0,85, ενώ η στάθμιση υστερούσε, με δείκτη καλής προσαρμογής (goodness of fit) με βάση τη δοκιμασία Lemeshow-Hosmer ίσο με 35, με επιθυμητή τιμή <20.

Η εγκυρότητα του αλγόριθμου SCORE έχει εξετασθεί και σε πληθυσμούς των ΗΠΑ, μάλιστα σε σύγκριση με το μοντέλο Framingham. Σε ένα σύνολο 3554 ασυμπτωματικών ατόμων ηλικίας 50-75 ετών, το SCORE υπερείχε του Framingham στη πρόβλεψη της ολικής θνησιμότητας, με κάθε αύξηση του προβλεπόμενου κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου κατά 1% να συνεπάγεται σχετικό κίνδυνο θανάτου 1,09 [499]. Μία εκ των υστέρων ανάλυση της NHANES III, στην οποία συμπεριλήφθησαν 5999 άτομα χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, έδειξε ότι το μοντέλο SCORE (τόσο υψηλού όσο και χαμηλού κινδύνου) είχε καλή διακριτική ικανότητα, με στατιστικό δείκτη C περίπου 0,78 [500]. Υπολογίστηκε μάλιστα η ευαισθησία του μοντέλου για την πρόβλεψη του 10ετούς κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου, θέτοντας ως όριο τιμές >10%, η οποία ανέρχονταν σε 80% για τους άνδρες και 64% για τις γυναίκες, ενώ η αντίστοιχη ειδικότητα ήταν 59% και 82%, αντίστοιχα.

Ορισμένες μελέτες εξέτασαν την αξιοπιστία του SCORE σε ειδικούς πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Οι ερευνητές της UKPDS εφάρμοσαν τον αλγόριθμο SCORE στον πληθυσμό της μελέτης τους, που αποτελούνταν από ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθέντα

ΣΔ τύπου 2 [501]. Διαπίστωσαν ότι η διακριτική ικανότητα του μοντέλου ήταν καλή, με AUC 0,77. Όμως, ο 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος υπερεκτιμούνταν κατά 18%, μια απόκλιση που οφείλονταν σχεδόν αποκλειστικά στην υπερτίμηση του κινδύνου στις γυναίκες. Μια ανάλυση υποομάδων από την Ολλανδική μελέτη Hoorn συνέκρινε την προβλεπόμενη με το SCORE θνησιμότητα εξαιτίας ΣΝ έναντι της παρατηρηθείσας μεταξύ ασθενών με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη ή ΣΔ [502]. Η διακριτική ικανότητα του μοντέλου ήταν καλή, με AUC 0,74, αλλά η στάθμισή του υστερούσε, υπερεκτιμώντας και σε αυτήν την περίπτωση τον κίνδυνο.

Μία άλλη μελέτη εξέτασε την ικανότητα του SCORE να προβλέπει τα καρδιαγγειακά συμβάματα μεταξύ ασθενών με ιστορικό παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ή ενός ήπιου ΑΕΕ [503]. Η στάθμιση του μοντέλου ήταν ικανοποιητική, με τα παρατηρηθέντα συμβάματα να μη διαφέρουν σημαντικά από τα προβλεφθέντα, η διακριτική του ικανότητα όμως ήταν μέτρια, με το στατιστικό δείκτη C να φθάνει το 0,58 για τα ΑΕΕ και το 0,61 για τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Ενδιαφέρον έχει και η μελέτη που εξέτασε την αξιοπιστία του SCORE σε πληθυσμούς της Ανατολικής Ευρώπης [504]. Αξιοποιήθηκαν οι πληθυσμοί της μελέτης MONICA από Τσεχία, Πολωνία, Λιθουανία και Ρωσία και της μελέτης Health, Alcohol, and Psychosocial factors in Eastern Europe (HAPIEE) από Τσεχία, Πολωνία και Ρωσία. Η διακριτική ικανότητα θεωρήθηκε μέτρια, με δείκτη C 0,54-0,7 για τις περισσότερες πληθυσμιακές ομάδες, πλην των γυναικών της Πολωνίας και Τσεχίας, όπου ήταν μεγαλύτερος. Η στάθμιση ήταν καλή για τις περισσότερες ομάδες της MONICA (η παρατηρηθείσα θνησιμότητα δεν διέφερε σημαντικά από την προβλεφθείσα), με εξαίρεση τη Ρωσία, όπου η πραγματική καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν σχεδόν διπλάσια της προβλεφθείσας. Τόσο ο αλγόριθμος για χώρες υψηλού κινδύνου όσο και ο αλγόριθμος για χώρες χαμηλού κινδύνου υπερεκτιμούσαν τους καρδιαγγειακούς θανάτους στις ομάδες της HAPIEE από Τσεχία και Πολωνία.

Πέραν όσων αναφέρθηκαν παραπάνω, η χρήση του SCORE συνιστάται από την Ευρωπαϊκή Ρευματολογική Εταιρία (European League Against Rheumatism [EULAR]) και για τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου στους πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι θεωρούνται άτομα υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα, πολλαπλασιάζοντας όμως το αποτέλεσμα επί 1,5 [505]. Σε μια μικρή, συγχρονική μελέτη από την Ισπανία σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα άτομα με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου εμφάνιζαν πράγματι

σημαντικά υψηλότερες τιμές του SCORE σε σύγκριση με τα άτομα με ελεύθερο ιστορικό [506].

Μια ενδιαφέρουσα πρόσφατη προσθήκη στο SCORE είναι η δυνατότητα υπολογισμού της «ηλικίας ισοδύναμου κινδύνου» ή “risk age” ενός ατόμου. Ερευνητές κατάρτισαν πίνακες, όπου μπορεί κανείς να ανατρέξει με βάση τα επίπεδα των παραγόντων κινδύνου ενός ατόμου, ώστε να προσδιορίσει σε ποια ηλικία θα έπρεπε να φθάσει προκειμένου να διατρέχει τον ίδιο καρδιαγγειακό κίνδυνο εάν δεν εμφάνιζε κανένα παράγοντα κινδύνου [507]. Η δυνατότητα αυτή μπορεί να διευκολύνει τη συνειδητοποίηση από τη μεριά του ασθενή του κινδύνου που διατρέχει και να προάγει τη συμμόρφωση με τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα ή τη χορηγούμενη αγωγή. Παρόμοιο σκεπτικό έχει και η δυνατότητα εκτύπωσης από την ιστοσελίδα της ESC λεπτομερών αποτελεσμάτων και οδηγιών με βάση τον υπολογιζόμενο κίνδυνο του ασθενή, σε διάφορες Ευρωπαϊκές γλώσσες. Η εφαρμογή HeartScore είναι διαθέσιμη στη διαδικτυακή διεύθυνση ‘<http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>’.

Συμπερασματικά, το SCORE αποτελεί σήμερα ένα απλό στη χρήση, αξιόπιστο και πολύτιμο εργαλείο για τη διαχείριση ασθενών αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

### 3.5. MONTELO KINΔYNOY HellenicSCORE

Μία εγγενής αδυναμία όλων των μοντέλων υπολογισμού κινδύνου είναι η αξιοπιστία τους σε πληθυσμούς διαφορετικούς από αυτούς με βάση τους οποίους σχεδιάστηκαν. Παρότι το SCORE βασίστηκε σε μελέτες από 12 διαφορετικές χώρες, πολλές ευρωπαϊκές χώρες, μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα, δεν συμπεριλαμβάνονταν σε αυτές.

Ο σχεδιασμός του SCORE, και ιδίως η επιλογή της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ως τελικού σημείου, διευκολύνει τη στάθμισή του σε διαφορετικούς πληθυσμούς, με βάση τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα, πρακτική η οποία προτείνεται και από τους ίδιους τους συγγραφείς του [508]. Ήδη έχουν δημοσιευθεί σταθμισμένες εκδόσεις του SCORE για έναν αριθμό χωρών, όπως η Ολλανδία [509], η Ισπανία [510], η Ελβετία [511], το Βέλγιο [512] η Γερμανία [513], η Κύπρος, η Πολωνία, η Σουηδία, η Σλοβακία, η Τσεχία, ακόμα και η Αυστραλία [514], βελτιώνοντας τη στάθμιση και διακριτική ικανότητα του μοντέλου. Στην Ελλάδα, καρπός της αντίστοιχης προσπάθειας ήταν η δημιουργία του μοντέλου υπολογισμού κινδύνου HellenicSCORE [515].

Η φιλοσοφία του HellenicSCORE παραμένει ίδια με την αντίστοιχη του SCORE, δηλαδή επιτρέπει τον υπολογισμό του 10ετή κινδύνου για την εμφάνιση θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες, την ολική χοληστερόλη και τη συστολική αρτηριακή πίεση ενός ατόμου. Για το μαθηματικό επανυπολογισμό των πινάκων κινδύνου απαιτήθηκαν δεδομένα για την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και τον επιπολασμό των παραγόντων κινδύνου στον ελληνικό πληθυσμό. Τα δεδομένα σχετικά με τους θανάτους από καρδιαγγειακά αίτια προήλθαν από τη βάση δεδομένων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για το έτος 2002 [516], που με τη σειρά της βασίζεται σε στοιχεία από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδος. Ο επιπολασμός των παραγόντων κινδύνου προήλθε από τα ευρήματα της επιδημιολογικής μελέτης ATTICA [517].

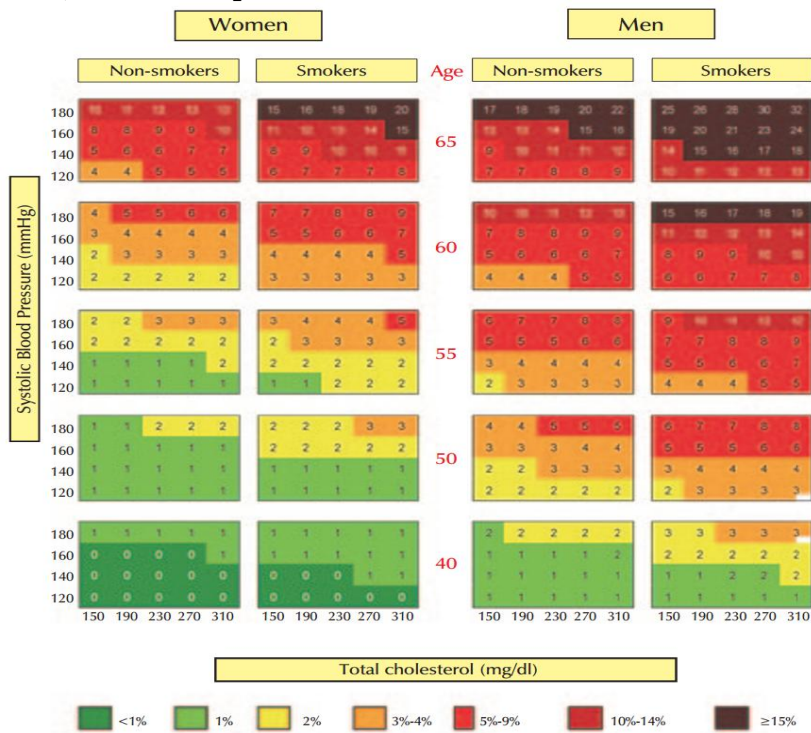
Η στάθμιση της κλίμακας έγινε χωριστά για άνδρες και γυναίκες, με βάση τη μέθοδο που προτείνουν οι D'Agostino et al [484]. Καταρχάς υπολογίσθηκαν τα μέσα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης, ολικής χοληστερόλης και συχνότητας καπνίσματος με βάση τα στοιχεία της ATTICA ανά ηλικία και φύλο. Στη συνέχεια,

με βάση τα στοιχεία του ΠΟΥ υπολογίσθηκε η μέση ετήσια καρδιαγγειακή θνησιμότητα ανά φύλο και ανά 5ετείς ηλικιακές ομάδες. Με βάση τη θνησιμότητα ανά ηλικία υπολογίσθηκε η αθροιστική επιβίωση και στη συνέχεια η 10ετής καρδιαγγειακή θνησιμότητα για κάθε 5ετή ηλικιακή ομάδα του γενικού πληθυσμού. Η 10ετής καρδιαγγειακή θνησιμότητα του εκάστοτε ατόμου ανάλογα με τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης, της ολικής χοληστερόλης και των καπνιστικών συνηθειών υπολογίσθηκε συγκρίνοντας τα επίπεδα αυτά των παραγόντων κινδύνου με τα μέσα επίπεδα για τη συγκεκριμένη ηλικία και φύλο στο γενικό πληθυσμό και εφαρμόζοντας τους λόγους κινδύνου (hazard ratios) από το μοντέλο SCORE για τον υπολογισμό της ευνοϊκής ή της δυσμενούς επίδρασης που θα είχε η απόκλιση από αυτό το μέσο όρο. Η εξαγωγή των λόγων κινδύνου από το SCORE έγινε με βάση το μοντέλο αναλογικών κινδύνων κατά Cox, αλλά με δύο διαφορετικούς τρόπους, λαμβάνοντας υπόψη μόνο τους πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου ή λαμβάνοντας υπόψη ολόκληρη τη βάση δεδομένων του SCORE. Ως εκ τούτου, δημιουργήθηκαν δύο ξεχωριστοί πίνακες κινδύνου, ένας με βάση τους συντελεστές  $\beta$  όλων των πληθυσμών και ένας με βάση τους συντελεστές  $\beta$  μόνο των πληθυσμών χαμηλού κινδύνου (Εικόνες 15 και 16). Οι συγγραφείς προτείνουν ως καταλληλότερη τη χρήση του πίνακα κινδύνου που βασίστηκε στο συνολικό πληθυσμό του προγράμματος SCORE.

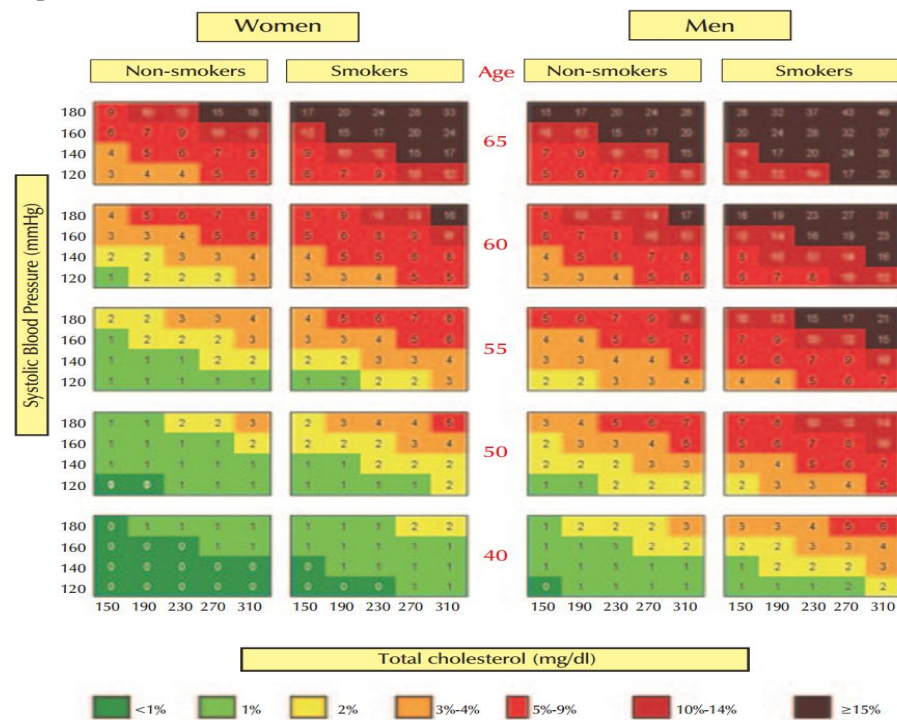
Δυστυχώς, οι μελέτες που εφάρμοσαν τον αλγόριθμο HellenicSCORE σε δείγματα του ελληνικού πληθυσμού είναι περιορισμένες σε αριθμό, ένα γεγονός που αντανακλά σε μεγάλο βαθμό και την πενία επιδημιολογικών μελετών καρδιαγγειακών εκβάσεων στη χώρα μας. Η σημαντικότερη σχετική προσπάθεια αφορά την εξέταση της εγκυρότητας του αλγόριθμου με βάση τα αποτελέσματα του επανελέγχου των ασθενών της μελέτης ATTICA, μετά από μια 5ετία [518] και μετά από μια 10ετία [519].

Στην 5ετία, από τα 3042 άτομα που συμμετείχαν αρχικά, εντοπίστηκαν και δέχθηκαν να επανεξετασθούν τα 2101. Η συνολική θνησιμότητα σε αυτό το διάστημα έφθασε το 2,6% (54 άτομα), ενώ η επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων το 8,5%, εκ των οποίων το 57% αφορούσε στεφανιαία συμβάματα. Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ανήλθε στο 1,6% (32 άτομα). [518]

**Εικόνα 15 Μοντέλο κινδύνου HellenicSCORE: Πίνακας υπολογισμού του 10ετή κινδύνου θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα με βάση τους συντελεστές β των χωρών χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Από: Panagiotakos, D.B., et al., Hellenic J Cardiol, 2007. 48(2): p. 55-63 [515].**



**Εικόνα 16 Μοντέλο κινδύνου HellenicSCORE: Πίνακας υπολογισμού του 10ετή κινδύνου θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα με βάση τους συντελεστές β όλων των χωρών. Από: Panagiotakos, D.B., et al., Hellenic J Cardiol, 2007. 48(2): p. 55-63 [515].**



Η διακριτική ικανότητα του HellenicSCORE σε αυτό το δείγμα ήταν ιδιαίτερα ικανοποιητική, καθότι η AUC υπολογίστηκε στο 0,78. Επαληθεύθηκε επίσης η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των κατηγοριών κινδύνου κατά HellenicSCORE (<1%, 1%, 2%, 3–4%, 5–9%, 10–14% και >14%) και της πιθανότητας εμφάνισης ενός καρδιαγγειακού συμβάματος, καθότι σαφώς μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων που είχαν ταξινομηθεί σε ομάδα υψηλότερου κινδύνου εμφάνισε τελικά κάποιο σύμβαμα. Με ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης διαπιστώθηκε ότι ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου για κάθε αύξηση κατά 5% της βαθμολογίας HellenicSCORE έφθανε το 2,6. Η συσχέτιση αυτή παρέμενε ακόμα και όταν λαμβάνονταν υπόψη στο μοντέλο και άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, ο λόγος περιμέτρου μέσης/ισχίου, τα έτη εκπαίδευσης, η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη και το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Η στάθμιση του μοντέλου όμως δεν ήταν ικανοποιητική, καθότι ο δείκτης  $HL\chi^2$  ήταν 141,6 ( $p < 0,001$ ). Υπολογίστηκε ότι το συστηματικό σφάλμα εκτίμησης (estimation bias) για το HellenicSCORE έφθανε το 8,7%. Με άλλα λόγια, περίπου 1 στους 11 συμμετέχοντες είχε λανθασμένα ταξινομηθεί ως χαμηλού κινδύνου και εμφάνισε κάποιο σύμβαμα, ή και αντίστροφα. Στη συγκεκριμένη μελέτη εκτιμήθηκε μάλιστα ότι η προβλεπτική ικανότητα του HellenicSCORE θα μπορούσε να βελτιωθεί λαμβάνοντας υπόψη και τη βαθμολογία του ατόμου σε μια κλίμακα τήρησης της μεσογειακής διατροφής (Mediterranean diet score). Το συνδυασμένο μοντέλο πρόβλεψης κινδύνου εμφάνιζε AUC 0,80 και βελτίωνε την προβλεπτική ικανότητα κατά 37% [518].

Στη 10ετία, δέχτηκαν να επανεξετασθούν 2583 άτομα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έχουν παρουσιασθεί προηγουμένως, στην ενότητα της επιδημιολογίας. Από τα 46 άτομα που πέθαναν από καρδιαγγειακά αίτια, το HellenicSCORE είχε κατατάξει σωστά τα 44 ως μετρίου/υψηλού κινδύνου, άρα το σφάλμα ταξινόμησης (classification bias) ήταν μόνο 4,4%. Το αντίστοιχο σφάλμα ταξινόμησης για την καρδιαγγειακή νόσο ήταν 6,8%, δηλαδή από 317 καρδιαγγειακά συμβάματα, μόνο 22 παρατηρήθηκαν σε άτομα που είχαν ταξινομηθεί ως άτομα χαμηλού κινδύνου. Με χρήση του συντελεστή συσχέτισης Kendall  $\tau$  (tau) εξετάστηκε η συμφωνία (concordance) του υπολογιζόμενου με βάση το HellenicSCORE κινδύνου και του πραγματικού κινδύνου για διάφορες υποομάδες (άνδρες, γυναίκες, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και μη, ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και μη, καπνιστές και



μη κ.ο.κ). Ο Kendall  $\tau$  ήταν 0,61-0,91 για τις διάφορες συγκρίσεις, το οποίο σημαίνει ότι υπήρχε καλή συμφωνία μεταξύ υπολογισθέντος και πραγματικού κινδύνου [519]. Άρα, το μοντέλο HellenicSCORE μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστο για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, τουλάχιστον σε πληθυσμούς παρόμοιους με αυτούς της μελέτης ATTICA.

Παράλληλα, έχουν δημοσιευθεί και άλλες μελέτες στις οποίες εξετάστηκε κατά πόσον η ενσωμάτωση πρόσθετων δεικτών στο HellenicSCORE θα μπορούσε να βελτιώσει την προβλεπτική ικανότητά του. Σε μία τέτοια μελέτη, διερευνήθηκε η προσθήκη δεικτών της κοινωνικο-οικονομικής κατάστασης και συγκεκριμένα των ετών εκπαίδευσης και του μέσου οικογενειακού εισοδήματος των τελευταίων ετών [520]. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, υπολογίστηκε ένας σύνθετος κοινωνικο-οικονομικός δείκτης, με βάση τον οποίο οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν σε τρία τριτημόρια. Ο λόγος πιθανοτήτων εμφάνισης κάποιου καρδιαγγειακού συμβάματος για κάθε αύξηση του HellenicSCORE κατά 1% υπολογίστηκε με ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης στο 1,19. Στην περίπτωση αυτή όμως η προσθήκη του κοινωνικο-οικονομικού δείκτη δεν φαίνεται ότι βελτιώνει την εξηγούμενη από το μοντέλο μεταβλητότητα.

Σε μία άλλη μελέτη διερευνήθηκε εκ νέου η επίδραση της ενσωμάτωσης των αποτελεσμάτων της αξιολόγησης της ποιότητας της διατροφής στο HellenicSCORE [521]. Τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη ATTICA είχαν κληθεί να περιγράψουν τις διαιτητικές συνήθειές τους. Ο βαθμός συμμόρφωσής τους με τη Μεσογειακή διατροφή εκτιμήθηκε με τη βαθμολογία MedDietScore. Εξετάστηκε η ακρίβεια ενός νέου μοντέλου που συμπεριλάμβανε τα αποτελέσματα κάθε ατόμου στο MedDietSCORE και το HellenicSCORE σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της δεκαετούς παρακολούθησης της ATTICA. Το νέο μοντέλο είχε καλύτερη διακριτική ικανότητα από ότι το HellenicSCORE μόνο του και βελτίωσε την προβλεπτική ικανότητα κατά 50% περίπου.

Εν τέλει, το μοντέλο HellenicSCORE, παρ' όλους τους περιορισμούς του, αποτελεί το καλύτερα προσαρμοσμένο στην ελληνική πραγματικότητα εργαλείο για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς μας. Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία διαθέτει στο Διαδίκτυο μια σχετική εφαρμογή στη διεύθυνση: «<http://www.heartscore.org/greece/Pages/Welcome.aspx>», ενώ μια εναλλακτική ιστοσελίδα για το HellenicSCORE είναι η «<http://www.hellenic-score.gr/>».

### 3.6. ΑΛΛΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στις προηγούμενες ενότητες αναλύθηκαν λεπτομερώς τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα σήμερα μοντέλα εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Στην πραγματικότητα όμως υπάρχουν διαθέσιμα πολυάριθμα ακόμα μοντέλα, παλαιότερα αλλά και νεότερα, που περιλαμβάνουν ποικίλους συνδυασμούς παραγόντων κινδύνου και είναι δυνατόν να εφαρμοστούν σε ποικίλους πληθυσμούς. Στη συνέχεια θα γίνει μια προσπάθεια αναφοράς των σημαντικότερων από αυτά.

#### 3.6.1 PROCAM

Η μελέτη Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) διεξήχθη στη Γερμανία τις δεκαετίες του '80 και '90. Σε αυτή συμμετείχαν συνολικά 23.616 άτομα αμφότερων των φύλων, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, τα οποία εξετάστηκαν για παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου κατά την έναρξη της μελέτης και μετά από 6 με 7 έτη, ενώ παράλληλα παρακολουθούνταν ανά διαστήματα μέσω ερωτηματολογίων [522]. Από το σύνολο αυτό αξιοποιήθηκαν 5.389 άνδρες ηλικίας 35-65 ετών, οι οποίοι είχαν ενταχθεί στη μελέτη πριν το 1985, για τη δημιουργία ενός μοντέλου υπολογισμού του στεφανιαίου κινδύνου [523].

Στη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης 10 ετών παρατηρήθηκαν 325 μείζονα στεφανιαία συμβάματα (έμφραγμα του μυοκαρδίου ή θάνατος από στεφανιαία νόσο). Από τις 57 κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους που μετρήθηκαν στη μελέτη PROCAM, διαπιστώθηκε ότι οι 8 (η ηλικία, η LDL-χοληστερόλη, η HDL-χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η συστολική αρτηριακή πίεση, η παρουσία ΣΔ, το κάπνισμα και το οικογενειακό ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου) αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες στεφανιαίων συμβαμάτων. Με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων κατά Cox υπολογίστηκαν οι σχετικοί κίνδυνοι για τους παράγοντες αυτούς. Η μετατροπή των αποτελεσμάτων του μοντέλου κατά Cox σε απόλυτες τιμές εκτιμώμενου κινδύνου έγινε με υπολογισμό της επιβίωσης του πληθυσμού της μελέτης με την καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier. Στη συνέχεια, κάθε παράγοντας κινδύνου διαιρέθηκε σε κατηγορίες και με ανάλυση παλινδρόμησης υπολογίστηκαν συντελεστές συσχέτισης κινδύνου για κάθε τέτοια κατηγορία. Δημιουργήθηκε έτσι ένας πίνακας που αποδίδει συγκεκριμένους βαθμούς ανάλογα με την παρουσία ή τα επίπεδα κάθε παράγοντα

κινδύνου (βλ. Εικόνα 18). Το άθροισμα των επιμέρους βαθμολογιών δίνει τη συνολική βαθμολογία PROCAM, η οποία αντιστοιχεί σε συγκεκριμένο 10ετή κίνδυνο οξέος στεφανιαίου συμβάματος (βλ. Εικόνα 19). Η AUC τόσο για το μοντέλο κατά Cox όσο και για την απλοποιημένη κλίμακα ήταν περίπου 0,82. Η στάθμιση με βάση το δείκτη  $HL\chi^2$  ήταν καλή (6,5,  $p>0,3$ ). Από τον πληθυσμό που χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία του μοντέλου αποκλείστηκαν οι γυναίκες, γιατί ο αριθμός των παρατηρηθέντων συμβαμάτων σε αυτές ήταν πολύ χαμηλός για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Υπολογίστηκε πάντως ότι ο κίνδυνος που εμφάνιζαν οι γυναίκες ήταν περίπου 4 φορές χαμηλότερος σε σύγκριση με τον αντίστοιχο των ανδρών. Η ταξινόμηση των ασθενών σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου είναι παρόμοια με την αντίστοιχη του αλγόριθμου Framingham, δηλαδή <10%, 10-20% και >20%, αντίστοιχα.

Η εγκυρότητα του μοντέλου έχει εξετασθεί από μια σειρά μελετών, σε ποικίλους πληθυσμούς. Σε ένα αγγλικό πληθυσμό διαβητικών ασθενών, το PROCAM είχε μικρότερη διακριτική ικανότητα από άλλα μοντέλα, με στατιστικό δείκτη  $C=0,67$ , υποεκτιμώντας μάλιστα τον κίνδυνο στο μισό του πραγματικού [524]. Αντίθετα, στον πληθυσμό της μελέτης PRIME, η οποία έχει περιγραφεί προηγουμένως [495], το μοντέλο PROCAM υπερεκτίμησε τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου περίπου κατά το διπλάσιο (λόγος προβλεφθέντων προς παρατηρηθέντα στεφανιαία συμβαμάτα = 1,78) στο Ιρλανδικό δείγμα και κατά 2,76 φορές στο Γαλλικό, με το στατιστικό δείκτη  $C$  να φθάνει το 0,61 και το 0,64, αντίστοιχα. Παρόμοια, σε μια Σουηδική μελέτη σε μεσήλικες άρρνες, ο προβλεφθείς κίνδυνος ήταν σχεδόν 4 φορές μεγαλύτερος του πραγματικού [525]. Επίσης, η αξιοπιστία του μοντέλου εξετάστηκε σε ένα πληθυσμό 403 ηλικιωμένων ανδρών ηλικίας άνω των 70 ετών [526]. Όπως ήταν αναμενόμενο, δεδομένου ότι ο σχεδιασμός του PROCAM ήταν για άνδρες ηλικίας ως 65 ετών, οι επιδόσεις του μοντέλου ήταν πτωχές, με AUC μόλις 0,52, χαμηλότερο ακόμα και από ένα μοντέλο που περιλάμβανε ως ανεξάρτητη μεταβλητή μόνο την ηλικία.

**Εικόνα 17 Μοντέλο κινδύνου PROCAM: βαθμολογία ανάλογα με την παρουσία ή τα επίπεδα διαφόρων παραγόντων κινδύνου. Η συνολική βαθμολογία προκύπτει αθροίζοντας τις επιμέρους βαθμολογίες. Από: Assmann, G., et al. *Circulation*, 2002. 105(3): p. 310-5**

Age, y	
35-39	0
40-44	6
45-49	11
50-54	16
55-59	21
60-65	26
LDL cholesterol, mg/dL	
<100	0
100-129	5
130-159	10
160-189	14
≥190	20
HDL cholesterol, mg/dL	
<35	11
35-44	8
45-54	5
≥55	0
Triglycerides, mg/dL	
<100	0
100-149	2
150-199	3
≥200	4
Smoker	
No	0
Yes	8
Diabetes mellitus	
No	0
Yes	6
MI in family history	
No	0
Yes	4
Systolic blood pressure, mm Hg	
<120	0
120-129	2
130-139	3
140-159	5
≥160	8

**Εικόνα 18 Μοντέλο κινδύνου PROCAM: Εκτιμώμενος 10ετής κίνδυνος οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων ανάλογα με τη συνολική βαθμολογία. Από: Assmann, G., et al. *Circulation*, 2002. 105(3): p. 310-5 [523].**

No. of Points	10-Y Risk of Acute Coronary Events (In %)
≤20	<1.0
21	1.1
22	1.2
23	1.3
24	1.4
25	1.6
26	1.7
27	1.8
28	1.9
29	2.3
30	2.4
31	2.8
32	2.9
33	3.3
34	3.5
35	4.0
36	4.2
37	4.8
38	5.1
39	5.7
40	6.1
41	7.0
42	7.4
43	8.0
44	8.8
45	10.2
46	10.5
47	10.7
48	12.8
49	13.2
50	15.5
51	16.8
52	17.5
53	19.6
54	21.7
55	22.2
56	23.8
57	25.1
58	28.0
59	29.4
≥60	≥30.0

Ενδιαφέρουσα επίσης ήταν μια προσπάθεια συσχέτισης του υπολογιζόμενου κινδύνου με τον επιπολασμό της στεφανιαίας νόσου, που εκτιμήθηκε με βάση την παρουσία στενώσεων στην αξονική στεφανιογραφία [527]. Σε αυτό το πληθυσμό 1296 ασθενών με θωρακικό άλγος, αλλά χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, η AUC του αλγορίθμου PROCAM για την πρόβλεψη σημαντικής ΣΝ (στένωση >50%) ήταν 0,69. Παρόλα αυτά, μεταξύ των ατόμων χαμηλού κινδύνου κατά PROCAM, το 18%

εμφάνιζε σημαντική ΣΝ. Η υποκλινική αθηροσκλήρωση ήταν αντικείμενο και μίας ακόμη μελέτης, σε 2204 Φιλανδούς ηλικίας 24-39 ετών [528]. Η AUC του μοντέλου PROCAM για την πρόβλεψη αυξημένου πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) ήταν 0,71.

Τα τελευταία έτη, οι συγγραφείς του αρχικού αλγόριθμου PROCAM έχουν επανέλθει με νεότερες εκδόσεις του μοντέλου τους. Με βάση ένα πληθυσμό 18.460 ανδρών και 8.515 γυναικών από την αρχική μελέτη τους και με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων κατά Weibull, δημιούργησαν ένα νέο αλγόριθμο υπολογισμού του στεφανιαίου κινδύνου [529]. Οι παράγοντες κινδύνου που λαμβάνονται υπόψη παραμένουν η ηλικία, η LDL-χοληστερόλη, η HDL-χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η συστολική αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, η παρουσία ΣΔ και το οικογενειακό ιστορικό ΣΝ, ενώ προστίθεται εδώ και το φύλο. Επίσης, με βάση ένα πληθυσμό 5905 ανδρών και 2225 γυναικών ηλικίας 35-65 ετών και με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων κατά Cox, δημιούργησαν ένα αλγόριθμο υπολογισμού του κινδύνου εμφάνισης AEE [529]. Οι παράγοντες κινδύνου σε αυτή την περίπτωση περιλαμβάνουν το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα, την παρουσία ΣΔ και τη συστολική αρτηριακή πίεση. Τέλος, οι συγγραφείς της PROCAM δημιούργησαν έναν τροποποιημένο αλγόριθμο στεφανιαίου κινδύνου για χρήση σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, στο οποίο συμπεριλαμβάνονταν μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) [530]. Η διακριτική ικανότητα του νέου μοντέλου ήταν πολύ καλή, με AUC 0,82, ενώ και η στάθμιση ήταν εφάμιλλη, με την παρατηρηθείσα συχνότητα στεφανιαίων συμβαμάτων (9,6%) να ταυτίζεται σχεδόν με το μέσο προβλεφθέντα κίνδυνο (10,2%).

### 3.6.2. REYNOLDS

Το μοντέλο εκτίμησης κινδύνου Reynolds risk score δημιουργήθηκε το 2007 στις ΗΠΑ και έχει την ιδιαιτερότητα ότι σχεδιάστηκε χωριστά για άνδρες και γυναίκες, με βάση πληθυσμούς διαφορετικών μελετών.

Συγκεκριμένα, το μοντέλο για τις γυναίκες δημιουργήθηκε με βάση τον πληθυσμό 24.558 αρχικά υγιών γυναικών ηλικίας άνω των 45 ετών που συμμετείχε στη μελέτη Women's Health Study (WHS) [531]. Τα δεδομένα από τα δύο τρίτα των γυναικών που συμμετείχαν χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή των παραγόντων κινδύνου που

προέβλεπαν ένα σύνθετο τελικό σημείο που περιλάμβανε το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το ΑΕΕ, την ανάγκη για στεφανιαία επαναγγείωση και τον καρδιαγγειακό θάνατο. Το υπόλοιπο ένα τρίτο των γυναικών που συμμετείχαν αποτέλεσε τον πληθυσμό επαλήθευσης του αλγόριθμου που προέκυψε. Με τη χρησιμοποίηση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων κατά Cox δημιουργήθηκε ένας αλγόριθμος που περιλάμβανε ως παράγοντες την ηλικία, τη συστολική αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, την απολιποπρωτεΐνη Β-100, τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) υψηλής ευαισθησίας, την απολιποπρωτεΐνη Α-I, το οικογενειακό ιστορικό ΕΜ πριν την ηλικία των 60 ετών και τα επίπεδα της HbA1c εάν υπήρχε ΣΔ και της λιποπρωτεΐνης Lp(a) αν τα επίπεδα της απολιποπρωτεΐνης Β-100 ήταν >100 mg/dl. Δημιουργήθηκε επίσης ένα απλοποιημένο μοντέλο, με αντικατάσταση των απολιποπρωτεϊνών Β-100 και Α-I με την ολική και HDL-χοληστερόλη αντίστοιχα, καθώς και με παράλειψη της λιποπρωτεΐνης Lp(a). Αμφότερα τα μοντέλα είχαν καλή διακριτική ικανότητα, με στατιστικό δείκτη C περίπου 0,81, αλλά και καλή στάθμιση, με  $p > 0,05$  για το δείκτη  $HL\chi^2$ . Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι χάρη στη χρήση μεγαλύτερου αριθμού παραγόντων κινδύνου από άλλα καθιερωμένα μοντέλα πέτυχαν επαναταξινόμηση του 44% των γυναικών που θα θεωρούνταν ενδιάμεσου κινδύνου σε χαμηλότερη ή υψηλότερη κατηγορία. Μειονέκτημα του μοντέλου είναι η πολυπλοκότητά του, η οποία απαιτεί χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή για την εκτέλεση των πράξεων. Π.χ. στο απλοποιημένο μοντέλο: 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος (%) =  $[1 - 0,98634^{(\exp[B - 22,325])}] \times 100\%$ , όπου  $B = 0,0799 \times \text{ηλικία} + 3,137 \times \ln(\text{συστολική ΑΠ}) + 0,18 \times \ln(\text{CRP}) + 1,382 \times \ln(\text{ολική χοληστερόλη}) - 1,172 \times \ln(\text{HDL-χοληστερόλη}) + 0,134 \times \text{HbA1c}$  (εάν υπάρχει διάγνωση ΣΔ) + 0,818 (εάν το άτομο καπνίζει) + 0,438 (εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ΕΜ). Μια έκδοση για αμφότερα τα φύλα είναι προσβάσιμη μέσω Διαδικτύου στη διεύθυνση <<http://www.reynoldsriskscore.org/>>.

Το αντίστοιχο μοντέλο υπολογισμού του κινδύνου για τους άνδρες δημιουργήθηκε με βάση ένα πληθυσμό 10.724 ανδρών ηλικίας άνω των 50 ετών, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή ΣΔ, που συμμετείχαν στη μελέτη Physicians Health Study II (PHS-II) [532]. Το εκτιμώμενο τελικό σημείο και σε αυτή την περίπτωση είναι σύνθετο: έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΑΕΕ, ανάγκη για στεφανιαία επαναγγείωση ή καρδιαγγειακός θάνατος. Οι παράγοντες κινδύνου που συμπεριλήφθησαν στο τελικό μοντέλο περιλαμβάνουν την ηλικία, τη συστολική αρτηριακή πίεση, την ολική

χοληστερόλη, την HDL-χοληστερόλη, το κάπνισμα, τη CRP και το οικογενειακό ιστορικό ΕΜ. Ο αντίστοιχος αλγόριθμος υπολογισμού του 10ετή καρδιαγγειακού κινδύνου (%) =  $[1 - 0,899^{\exp[B - 33,097]}] \times 100\%$ , όπου  $B = 4,385 \times \ln(\text{ηλικία}) + 2,607 \times \ln(\text{συστολική ΑΠ}) + 0,963 \times \ln(\text{ολική χοληστερόλη}) - 0,772 \times \ln(\text{HDL-χοληστερόλη}) + 0,405$  (εάν το άτομο καπνίζει) +  $0,102 \times \ln(\text{CRP}) + 0,541$  (εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ΕΜ). Ο στατιστικός δείκτης C υπολογίστηκε στο 0,71. Από τους ασθενείς που θα θεωρούνταν ενδιάμεσου κινδύνου (κίνδυνος 5-20%) με τα καθιερωμένα μοντέλα Framingham, ένα ποσοστό 20,2% επαναταξινομήθηκε σε υψηλότερη ή χαμηλότερη κατηγορία κινδύνου. Αμφότερα τα μοντέλα Reynolds ταξινομούν τους ασθενείς σε χαμηλού κινδύνου (<5%), ήπια αυξημένου (5-10%), μέτρια αυξημένου (10-20%) και υψηλού κινδύνου (>20%).

Η αξιοπιστία του μοντέλου Reynolds εξετάστηκε στον πληθυσμό της μελέτης Women's Health Initiative (WHI) [533]. Ο μέσος κίνδυνος ήταν 4,6%, με ποσοστό 10,3% και 2,6% των γυναικών να εμφανίζουν κίνδυνο >10% και >20%, αντίστοιχα. Η στάθμιση του μοντέλου ήταν καλή (παρατηρηθείς κίνδυνος περίπου 4%). Η διακριτική ικανότητα ήταν επίσης καλή με δείκτη C=0,76. Συγκρινόμενο με δύο διαφορετικές εκδοχές του μοντέλου Framingham, το Reynolds score υπερείχε, με καθαρή βελτίωση της επαναταξινόμησης (NRI) = 4,9%. Για παράδειγμα, μεταξύ των γυναικών με υπολογιζόμενο κίνδυνο 5-10% σύμφωνα με το μοντέλο Framingham, μετά από χρησιμοποίηση του Reynolds score ένα ποσοστό 5% επαναταξινομούνταν στην κατηγορία >20% και ένα ποσοστό 29% στην κατηγορία 10-20%, με επακόλουθη βελτίωση της διακριτικής ικανότητας.

Μία άλλη μελέτη αξιοποίησε τα δεδομένα της Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) για να εξετάσει την αξία του Reynolds risk score στην πρόβλεψη της εμφάνισης και επιδείνωσης της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, εκτιμώμενης με βάση την ποσότητα του ασβεστίου των στεφανιαίων αγγείων (coronary artery calcium – CAC) στην αξονική τομογραφία [534]. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης CAC στη διάρκεια της 3ετούς παρακολούθησης ήταν 1,4 ανά 5% αύξηση του κινδύνου κατά Reynolds. Παράλληλα, κάθε 5% αύξηση του κινδύνου κατά Reynolds συνοδεύονταν από μέση μεταβολή του CAC κατά 6,8.

Αντικείμενο έρευνας έχουν επίσης αποτελέσει οι συνέπειες της αντικατάστασης του μοντέλου Framingham με το Reynolds όσον αφορά τους στόχους για την υπολιπιδαιμική αγωγή [535]. Με βάση ένα πληθυσμό της NHANES, υπολογίστηκε

το ποσοστό ανδρών και γυναικών μέσης ηλικίας στο γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ που θα ταξινομούταν σε διαφορετική κατηγορία κινδύνου και, ως εκ τούτου, θα έχρηζαν διαφορετικής αντιμετώπισης. Σε σύγκριση με το Framingham, το Reynolds θα κατάτασσε σε υψηλότερη κατηγορία το 13,9% των γυναικών και το 9,1% των ανδρών, ενώ σε χαμηλότερη κατηγορία το 35,7% των ανδρών και το 2% των γυναικών. Με βάση τα παραπάνω υπολογίστηκε ότι 1,6 εκατομμύρια περισσότερες γυναίκες και 2,1 εκατομμύρια λιγότεροι άνδρες θα έπρεπε να πάρουν υπολιπιδαιμική αγωγή.

### 3.6.3. QRISK

Την ίδια χρονιά που στις ΗΠΑ δημοσιεύτηκε το Reynolds risk score, στο Ηνωμένο Βασίλειο παρουσιάστηκε το νέο μοντέλο κινδύνου QRISK [536]. Τα επιδημιολογικά δεδομένα για τη δημιουργία του αντλήθηκαν από τη βάση δεδομένων QRESEARCH, η οποία περιέχει τους ιατρικούς φακέλους εκατομμυρίων ασθενών από ιατρεία πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν 1,28 εκατομμύρια ασθενείς, ηλικίας 35-74 ετών, χωρίς ιστορικό ΣΔ ή καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι παρακολουθούνταν στα ιατρεία πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας από το 1995 ως το 2007. Το σύνθετο τελικό σημείο της μελέτης περιλάμβανε την πρώτη διάγνωση εμφράγματος του μυοκαρδίου, στεφανιαίας νόσου, ΑΕΕ ή ΠΠΕ, καθώς και το θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια. Με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων κατά Cox προσδιορίστηκαν οι λόγοι κινδύνου (hazard ratios), ανά φύλο, για μια σειρά παραγόντων κινδύνου, ώστε να είναι δυνατός ο υπολογισμός του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε αυτούς τους παράγοντες συμπεριλαμβάνονται η ηλικία, ο λόγος ολική χοληστερόλη προς HDL-χοληστερόλη, ο δείκτης μάζας σώματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, το κάπνισμα, η συστολική αρτηριακή πίεση, η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής και η κοινωνική αποστέρηση (social deprivation), με βάση το δείκτη Townsend της περιοχής όπου διαμένει ο ασθενής. Ο τελευταίος αυτός δείκτης εξετάζει το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο μιας περιοχής με βάση την ανεργία, το ποσοστό ιδιόκτητων κατοικιών, την κατοχή αυτοκινήτου κ.α. Ο αλγόριθμος που προέκυψε επαληθεύθηκε σε ένα άλλο πληθυσμό 600.000 ασθενών από την ίδια βάση δεδομένων. Το AUC ήταν 0,79 για τις γυναίκες και 0,77 για τους άνδρες, αντιστοιχώντας σε καλή διακριτική ικανότητα. Η στάθμιση



ήταν άριστη, με τον υπολογιζόμενο κίνδυνο να αποκλίνει του πραγματικού μόνο κατά 0,4%.

Την επόμενη χρονιά, οι ίδιοι συγγραφείς παρουσίασαν τον αλγόριθμο QRISK2, την ανανεωμένη δηλαδή μορφή του μοντέλου τους [537]. Σε σχέση με τον πρώτο αλγόριθμο, οι κύριες διαφορές ήταν ότι λαμβάνονταν υπόψη ως παράγοντες κινδύνου η εθνοτική καταγωγή, καθώς και η παρουσία νοσημάτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η νεφρική νόσος, η κολπική μαρμαρυγή και η ρευματοειδής αρθρίτιδα (βλ. Εικόνα 19). Το μοντέλο αυτό αποδείχτηκε ελαφρώς καλύτερο του QRISK1 στον πληθυσμό επαλήθευσης. Το AUC ήταν 0,81 στις γυναίκες και 0,79 στους άνδρες, με  $R^2$  (το οποίο δείχνει το ποσοστό της μεταβλητότητας εντός ενός πληθυσμού που εξηγείται από ένα μοντέλο) να φθάνει το 43% στις γυναίκες και 38% στους άνδρες. Ως υψηλού κινδύνου θεωρούνται τα άτομα με 10ετή κίνδυνο >20%, τα οποία και χρήζουν φαρμακευτικής παρέμβασης. Η χρήση του αλγόριθμου απαιτεί ηλεκτρονικό υπολογιστή, π.χ. μέσω της ιστοσελίδας: <<http://www.qrisk.org/>>. Οι ιδιαιτερότητες του αλγορίθμου, όπως η ένταξη της κοινωνικής αποστέρησης στους παράγοντες κινδύνου, περιορίζουν γεωγραφικά τη χρησιμότητά του εντός του Ηνωμένου Βασιλείου.

Όπως αναμένεται, η αξιοπιστία του QRISK2 εξετάσθηκε σε ένα άλλο πληθυσμό από το Ηνωμένο Βασίλειο, αυτή τη φορά από τη βάση δεδομένων The Health Improvement Network (THIN) [538]. Σε αυτή τη μελέτη συμπεριλήφθησαν περίπου 2 εκατομμύρια ασθενείς ηλικίας 30-84 ετών. Η στάθμιση ήταν άριστη για όλα τα δεκατημόρια κινδύνου, πλην του υψηλότερου δεκατημόριου, ενώ και η διακριτική ικανότητα θεωρήθηκε καλή, με AUC 0,81 για τους άνδρες και 0,83 για τις γυναίκες.

Συμπερασματικά, το QRISK είναι ίσως το μόνο μοντέλο καρδιαγγειακού κινδύνου που λαμβάνει υπόψη την εθνοτική καταγωγή και το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, δεν επιτρέπει όμως τη χρησιμοποίησή του με ασφάλεια εκτός του Ηνωμένου Βασιλείου.

**Εικόνα 19** Λόγοι κινδύνου (hazard ratios) και διάστημα εμπιστοσύνης 95% για τους παράγοντες κινδύνου του μοντέλου QRISK2 σε γυναίκες και άνδρες ηλικίας 35-74 ετών. Από: Hippisley-Cox, J. et al. *BMJ*, 2007. 335(7611): p. 136 [536].

	Women	Men
White/not recorded	1	1
Indian	1.43 (1.24 to 1.65)	1.45 (1.29 to 1.63)
Pakistani	1.80 (1.5 to 2.17)	1.97 (1.70 to 2.29)
Bangladeshi	1.35 (1.06 to 1.72)	1.67 (1.40 to 2.01)
Other Asian	1.15 (0.86 to 1.54)	1.37 (1.09 to 1.72)
Black Caribbean	1.08 (0.94 to 1.24)	0.62 (0.53 to 0.73)
Black African	0.58 (0.42 to 0.82)	0.63 (0.47 to 0.85)
Chinese	0.69 (0.44 to 1.10)	0.51 (0.32 to 0.83)
Other	1.04 (0.85 to 1.28)	0.91 (0.75 to 1.10)
Age (10% increase)*	1.66 (1.65 to 1.68)	1.59 (1.58 to 1.60)
BMI (5 unit increase)	1.08 (1.06 to 1.10)	1.09 (1.07 to 1.11)
Townsend score (5 unit increase)	1.37 (1.34 to 1.40)	1.18 (1.16 to 1.20)
Systolic blood pressure (mm Hg) (20 unit increase)	1.20 (1.18 to 1.22)	1.19 (1.17 to 1.20)
Cholesterol/HDL ratio	1.17 (1.16 to 1.18)	1.19 (1.18 to 1.20)
Family history coronary heart disease	1.99 (1.92 to 2.05)	2.14 (2.08 to 2.20)
Current smoker	1.80 (1.75 to 1.86)	1.65 (1.60 to 1.70)
Treated hypertension	1.54 (1.45 to 1.63)	1.68 (1.60 to 1.77)
Type 2 diabetes	2.54 (2.33 to 2.77)	2.20 (2.06 to 2.35)
Rheumatoid arthritis	1.50 (1.39 to 1.61)	1.38 (1.25 to 1.52)
Atrial fibrillation	3.06 (2.39 to 3.93)	2.40 (2.07 to 2.79)
Renal disease	1.70 (1.43 to 2.03)	1.75 (1.51 to 2.02)
Age* BMI interaction	0.976 (0.970 to 0.982)	0.985 (0.979 to 0.991)
Age* Townsend interaction (5 unit increase in score)	0.938 (0.930 to 0.946)	0.973 (0.967 to 0.98)
Age* systolic blood pressure interaction (20 unit increase in systolic blood pressure)	0.966 (0.961 to 0.971)	0.964 (0.96 to 0.969)
Age* family history interaction	0.927 (0.914 to 0.94)	0.923 (0.912 to 0.935)
Age* smoking interaction	0.931 (0.920 to 0.943)	0.932 (0.922 to 0.942)
Age* treated hypertension interaction	0.952 (0.934 to 0.971)	0.916 (0.901 to 0.931)
Age* type 2 diabetes interaction	0.904 (0.877 to 0.931)	0.902 (0.881 to 0.924)
Age* atrial fibrillation interaction	0.858 (0.795 to 0.926)	0.893 (0.852 to 0.935)

### 3.6.4. UKPDS

Από το Ηνωμένο Βασίλειο προέρχεται και το μοντέλο κινδύνου UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), το οποίο παρουσιάζει την ιδιαιτερότητα να αφορά αποκλειστικά ασθενείς με ΣΔ. Ο πληθυσμός της UKPDS αποτελούνταν από ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθέντα ΣΔ τύπου 2, ηλικίας 25 ως 65 ετών, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν επί περίπου 10 έτη τις δεκαετίες του '70 και '80 για μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές, ανάλογα με το επίπεδο γλυκαιμικής ρύθμισής τους [61].

Με βάση 4.540 ασθενείς από τον προαναφερθέντα πληθυσμό, εξετάστηκε η επίπτωση της ΣΝ, που ορίστηκε ως η εμφάνιση θανατηφόρου ή μη εμφράγματος του μυοκαρδίου ή στεφανιαίου θανάτου [539]. Για την ανάπτυξη του μοντέλου χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος κατά Newton-Raphson για την εκτίμηση της μέγιστης πιθανοφάνειας (maximum likelihood estimation). Στους παράγοντες κινδύνου που εντάχθηκαν στο τελικό μοντέλο περιλαμβάνονται το φύλο, η ηλικία κατά τη διάγνωση του ΣΔ, η φυλή, το κάπνισμα, τα επίπεδα της HbA1c, η συστολική ΑΠ και το πηλίκιο ολική/HDL-χοληστερόλη.

Αναπτύχθηκε επίσης, με την ίδια μέθοδο, ένα ξεχωριστό μοντέλο για την εκτίμηση του κινδύνου ΑΕΕ με βάση 4.549 ασθενείς από την UKPDS [540]. Σε αυτό το μοντέλο συμπεριλήφθηκαν ως παράγοντες κινδύνου το φύλο, η ηλικία κατά τη διάγνωση του ΣΔ, η διάρκεια του ΣΔ από τη διάγνωσή του, το κάπνισμα, η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής, η συστολική ΑΠ και το πηλίκιο ολική/HDL-χοληστερόλη. Ο τελικός αλγόριθμος πήρε τη μορφή: ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ στα επόμενα  $t$  χρόνια ενός ασθενή που δεν έχει εμφανίσει ΑΕΕ τα πρώτα  $T$  χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔ είναι  $R_T(t) = \exp[-q \times 1,145^T \times (1-1,145^t)/(1-1,145)]$ , όπου  $q=0,00186 \times 1,092^{\text{ηλικία}-55} \times 0,700^{\text{φύλο}} \times 1,547^{\text{κάπνισμα}} \times 8,554^{\text{κολπική μαρμαρυγή}} \times [1,122^{(\Sigma\text{ΑΠ}-135,5)/10}] \times 1,138^{\text{πηλίκιο χοληστερόλης}-5,11}$ .

Οι ίδιοι συγγραφείς βασίσθηκαν στα 674 OEM και 234 ΑΕΕ που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς της UKPDS ώστε να διερευνήσουν τους παράγοντες που καθορίζουν τη θνητότητα μετά από τέτοια συμβάματα [541]. Με χρήση ανάλυσης πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης διαπιστώθηκε ότι η θνητότητα μετά από OEM αυξάνονταν με τη ηλικία και την παρουσία υψηλότερης HbA1c, συστολικής ΑΠ και αλβουμίνης στα ούρα. Παρόμοια, η θνητότητα ενός ΑΕΕ επηρεάζονταν από το φύλο

(μεγαλύτερη στις γυναίκες), τα επίπεδα της HbA1c, τη συστολική ΑΠ, το ιστορικό ΑΕΕ και τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων.

Με βάση λοιπόν όλους τους προαναφερθέντες αλγόριθμους οι ερευνητές δημοσίευσαν στο Διαδίκτυο ένα πρόγραμμα υπολογισμού του 10ετούς κινδύνου για την εμφάνιση ΣΝ, θανατηφόρου ΣΝ, ΑΕΕ και θανατηφόρου ΑΕΕ, προσβάσιμο στην ιστοσελίδα: «<http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine/index.php>».

Η αξιοπιστία του μοντέλου εξετάστηκε σε μια σειρά μελετών. Σε ένα πληθυσμό 428 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη που παρακολούθησαν επί 4,2 έτη, το μοντέλο UKPDS υποεκτίμησε τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων συμβαμάτων κατά 13% (στατιστικά μη σημαντική διαφορά), εμφάνισε όμως μέτρια διακριτική ικανότητα και στάθμιση, με δείκτη  $C = 0,67$  και  $HL\chi^2 = 17,1$  ( $p=0,029$ ) [485]. Σε ένα άλλο βρετανικό πληθυσμό ασθενών με ΣΔ, το μοντέλο UKPDS είχε ικανοποιητική διακριτική ικανότητα (δείκτης  $C = 0,74$ ) όσον αφορά την καρδιαγγειακή νόσο, υποεκτιμώντας όμως τον κίνδυνο κατά 20% περίπου [524]. Πρόκειται λοιπόν για ένα αρκετά αξιόπιστο μοντέλο, η χρήση του οποίου όμως περιορίζεται σε διαβητικούς ασθενείς.

### **3.6.5. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ POOLED COHORT EQUATIONS THE AHA**

Το 2013 δημοσιεύθηκαν από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία (American Heart Association – AHA) σε συνεργασία με το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας (American College of Cardiology – ACC) νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας [463]. Στα πλαίσια αυτών των οδηγιών κοινοποιήθηκε και ένα νέο μοντέλο υπολογισμού του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου, που αναπτύχθηκε με βάση μια σειρά από μελέτες παρακολούθησης του Αμερικανικού πληθυσμού με διάρκεια τουλάχιστον 12 ετών, με σκοπό να αντικαταστήσει τους μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενους πίνακες υπολογισμού του στεφανιαίου κινδύνου κατά Framingham, και το οποίο ονομάστηκε Pooled Cohort Risk Equations (PCRE).

Ο πληθυσμός εξαγωγής του μοντέλου συμπεριέλαβε άτομα από την ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [542], την Cardiovascular Health Study [543], την CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) [544], καθώς και από την αρχική Framingham και τη Framingham Offspring Study [478, 480].

Συνολικά εντάχθηκαν 11.240 γυναίκες και 9.908 άνδρες της λευκής φυλής και 2.641 γυναίκες και 1.647 άνδρες της μαύρης φυλής που πληρούσαν τα ακόλουθα κριτήρια: ηλικία 40-79, υγιείς, χωρίς ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, ΑΕΕ, καρδιακής ανεπάρκειας, καρδιαγγειακής επέμβασης (αγγειοπλαστικής ή αορτοστεφανιαίας παράκαμψης) ή κολπικής μαρμαρυγής. Με βάση τα 2689 συνολικά παρατηρηθέντα συμβάματα και με τη χρήση μοντέλων αναλογικών κινδύνων (proportional hazards models) αναπτύχθηκαν εξισώσεις υπολογισμού του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίου θανάτου, μη θανατηφόρου OEM και θανατηφόρου ή μη ΑΕΕ ανά φυλή και φύλο. Στο τελικό μοντέλο συμπεριλήφθησαν η ηλικία, το κάπνισμα, η συστολική ΑΠ, η ολική χοληστερόλη, η HDL-χοληστερόλη και το ιστορικό ΣΔ. Η διακριτική ικανότητα και η στάθμιση του μοντέλου για τον πληθυσμό εξαγωγής του ήταν καλές. Ο δείκτης C κυμαινόταν από 0,71 ως 0,81 (ανάλογα με τη φυλή και φύλο) και ο δείκτης  $\chi^2$  από 4,9 ως 7,3.

Ένα πρόγραμμα υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου με βάση το PCRE διατίθεται από την ΑΗΑ στο διαδίκτυο, στη διεύθυνση «<http://my.americanheart.org/cvnriskcalculator>». Στην παραπάνω διαδικτυακή διεύθυνση είναι επίσης δυνατός ο υπολογισμός του 30ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου για ασθενείς νεότερης ηλικίας και ενδιάμεσου κινδύνου. Οι συγγραφείς διατύπωσαν την άποψη ότι εάν η αβεβαιότητα σχετικά με μια θεραπευτική απόφαση παραμένει παρά τον αρχικό υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου με βάση την παραπάνω εξίσωση, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη επιπλέον παράγοντες, όπως το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, τιμές hs-CRP  $\geq 2$  mg/dl, σκορ στεφανιαίου ασβεστίου (CAC)  $\geq 300$  Agaston ή σφυροβραχιόνιος δείκτης (ABI)  $< 0,9$ .

Παρότι ο αλγόριθμος αυτός είναι τόσο πρόσφατος, έχει ήδη υποστεί κριτική από ορισμένους ερευνητές. Οι Ridker και Cook εφάρμοσαν το PCRE στον πληθυσμό τριών σχετικά πρόσφατων μελετών πρωτογενούς πρόληψης, της Women's Health Study (WHS), της Physicians' Health Study (PHS) και της Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS), και διαπίστωσαν ότι ο αλγόριθμος υπερεκτιμούσε τον κίνδυνο κατά 75-150%. Οι συγγραφείς αυτοί πιθανολογούν ότι η διαφορά αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι οι πληθυσμοί που χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή του PCRE ήταν παλαιότεροι και ο επιπολασμός των παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα, ήταν διαφορετικός και η χρήση στατινών περιορισμένη [545].

Μία πρόσφατη μελέτη συνέκρινε το νεότερο αυτό αλγόριθμο με το Reynolds risk score και τους αλγόριθμους που προέκυψαν από τη Framingham [546]. Αξιοποιήθηκε ο πληθυσμός της μελέτης Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), στην οποία συμμετείχαν 4227 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 50-74 ετών χωρίς καρδιαγγειακή νόσο ή ΣΔ. Η PCRE υπερεκτίμησε τον κίνδυνο κατά 86% στους άνδρες και κατά 67% στις γυναίκες, ενώ οι 3 παλαιότεροι, βασισμένοι στη Framingham αλγόριθμοι, τον υπερεκτίμησαν κατά 37-154%. Το Reynolds risk score ήταν καλύτερα σταθμισμένο για το συγκεκριμένο πληθυσμό, καθώς υπερεκτίμησε τον κίνδυνο μόνο κατά 9% στους άνδρες και τον υποτίμησε κατά 21% στις γυναίκες.

### **3.6.6. ΑΛΛΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Πέραν των σημαντικότερων μοντέλων καρδιαγγειακού κινδύνου που αναλύθηκαν εκτενώς παραπάνω, κατά καιρούς έχουν δημοσιευθεί στη βιβλιογραφία δεκάδες ακόμη μοντέλα κινδύνου. Αυτά έχουν αναπτυχθεί με βάση ποικίλους πληθυσμούς, συμπεριλαμβάνουν κλασικούς και μη παράγοντες κινδύνου και υπολογίζουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου με βάση ποικίλους ορισμούς. Η εξαντλητική παράθεση όλων αυτών των μοντέλων δεν θα προσέφερε πολλά στοιχεία, καθότι τα περισσότερα από αυτά δεν διαθέτουν εξωτερική επαλήθευση της αξιοπιστίας τους και ουδέποτε χρησιμοποιήθηκαν κλινικά. Παρόλα αυτά, στη συνέχεια θα παρουσιαστούν ορισμένα από τα πιο ενδιαφέροντα.

Το μοντέλο FINRISK αναπτύχθηκε με βάση την επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου ή στεφανιαίου θανάτου στη διάρκεια μιας 10ετούς παρακολούθησης Φιλανδών, που στρατολογήθηκαν μεταξύ του 1982 και του 1987 [547]. Ο πληθυσμός αυτός χρησιμοποιήθηκε και κατά τη δημιουργία του μοντέλου SCORE [465]. Οι παράγοντες κινδύνου που λαμβάνονται υπόψη περιλαμβάνουν το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα, τη συστολική αρτηριακή πίεση, την ολική χοληστερόλη, την HDL-χοληστερόλη και το σακχαρώδη διαβήτη. Το μοντέλο αυτό έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του κινδύνου και σε άλλους πληθυσμούς, όπως Φιλανδούς ηλικίας <39 ετών [528] ή τους Βρετανούς με καταγωγή από τη Νότια Ασία [548].

Με βάση πληθυσμούς της μελέτης DECODE αναπτύχθηκε ένα μοντέλο πρόβλεψης του 5ετούς και 10ετούς κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου [549]. Συνολικά συμπεριλήφθησαν 16.506 άνδρες και 8.907 γυναίκες από 14 Ευρωπαϊκές

μελέτες. Στο τελικό μοντέλο λαμβάνονται υπόψη το φύλο, η ηλικία, το κάπνισμα, η συστολική αρτηριακή πίεση, η ολική χοληστερόλη, η γλυκόζη νηστείας και τα αποτελέσματα μιας δοκιμασίας από του στόματος φόρτισης με γλυκόζη. Παρότι το μοντέλο αυτό περιλαμβάνει και μετρήσεις σακχάρου, είχε χαμηλότερη διακριτική ικανότητα στον πληθυσμό των διαβητικών ασθενών της μελέτης UKPDS σε σύγκριση με το Framingham και το SCORE, με AUC 0,67 [501]. Η στάθμισή του πάντως ήταν ικανοποιητική, καθότι απέκλινε από τον πραγματικό κίνδυνο κατά λιγότερο από 1% (6,6% έναντι του παρατηρηθέντος 7,4%).

Το 2004 δημοσιεύθηκε ένας ακόμη αλγόριθμος πρόβλεψης του 10ετούς κινδύνου για την εμφάνιση ΣΝ (θάνατος, OEM και στεφανιαία επαναγγείωση), από τη γειτονική Ιταλία [490]. Χρησιμοποιήθηκε για το σκοπό αυτό ο πληθυσμός της μελέτης CUORE, στην οποία συμμετείχαν 6.865 άνδρες ηλικίας 35-69 ετών χωρίς ιστορικό ΣΝ επί 9,1 έτη (διάμεση τιμή). Στο τελικό μοντέλο περιλαμβάνονται ως παράγοντες κινδύνου η ηλικία, η ολική χοληστερόλη, η HDL-χοληστερόλη, το κάπνισμα, ο ΣΔ, η συστολική ΑΠ, η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής και το οικογενειακό ιστορικό ΣΝ. Η διακριτική ικανότητα αυτού του μοντέλου είναι ικανοποιητική, με δείκτη  $C = 0,75$ , και υπερείχε των μοντέλων Framingham και PROCAM στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Μερικά χρόνια αργότερα, οι ίδιοι συγγραφείς δημοσίευσαν μια ανανεωμένη έκδοση του αλγόριθμου, συμπεριλαμβάνοντας αυτή τη φορά και γυναίκες [550]. Το μοντέλο απλοποιήθηκε, ώστε να περιλαμβάνει μόνο την ηλικία, τη συστολική ΑΠ, το πηλίκο ολική προς HDL-χοληστερόλη και τις καπνιστικές συνήθειες και να είναι δυνατή η δημιουργία πινάκων υπολογισμού του κινδύνου, αντίστοιχων με αυτών του ESC SCORE.

Στη Σκωτία αναπτύχθηκε ένα μοντέλο εκτίμησης κινδύνου, το ASSIGN, το οποίο εμφανίζει πολλά κοινά στοιχεία με το QRISK που αναφέρθηκε προηγουμένως [551]. Ο πληθυσμός στον οποίο βασίσθηκε η μελέτη προήλθε από τη Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC), στην οποία συμμετείχαν συνολικά 6.540 άνδρες και 6.757 γυναίκες ηλικίας 30-74 ετών, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων κατά Cox αναπτύχθηκε ένας αλγόριθμος εκτίμησης του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου ανά φύλο. Οι παράγοντες κινδύνου που εντάχθηκαν στην τελική εξίσωση περιλαμβάνουν την ολική χοληστερόλη, την HDL-χοληστερόλη, τη συστολική ΑΠ, το κάπνισμα, τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίζει το άτομο ανά ημέρα, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, τη

διάγνωση ΣΔ και ένα δείκτη κοινωνικής αποστέρησης, ανάλογα με τον τόπο κατοικίας στη Σκωτία. Το καινούριο αυτό μοντέλο διαπιστώθηκε ότι υπερείχε ελαφρώς του κλασικού αλγόριθμου Framingham, εμφανίζοντας καλύτερη διακριτική ικανότητα και υπερεκτιμώντας σε μικρότερο βαθμό τον κίνδυνο.

Από το Ηνωμένο Βασίλειο προέρχεται και ένας αλγόριθμος σχεδιασμένος αποκλειστικά για ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ο οποίος έγινε γνωστός ως DARTS [552]. Ο πληθυσμός με βάση τον οποίο σχεδιάστηκε ο αλγόριθμος περιλάμβανε 4.569 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 χωρίς ιστορικό ΣΝ, με διάρκεια παρακολούθησης ως και 9,5 έτη (διάμεση τιμή 4,1 έτη). Με βάση ένα μοντέλο κατά Weibull δημιουργήθηκε ένας αλγόριθμος εκτίμησης του 5ετούς κινδύνου για την εμφάνιση ΣΝ (θανατηφόρο ή μη OEM και στεφανιαίος θάνατος). Οι παράγοντες κινδύνου που εντάχθηκαν στο μοντέλο ήταν το φύλο, η διάρκεια του ΣΔ, η ηλικία κατά τη διάγνωση του ΣΔ, η ολική χοληστερόλη, το κάπνισμα, η Hb1Ac, η συστολική ΑΠ, η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής και το ύψος. Η διακριτική ικανότητα του μοντέλου ήταν ικανοποιητική, με δείκτη  $C = 0,71$  στον πληθυσμό της ίδιας της μελέτης, ενώ σε ένα άλλο πληθυσμό διαβητικών ασθενών από το Σάλφορντ της Αγγλίας, ο αντίστοιχος δείκτης ήταν 0,69.

Το 2008 ορισμένοι ερευνητές από τις ΗΠΑ επιχείρησαν να δημιουργήσουν ένα μοντέλο εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου χωρίς τη χρήση καμίας εργαστηριακής τιμής, το οποίο ενδεχομένως να ήταν ιδιαίτερα χρήσιμο σε χώρες του τρίτου κόσμου, με περιορισμένες δυνατότητες προληπτικού ελέγχου του πληθυσμού [553]. Από τον πληθυσμό της μελέτης NHANES συμπεριλήφθησαν 6.186 άνδρες και γυναίκες χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή κακοήθειας, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για 21 έτη. Στο μοντέλο εντάχθηκαν απλοί παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, η συστολική ΑΠ, το κάπνισμα, ο ΣΔ, η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής και ο ΔΜΣ. Το μοντέλο αυτό συγκρίθηκε με ένα παρόμοιο, όπου αντί του ΔΜΣ λαμβάνονταν υπόψη η ολική χοληστερόλη. Η διακριτική ικανότητα των μοντέλων για τον 5ετή κίνδυνο ΕΜ, ΑΕΕ, καρδιακής ανεπάρκειας, στεφανιαίας επαναγγείωσης ή θανάτου ήταν παρόμοια (0,83 και για τα δύο μοντέλα στις γυναίκες και 0,78 για τους άνδρες). Η στάθμιση ήταν επίσης καλή για αμφότερα.

Το 2010, με βάση 7.915 Φιλανδούς άνδρες και γυναίκες της καταγραφής FINRISK του 1997, αναπτύχθηκε ένας νέος αλγόριθμος υπολογισμού του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου (θανατηφόρα και μη ΕΜ και ΑΕΕ) [554]. Στους κλασικούς



παράγοντες κινδύνου, όπως η HDL-χοληστερόλη, η μη-HDL-χοληστερόλη, ο ΔΜΣ, η συστολική ΑΠ, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής και η λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής, προστέθηκαν νεότεροι βιοδείκτες, συγκεκριμένα η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, το NT-pro-BNP και η τροπονίνη I, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της διακριτικής ικανότητας και της επαναταξινόμησης. Η εγκυρότητα του νέου μοντέλου επαληθεύθηκε με την εφαρμογή του στον πληθυσμό ανδρών της μελέτης PRIME από το Μπέλφαστ. Ο δείκτης C βελτιώθηκε από 0,67 σε 0,70 ( $p=0,003$ ) και η στάθμισή του ήταν ικανοποιητική, με  $p=0,06$  για τη δοκιμασία  $HL\chi^2$ .

Στη Γαλλία αναπτύχθηκε ένα αντίστοιχο μοντέλο εκτίμησης του 10ετούς κινδύνου ΣΝ [555]. Χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα από 4 επιδημιολογικές μελέτες, τις DESIR, PRIME, Three City και SUVIMAX, συνολικά 22.256 άτομα, χωρίς ιστορικό ΣΝ. Στο τελικό μοντέλο συμπεριλήφθηκαν η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, ο ΣΔ, η συστολική ΑΠ, η ολική χοληστερόλη και η HDL-χοληστερόλη. Η διακριτική ικανότητα του μοντέλου ήταν καλή, με δείκτη  $C = 0,78$ .

Ένα ακόμη μοντέλο υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΔ δημοσιεύθηκε στη Σουηδία, το 2011, το Swedish National Diabetes Register (NDR) [556]. Παρακολουθήθηκαν 24.288 ασθενείς ηλικίας 30-74 ετών με ΣΔ, ορισμένοι εκ των οποίων με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Με τη χρήση μοντέλου αναλογικών κινδύνων κατά Cox δημιουργήθηκε ένας αλγόριθμος υπολογισμού του 5ετούς κινδύνου θανατηφόρου και μη καρδιαγγειακής νόσου. Οι παράγοντες κινδύνου που εντάχθηκαν στο μοντέλο περιλαμβάνουν το φύλο, την ηλικία εμφάνισης ΣΔ, τη διάρκεια του ΣΔ, το πηλίκο ολική προς HDL-χοληστερόλη, τη HbA1c, τη συστολική ΑΠ, το ΔΜΣ, το κάπνισμα, τη μικροαλβουμινουρία, την πρωτεϊνουρία, την κολπική μαρμαρυγή και το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Η αξιοπιστία του μοντέλου εξετάστηκε με εφαρμογή του σε ένα δεύτερο σύνολο 4.906 διαφορετικών ασθενών από την ίδια καταγραφή. Η στάθμιση ήταν άριστη, με λόγο προβλεφθέντων προς παρατηρηθέντων συμβαμάτων 0,97 και δείκτη  $C = 0,72$ .

Οι προσπάθειες δημιουργίας μοντέλων εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου δεν περιορίζονται στο Δυτικό κόσμο. Μια αντίστοιχη μελέτη δημοσιεύτηκε το 2006 από Κινέζους ερευνητές [557]. Βασίστηκαν σε έναν πληθυσμό 9.903 ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη USA-PRC Collaborative Study of Cardiovascular Epidemiology Cohort, ηλικίας 35-59 ετών, με μέση διάρκεια παρακολούθησης 15,1

έτη. Με τη χρήση ενός μοντέλου αναλογικών κινδύνων κατά Cox δημιουργήθηκαν ένας αλγόριθμος και πίνακες υπολογισμού του 10ετούς κινδύνου για την εμφάνιση ισχαιμικής καρδιαγγειακής νόσου (ΣΝ και ισχαιμικού ΑΕΕ). Οι παράγοντες κινδύνου που συμπεριλήφθησαν στο μοντέλο είναι το φύλο, η ηλικία, ο ΔΜΣ, η ολική χοληστερόλη, η συστολική ΑΠ, το κάπνισμα και ο ΣΔ. Η εγκυρότητα του μοντέλου δοκιμάστηκε σε ένα άλλο πληθυσμό 17.329 Κινέζων. Η διακριτική ικανότητα ήταν καλή, με  $AUC = 0,79$ . Η στάθμιση εμφάνιζε πρόβλημα λόγω μεταβολής στον επιπολασμό των παραγόντων κινδύνου στο χρονικό διάστημα μεταξύ των μελετών εξαγωγής του μοντέλου και της επαλήθευσής του. Λαμβάνοντας υπόψη αυτές τις διαφορές, η παρατηρηθείσα συχνότητα συμβαμάτων δεν διέφερε σημαντικά από την προβλεφθείσα.

Μια ενδιαφέρουσα τάση των τελευταίων ετών είναι η δημιουργία μοντέλων εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, δηλαδή για τη δευτερογενή πρόληψη. Ένα τέτοιο παράδειγμα προέρχεται από τους ερευνητές της διεθνούς καταγραφικής μελέτης REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) [558]. Με βάση 33.149 ασθενείς της μελέτης ηλικίας  $\geq 45$  ετών, με ιστορικό ΣΝ, ΑΕΕ ή περιφερικής αρτηριοπάθειας, που παρακολούθηθηκαν για 2 έτη, δημιουργήθηκε με ανάλυση αναλογικών κινδύνων κατά Cox ένα μοντέλο εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης νέου καρδιαγγειακού επεισοδίου ή καρδιαγγειακού θανάτου εντός των προσεχών 20 μηνών. Οι παράγοντες κινδύνου που συμπεριλήφθησαν ήταν το φύλο, η ηλικία, το κάπνισμα, ο ΣΔ, ο ΔΜΣ, η βαρύτητα της καρδιαγγειακής νόσου (δηλαδή η συνύπαρξη ή όχι ΣΝ, ΑΕΕ και περιφερικής αρτηριοπάθειας), το πρόσφατο καρδιαγγειακό συμβάν (εντός του τελευταίου έτους), η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η κολπική μαρμαρυγή και ο τόπος κατοικίας (αυξημένος κίνδυνος στους κατοίκους της Ανατολικής Ευρώπης και Μέσης Ανατολής και μειωμένος στους Ιάπωνες σε σύγκριση με τη Δυτική Ευρώπη και τις ΗΠΑ). Προστατευτικοί επίσης παράγοντες που εντάχθηκαν στο μοντέλο ήταν η λήψη ασπιρίνης και η λήψη στατίνης. Από το τελικό μοντέλο αποκλείστηκαν οι τιμές της αρτηριακής πίεσης και τα επίπεδα της χοληστερόλης, οι οποίες δεν προσέθεταν περαιτέρω προγνωστική αξία. Η εγκυρότητα του μοντέλου δοκιμάστηκε σε 16.720 διαφορετικούς ασθενείς της ίδιας καταγραφικής μελέτης. Ο στατιστικός δείκτης διακριτικής ικανότητας και η στάθμιση ήταν ικανοποιητικά με  $C = 0,67$  και  $\chi^2=15,1$ .

Παρόμοιας φιλοσοφίας είναι και το Essen Stroke Risk Score (ESRS), το οποίο αναπτύχθηκε με βάση την υποομάδα 6.431 ασθενών του πληθυσμού της μελέτης Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) με ιστορικό ΑΕΕ [559]. Πρόκειται για ένα απλό μοντέλο κλινικών παραμέτρων, που υποδεικνύει αυξανόμενο κίνδυνο υποτροπής του ΑΕΕ εντός των επόμενων 2 ετών, ανάλογα με τον αριθμό των παραγόντων κινδύνου που είναι παρόντες σε ένα ασθενή (ηλικία, αρτηριακή υπέρταση, ΣΔ, ιστορικό ΟΕΜ, περιφερική αρτηριοπάθεια, άλλη καρδιαγγειακή νόσος πλην ΟΕΜ ή κολπικής μαρμαρυγής, κάπνισμα ή >1 επεισόδιο ισχαιμικού ΑΕΕ ή ΠΠΕ). Υψηλού κινδύνου θεωρούνται οι ασθενείς με ESRS >2, που αντιστοιχεί σε ετήσιο κίνδυνο υποτροπής του ΑΕΕ >4%. Η αξιοπιστία του μοντέλου εκτιμήθηκε στον πληθυσμό της μελέτης REACH, που περιγράφηκε προηγουμένα [560]. Η διακριτική ικανότητα του μοντέλου ήταν μάλλον πτωχή, με AUC = 0,56 για τον κίνδυνο νέου ΑΕΕ και AUC = 0,60 για το συνδυασμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε αυτό τον πληθυσμό, ο κίνδυνος υποτροπής >4% αντιστοιχούσε σε μια τιμή ESRS >3. Τις αδυναμίες του μοντέλου επιχείρησαν να βελτιώσουν ερευνητές από την Ιαπωνία, με βάση τον πληθυσμό της μελέτης Effective Vascular Event REduction after STroke (EVEREST) [561]. Με προσθήκη ακόμα 3 παραγόντων κινδύνου, του άρρενος φύλου, της περιφέρειας μέσης >90 cm και του υπότυπου του ΑΕΕ (τα κενοτοπιώδη [lacunar] έμφρακτα θεωρήθηκαν χαμηλότερου κινδύνου), ο δείκτης C ανήλθε στο 0,63 και ο δείκτης  $\chi^2$  στο 8,4.

Βλέπουμε λοιπόν ότι υπάρχουν διαθέσιμα πλήθος διαφορετικών μοντέλων πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η επιλογή του καταλληλότερου πρέπει να γίνεται με βάση τον πληθυσμό στο οποίο ανήκει το υπό εξέταση άτομο. Η χρήση των νέων τεχνολογιών (ηλεκτρονικοί υπολογιστές, «έξυπνα» κινητά τηλέφωνα κ.λπ.) επιτρέπει τον εύκολο και γρήγορο υπολογισμό ακόμη και των πιο πολυσύνθετων από αυτά. Χρέος λοιπόν κάθε κλινικού ιατρού είναι η αξιοποίηση αυτών των πολύτιμων εργαλείων στην κλινική πράξη.



# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

# ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

---

Σκοπός της μελέτης ήταν η ανάλυση των δημογραφικών, κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών ενός αντιπροσωπευτικού δείγματος πληθυσμού με μεταβολικό σύνδρομο από διάφορες περιοχές της Ελλάδας, η διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου, καθώς και άλλων σημαντικών χαρακτηριστικών των ασθενών, ο υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου για διάφορες υποομάδες αυτού του πληθυσμού και η σύγκριση των ευρημάτων από τη χρήση διαφορετικών αλγόριθμων υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

---

### 4.1. ΥΛΙΚΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκε ένα δείγμα 2.023 τυχαία επιλεγθέντων ατόμων (824 ανδρών και 1.199 γυναικών) με μεταβολικό σύνδρομο. Η στρατολόγηση των ατόμων πραγματοποιήθηκε την περίοδο 2005-08, μεταξύ των ασθενών που επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία νοσοκομειακών και άλλων μονάδων φροντίδας υγείας από διάφορες περιοχές της Ελλάδας (Αττική, Αχαΐα, Θεσσαλονίκη, Ηράκλειο Κρήτης, Ιωάννινα, Κοζάνη, Ξάνθη κ.α.) και πληρούσαν τα κριτήρια σύμφωνα με την 3<sup>η</sup> Επιτροπή Θεραπείας των Ενηλίκων του Εθνικού Αμερικάνικου Προγράμματος Επιμόρφωσης για τη Χοληστερόλη (NCEP ATP III) [52], όπως αυτά τροποποιήθηκαν το 2005 από την American Heart Association [175], για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Συγκεκριμένα, τα άτομα έπρεπε να εμφανίζουν τουλάχιστον τρία από τα πέντε παρακάτω κριτήρια:

- περιφέρεια μέσης  $\geq 102$  cm στους άνδρες ή  $\geq 88$  cm στις γυναίκες,
- αρτηριακή πίεση  $> 130/85$  mmHg,
- τριγλυκερίδια  $\geq 150$  mg/dl,

- HDL-χοληστερόλη <40 mg/dl στους άνδρες ή <50 mg/dl στις γυναίκες και
- γλυκόζη νηστείας >100 mg/dl.

Τα άτομα αυτά συμμετείχαν στη συνέχεια στη μη παρεμβατική μελέτη Assessing The Treatment Effect in Metabolic syndrome without Perceptible diabetes (ATTEMPT) study (Clinical-trials.gov ID: NCT00416741).

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν:

- η λήψη υπολιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής,
- επίπεδα τριγλυκεριδίων >500 mg/dl,
- η κύηση και ο θηλασμός,
- η λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης,
- η ενεργός ηπατική νόσος (γνωστή ηπατίτιδα ή ανεξήγητη εμμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών σε τιμές >100 IU/L),
- η δευτερογενής ή ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση,
- η προχωρημένου σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης <60 mL/λεπτό/1,73m<sup>2</sup>),
- η παρουσία καρδιαγγειακής νόσου (ιστορικό στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή περιφερικής αρτηριοπάθειας) και
- το ιστορικό ΣΔ (γλυκόζη νηστείας >125 mg/dl, γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά από δοκιμασία ανοχής γλυκόζης >200 mg/dl ή λήψη αντιδιαβητικής αγωγής).

Οι δύο τελευταίες κατηγορίες εξαιρέθηκαν γιατί αυτοί οι ασθενείς είναι *a priori* άτομα υψηλού κινδύνου. Η μελέτη μας λοιπόν είναι μια μελέτη πρωτογενούς πρόληψης σε ένα ευρύ δείγμα του ελληνικού πληθυσμού.

## 4.2. ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στα στοιχεία που συλλέχθηκαν από τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη συμπεριλαμβάνονται τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου (δηλαδή αρτηριακή πίεση, τριγλυκερίδια, HDL-χοληστερόλη, γλυκόζη νηστείας και περιφέρεια μέσης), άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (φύλο, ηλικία,

δείκτης μάζας σώματος, κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ολική χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη), καθώς και μερικοί ακόμη βιοχημικοί δείκτες, όπως ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ, κρεατινική φωσφοκινάση (creatine phosphokinase - CPK), οξαλοξική τρανσαμινάση (serum glutamic oxaloacetic transaminase - SGOT), πυροσταφυλική τρανσαμινάση (serum glutamic pyruvic transaminase - SGPT), γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (gamma glutamyl transpeptidase - γ-GT), αλκαλική φωσφατάση (alkaline phosphatase – ALP), ινωδογόνο και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein-CRP).

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης έγινε στο ιατρείο, με το άτομο ήρεμο και σε καθιστή θέση, μετά από μια σύντομη περίοδο ανάπαυσης 10 λεπτών (2 μετρήσεις). Η μέτρηση της περιφέρειας μέσης έγινε με τοποθέτηση της μεζούρας γύρω από τη μέση του συμμετέχοντα, σε επίπεδο ακριβώς άνωθεν της λαγόνιας ακρολοφίας και παράλληλα με το έδαφος (2 μετρήσεις). Η μέτρηση του ύψους και του βάρους έγινε με ελαφρά ενδύματα και χωρίς υποδήματα. Με βάση τις τιμές αυτές έγινε και ο υπολογισμός του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) με βάση τον τύπο  $\Delta\text{Μ}\Sigma = \text{βάρους}(\text{kg})/\text{ύψους}(\text{m})^2$ . Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization – WHO), άτομα με  $\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 25 \text{ kg/m}^2$  θεωρούνται υπέρβαρα, ενώ άτομα με  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  θεωρούνται παχύσαρκα [125]. Η λήψη του δείγματος αίματος έγινε τις πρωινές ώρες, σε καθιστή θέση, από φλέβα του αντιβραχίου και μετά από 12ωρη νηστεία. Η βιοχημική ανάλυση των δειγμάτων έγινε από τα κατά τόπους εργαστήρια, τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια των World Health Organization Lipid Reference Laboratories, με χρήση αυτόματων αναλυτών και ενζυματικών, νεφελομετρικών και άλλων κατάλληλων μεθόδων.

### 4.3. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ο 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου κάθε ατόμου που συμμετείχε στη μελέτη υπολογίστηκε με βάση 3 μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου, το SCORE της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (European Society of Cardiology - ESC SCORE) [465], το HellenicSCORE [515], που είναι η προσαρμογή του προηγούμενου στον ελληνικό πληθυσμό, και το Framingham risk score [464, 469].

Το ESC SCORE είναι το εργαλείο που ανέπτυξε η ESC για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Στον αλγόριθμο υπολογισμού του κινδύνου λαμβάνονται υπόψη το φύλο, η ηλικία, το κάπνισμα, η



συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) και η ολική χοληστερόλη. Συγκεκριμένα, ο υπολογισμός γίνεται ως εξής: Στο 1<sup>ο</sup> βήμα, υπολογίζονται χωριστά ο υποκείμενος ή «προϋπάρχων» (underlying) κίνδυνος του ατόμου για θάνατο εξαιτίας στεφανιαίας νόσου, καθώς και για θάνατο εξαιτίας μη στεφανιαίας αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου (non-coronary cardiovascular disease), τόσο για την ηλικία που βρίσκεται το άτομο όσο και για την ηλικία που θα βρίσκεται μετά από δέκα χρόνια, χρησιμοποιώντας τις τιμές για το  $a$  και  $p$  που δίδονται από τον Πίνακα 4. Η υποκείμενη (δηλαδή η ανεξάρτητη από παράγοντες κινδύνου) πιθανότητα επιβίωσης του ατόμου  $S_0$  δίδεται από τον τύπο  $S_0(\etaλικία)=\exp\{-\exp[a](\etaλικία-20)^p\}$  και  $S_0(\etaλικία+10)=\exp\{-\exp[a](\etaλικία-10)^p\}$ . Στο 2<sup>ο</sup> βήμα χρησιμοποιούνται οι συντελεστές (coefficients) από τον Πίνακα 5 για τον υπολογισμό του σταθμισμένου αθροίσματος (weighted sum)  $w$  των παραγόντων κινδύνου ολική χοληστερόλη, κάπνισμα και συστολική αρτηριακή πίεση. Υπολογίζονται δύο σταθμισμένα αθροίσματα, ένα για τη στεφανιαία νόσο και ένα για την καρδιαγγειακή νόσο εκτός της στεφανιαίας νόσου. Στο κάπνισμα δίδεται η τιμή 1 εάν το άτομο είναι καπνιστής και 0 εάν δεν καπνίζει. Η ολική χοληστερόλη μετράται σε χιλιοστογραμμομόρια ανά λίτρο (mmol/L) και η ΣΑΠ σε χιλιοστόμετρα στήλης υδραργύρου (mmHg). Η στάθμιση των παραγόντων κινδύνου γίνεται με τη χρήση των συντελεστών  $\beta$ . Έτσι,  $w=\beta_{\chiολ(χοληστερόλη-6)}+\beta_{\Sigma ΑΠ}(\Sigma ΑΠ-120)+\beta_{\kappaάπνισμα}(\kappaάπνισμα)$ . Στο 3<sup>ο</sup> βήμα συνδυάζονται οι κίνδυνοι για θάνατο από στεφανιαία και καρδιαγγειακή νόσο εκτός της στεφανιαίας νόσου που υπολογίστηκαν στο 1<sup>ο</sup> βήμα με το σταθμισμένο άθροισμα από το 2<sup>ο</sup> βήμα, για τον υπολογισμό της πιθανότητας επιβίωσης του ατόμου σε κάθε ηλικία με χρήση των εξισώσεων:  $S(\etaλικία)=\{S_0(\etaλικία)\}^{\exp(w)}$  και  $S(\etaλικία+10)=\{S_0(\etaλικία+10)\}^{\exp(w)}$ . Στο 4<sup>ο</sup> βήμα υπολογίζεται η 10ετής πιθανότητα επιβίωσης χωριστά για κάθε αίτιο θανάτου, με βάση την πιθανότητα επιβίωσης για την ηλικία που βρίσκεται και για την ηλικία που θα βρίσκεται σε 10 χρόνια με την εξίσωση:  $S_{10}(\etaλικία)=S(\etaλικία+10)/S(\etaλικία)$ . Στο 5<sup>ο</sup> βήμα υπολογίζεται ο 10ετής κίνδυνος θανάτου από στεφανιαία νόσο (CHDRisk<sub>10</sub>) και καρδιαγγειακή νόσο εκτός της στεφανιαίας νόσου (nonCHDRisk<sub>10</sub>) με την εξίσωση:  $Risk_{10}=1-S_{10}(\etaλικία)$ . Τέλος, στο 6<sup>ο</sup> βήμα υπολογίζεται ο συνολικός 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου (CVDRisk<sub>10</sub>) από τον τύπο:  $CVDRisk_{10}(\etaλικία)=[CHDRisk_{10}(\etaλικία)]+[nonCHDRisk_{10}(\etaλικία)]$ . Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές για πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου από τον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4** Συντελεστές που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της υποκείμενης πιθανότητας επιβίωσης στον αλγόριθμο ESC SCORE. ΣΝ, στεφανιαία νόσος. ΚΑΝ, καρδιαγγειακή νόσος. Πηγή: Conroy, R.M., et al., Eur Heart J, 2003. 24(11): p. 987-1003 [465].

		ΣΝ		ΚΑΝ πλην ΣΝ	
		$\alpha$	$p$	$\alpha$	$p$
Χαμηλού κινδύνου	Άνδρες	-22,1	4,71	-26,7	5,64
	Γυναίκες	-29,8	6,36	-31,0	6,62
Υψηλού κινδύνου	Άνδρες	-21,0	4,62	-25,7	5,47
	Γυναίκες	-28,7	6,23	-30,0	6,42

**Πίνακας 5** Συντελεστές που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του σταθμισμένου αθροίσματος  $w$  στον αλγόριθμο ESC SCORE. ΣΝ, στεφανιαία νόσος. ΚΑΝ, καρδιαγγειακή νόσος. Πηγή: Conroy, R.M., et al., Eur Heart J, 2003. 24(11): p. 987-1003 [465].

	ΣΝ	ΚΑΝ πλην ΣΝ
Καπνιστής	0,71	0,63
Ολική χοληστερόλη (mmol/L)	0,24	0,02
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	0,018	0,022

Στο *HellenicSCORE* ο κίνδυνος υπολογίζεται πάλι με βάση το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα, τη ΣΑΠ και την ολική χοληστερόλη. Εδώ το πρώτο βήμα είναι η αναζήτηση του 10ετή κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου (CVDRisk<sub>γεν.πληθυσμός</sub>) για ένα άτομο του ίδιου φύλου και της ίδιας ηλικίας από το γενικό πληθυσμό, με βάση τα στοιχεία θνησιμότητας για τον Ελληνικό πληθυσμό από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (βλ. Εικόνα 20). Αναζητούνται επίσης η μέση τιμή ΣΑΠ (ΣΑΠ<sub>ΑΤΤΙCΑ</sub>) και η μέση τιμή ολικής χοληστερόλης (ΧΟΛ<sub>ΑΤΤΙCΑ</sub>) για ένα άτομο του ίδιου φύλου και της ίδιας ηλικίας, καθώς και ο επιπολασμός του καπνίσματος (ΚΑΠΝ<sub>ΑΤΤΙCΑ</sub>) με βάση τα στοιχεία της μελέτης ΑΤΤΙCΑ [517] (βλ. Πίνακα 6). Με χρήση ανάλυσης αναλογικού κινδύνου κατά Cox (Cox proportional hazards analysis) και με βάση τους πληθυσμούς χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου από την ESC SCORE (low-risk cohorts), οι συγγραφείς του *HellenicSCORE* υπολόγισαν ότι οι λόγοι κινδύνου

(hazard ratio-HR) που εκφράζουν τη σχετική επίδραση των παραγόντων κινδύνου στον καρδιαγγειακό κίνδυνο ήταν για τη ΣΑΠ (ανά 1 mmHg) HR=1,01 (logHR<sub>ΣΑΠ</sub>=0,01655), για την ολική χοληστερόλη (ανά 1 mg/dl) HR=1,19 (logHR<sub>ΧΟΛ</sub>=0,06765) και για το κάπνισμα έναντι του μη καπνίσματος HR=1,54 (logHR<sub>ΚΑΠΝ</sub>=0,431782). Το κάπνισμα (ΚΑΠΝ) κωδικοποιείται με 1 για τους καπνιστές και 0 για τους μη καπνιστές. Έτσι, με βάση τα παραπάνω, για ένα άτομο με συστολική αρτηριακή πίεση ΣΑΠ<sub>α</sub> και ολική χοληστερόλη ΧΟΛ<sub>α</sub> ο κίνδυνος υπολογίζεται με βάση τις παρακάτω εξισώσεις.

$$(A) \quad k_1 = [\log HR_{\Sigma A\Pi} \times (\Sigma A\Pi_{\alpha} - \Sigma A\Pi_{A\tau\tau\iota\kappa\alpha})] + [\log HR_{\chi O\Lambda} \times \{(XO\Lambda_{\alpha} - XO\Lambda_{A\tau\tau\iota\kappa\alpha}) / 38,6\}] + [\log HR_{\kappa A\Pi N} \times \{K A\Pi N \times (1 - K A\Pi N_{A\tau\tau\iota\kappa\alpha})\}].$$

$$(B) \quad k_2 = e^{k_1}.$$

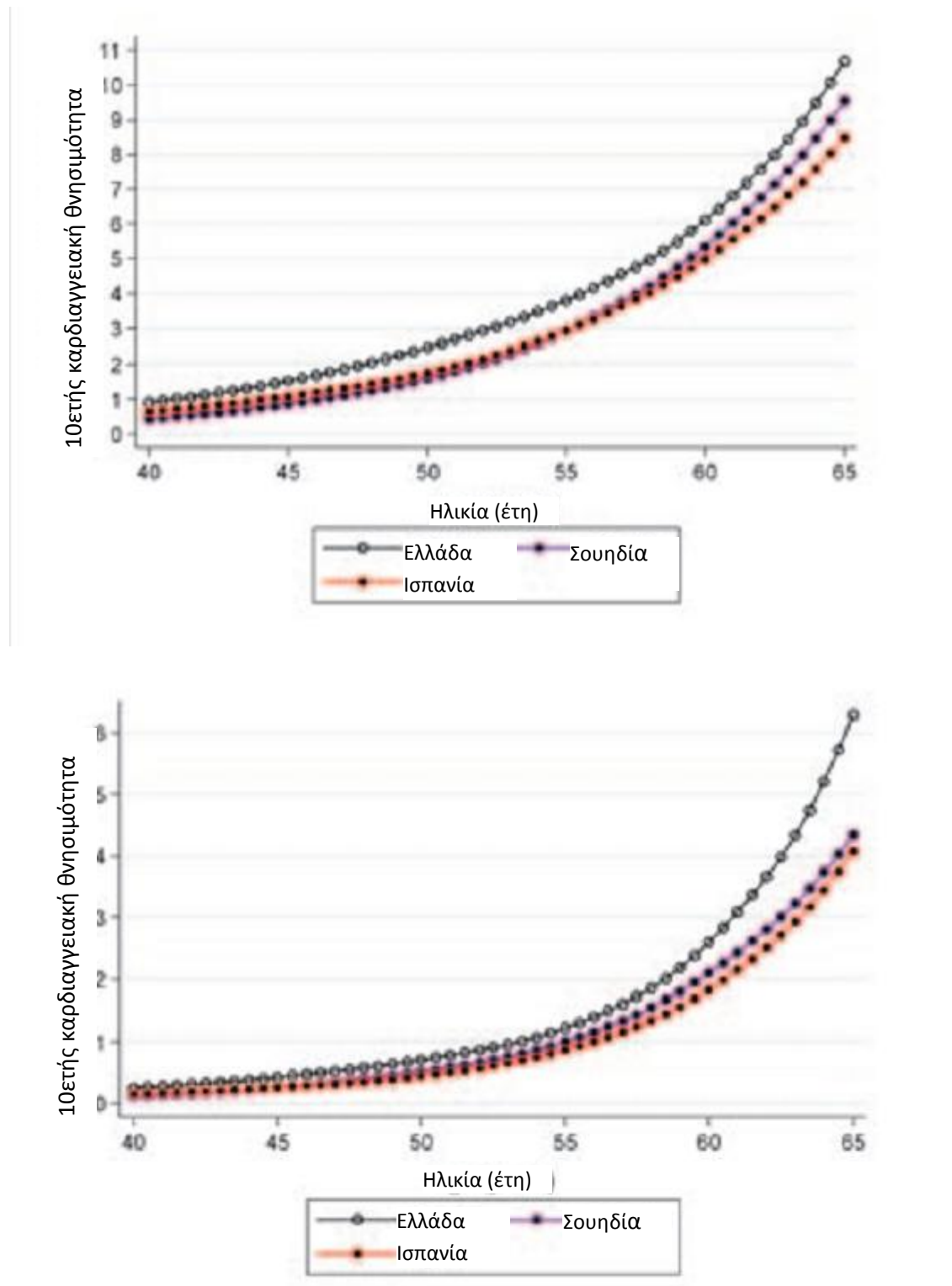
$$(Γ) \quad k_3 = (1 - CVDRisk_{\gamma\epsilon\nu.\pi\lambda\eta\theta\upsilon\sigma\mu\acute{o}\varsigma})^{k_3}.$$

$$(Δ) \quad \text{Δεκαετής καρδιαγγειακός κίνδυνος} = 1 - k_3.$$

**Πίνακας 6 Μέσα επίπεδα παραγόντων κινδύνου με βάση τα δεδομένα της μελέτης ATTICA. Πηγή: Panagiotakos, D.B., et al., Hellenic J Cardiol, 2007. 48(2): p. 55-63 [515].**

Φύλο	Ηλικία (έτη)	ΣΑΠ (mmHg)	Ολ. Χοληστερόλη (mg/dl)	Κάπνισμα (%)
Άνδρες	65	134,7	207,2	34
	60	132,7	208	41
	55	130,5	207	46
	50	128,4	205	50
	40	123,9	195	54
Γυναίκες	65	134,4	215	27
	60	130,2	215	33
	55	126,1	208	37
	50	122,3	202	41
	40	115,1	189	45

**Εικόνα 20** Δεκαετής καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε άνδρες (άνω μέρος της εικόνας) και γυναίκες (κάτω μέρος της εικόνας) στην Ελλάδα και άλλες Ευρωπαϊκές χώρες, με βάση τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το 2002. Πηγή: Panagiotakos, D.B., et al., *Hellenic J Cardiol*, 2007. 48(2): p. 55-63 [515].



Στο μοντέλο Framingham λαμβάνεται υπόψη το φύλο, η ηλικία, η ΣΑΠ, το κάπνισμα, η ολική και HDL-χοληστερόλη και η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη ή υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας. Από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου όμως, οι δύο τελευταίοι δεν είχαν εφαρμογή στην παρούσα μελέτη, ο μὲν σακχαρώδης διαβήτης γιατί αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού, η δε υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας γιατί δεν διερευνήθηκε στα άτομα της μελέτης και μάλιστα έχει εγκαταλειφθεί σε νεότερες εκδόσεις του αλγόριθμου Framingham [481]. Το 1<sup>ο</sup> βήμα αφορά τον υπολογισμό της μεταβλητής  $\mu$ , η οποία αποτελεί γραμμική συνάρτηση των παραγόντων κινδύνου. Συγκεκριμένα  $\mu = \beta_0 + (\beta_1 \times \text{γυναικείο φύλο}) + (\beta_2 \times \log[\text{ηλικία}]) + \beta_3 \times [\log\{\text{ηλικία}\}]^2 + (\beta_4 \times \log[\text{ΣΑΠ}]) + (\beta_5 \times \text{κάπνισμα}) + (\beta_6 \times \log[\text{ολική χοληστερόλη/HDL-χοληστερόλη}])$ . Στη συνέχεια υπολογίζεται η εξίσωση  $\log(\sigma) = \theta_0 + \theta_1 \mu$ , οπότε  $\sigma = e^{\log(\sigma)}$ . Για το 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο  $u = [\log(10) - \mu] / \sigma$ . Ως εκ τούτου ο 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι  $1 - \exp(-\exp[-u])$ . Οι συγγραφείς δίνουν τις ακόλουθες τιμές για τους συντελεστές των παραπάνω εξισώσεων:  $\theta_0 = 0,8207$ ,  $\theta_1 = -0,4346$ ,  $\beta_0 = -5,0385$ ,  $\beta_1 = 0,2243$ ,  $\beta_2 = 8,237$ ,  $\beta_3 = -1,2109$ ,  $\beta_4 = -0,8383$ ,  $\beta_5 = -0,1618$ ,  $\beta_6 = -0,3493$ . Αξίζει να αναφερθεί ότι υπολογίστηκε ο 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου και όχι ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίου συμβάματος, όπως συμβαίνει συνήθως κατά τον υπολογισμό του κινδύνου με το μοντέλο Framingham. Ο 10ετής κίνδυνος για εμφάνιση στεφανιαίου συμβάματος υπολογίζεται με παρόμοιο τρόπο, χρησιμοποιώντας όμως διαφορετικούς συντελεστές  $\beta_0$ ,  $\beta_1$  κ.ο.κ. Αυτό έγινε ώστε να είναι δυνατή η άμεση σύγκριση μεταξύ των 3 διαφορετικών αλγόριθμων κινδύνου.

Οι αλγόριθμοι ESC SCORE και HellenicSCORE ταξινομούν τους ασθενείς ανάλογα με τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου μέσα στην επόμενη δεκαετία σε: χαμηλού κινδύνου (<1%), ενδιάμεσου (1-5%), αυξημένου (5-10%) και πολύ αυξημένου κινδύνου (>10%). Παρότι οι συγγραφείς της μελέτης Framingham δεν δίδουν κάποιον ορισμό για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, στην παρούσα μελέτη θεωρήθηκε ότι εφόσον το τελικό σημείο είναι το ίδιο, είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί η ίδια διαστρωμάτωση κινδύνου και για τον αλγόριθμο Framingham.

Κατά τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη, συμπεριλήφθησαν από το συνολικό δείγμα μόνο 613 άνδρες και 888 γυναίκες ηλικίας 40-65 ετών, αφού οι αλγόριθμοι SCORE και HellenicSCORE έχουν τον περιορισμό ότι δεν έχουν επαληθευθεί και δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε άλλες

ηλικίες. Ο αλγόριθμος Framingham έχει σχεδιαστεί ώστε να μπορεί να εφαρμοστεί σε ένα ευρύτερο φάσμα ηλικιών, από 30-74 ετών. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη προτιμήθηκε η εφαρμογή του στο ίδιο δείγμα ατόμων, ώστε να είναι δυνατή η άμεση σύγκριση μεταξύ των τριών αλγορίθμων.

#### 4.4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

Στην παρούσα μελέτη οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές  $\pm$  σταθερή απόκλιση (mean $\pm$ standard deviation-SD). Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως σχετικές ή απόλυτες συχνότητες. Οι βαθμολογίες κινδύνου (risk scores) παρουσιάζονται ως μέσες τιμές  $\pm$  σταθερή απόκλιση, καθώς και ως διάμεσες τιμές και ενδοτεταρτημοριακό εύρος. Οι συσχετίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών διερευνήθηκαν με χρήση της δοκιμασίας  $\chi^2$ . Οι συγκρίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών με κανονική κατανομή έγιναν με χρήση της δοκιμασίας Student's t-test, ενώ οι συγκρίσεις ασύμμετρων συνεχών μεταβλητών έγιναν με χρήση της μη-παραμετρικής δοκιμασίας Mann-Whitney U-test. Για τη διερεύνηση της συμφωνίας (concordance) των κατηγοριών κινδύνου που υπολογίστηκαν με βάση τα επιμέρους μοντέλα κινδύνου υπολογίστηκε ο συντελεστής (coefficient) Kendall  $\tau$ -b. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια του στατιστικού προγράμματος Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), έκδοση 14.0 (SPSS Inc, Σικάγο, ΗΠΑ).

#### 4.5. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΥΡΙΩΝ ΣΥΝΙΣΤΩΣΩΝ (PRINCIPAL COMPONENTS ANALYSIS)

Παρότι η εξέταση του επιπολασμού των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου επιτρέπει μια άμεση εκτίμηση της σχετικής τους σημασίας, δεν λαμβάνει υπόψη το γεγονός ότι τα χαρακτηριστικά αυτά δεν είναι ανεξάρτητα, αλλά εμφανίζουν σημαντική αλληλεξάρτηση και αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Οι συσχετίσεις μεταξύ των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου και η σχετική τους σημασία μελετήθηκε λοιπόν περαιτέρω με χρήση της μεθόδου *ανάλυση κύριων συνιστωσών* (principal components analysis – PCA) [562]. Πρόκειται για μια στατιστική μέθοδο, η οποία επεξεργάζεται τις υπάρχουσες μεταβλητές, ανάλογα και με τις μεταξύ τους συσχετίσεις, μετασχηματίζοντάς τις σε έναν αριθμό ανεξάρτητων παράγωγων μεταβλητών, τις συνιστώσες (components), οι οποίες αποτελούν γραμμικούς

συνδυασμούς των αρχικών μεταβλητών. Παράλληλα, αναδεικνύει και ιεραρχεί τις μεταβλητές αυτές που εξηγούν καλύτερα τη διακύμανση (τη χρήσιμη δηλαδή πληροφορία) ενός συνόλου δεδομένων. Έτσι, ένα σύνολο μεταβλητών (π.χ.  $x_1, x_2, \dots, x_n$ ) μετασχηματίζεται σε ένα νέο σύνολο συνιστωσών (π.χ.  $k_1, k_2, \dots, k_n$ ), με κάθε συνιστώσα να έχει «φορτωθεί» (loaded) με τις αρχικές μεταβλητές με βάση μια εξίσωση:  $k_1 = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n$ . Τα  $a_1, a_2, \dots, a_n$  είναι συντελεστές παλινδρόμησης (regression coefficients), παρόμοιοι με τους συντελεστές συσχέτισης, που περιγράφουν πόσο συμμετέχει η αρχική μεταβλητή στο σχηματισμό της συνιστώσας (φόρτωση ή loading της μεταβλητής στη συνιστώσα). Με βάση μια τιμή που ονομάζεται ιδιοτιμή (eigenvalue), μπορεί κανείς να εκτιμήσει πόσες και ποιες από τις καινούριες συνιστώσες περιέχουν περισσότερη πληροφορία από μία αρχική μεταβλητή (όταν η ιδιοτιμή για τη συνιστώσα είναι  $>1$ ). Έτσι, από ένα σύνολο  $n$  μεταβλητών, μπορούν να διατηρηθούν οι  $p$  συνιστώσες που εκφράζουν το μεγαλύτερο δυνατό ποσοστό πληροφορίας, μικραίνοντας έτσι τον όγκο πληροφοριών για επεξεργασία και καθιστώντας εμφανέστερες τις σχέσεις μεταξύ των αρχικών μεταβλητών.

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε ανάλυση κύριων συνιστωσών (PCA) των παραμέτρων που συναποτελούν το μεταβολικό σύνδρομο (συστολική αρτηριακή πίεση, διαστολική αρτηριακή πίεση, τριγλυκερίδια, HDL-χοληστερόλη, περίμετρος μέσης, γλυκόζη νηστείας). Το αποτέλεσμα υποβλήθηκε σε ορθογώνια περιστροφή με μέθοδο varimax για την εξαγωγή των βέλτιστων ανεξάρτητων συνιστωσών. Η περιστροφή αυτή αποσκοπεί στην αύξηση της αντιπροσώπευσης κάθε μεταβλητής ανά συνιστώσα. Η απόφαση για το πόσες συνιστώσες θα διατηρηθούν έγινε μετά από μελέτη του διαγράμματος (scree plot) των ιδιοτιμών. Σύμφωνα και με το κριτήριο του Kaiser, παραλείφθηκαν οι συνιστώσες με ιδιοτιμή  $<1$ . Στην παρούσα ανάλυση επιλέχθηκε μια λύση με τρεις συνιστώσες. Δεδομένου ότι οι συντελεστές «φόρτωσης» των αρχικών μεταβλητών είναι ανάλογοι με συντελεστές συσχέτισης, δηλαδή υψηλότερες απόλυτες τιμές δείχνουν ότι το συγκεκριμένο μεταβολικό χαρακτηριστικό συμβάλλει περισσότερο στη σύνθεση της εκάστοτε συνιστώσας, σε κάθε συνιστώσα δόθηκε μια ονομασία ανάλογα με τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου που εμφανίζουν καλύτερη συσχέτιση με αυτήν. Ως όριο γι' αυτό επιλέχθηκε η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη τιμή συντελεστή  $>0,4$ . Πραγματοποιήθηκαν επίσης αναλύσεις PCA ανά φύλο.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

# ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

---

### **5.1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ, ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ.**

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του συνολικού πληθυσμού της μελέτης. Σε αυτόν τον πίνακα έχουν συμπεριληφθεί όλα τα χαρακτηριστικά που αποτελούν κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, όσα χαρακτηριστικά συνιστούν ανεξάρτητους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και ορισμένοι ακόμη βιοχημικοί δείκτες. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν κυρίως από άτομα μέσης ηλικίας (εύρος ηλικιών 21 ως 86 έτη, μέση τιμή  $56,8 \pm 10,6$  έτη, διάμεση τιμή 57 έτη), παχύσαρκα, με αυξημένη περίμετρο μέσης, ελαφρά αυξημένη ΣΑΠ και οριακά αυξημένη ΔΑΠ, με αυξημένη ολική χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη και τριγλυκερίδια, με ελαφρά μειωμένη HDL-χοληστερόλη και με ήπια διαταραχή της γλυκόζης νηστείας.

Τα χαρακτηριστικά του συνολικού πληθυσμού ανάλογα με το φύλο φαίνονται στον Πίνακα 8. Διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες του δείγματος είχαν κατά 1,9 έτη μεγαλύτερη ηλικία σε σύγκριση με τους άνδρες, κάπνιζαν σε πολύ μικρότερο ποσοστό, είχαν σπανιότερα θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΝ, είχαν κατά μέσο όρο μικρότερη περίμετρο μέσης σε απόλυτες τιμές, χαμηλότερη διαστολική αρτηριακή πίεση και εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και LDL-χοληστερόλης και υψηλότερα επίπεδα HDL-χοληστερόλης σε σύγκριση με τους άνδρες. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων όσον αφορά το δείκτη μάζας σώματος, την ολική χοληστερόλη ή τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Από τα παραπάνω είναι προφανές ότι οι γυναίκες εμφάνιζαν ένα ευνοϊκότερο προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου σε σύγκριση με τους άνδρες.



**Πίνακας 7** Δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του συνολικού πληθυσμού της μελέτης

N	2023
Ηλικία (έτη)	56,8 ± 10,6
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )	31,3 ± 4,5
Κάπνισμα (%)	26,8
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ (%)	35,6
Περίμετρος μέσης (cm)	104,7 ± 10,7
Συστολική ΑΠ (mmHg)	143,4 ± 17,5
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	88,1 ± 10,3
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	256,9 ± 42,4
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	198,4 ± 74,3
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	44,8 ± 11,2
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	172,5 ± 40,2
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	103,2 ± 10,2
Ουρία (mg/dl)	33,4 ± 11,1
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,9 ± 0,2
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,4 ± 1,5
Κρεατινική φωσφοκινάση (IU/L)	94,2 ± 57,1
SGOT (IU/L)	23,8 ± 8,3
SGPT (IU/L)	28,3 ± 13,4
γGT (IU/L)	29,9 ± 20,7
Αλκαλική φωσφατάση (IU/L)	96,7 ± 53,1
Ινωδογόνο (mg/dl)	341,1 ± 86,2
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	2,4 ± 3,1 1,1 (1,8)

γGT, γ-γλουταμυλοτρανσφεράση. SGOT, οξαλοξική τρανσαμινάση. SGPT, πυροσταφυλική τρανσαμινάση. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, καθότι ακολουθεί ιδιαίτερα ασύμμετρη κατανομή, παρουσιάζεται τόσο ως μέση τιμή±σταθερά απόκλιση, όσο και ως

διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος).

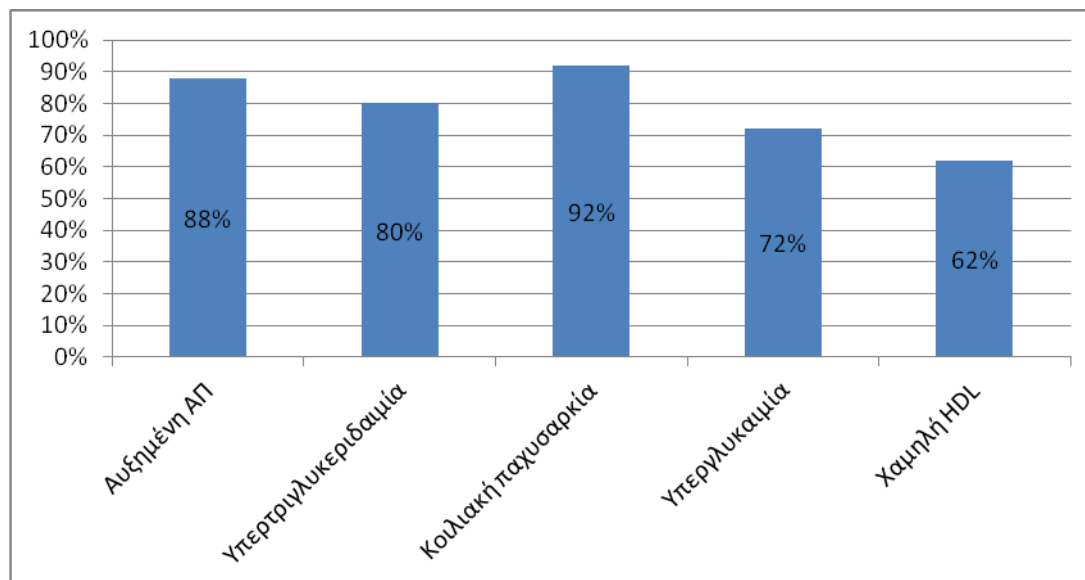
Πίνακας 8 Δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του συνολικού πληθυσμού της μελέτης, ανά φύλο

	Άνδρες	Γυναίκες	p
N	824	1199	
Ηλικία (έτη)	55,7 ± 11,1	57,6 ± 10,3	<0,001*
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m <sup>2</sup> )	31,2 ± 3,9	31,4 ± 4,9	0,8
Κάπνισμα (%)	38	19	<0,001*
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ (%)	40	32	0,001*
Περίμετρος μέσης (cm)	108,0 ± 9,7	102,5 ± 10,8	<0,001*
Συστολική ΑΠ (mmHg)	144,3 ± 17,3	142,8 ± 17,5	0,06
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	89,9 ± 10,6	86,9 ± 10,1	<0,001*
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	258,3 ± 42,4	256,0 ± 42,5	0,4
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	215,6 ± 76,3	186,7 ± 70,6	<0,001*
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	40,0 ± 8,6	48,1 ± 11,6	<0,001*
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	175,3 ± 41,6	170,6 ± 39,1	0,01*
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	104,0 ± 9,9	102,7 ± 10,4	0,07
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	2,1 ± 2,0 1,4 (2,0)	2,9 ± 3,9 1,3 (1,5)	0,3

Στην Εικόνα 21 φαίνεται η συχνότητα των διαφόρων κριτηρίων για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου στο σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού. Διαπιστώθηκε ότι η συχνότερη διαταραχή ήταν η κοιλιακή παχυσαρκία (περίμετρος μέσης  $\geq 102$  cm στους άνδρες ή  $\geq 88$  cm στις γυναίκες), ενώ ακολουθούσαν κατά σειρά η αρτηριακή υπέρταση (ΑΠ  $>130/85$  mmHg), η υπερτριγλυκεριδαμία (τριγλυκερίδια νηστείας

$\geq 150$  mg/dl), η διαταραχή της γλυκόζης νηστείας (γλυκόζη νηστείας  $\geq 100$  mg/dl) και η χαμηλή HDL-χοληστερόλη (HDL  $< 40$  mg/dl στους άνδρες ή  $< 50$  mg/dl στις γυναίκες).

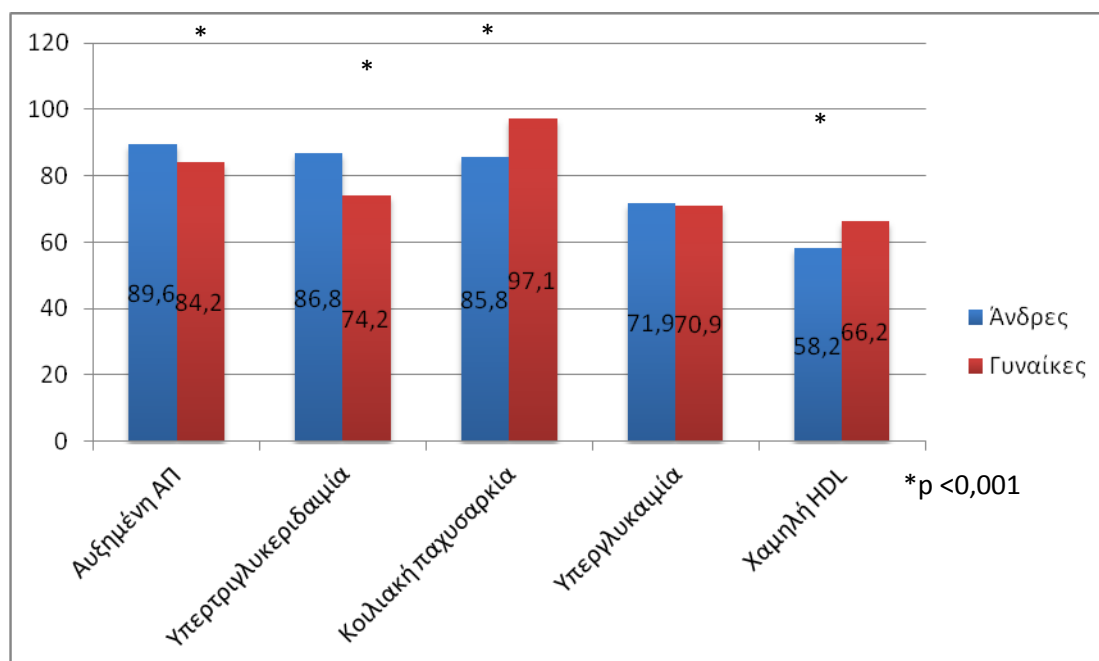
**Εικόνα 21 Συχνότητα των διαφόρων κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου.**



Στην Εικόνα 22 παρουσιάζεται η συχνότητα των διαφόρων κριτηρίων για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με το φύλο. Τα αυξημένα επίπεδα ΑΠ και η υπερτριγλυκεριδαιμία ήταν συχνότερα στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες, ενώ τα χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης και η κοιλιακή παχυσαρκία ήταν συχνότερα στις γυναίκες ( $p < 0,001$  για όλες τις συγκρίσεις). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των φύλων όσον αφορά τη διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη.

Το 33,6% των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη πληρούσε 3 κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, το 39,7% πληρούσε 4 από τα 5 κριτήρια, ενώ το 26,7% του συνόλου εμφάνιζε και τις 5 μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο. Αναλύοντας αυτά τα δεδομένα ανάλογα με το φύλο διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών: το 35,0% των ανδρών έναντι 32,7% των γυναικών εμφάνιζε οποιαδήποτε 3 κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου, το 39,4% έναντι 39,9% οποιαδήποτε 4 κριτήρια και το 25,6% έναντι 27,4% εμφάνιζε και τα πέντε κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου ( $p$  μη σημαντικό για όλες τις συγκρίσεις).

Εικόνα 22 Συχνότητα των διαφόρων κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου, ανά φύλο



Στον Πίνακα 9 παρουσιάζεται η συχνότητα των διαφόρων συνδυασμών των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου. Ο συχνότερος συνδυασμός (πέραν της παρουσίας και των 5 κριτηρίων) ήταν η συνύπαρξη αυξημένης ΑΠ, κοιλιακής παχυσαρκίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας και διαταραχής της γλυκόζης νηστείας, με δεύτερο σε συχνότητα το συνδυασμό αυξημένης ΑΠ, κοιλιακής παχυσαρκίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας και χαμηλής HDL-χοληστερόλης. Αξίζει να αναφερθεί ότι και στους 7 συχνότερους συνδυασμούς συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου, συνυπήρχε η αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

**Πίνακας 9 Συχνότητα των επιμέρους συνδυασμών των συστασών του μεταβολικού συνδρόμου**

Συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου	Άνδρες (%)	Γυναίκες (%)
ΑΠ >135/80 mmHg & Περιφ. >102/88 cm (Α/Γ) & Τριγλ. >150 mg/dl & Γλυκ. >100 mg/dl	17,4	12,0
ΑΠ >135/80 mmHg & HDL <40/50 mg/dl (Α/Γ) & Περιφ. >102/88 cm (Α/Γ) & Τριγλ. >150 mg/dl	11,0	13,1
ΑΠ >135/80 mmHg & Περιφ. >102/88 cm (Α/Γ) & Τριγλ. >150 mg/dl	9,2	6,8
ΑΠ >135/80 mmHg & Περιφ. >102/88 cm (Α/Γ) & Γλυκ. >100 mg/dl	7,4	11,3
ΑΠ >135/80 mmHg & HDL <40/50 mg/dl (Α/Γ) & Τριγλ. >150 mg/dl & Γλυκ. >100 mg/dl	5,7	0,9
ΑΠ >135/80 mmHg & Τριγλ. >150 mg/dl & Γλυκ. >100 mg/dl	4,4	0,8
ΑΠ >135/80 mmHg & HDL <40/50 mg/dl (Α/Γ) & Τριγλ. >150 mg/dl	4,0	0,9
HDL <40/50 mg/dl (Α/Γ) & Περιφ. >102/88 cm (Α/Γ) & Τριγλ. >150 mg/dl & Γλυκ. >100 mg/dl	3,2	5,3
HDL <40/50 mg/dl (Α/Γ) & Περιφ. >102/88 cm (Α/Γ) & Τριγλ. >150 mg/dl	2,8	3,7
Περιφ. >102/88 cm (Α/Γ) & Τριγλ. >150 mg/dl & Γλυκ. >100 mg/dl	2,5	4,1
ΑΠ >135/80 mmHg & HDL <40/50 mg/dl (Α/Γ) & Περιφ. >102/88 cm (Α/Γ) & Γλυκ. >100 mg/dl	2,2	8,5
ΑΠ >135/80 mmHg & HDL <40/50 mg/dl (Α/Γ) & Περιφ. >102/88 cm (Α/Γ)	1,8	3,9
ΑΠ >135/80 mmHg & HDL <40/50 mg/dl (Α/Γ) & Γλυκ. >100 mg/dl	1,3	0,3
HDL <40/50 mg/dl (Α/Γ) & Τριγλ. >150 mg/dl & Γλυκ. >100 mg/dl	1,0	0,2
HDL <40/50 mg/dl (Α/Γ) & Περιφ. >102/88 cm (Α/Γ) & Γλυκ. >100 mg/dl	0,5	0,8

ΑΠ, αρτηριακή πίεση. Περιφ, περιφέρεια μέσης. Τριγλ, τριγλυκερίδια. Γλυκ, Γλυκόζη νηστείας.  
HDL, HDL-χοληστερόλη.

## 5.2. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Στον Πίνακα 10 φαίνονται τα δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού που συμπεριλήφθηκε στον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, δηλαδή των ανδρών και γυναικών ηλικίας 40-65 ετών, σε σύγκριση με το συνολικό πληθυσμό της μελέτης. Στον Πίνακα 11 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά αυτά ανά φύλο. Τα χαρακτηριστικά των ατόμων που συμμετείχαν σε αυτή την ανάλυση δεν διέφεραν σημαντικά από τα αντίστοιχα του συνολικού δείγματος ( $p > 0,05$  για όλες τις συγκρίσεις, με εξαίρεση την ηλικία). Επίσης, το προφίλ του καρδιαγγειακού κινδύνου των ανδρών εξακολουθούσε να είναι δυσμενέστερο σε σύγκριση με το αντίστοιχο των γυναικών, καθότι ήταν συχνότερα καπνιστές, είχαν συχνότερα θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΝ, είχαν κατά μέσο όρο μεγαλύτερη περίμετρο μέσης σε απόλυτες τιμές, υψηλότερη διαστολική αρτηριακή πίεση, ενώ εμφάνιζαν υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και LDL-χοληστερόλης και χαμηλότερα επίπεδα HDL-χοληστερόλης σε σύγκριση με τις γυναίκες.

**Πίνακας 10** Δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη, ηλικίας 40-65 ετών, στους οποίους υπολογίστηκε ο καρδιαγγειακός κίνδυνος, έναντι του συνολικού πληθυσμού της μελέτης.

	Ηλικίες 40-65 ετών	Σύνολο μελέτης	p
N	1501	2023	
Ηλικία(έτη)	54,5 ± 6,5	56,8 ± 10,7	<0,001*
Δείκτης μάζας σώματος(kg/m <sup>2</sup> )	31,5 ± 4,6	31,3 ± 4,6	0,3
Κάπνισμα (%)	29,7	26,8	0,06
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ (%)	37,2	35,6	0,9
Περίμετρος μέσης (cm)	104,8 ± 10,9	104,7 ± 10,7	0,8
Συστολική ΑΠ (mmHg)	142,6 ± 17,1	143,4 ± 17,4	0,2
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	88,2 ± 10,4	88,1 ± 10,4	0,9
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	256,5 ± 42,3	256,9 ± 42,4	0,7
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	198,5 ± 76,6	198,4 ± 74,3	0,9
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	44,7 ± 10,8	44,8 ± 11,2	0,7
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	172,1 ± 40,0	172,5 ± 40,2	0,8
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	103,8 ± 11,7	103,2 ± 10,2	0,1
Θήλυ φύλο (%)	59,2	59,3	0,9

**Πίνακας 11** Δημογραφικά, κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη, ηλικίας 40-65 ετών, στους οποίους υπολογίσθηκε ο καρδιαγγειακός κίνδυνος, ανά φύλο.

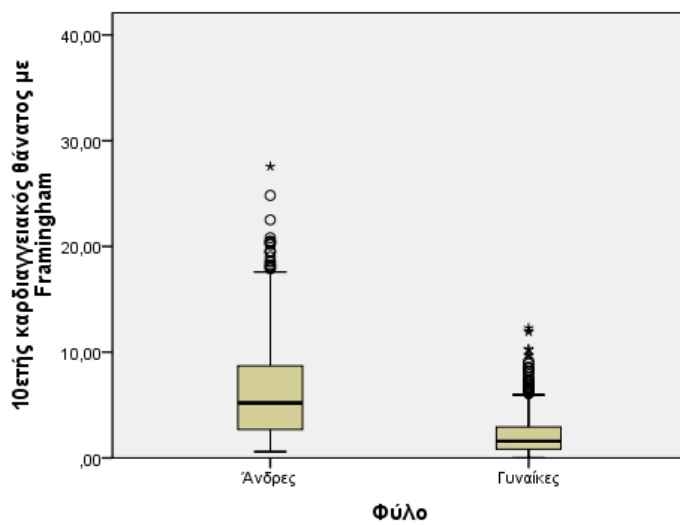
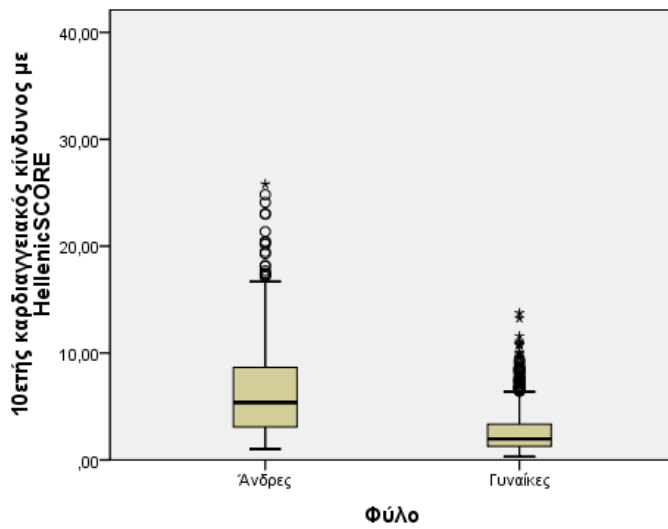
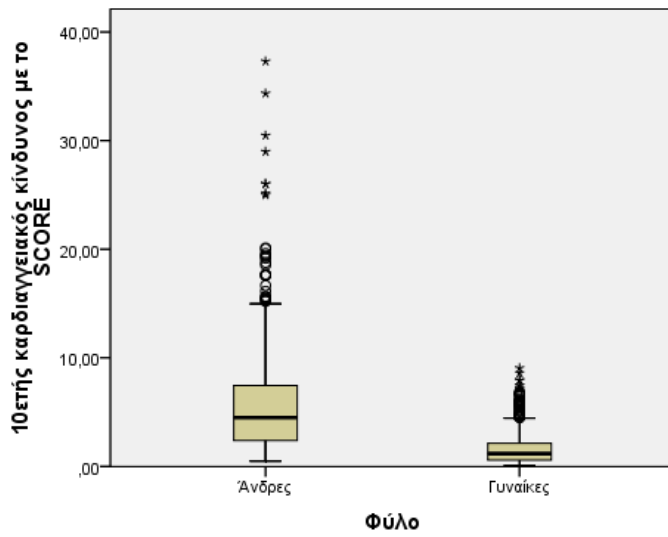
	Άνδρες	Γυναίκες	p
<b>N</b>	613	888	
<b>Ηλικία(έτη)</b>	54,1 ± 6,9	54,8 ± 6,3	0,04*
<b>Δείκτης μάζας σώματος(kg/m<sup>2</sup>)</b>	31,4 ± 4,0	31,6 ± 5,1	0,7
<b>Κάπνισμα (%)</b>	40,9	22,0	<0,001*
<b>Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ (%)</b>	40,9	34,7	0,01*
<b>Περίμετρος μέσης (cm)</b>	105,1 ± 12,3	102,4 ± 11,1	<0,001*
<b>Συστολική ΑΠ (mmHg)</b>	143,3 ± 16,7	142,1 ± 17,4	0,1
<b>Διαστολική ΑΠ (mmHg)</b>	89,9 ± 10,5	86,9 ± 10,2	<0,001*
<b>Ολική χοληστερόλη (mg/dl)</b>	256,9 ± 43,0	256,1 ± 41,8	0,9
<b>Τριγλυκερίδια (mg/dl)</b>	216,2 ± 77,6	186,3 ± 73,5	<0,001*
<b>HDL-χοληστερόλη (mg/dl)</b>	40,0 ± 8,7	47,8 ± 11,0	<0,001*
<b>LDL-χοληστερόλη (mg/dl)</b>	173,8 ± 41,9	171,0 ± 38,6	0,2
<b>Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)</b>	105,1 ± 12,3	102,9 ± 11,2	0,02*

Με την εφαρμογή του αλγορίθμου εκτίμησης του κινδύνου HellenicSCORE ο μέσος 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου για αμφότερα τα φύλα ήταν 4,2% ± 3,6% (διάμεση τιμή 2,9% [ενδοτεταρτημοριακό εύρος 4,2%]). Με το ESC SCORE ήταν 3,3% ± 3,8% (2,0% [3,2%]) και με το Framingham ήταν 3,8% ± 3,8% (2,5% [3,9%]). Στον Πίνακα 12, καθώς και στην Εικόνα 23, φαίνεται ο 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου ανά φύλο και με τους τρεις διαφορετικούς αλγόριθμους. Ο κίνδυνος θανάτου ήταν υπερδιπλάσιος για τους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Συγκεκριμένα, ήταν 2,3 φορές μεγαλύτερος με το HellenicSCORE, 3,6 φορές με το ESC SCORE και 3,0 φορές μεγαλύτερος με τον αλγόριθμο Framingham.

**Πίνακας 12** 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου με τους τρεις διαφορετικούς αλγόριθμους υπολογισμού του κινδύνου, ανά φύλο.

	Άνδρες	Γυναίκες	p
<b>HellenicSCORE (%)</b>	6,3 ± 4,3 [5,4 (5,6)]	2,7 ± 2,1 [2,0 (2,1)]	<0,001
<b>ESC SCORE (%)</b>	5,8 ± 4,8 [4,5 (5,1)]	1,6 ± 1,4 [1,2 (1,6)]	<0,001
<b>Framingham (%)</b>	6,3 ± 4,6 [5,2 (6,0)]	2,1 ± 1,8 [1,6 (2,1)]	<0,001

Εικόνα 23 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου με τους τρεις διαφορετικούς αλγόριθμους υπολογισμού του κινδύνου, ανά φύλο.





Στον Πίνακα 13 φαίνεται η κατανομή των ατόμων στις διάφορες κατηγορίες καρδιαγγειακού κινδύνου με βάση τους τρεις αλγόριθμους. Όπως φαίνεται, με το HellenicSCORE το 29,2%, με το ESC SCORE το 20,2% και με το Framingham το 25,5% των ατόμων θεωρούνταν υψηλού (αυξημένου και ιδιαίτερα αυξημένου) κινδύνου.

**Πίνακας 13 Ποσοστό των ατόμων του δείγματος που κατατάσσονταν σε κάθε κατηγορία καρδιαγγειακού κινδύνου, με βάση τους αλγόριθμους HellenicSCORE, ESC SCORE και Framingham.**

Κίνδυνος	HellenicSCORE (%)	ESC SCORE (%)	Framingham (%)
Χαμηλός (<1%)	27,0	26,5	20,1
Ενδιάμεσος (1-4%)	43,8	53,3	54,4
Αυξημένος (5-9%)	17,8	14,6	17,7
Ιδιαίτερα αυξημένος (>10%)	11,4	5,6	7,8

Στον Πίνακα 14 φαίνονται οι πίνακες συνάφειας (cross-tabulation) για τις κατηγορίες καρδιαγγειακού κινδύνου που υπολογίζονται με βάση τους διάφορους αλγόριθμους εκτίμησης του κινδύνου (συγκρίσεις των αλγόριθμων ανά δύο). Με τη χρήση του HellenicSCORE το ποσοστό των ανδρών που θα κατατάσσονταν στις κατηγορίες υψηλού κινδύνου (καρδιαγγειακός κίνδυνος  $\geq 5\%$ ) ήταν 3,8 φορές υψηλότερο σε σύγκριση με το αντίστοιχο ποσοστό γυναικών (52,7% έναντι 13,7%,  $p < 0,001$ ). Με την εφαρμογή του αλγόριθμου ESC SCORE, το 44,8% των ανδρών έναντι του 3,4% των γυναικών θα κατατάσσονταν στις κατηγορίες υψηλού κινδύνου (δηλαδή 13,2 φορές υψηλότερο ποσοστό ανδρών έναντι των γυναικών,  $p < 0,001$ ). Τέλος, με τη χρήση του Framingham score, το 51,5% των ανδρών έναντι του 7,7% των γυναικών θα θεωρούνταν υψηλού κινδύνου ( $p < 0,001$ ).

Εξετάζοντας αναλυτικότερα τις κατηγορίες κινδύνου διαπιστώνεται ότι με τη χρήση του ESC SCORE, το 5,1% των ανδρών και το 0,1% των γυναικών θα άλλαζαν κατηγορία κινδύνου και θα κατατάσσονταν σε μια υψηλότερη κατηγορία κινδύνου από αυτή που θα βρίσκονταν με βάση το HellenicSCORE, ενώ 20,4% των ανδρών και 36,4% των γυναικών θα κατανέμονταν σε μια χαμηλότερη κατηγορία κινδύνου (δηλαδή θα υποεκτιμούνταν ο κίνδυνος που διατρέχουν). Παρόλα αυτά, η συνολική συμφωνία (concordance) των αποτελεσμάτων των δύο μοντέλων ήταν αρκετά καλή (ο συντελεστής Kendall tau-b ήταν 0,767 για τους άνδρες και 0,596 για τις γυναίκες,

ένα εύρημα που δείχνει ότι υπάρχει ιδιαίτερα σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο μοντέλων,  $p < 0,001$ ).

Εάν συγκριθεί το Framingham με το Hellenic SCORE, τότε φαίνεται ότι το 10,9% των ανδρών και το 3,6% των γυναικών θα κατανέμονταν σε μια υψηλότερη κατηγορία καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ το 14,4% των ανδρών και το 24,5% των γυναικών θα κατανέμονταν σε μια χαμηλότερη κατηγορία. Και σε αυτή την περίπτωση, ο συντελεστής Kendall tau-b είναι σχετικά υψηλός (0,756 για τους άνδρες και 0,621 για τις γυναίκες,  $p < 0,001$ ), ένα εύρημα που δείχνει ότι υπάρχει καλή συμφωνία μεταξύ των δύο αλγορίθμων.

Τέλος, συγκρίνοντας το ESC SCORE με το Framingham, διαπιστώνεται ότι το 5,1% των ανδρών και το 3,3% των γυναικών θα κατατάσσονταν σε υψηλότερη κατηγορία κινδύνου, ενώ το 16,6% των ανδρών και το 18,2% των γυναικών θα κατατάσσονταν σε χαμηλότερη κατηγορία. Ο συντελεστής Kendall tau-b ήταν σε αυτή την περίπτωση ο υψηλότερος μεταξύ των τριών συγκρίσεων (0,799 για τους άνδρες και 0,689 για τις γυναίκες,  $p < 0,001$ ), ένα εύρημα που δείχνει ότι τα αποτελέσματα των δύο αυτών αλγορίθμων εμφανίζουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους.

**Πίνακας 14 Πίνακες συνάφειας (cross-tabulation) των κατηγοριών καρδιαγγειακού κινδύνου κατά HellenicSCORE, ESC SCORE και Framingham ανά φύλο (συγκρίσεις των αλγορίθμων κινδύνου ανά δύο).**

		Κατηγορίες κινδύνου κατά HellenicSCORE (άνδρες)				
		Χαμηλός (<1%)	Ενδιάμεσος (1-5%)	Αυξημένος (5-10%)	Ιδιαίτερα αυξημένος (>10%)	Σύνολο για το ESC SCORE
Κατηγορίες κινδύνου κατά ESC SCORE (άνδρες)	Χαμηλός (<1%)	0%	3,6%	0%	0%	3,6%
	Ενδιάμεσος (1-5%)	0%	41,9%	9,7%	0%	51,7%
	Αυξημένος (5-10%)	0%	1,8%	21,9%	7,1%	30,9%
	Ιδιαίτερα αυξημένος (>10%)	0%	0%	3,3%	10,6%	13,9%
	Σύνολο για το HellenicSCORE	0%	47,4%	35,0%	17,7%	

Πίνακας 14 (συνέχεια)

		Κατηγορίες κινδύνου κατά HellenicSCORE(γυναίκες)				
		Χαμηλός (<1%)	Ενδιάμεσος (1-5%)	Αυξημένος (5-10%)	Ιδιαίτερα αυξημένος (>10%)	Σύνολο για το ESC SCORE
Κατηγορίες κινδύνου κατά ESC SCORE (γυναίκες)	Χαμηλός (<1%)	17,0%	25,1%	0%	0%	42,1%
	Ενδιάμεσος (1-5%)	0%	44,2%	10,3%	0%	54,5%
	Αυξημένος (5-10%)	0%	0,1%	2,4%	1,0%	3,4%
	Ιδιαίτερα αυξημένος (>10%)	0%	0%	0%	0%	0%
	<b>Σύνολο για το HellenicSCORE</b>	17,0%	69,3%	12,7%	1,0%	

		Κατηγορίες κινδύνου κατά HellenicSCORE (άνδρες)				
		Χαμηλός (<1%)	Ενδιάμεσος (1-5%)	Αυξημένος (5-10%)	Ιδιαίτερα αυξημένος (>10%)	Σύνολο για το Framingham
Κατηγορίες κινδύνου κατά Framingham (άνδρες)	Χαμηλός (<1%)	0%	3,3%	0%	0%	3,3%
	Ενδιάμεσος (1-5%)	0%	38,9%	6,1%	0,2%	45,2%
	Αυξημένος (5-10%)	0%	5,1%	23,1%	5,0%	33,2%
	Ιδιαίτερα αυξημένος (>10%)	0%	0%	5,8%	12,5%	18,3%
	<b>Σύνολο για το HellenicSCORE</b>	0%	47,4%	35,0%	17,7%	

Πίνακας 14 (συνέχεια)

		Κατηγορίες κινδύνου κατά HellenicSCORE(γυναίκες)				
		Χαμηλός (<1%)	Ενδιάμεσος (1-5%)	Αυξημένος (5-10%)	Ιδιαίτερα αυξημένος (>10%)	Σύνολο για το Framingham
Κατηγορίες κινδύνου κατά Framingham (γυναίκες)	Χαμηλός (<1%)	16,0%	15,6%	0%	0%	31,6%
	Ενδιάμεσος (1-5%)	1,0%	51,4%	8,2%	0,1%	60,7%
	Αυξημένος (5-10%)	0%	2,3%	4,2%	0,7%	7,1%
	Ιδιαίτερα αυξημένος (>10%)	0%	0%	0,3%	0,2%	0,6%
	Σύνολο για το HellenicSCORE	17,0%	69,3%	12,7%	1,0%	

		Κατηγορίες κινδύνου κατά ESC SCORE (άνδρες)				
		Χαμηλός (<1%)	Ενδιάμεσος (1-5%)	Αυξημένος (5-10%)	Ιδιαίτερα αυξημένος (>10%)	Σύνολο για το Framingham
Κατηγορίες κινδύνου κατά Framingham (άνδρες)	Χαμηλός (<1%)	1,8%	1,5%	0%	0%	3,3%
	Ενδιάμεσος (1-5%)	1,8%	41,3%	2,1%	0%	45,2%
	Αυξημένος (5-10%)	0%	8,9%	22,8%	1,5%	33,2%
	Ιδιαίτερα αυξημένος (>10%)	0%	0%	5,9%	12,4%	18,3%
	Σύνολο για το ESC SCORE	3,6%	51,7%	30,9%	13,9%	

Πίνακας 14 (συνέχεια)

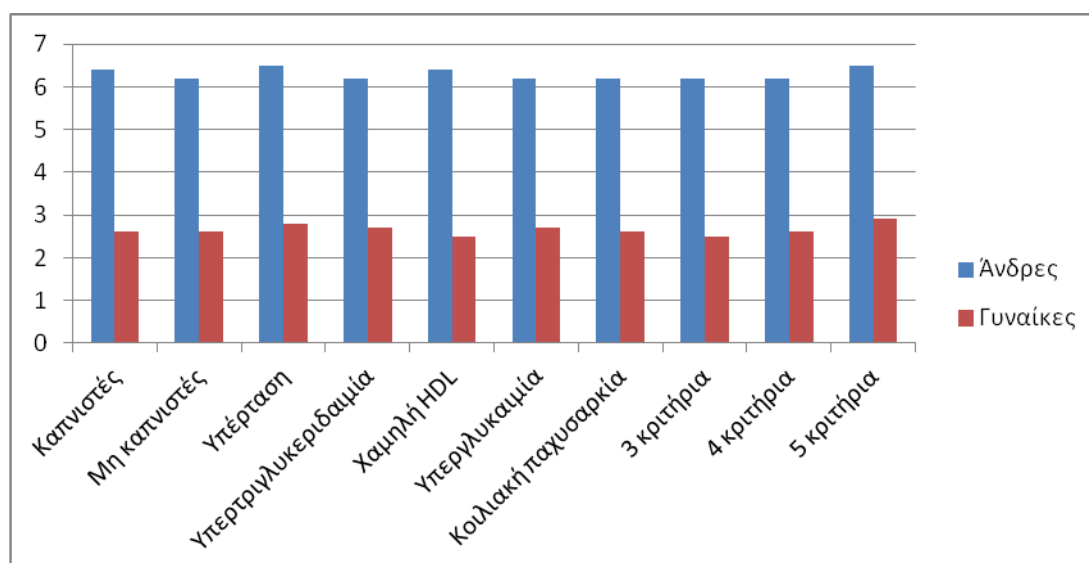
		Κατηγορίες κινδύνου κατά ESC SCORE(γυναίκες)				
		Χαμηλός (<1%)	Ενδιάμεσος (1-5%)	Αυξημένος (5-10%)	Ιδιαίτερα αυξημένος (>10%)	Σύνολο για το Framingham
Κατηγορίες κινδύνου κατά Framingham (γυναίκες)	Χαμηλός (<1%)	29,2%	2,4%	0%	0%	31,6%
	Ενδιάμεσος (1-5%)	12,9%	46,9%	0,9%	0%	60,7%
	Αυξημένος (5-10%)	0%	5,0%	2,2%	0%	7,1%
	Ιδιαίτερα αυξημένος (>10%)	0%	0,2%	0,3%	0%	0,6%
	Σύνολο για το ESC SCORE	42,1%	54,5%	3,4%	0%	

Στον Πίνακα 15 και τις Εικόνες 24 και 25 παρουσιάζεται ο 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου για τις διάφορες υπο-ομάδες πληθυσμού, όπως τους καπνιστές και μη καπνιστές, τα άτομα με αυξημένη ΑΠ, υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλή HDL-χοληστερόλη, διαταραχή της γλυκόζης νηστείας και κοιλιακή παχυσαρκία, καθώς και τα άτομα που πληρούσαν 3, 4 ή και τα 5 κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Σε όλες τις περιπτώσεις ο κίνδυνος ήταν πολύ υψηλότερος στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Επίσης, τον υψηλότερο κίνδυνο διέτρεχαν οι άνδρες καπνιστές. Τέλος, όπως είναι αναμενόμενο, ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος όσο περισσότερα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου πληρούσε το άτομο.

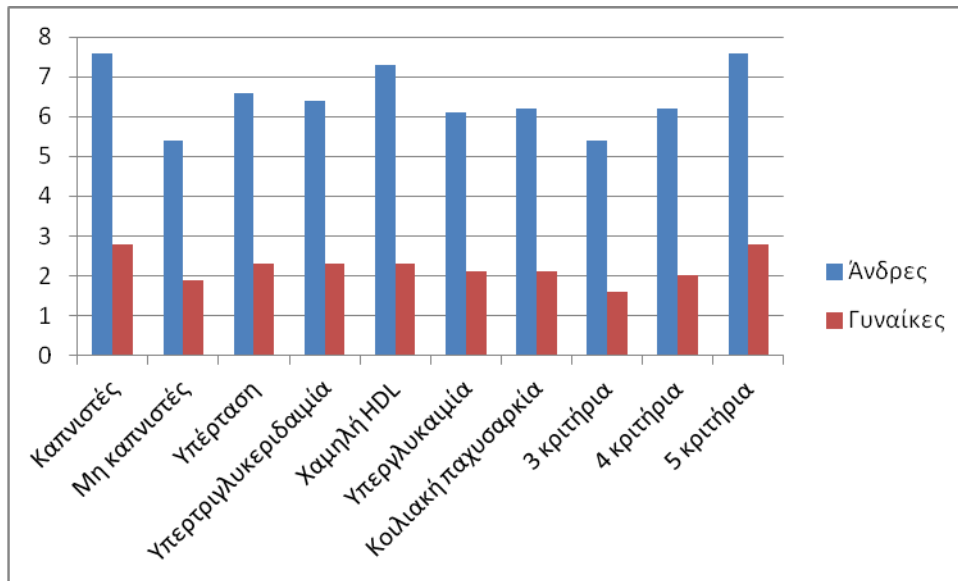
**Πίνακας 15** Δεκαετής κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου για τις διάφορες υπο-ομάδες του πληθυσμού της μελέτης, υπολογιζόμενος με τον αλγόριθμο ESC SCORE.

	Άνδρες	Γυναίκες	P
<b>Καπνιστές</b>	7,4 ± 6,0 [6,1 (6,4)]	2,1 ± 1,8 [1,5 (1,9)]	<0,001
<b>Μη καπνιστές</b>	4,6 ± 3,3 [4,0 (4,2)]	1,5 ± 1,2 [1,1 (1,4)]	<0,001
<b>Αυξημένη αρτηριακή πίεση [&gt;130/85 mmHg]</b>	6,0 ± 4,9 [4,7 (5,3)]	1,7 ± 1,5 [1,3 (1,7)]	<0,001
<b>Υπερτριγλυκεριδαμία [≥150 mg/dl]</b>	5,7 ± 4,8 [4,4 (5,2)]	1,6 ± 1,5 [1,2 (1,6)]	<0,001
<b>Χαμηλή HDL-χοληστερόλη [&lt;40 mg/dl στους άνδρες και &lt;50 mg/dl στις γυναίκες]</b>	6,0 ± 4,9 [4,7 (5,5)]	1,5 ± 1,3 [1,1 (1,5)]	<0,001
<b>Γλυκόζη νηστείας ≥100 mg/dl</b>	5,7 ± 5,1 [4,3 (4,9)]	1,6 ± 1,4 [1,2 (1,6)]	<0,001
<b>Κοιλιακή παχυσαρκία [περίμετρος μέσης ≥102 cm στους άνδρες και ≥88 cm στις γυναίκες]</b>	5,7 ± 4,6 [4,6 (4,9)]	1,6 ± 1,4 [1,2 (1,5)]	<0,001
<b>Πληρούνται 3 οποιαδήποτε κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου</b>	5,4 ± 4,3 [4,2 (5,1)]	1,5 ± 1,4 [1,1 (1,4)]	<0,001
<b>Πληρούνται 4 οποιαδήποτε κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου</b>	5,7 ± 4,8 [4,5 (4,9)]	1,5 ± 1,4 [1,2 (1,5)]	<0,001
<b>Πληρούνται και τα 5 κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου</b>	6,3 ± 5,2 [4,9 (5,4)]	1,8 ± 1,5 [1,3 (1,8)]	<0,001

**Εικόνα 24** Δεκαετής κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου για τις διάφορες υπο-ομάδες του πληθυσμού της μελέτης, υπολογιζόμενος με τον αλγόριθμο HellenicSCORE.



**Εικόνα 25** Δεκαετής κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου για τις διάφορες υπο-ομάδες του πληθυσμού της μελέτης, υπολογιζόμενος με τον αλγόριθμο Framingham.



### 5.3. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΩΝ ΣΥΝΙΣΤΩΣΩΝ

Η ανάλυση των κύριων συνιστωσών (PCA) ανέδειξε τις υποκείμενες συσχετίσεις μεταξύ των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου. Οι τρεις συνιστώσες (components) που προέκυψαν φαίνονται στον Πίνακα 16 και αντιστοιχούν στο 68,4% της συνολικής πληροφορίας. Φαίνονται επίσης οι φορτώσεις (loadings) των μεταβολικών διαταραχών σε κάθε συνιστώσα, δηλαδή πόσο συμμετέχει η κάθε μεταβλητή στη δημιουργία της συνιστώσας. Οι συντελεστές αυτοί είναι παρόμοιοι με αυτούς της συσχέτισης δύο μεταβλητών, δηλαδή όσο πλησιέστερα στη μονάδα είναι τόσο μεγαλύτερη είναι η συμμετοχή της μεταβλητής στη συνιστώσα.

**Πίνακας 16 Φορτώσεις (loadings) των 3 συνιστωσών (components) που εξηγούν την πλειοψηφία της συνολικής πληροφορίας, μετά από περιστροφή varimax, για αμφότερα τα φύλα.**

	Συνιστώσες		
	1	2	3
Συστολική αρτηριακή πίεση	<b>0,903</b>	-0,014	0,056
Διαστολική αρτηριακή πίεση	<b>0,904</b>	0,065	0,034
HDL-χοληστερόλη	-0,035	<b>-0,803</b>	-0,083
Τριγλυκερίδια	0,011	<b>0,785</b>	-0,075
Περίμετρος μέσης	0,123	0,184	<b>0,719</b>
Γλυκόζη νηστείας	-0,039	-0,175	<b>0,769</b>
<i>Ερμηνεύομενη διακύμανση</i>	28,6%	21,7%	18,1%

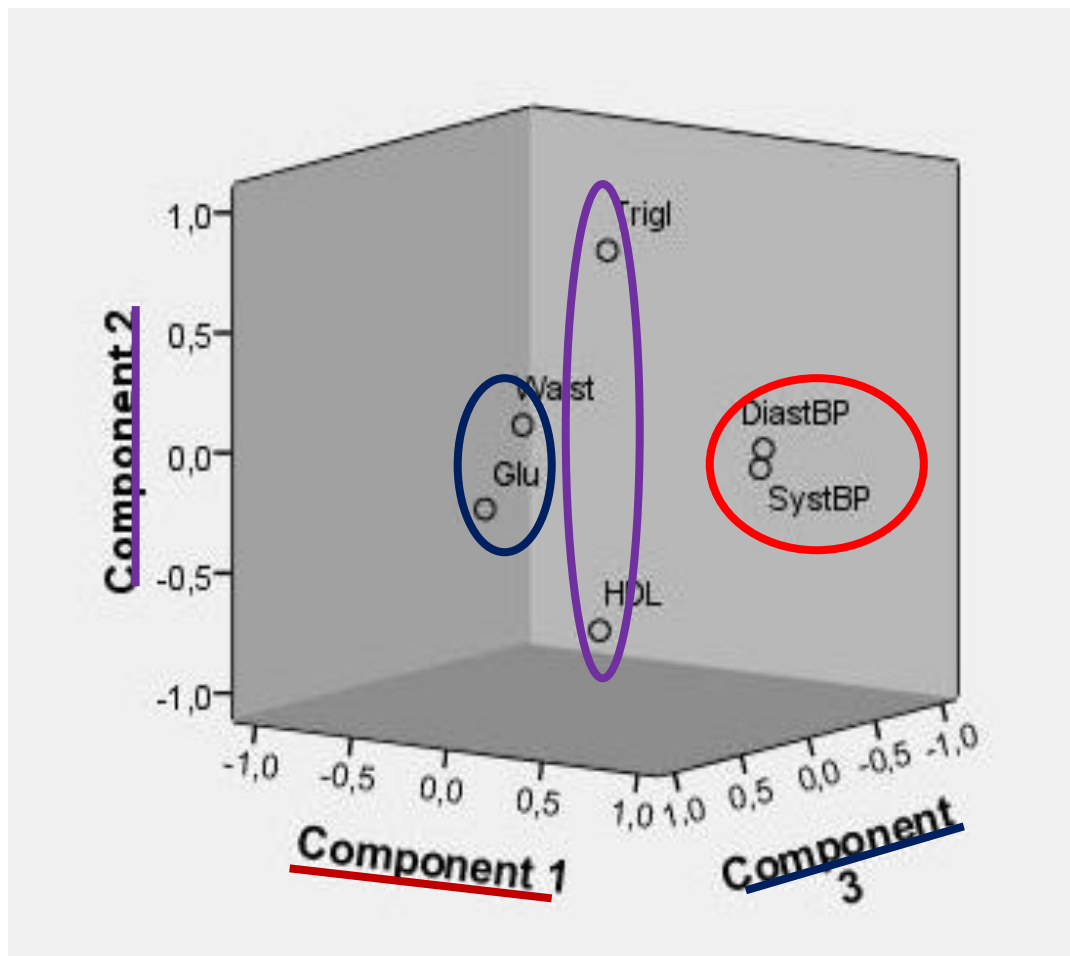
**Με έντονη γραφή σημειώνονται οι συντελεστές (coefficients) με απόλυτη τιμή >0,4.**

Έτσι, η 1<sup>η</sup> συνιστώσα, που περιέχει και το 28,6% της πληροφορίας σχετικά με τον υπό μελέτη πληθυσμό είναι φορτωμένη κυρίως με τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και αφορά την «υπερτασική διάσταση» του μεταβολικού



συνδρόμου, η δεύτερη που περιέχει το 21% της πληροφορίας είναι φορτωμένη με τα τριγλυκερίδια και την HDL-χοληστερόλη και εξηγείται από τη γνωστή αρνητική συσχέτιση των τριγλυκεριδίων με την HDL-χοληστερόλη, και εκφράζει τη «δυσλιπιδαιμική διάσταση» του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ η 3<sup>η</sup>, που περιέχει το 18% της πληροφορίας, είναι φορτωμένη με την περίμετρο μέσης και τη γλυκόζη νηστείας και πιθανά εκφράζει τη συσχέτιση μεταξύ της κοιλιακής παχυσαρκίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η Εικόνα 26 αποτελεί μια γραφική αναπαράσταση των τριών συνιστωσών σε ένα τρισδιάστατο χώρο, με την «υπερτασική διάσταση» στον άξονα  $x$ , τη «δυσλιπιδαιμική διάσταση» στον άξονα  $y$  και την «κοιλιακή παχυσαρκία-αντίσταση στην ινσουλίνη» στον άξονα  $z$ .

**Εικόνα 26** Γραφική αναπαράσταση σε ένα τρισδιάστατο χώρο των τριών κύριων συνιστωσών (components) που εξήχθησαν από την PCA ανάλυση των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου. Με κόκκινο σημειώνεται η 1<sup>η</sup> συνιστώσα (Component 1) και οι μεταβολικές διαταραχές που φορτώνονται περισσότερο σε αυτήν, με μωβ η 2<sup>η</sup> συνιστώσα (Component 2) και με μπλε η 3<sup>η</sup> συνιστώσα (Component 3) και οι αντίστοιχες μεταβολικές διαταραχές.



Πραγματοποιήθηκε επίσης ανάλυση των κύριων συνιστωσών ανά φύλο. Το αποτέλεσμα για τις γυναίκες φαίνεται στον Πίνακα 17. Οι συνιστώσες που εξάγονται και οι φορτώσεις των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου σε αυτές είναι παρόμοιες με τις αντίστοιχες της συνολικής ανάλυσης αμφότερων των φύλων. Στη 2<sup>η</sup> συνιστώσα τα πρόσημα των φορτώσεων είναι ανεστραμμένα σε σύγκριση με την πρώτη ανάλυση, ένα γεγονός που οφείλεται σε αντίθετη ορθογώνια περιστροφή, χωρίς όμως διαφορά στις απόλυτες τιμές. Έτσι, οι 3 συνιστώσες που διατηρήθηκαν εξηγούν το 68,3% της συνολικής πληροφορίας, με την 1<sup>η</sup> συνιστώσα να αφορά την «υπερτασική διάσταση», τη 2<sup>η</sup> τη «δυσλιπιδαιμική διάσταση» και την 3<sup>η</sup> την «κοιλιακή παχυσαρκία-αντίσταση στην ινσουλίνη».

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης της υποομάδας των ανδρών δεν πληρούσαν όμως το κριτήριο ευρωστίας (robustness) κατά Kaiser-Meyer-Olkin, το οποίο ήταν <0,5, κάτωθεν δηλαδή του ορίου, ένα εύρημα που δείχνει ότι το δείγμα ανδρών ήταν ανεπαρκές για μια εύρωστη ανάλυση. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα για την υποομάδα των ανδρών παραλείπονται.

**Πίνακας 17 Φορτώσεις (loadings) των 3 συνιστωσών (components) που εξηγούν την πλειοψηφία της συνολικής πληροφορίας, μετά από περιστροφή varimax (γυναίκες μόνο).**

	Συνιστώσες		
	1	2	3
Συστολική αρτηριακή πίεση	<b>0,896</b>	0,034	0,120
Διαστολική αρτηριακή πίεση	<b>0,906</b>	-0,035	-0,029
HDL-χοληστερόλη	-0,027	<b>0,804</b>	0,009
Τριγλυκερίδια	-0,024	<b>-0,791</b>	-0,005
Περίμετρος μέσης	0,168	-0,118	<b>0,715</b>
Γλυκόζη νηστείας	-0,085	0,134	<b>0,779</b>
<i>Ερμηνεύομενη διακύμανση</i>	28,2%	21,8%	18,2%
<b>Με έντονη γραφή σημειώνονται οι συντελεστές (coefficients) με απόλυτη τιμή &gt;0,4.</b>			

## 5.4. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΣΤΟΝ ΥΠΟ ΜΕΛΕΤΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η αρτηριακή υπέρταση ήταν παρούσα στους 7 συχνότερους από τους 15 συνολικά δυνατούς συνδυασμούς 3 και 4 κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου. Επίσης, η «υπερτασική διάσταση» του μεταβολικού συνδρόμου ήταν η κυρίαρχη συνιστώσα στην PCA ανάλυση. Ως εκ τούτου, μελετήθηκε εκτενέστερα η αρτηριακή πίεση στον υπό μελέτη πληθυσμό. Στον Πίνακα 18 φαίνονται κάποια στοιχεία για την αρτηριακή υπέρταση στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης, ανά φύλο. Έτσι, σε αυτό το δείγμα ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο, η διάγνωση αρτηριακής υπέρτασης (δηλαδή τιμές ΑΠ  $\geq 140/90$  mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής) μπορούσε να τεθεί σε  $>80\%$  των ατόμων, εκ των οποίων σχεδόν το ένα τρίτο δεν λάμβανε καμία αγωγή. Επίσης, το 60,1% των ανδρών και το 52,7% των γυναικών δεν είχαν πετύχει το στόχο τους όσον αφορά την ΑΠ ( $<140/90$  mmHg).

**Πίνακας 18** Επιπολασμός και ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης στο σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού, ανά φύλο.

	Άνδρες	Γυναίκες	p
<b>N</b>	824	1199	
<b>Αρτηριακή υπέρταση [ΑΠ <math>\geq 140/90</math> mmHg ή λήψη αγωγής] (%)</b>	81,8	81,1	0,6
<b>Υπερτασικοί χωρίς αγωγή (%)</b>	28,5	31,0	0,3
<b>Αρρυθμιστοι υπερτασικοί [στόχος ΑΠ <math>\geq 140/90</math> mmHg] (%)</b>	60,1	52,7	0,003*

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

# ΣΥΖΗΤΗΣΗ

---

Ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης περιλάμβανε άνδρες και γυναίκες χωρίς ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας, σακχαρώδη διαβήτη ή καρδιαγγειακής νόσου, δηλαδή άτομα που θα αντιμετωπίζονταν στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης. Ως εκ τούτου, παρότι όλοι πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, ανήκαν σε διαφορετικά επίπεδα καρδιαγγειακού κινδύνου ανάλογα με την παρουσία και τη βαρύτητα των παραγόντων κινδύνου τους.

Διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων όσον αφορά τον επιπολασμό των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου. Η αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και τα αυξημένα τριγλυκερίδια ήταν συχνότερα στους άνδρες, ενώ η χαμηλή HDL-χοληστερόλη και η κοιλιακή παχυσαρκία ήταν συχνότερα στις γυναίκες. Οι άνδρες διέτρεχαν τουλάχιστον διπλάσιο 10ετή κίνδυνο θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως υπολογίσθηκε και με τους 3 αλγόριθμους κινδύνου (HellenicSCORE, ESC SCORE και Framingham). Υπήρχε καλή συμφωνία μεταξύ των 3 αλγόριθμων όσον αφορά την κατάταξη των ανδρών σε κατηγορίες κινδύνου. Ωστόσο, το HellenicSCORE ανέδειξε περισσότερες γυναίκες υψηλού κινδύνου, οι οποίες θα πρέπει να αντιμετωπισθούν με τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου.

Δείξαμε επίσης ότι η συμβολή κάθε παράγοντα κινδύνου στη διαμόρφωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου διέφερε ανά φύλο. Οι γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο ήταν κατά μέσο όρο μεγαλύτερης ηλικίας, αλλά εμφάνιζαν ευνοϊκότερο προφίλ παραγόντων κινδύνου σε σύγκριση με τους άνδρες, αφού είχαν χαμηλότερη συστολική ΑΠ, υψηλότερη HDL-χοληστερόλη (σε απόλυτες τιμές), χαμηλότερα τριγλυκερίδια και χαμηλότερη LDL-χοληστερόλη, κάπνιζαν λιγότερο και είχαν λιγότερο συχνά οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου.

Μεταξύ των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου, η υψηλή ΑΠ και τα αυξημένα τριγλυκερίδια ήταν συχνότερα στους άνδρες, ενώ μεγαλύτερη σημασία για τις γυναίκες είχαν η σπλαχνική παχυσαρκία και η αυξημένη ΑΠ. Το εύρημα αυτό πιθανά αντανακλά διαφορές στον επιπολασμό των καρδιαγγειακών παραγόντων

κινδύνου μεταξύ των δύο φύλων στο γενικό πληθυσμό, όπως έχει ήδη αναφερθεί από άλλες επιδημιολογικές μελέτες στον ελληνικό πληθυσμό [517].

Η αρτηριακή υπέρταση είναι γενικά λιγότερο συχνή στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες, πιθανά λόγω της ευεργετικής επίδρασης των γυναικείων ορμονών του φύλου στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης (ΣΡΑ) [563], αλλά και λόγω διαφορών στη λειτουργία της οδού της ενδοθηλίνης [564], καθώς και άλλων γενετικών παραγόντων [565]. Ο παρόμοιος επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) σε αμφότερα τα φύλα μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι γυναίκες στη μελέτη μας ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και, ως εκ τούτου, είχαν απολέσει σχεδόν πλήρως την προστατευτική επίδραση των οιστρογόνων.

Τα τριγλυκερίδια επηρεάζονται επίσης από τις ορμόνες του φύλου και τείνουν να είναι υψηλότερα στους άνδρες, ενώ η HDL-χοληστερόλη να είναι χαμηλότερη [566]. Το όριο όμως για τη διάγνωση της χαμηλής HDL-χοληστερόλης είναι διαφορετικό μεταξύ των φύλων, με αποτέλεσμα περισσότερες γυναίκες να πληρούν αυτό το διαγνωστικό κριτήριο του μεταβολικού συνδρόμου.

Στην Ελλάδα, οι άνδρες καπνίζουν παραδοσιακά περισσότερο, αν και η διαφορά αυτή μειώνεται συνεχώς [567]. Η συχνότητα του καπνίσματος μεταξύ των γυναικών αυξάνεται, την ίδια ώρα που μεταξύ των ανδρών μειώνεται, με αποτέλεσμα η διαφορά μεταξύ των φύλων σε επίπεδο γενικού πληθυσμού να έχει πέσει το 2012 στο 6,1% (40,8% έναντι 34,7%) [568]. Η μεγαλύτερη διαφορά που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας πιθανά οφείλεται στη μεγαλύτερη μέση ηλικία του δείγματος, αφού οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας τείνουν να καπνίζουν σπανιότερα [569]. Έχει ενδιαφέρον ότι στον ελληνικό πληθυσμό της μελέτης ATTICA, το κάπνισμα ήταν σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας για τους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (λόγος κινδύνου [hazard ratio – HR] = 2,53 έναντι 0,82) [18].

Επιπρόσθετα, στη μελέτη μας οι άνδρες ήταν πιθανότερο να έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Το εύρημα αυτό είναι πιθανό να εξηγείται εν μέρει από τη γενικότερη τάση για την παρουσία υψηλότερου κινδύνου στους άνδρες, αφού το θετικό οικογενειακό ιστορικό εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση και με τους υπόλοιπους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [570].

Ένα ακόμη σημαντικό θέμα είναι η συμβολή της σπλαχνικής παχυσαρκίας στον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου. Ένα μέρος αυτής της επίδρασης μπορεί να εξηγείται από τα διαφορετικά όρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό του μεταβολικού συνδρόμου στους άνδρες και τις γυναίκες (το όριο για την περίμετρο μέσης είναι κατά 14 cm μεγαλύτερο στους άνδρες). Η σημασία της σπλαχνικής παχυσαρκίας σε γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο έχει διαπιστωθεί και από μια σουηδική μελέτη [571], καθώς και στη μελέτη San Antonio Heart Study, η οποία συνέκρινε ισπανόφωνους έναντι αμερικανών της καυκάσιας φυλής [572]. Επίσης, σε μια μελέτη από την Ισπανία, παρατηρήθηκε υψηλότερος επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στις γυναίκες έναντι των ανδρών, ένα γεγονός που αντανακλούσε την παρουσία αυξημένης περιμέτρου μέσης μεταξύ των γυναικών [573]. Η μελέτη German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS) έδειξε ότι μεταξύ ασθενών που επισκέφθηκαν έναν ιατρό πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, η κοιλιακή παχυσαρκία ήταν συχνότερη στις γυναίκες έναντι των ανδρών (41,5% έναντι 36,4%,  $p < 0,001$ ) [574]. Αν και οι γυναίκες στη μελέτη μας δεν ήταν πιο παχύσαρκες από ότι οι άνδρες (σε απόλυτες τιμές), πολλές από αυτές ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, ένα γεγονός το οποίο σχετίζεται με μια τάση για υψηλότερο επιπολασμό της ανδροειδούς τύπου (σπλαχνικής) κατανομής λίπους [575].

Οι μελέτες που εξέτασαν την προγνωστική αξία των μοντέλων εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο ανά φύλο είναι περιορισμένες σε αριθμό. Μια ισπανική μελέτη διαπίστωσε ότι ο εκτιμώμενος με βάση το ESC SCORE 10ετής κίνδυνος των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ΣΔ) ήταν 2,7%, σημαντικά υψηλότερος από τον αντίστοιχο της ομάδας ελέγχου [573]. Οι άνδρες στην παραπάνω μελέτη είχαν υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου σε σύγκριση με τις γυναίκες (3,9% έναντι 1,9% με βάση το ESC SCORE). Ο σχετιζόμενος με το φύλο κίνδυνος θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων είχε παρόμοια κατανομή με τον αντίστοιχο στη μελέτη μας, αλλά ο συνολικός κίνδυνος ήταν αρκετά χαμηλότερος, ένα γεγονός που πιθανά οφείλεται στο χαμηλότερο επιπολασμό της καρδιαγγειακής νόσου στο γενικό πληθυσμό (από τον οποίο προέρχονταν οι ασθενείς της ισπανικής μελέτης) έναντι των ασθενών της μελέτης μας που είχαν επισκεφθεί τα εξωτερικά ιατρεία διαφόρων φορέων υγείας. Η συγκεκριμένη ισπανική μελέτη έχει όμως κάποιους περιορισμούς [573]. Ο ορισμός του μεταβολικού συνδρόμου που

χρησιμοποιήθηκε περιλάμβανε τιμές γλυκόζης νηστείας  $>90$  mg/dl και περίμετρο μέσης  $>94$  cm στους άνδρες και  $>80$  cm στις γυναίκες. Οι συμμετέχοντες είχαν ηλικία  $60\pm 10$  έτη, παρότι το ESC SCORE έχει σχεδιασθεί για άτομα 40 ως 65 ετών. Έτσι, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών που συμμετείχε στη συγκεκριμένη μελέτη βρίσκονταν αυτών εκτός των ορίων. Πάντως, παρότι στη συγκεκριμένη μελέτη ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ήταν μεγαλύτερος μεταξύ των γυναικών, ο κίνδυνος θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων εξακολουθούσε να είναι χαμηλότερος από το ήμισυ του αντίστοιχου των ανδρών. Αυτό το εύρημα πιθανά οφείλεται στο γεγονός ότι η περίμετρος μέσης δεν λαμβάνεται υπόψη στον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου με βάση τους διαθέσιμους αλγόριθμους υπολογισμού του κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου του ESC SCORE.

Μία ισπανική μελέτη συνέκρινε τον εκτιμώμενο κίνδυνο ατόμων με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο [576]. Στη μελέτη συμμετείχαν 838 άτομα χωρίς ιστορικό ΣΔ ή καρδιαγγειακής νόσου, εκ των οποίων τα 251 πληρούσαν τα κριτήρια κατά NCEP ATPIII για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Με χρησιμοποίηση του REGICOR (στάθμιση του αλγόριθμου Framingham για την Ισπανία) ο κίνδυνος στεφανιαίων συμβαμάτων των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο ήταν 4,6% έναντι 2,6% των ατόμων χωρίς μεταβολικό σύνδρομο. Με τη χρήση του ESC SCORE ο 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου ήταν 1,7% έναντι 1%, αντίστοιχα, πολύ χαμηλότερος από τον αντίστοιχο του πληθυσμού της μελέτης μας. Στην ανάλυση κατά φύλο, οι άνδρες με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο είχαν κίνδυνο κατά ESC SCORE 2,5% έναντι 1,5%, αντίστοιχα, ενώ οι γυναίκες 0,8% έναντι 0,5%, δηλαδή σχεδόν τρεις φορές χαμηλότερο από τους άνδρες.

Στη μελέτη Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE) συμμετείχαν συνολικά 2790 άνδρες χωρίς ΣΔ, ηλικίας 50 ως 69 ετών, με διάρκεια παρακολούθησης 10 ετών [577]. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η προγνωστική αξία της περιμέτρου μέσης ήταν παρόμοια με την αξία της παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου, που διαγιγνώσκεται με βάση τα κριτήρια του NCEP ATPIII. Φαίνεται λοιπόν ότι η περίμετρος μέσης αποτελεί ένα εύκολα μετρούμενο δείκτη κινδύνου, που θα μπορούσε να συμπεριληφθεί μεταξύ των μεταβλητών που χρησιμοποιούνται από τους διάφορους αλγόριθμους υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη μελέτη DECODE, μεταξύ των ασθενών που αναγνωρίστηκαν με βάση το ESC SCORE ως υψηλού κινδύνου, το 6,1% απεβίωσε

εξαιτίας καρδιαγγειακής νόσου, έναντι ενός αναμενόμενου ποσοστού της τάξης του 5% [577]. Είναι πιθανόν λοιπόν το ESC SCORE να υποεκτιμά τον πραγματικό κίνδυνο θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε παρόμοιους πληθυσμούς. Αυτή η υποεκτίμηση μπορεί να οφείλεται, εν μέρει τουλάχιστον, στην απουσία της περιμέτρου μέσης από το ESC SCORE. Παρόλα αυτά, η προσθήκη της περιμέτρου μέσης δεν βελτίωσε τη διακριτική ικανότητα ή τη στάθμιση του μοντέλου κινδύνου Framingham όσον αφορά την πρόβλεψη της στεφανιαίας νόσου σε ένα πληθυσμό ηλικιωμένων Αμερικανών της μελέτης Health ABC [578].

Τα ευρήματα της μελέτης μας σχετικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των δύο φύλων συμφωνούν με τα αντίστοιχα μιας άλλης μελέτης που διεξήχθη σε μια βορειοευρωπαϊκή (δηλαδή υψηλότερου καρδιαγγειακού κινδύνου) χώρα [579]. Στα πλαίσια της προαναφερθείσας μελέτης GEMCAS χρησιμοποιήθηκε το ESC SCORE για την εκτίμηση του κινδύνου θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε 10.323 άνδρες και 18.852 γυναίκες ανάλογα με την περίμετρο μέσης. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο κίνδυνος θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν μεγαλύτερος στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες, ανεξάρτητα της υψηλής ή χαμηλής περιμέτρου μέσης. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες που πληρούσαν τα κριτήρια για τη διάγνωση της κοιλιακής παχυσαρκίας είχαν σαφώς ευνοϊκότερο προφίλ παραγόντων κινδύνου σε σύγκριση με τους άνδρες με κοιλιακή παχυσαρκία, ένα γεγονός που καθιστούσε αναγκαία τη διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση των δύο φύλων.

Ωστόσο, σε μια μελέτη που συνέκρινε τη συσχέτιση μεταξύ διαφόρων απλών σωματομετρικών δεικτών παχυσαρκίας και του υπολογιζόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου, ο λόγος περιμέτρου μέσης/περίμετρο ισχίων είχε μεγαλύτερη επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (area under curve – AUC), δηλαδή καλύτερη συσχέτιση με τους αλγόριθμους Framingham, UKPDS και ESC SCORE σε σύγκριση με το δείκτη μάζας σώματος και την περίμετρο μέσης [580].

Η μελέτη GEMCAS εξέτασε επίσης τη συχνότητα και τον εκτιμώμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο που συνοδεύει τους 16 πιθανούς επιμέρους συνδυασμούς των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου [581]. Ο συχνότερος συνδυασμός σε αμφότερα τα φύλα, με επιπολασμό 28%, περιλάμβανε αυξημένη περίμετρο μέσης, αρτηριακή πίεση και γλυκόζη. Ο δεύτερος συχνότερος συνδυασμός ήταν ίδιος με το συχνότερο συνδυασμό στη δική μας μελέτη, δηλαδή περιλάμβανε αυξημένη περίμετρο μέσης, αρτηριακή πίεση, γλυκόζη και τριγλυκερίδια. Υπήρχαν μάλιστα



διαφορές στη σχετική συχνότητα των διαφόρων συνδυασμών ανάλογα με το φύλο (όπως και στη δική μας μελέτη) και την ηλικία (το οποίο δεν εξετάσαμε). Στους ηλικιωμένους ήταν συχνότεροι οι συνδυασμοί που περιλάμβαναν αυξημένη γλυκόζη, ενώ στους νεότερους αυτοί που περιλάμβαναν κάποια διαταραχή των λιπιδίων. Κατά τον υπολογισμό με το ESC SCORE του καρδιαγγειακού κινδύνου που συνόδευε κάθε συνδυασμό, υψηλότερο 10ετή κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου (~4%) είχαν οι άνδρες με κοιλιακή παχυσαρκία, υπερτριγλυκεριδαιμία, αυξημένη ΑΠ και χαμηλή HDL-χοληστερόλη, καθώς και οι γυναίκες με αυξημένη ΑΠ, υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία και χαμηλή HDL-χοληστερόλη (3,0%). Διαπιστώθηκαν μάλιστα ορισμένοι συνδυασμοί παραγόντων κινδύνου που συνοδεύονταν από κίνδυνο χαμηλότερο ακόμα και από αυτό των ατόμων που δεν είχαν μεταβολικό σύνδρομο. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η συμβολή των διαφόρων συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου στον καρδιαγγειακό κίνδυνο διαφέρει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο, κάτι που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αντιμετώπισή του.

Η σύγκριση των 3 μοντέλων εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου (ESC SCORE, HellenicSCORE και Framingham) με βάση το συντελεστή Kendall τ-b στη μελέτη μας έδειξε ότι υπάρχει καλή συμφωνία μεταξύ τους όσον αφορά την κατάταξη των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο στις 5 κατηγορίες κινδύνου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η κατάταξη των ατόμων στις κατηγορίες υψηλού (αυξημένου και ιδιαίτερα αυξημένου) κινδύνου, οι οποίοι και χρήζουν επιθετικής αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου τους. Το HellenicSCORE ανέδειξε περισσότερα άτομα υψηλού κινδύνου σε σύγκριση με τα άλλα δύο μοντέλα. Οι συγγραφείς του HellenicSCORE έχουν σημειώσει ότι στην Ελλάδα αναμένεται ένα ελαφρώς υψηλότερο επίπεδο καρδιαγγειακού κινδύνου σε σύγκριση με άλλες χώρες χαμηλού κινδύνου, λόγω του σχετικά αυξημένου κινδύνου ΑΕΕ [582]. Ο αριθμός των ανδρών που έπρεπε να αντιμετωπιστούν επιθετικά όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου είναι παρόμοιος και με τους 3 αλγόριθμους. Ωστόσο, το HellenicSCORE ανέδειξε περισσότερες γυναίκες υψηλού κινδύνου. Η σωστή επιλογή των ατόμων που θα λάβουν αγωγή είναι σημαντική, καθότι τόσο η ανεπαρκής θεραπεία ορισμένων παραγόντων κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, όσο και η υπερβολικά επιθετική θεραπεία τους συνδέεται με δυσμενέστερες εκβάσεις [583].

Η πρόσφατη δημοσίευση των αποτελεσμάτων 10ετίας της μελέτης ATTICA μας επιτρέπει να συγκρίνουμε, έστω με ορισμένους περιορισμούς, τον υπολογιζόμενο κίνδυνο στη μελέτη μας με την παρατηρηθείσα 10ετή καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ένα δείγμα του ελληνικού γενικού πληθυσμού [18]. Στο σύνολο λοιπόν των 2583 ατόμων που επανελέγχθηκαν, η 10ετής καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν 1,8% (3,4% στους άνδρες και 1,2% στις γυναίκες). Η διαφορά λοιπόν μεταξύ ανδρών και γυναικών είναι παρόμοια με αυτή που προβλέφθηκε στη μελέτη μας, με τις γυναίκες να διατρέχουν σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου. Εντούτοις, σε απόλυτους αριθμούς, τα ποσοστά αυτά είναι σαφώς χαμηλότερα από αυτά που υπολογίστηκαν στη μελέτη μας και μάλλον πλησιέστερα σε αυτά του αλγόριθμου ESC SCORE. Η διαφορά αυτή μπορεί να οφείλεται σε μια σειρά από παράγοντες: ο πληθυσμός που αναλύθηκε στη μελέτη μας ήταν 40-65 ετών, ενώ στη μελέτη ATTICA 18-89 ετών τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη μας έπασχαν από μεταβολικό σύνδρομο, ανήκαν δηλαδή σε ομάδα υψηλού κινδύνου τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη ATTICA πιθανά έλαβαν αγωγή για την αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου τους, με αποτέλεσμα η φυσική πορεία της αθηρωματικής νόσου να έχει τροποποιηθεί. Θα είχε ενδιαφέρον η σύγκριση της υποομάδας των ατόμων της ATTICA που έπασχαν από μεταβολικό σύνδρομο με τον πληθυσμό της μελέτης μας.

Εκτός από την ανάλυση των χαρακτηριστικών του πληθυσμού της μελέτης μας μεμονωμένα, αναζητήθηκαν και οι συσχετίσεις μεταξύ τους. Η ανάλυση των κύριων συνιστωσών (PCA) των μεταβλητών που συναποτελούν το μεταβολικό σύνδρομο ανέδειξε τρεις συνιστώσες που αντανακλούν τρεις σημαντικές παθοφυσιολογικές πτυχές του μεταβολικού συνδρόμου, την «υπερτασική διάσταση», τη «δυσλιπιδαιμική διάσταση» και τη «σπλαχνική παχυσαρκία-αντίσταση στην ινσουλίνη». Αν και η σπλαχνική παχυσαρκία ήταν μεμονωμένα το συχνότερα απαντώμενο κριτήριο του μεταβολικού συνδρόμου, η 1<sup>η</sup> συνιστώσα ήταν φορτωμένη κυρίως με αρτηριακή υπέρταση. Μάλιστα, η αύξηση της ΑΠ συμμετείχε και στους οκτώ συχνότερους συνδυασμούς κριτηρίων για τη διάγνωση τους μεταβολικού συνδρόμου, καθιστώντας την «υπερτασική διάσταση» του μεταβολικού συνδρόμου τη συχνότερη σε αυτό το δείγμα του ελληνικού πληθυσμού.

Πολυάριθμες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει διερευνητική (exploratory) ή επιβεβαιωτική (confirmatory) ανάλυση των κύριων συνιστωσών για να περιγράψουν

τις πιθανολογούμενες συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου σε άτομα με ΣΔ [584-585], σε άτομα χωρίς ΣΔ [586-591], σε ηλικιωμένους [584, 592-593], σε νέους ενήλικες [594], σε παχύσαρκες γυναίκες [595], σε γενετικά απομονωμένους πληθυσμούς [596], καθώς και σε δείγματα του γενικού πληθυσμού [597-601]. Μολαταύτα, η μελέτη μας ήταν η πρώτη που εξέτασε αποκλειστικά ένα πληθυσμό ατόμων με τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου.

Σχεδόν σε όλες τις μελέτες, έχουν περιγραφεί δύο ως τέσσερις συνιστώσες, με διαφορετική όμως αναλογία φόρτωσης (loading) των επιμέρους μεταβλητών, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού (ηλικία, εθνικότητα και παρουσία ΣΔ), καθώς και τις μεταβλητές που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση. Υπήρξαν ορισμένες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε επιβεβαιωτική ανάλυση των κύριων συνιστωσών και οι οποίες διαπίστωσαν ότι τους καλύτερους δείκτες καλής προσαρμογής (goodness-of-fit indexes) είχε ένα μοντέλο με μία μόνο συνιστώσα [369, 590]. Το εύρημα αυτό θεωρήθηκε από τους συγγραφείς ότι επιβεβαιώνει την ορθότητα της θεώρησης του μεταβολικού συνδρόμου ως μία ενιαία, διακριτή οντότητα, με προγνωστική αξία για το ΣΔ τύπου 2 και την καρδιαγγειακή νόσο.

Παρά τις επιμέρους διαφορές τους, υπάρχει μια κάποια συμφωνία μεταξύ των μελετών που χρησιμοποίησαν την ανάλυση των κύριων συνιστωσών. Η 1<sup>η</sup> συνιστώσα συχνά περιγράφεται ως «συνιστώσα παχυσαρκίας-αντίστασης στην ινσουλίνη» [586, 602-604] και είναι συνήθως φορτωμένη και με λιπιδαιμικές μεταβλητές [587, 589, 592-593, 597-599]. Σχεδόν πάντα υπήρχε μία διακριτή «υπερτασική συνιστώσα». Με βάση το εύρημα αυτό, ορισμένοι συγγραφείς έφθασαν ακόμη και να προτείνουν ότι η αρτηριακή υπέρταση μπορεί να μην αποτελεί μέρος του μεταβολικού συνδρόμου [602]. Η πλειοψηφία των συγγραφέων, όμως, συμπεραίνουν ότι περισσότερες της μίας παθοφυσιολογικές οδοί μπορεί να οδηγήσουν στον κοινό φαινότυπο του μεταβολικού συνδρόμου, μέσω υποκείμενων αλληλεπιδράσεων γονιδίων και περιβάλλοντος [585, 588, 595, 597-598]. Σε τρεις μελέτες [585, 588, 601], καθώς και στην υποομάδα των διαβητικών ασθενών της μελέτης Strong Heart Study [603], η σημαντικότερη συνιστώσα, η οποία εξηγούσε το μεγαλύτερο μέρος της συνολικής διακύμανσης (variance), ήταν φορτωμένη με αρτηριακή πίεση.

Δεν διαπιστώνονται εμφανείς ομοιότητες μεταξύ του πληθυσμού αυτών των μελετών και της δικής μας μελέτης που θα μπορούσαν να εξηγήσουν την παρατήρηση

αυτή. Πιθανότατα, τα ιδιάζοντα χαρακτηριστικά των πληθυσμών υπό μελέτη οδηγούν σε διαφορές στη σχετική σημασία των διαφόρων συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου. Δεδομένου ότι στη μελέτη μας συμμετείχαν μόνο άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, θα μπορούσε να συμπεράνει κανείς ότι η αρτηριακή υπέρταση είναι η σημαντικότερη μεταβολική διαταραχή σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, αλλά χωρίς ΣΔ, στην Ελλάδα.

Η υπόθεση ότι οι συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου συναθροίζονται με διαφορετικό τρόπο σε διάφορους πληθυσμούς ενισχύεται και από τα αποτελέσματα μιας μελέτης που συνέκρινε 12 πληθυσμούς με μεταβολικό σύνδρομο από 10 ευρωπαϊκές χώρες [605]. Διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα των επιμέρους συνδυασμών των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου διέφερε αξιοσημείωτα μεταξύ των διαφόρων χωρών. Για παράδειγμα, ο συνδυασμός αυξημένη ΑΠ, υπερτριγλυκεριδαιμία και κοιλιακή παχυσαρκία ήταν πολύ συχνότερος στη Γερμανία (18,5%) σε σύγκριση με την Ισπανία (2,6%), ενώ αντίθετα ο συνδυασμός αυξημένη ΑΠ, υπεργλυκαιμία και κοιλιακή παχυσαρκία ήταν πολύ συχνότερος στην Ισπανία (18,4%) σε σύγκριση με τη Γερμανία (7,6%).

Αν και δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να εξέτασαν τη σχετική επίπτωση όλων αυτών των διαφορετικών συνδυασμών των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ ή/και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, φαίνεται ότι η ΑΥ επιφέρει μια σημαντική αύξηση του κινδύνου, συγκριτικά με άλλα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου. Σε μια προοπτική μελέτη 30.365 ανδρών, η ΑΥ ήταν ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για την ολική θνησιμότητα [λόγος κινδύνου (hazard ratio – HR) 1,42, διάστημα εμπιστοσύνης 95% (confidence interval – CI) 1,27-1,58], καθώς και για την καρδιαγγειακή θνησιμότητα (HR 1,84, CI 95% 1,52-2,23), ακόμη και μετά από στάθμιση για την ηλικία και τα υπόλοιπα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου [606]. Επίσης, σε ένα ιταλικό πληθυσμό, η αυξημένη αρτηριακή πίεση ήταν η συχνότερη συνιστώσα, ενώ και ο αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακής και ολικής θνησιμότητας συσχετιζόταν μόνο με την ΑΠ και τα επίπεδα γλυκόζης, χωρίς να υπάρχει συμβολή από τα υπόλοιπα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου [607].

Η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου σε υπέρτασικούς ασθενείς σχετίζεται επίσης με υψηλότερο επιπολασμό βλάβης των οργάνων-στόχων, όπως υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, μικρολευκωματινουρία και αύξηση του πάχους του έσω-

μέσου χιτώνα των καρωτίδων, σε σύγκριση με τους υπερτασικούς ασθενείς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο [608]. Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι επίσης υψηλότερος. Σε μια προοπτική μελέτη 1742 υπερτασικών ασθενών χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, το μεταβολικό σύνδρομο σχεδόν διπλασίασε τον κίνδυνο, ακόμη και αφού λαμβάνονταν υπόψη οι άλλοι παράγοντες κινδύνου (HR 1,73, CI 95% 1,25-2,38) [609]. Επίσης, σε 2196 ασθενείς με ΑΥ της μελέτης Second Manifestations of Arterial Disease, το μεταβολικό σύνδρομο ήταν καλός προγνωστικός δείκτης όσον αφορά τον καρδιαγγειακό θάνατο (HR 1,41, CI 95% 1,01-1,98), τα ΑΕΕ και το ΕΜ [610].

Η συνύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου και ΑΥ είναι ιδιαίτερα συχνή και στον ελληνικό πληθυσμό. Σε μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 21.280 Έλληνες υπερτασικοί, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου έφθανε το 38% [611]. Επρόκειτο μάλιστα για ένα πληθυσμό αυξημένου κινδύνου, με το μέσο 10ετή κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου με βάση το ESC SCORE να ανέρχεται στο 8,4% για τους άνδρες και 6,2% για τις γυναίκες, υψηλότερο από τον αντίστοιχο του δικού μας πληθυσμού.

Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα αυτών και άλλων μελετών, η σημασία της συνύπαρξης της αυξημένης αρτηριακής πίεσης και του μεταβολικού συνδρόμου έχει αναγνωρισθεί από διάφορες επιστημονικές εταιρείες, οι οποίες συμπεριέλαβαν μια ενότητα σχετικά με την αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου στις κατευθυντήριες οδηγίες που εξέδωσαν. Η 7<sup>η</sup> Αναφορά της Joint National Committee για την Αυξημένη ΑΠ (JNC 7) έθεσε επίπεδα ΑΠ της τάξης των 130/85 mmHg ως όριο για τη λήψη επιθετικών υγιεινοδιαιτητικών μέτρων σε όλα τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο αλλά χωρίς ΣΔ [441]. Επιπρόσθετα, οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 της Ευρωπαϊκής Αντιυπερτασικής Εταιρίας (ESH) και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESC) για την αντιμετώπιση της ΑΥ συνιστούν την υιοθέτηση υγιεινοδιαιτητικών μέτρων, όπως σωματική άσκηση και απώλεια βάρους, από όλα τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της ΑΠ [67]. Αμφότερες οι οδηγίες συνιστούν τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής όταν τα επίπεδα της ΑΠ είναι >140/90 mmHg και συνιστούν τη χορήγηση φαρμάκων που δεν επιδρούν δυσμενώς στην ομοιόσταση των υδατανθράκων. Έτσι, προτιμάται η χρήση ενός αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης, με προσθήκη, εάν απαιτηθεί, ενός ανταγωνιστή των διαύλων ασβεστίου. Αντίθετα, πρέπει να αποφεύγεται η χρήση

β-αναστολέων (με εξαίρεση τους αγγειοδιασταλτικούς β-αναστολείς), ιδίως σε συνδυασμό με διουρητικά. Ορισμένοι ερευνητές μάλιστα είχαν προτείνει ως στόχο για την ΑΠ σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο τιμές <130/80 mmHg [608]. Ωστόσο, στις πλέον πρόσφατες οδηγίες, ο στόχος για την ΑΠ στο μεταβολικό σύνδρομο δεν διαφέρει από τον αντίστοιχο των υπερτασικών ασθενών (<140/90 mmHg) [67]. Επίσης, η αναθεώρηση του 2014 των αμερικανικών οδηγιών για την ΑΥ (JNC 8), δεν αναλύει ξεχωριστά το μεταβολικό σύνδρομο και δεν δίνει ιδιαίτερους στόχους για το μεταβολικό σύνδρομο [71].

Το ποσοστό των υπερτασικών ασθενών που δεν λαμβάνουν αγωγή (30%) είναι σημαντικά χαμηλότερο από το αντίστοιχο που αναφέρεται από άλλες μελέτες σε ελληνικούς πληθυσμούς, όπου το αντίστοιχο ποσοστό ανέρχονταν σε 48,8-55,2% [70, 612-613]. Αυτό είναι αναμενόμενο, δεδομένου ότι οι προαναφερθείσες μελέτες αφορούσαν άτομα από το γενικό πληθυσμό, ενώ το δείγμα της δικής μας μελέτης αποτελούνταν από άτομα υψηλού κινδύνου με μεταβολικό σύνδρομο, τα οποία ήταν πιθανότερο να έχουν ήδη επισκεφθεί κάποιο ιατρό στο παρελθόν, ο οποίος διέγνωσε την αρτηριακή υπέρτασή τους και χορήγησε την κατάλληλη αγωγή. Ως εκ τούτου, το επίπεδο ρύθμισής τους αναμένεται να είναι καλύτερο. Μεταξύ των υπερτασικών ατόμων στη μελέτη μας, το 44,3% ήταν καλά ρυθμισμένοι (επίπεδα ΑΠ <140/90 mmHg), έναντι ποσοστού 15,0-32,8% στις προαναφερθείσες μελέτες [70, 612-613].

Ωστόσο, ακόμα και αυτά τα ποσοστά δεν μπορούν να θεωρηθούν ικανοποιητικά. Η αποτελεσματικότητα της αντιυπερτασικής αγωγής όσον αφορά την ελάττωση του κινδύνου ολικής θνησιμότητας, ΑΕΕ, ΣΝ, καρδιακής ανεπάρκειας και χρόνιας νεφρικής νόσου είναι καλά τεκμηριωμένη [67, 71]. Επιπρόσθετα, μια μελέτη που βασίστηκε σε στοιχεία της NHANES III διαπίστωσε ότι σε σύγκριση με τους υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή και είναι καλά ρυθμισμένοι, οι υπερτασικοί ασθενείς που λαμβάνουν μεν αγωγή αλλά παραμένουν αρρυθμιστοι είχαν κατά 1,57 φορές (CI 95%, 1,28–1,91) μεγαλύτερο κίνδυνο ολικής θνησιμότητας και κατά 1,74 φορές (CI 95%, 1,36–2,22) μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας, ενώ οι υπερτασικοί που δεν λάμβαναν καμία αγωγή είχαν κατά 1,34 φορές (CI 95%, 1,12–1,62) και κατά 1,37 φορές (CI 95%, 1,04–1,81) μεγαλύτερο κίνδυνο ολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας, αντίστοιχα [614].

Αντίστοιχα με τη δική μας μελέτη ποσοστά ελέγχου της ΑΥ παρατηρήθηκαν στον ελληνικό πληθυσμό της πανευρωπαϊκής μελέτης EURIKA, στην οποία το 47,5% των

υπερτασικών ασθενών ήταν καλά ρυθμισμένο [86]. Τα καλύτερα αποτελέσματα ίσως οφείλονται στο γεγονός ότι πρόκειται για μια πιο πρόσφατη μελέτη και οι έλληνες ιατροί και ασθενείς είναι πλέον περισσότερο ευαισθητοποιημένοι για την ανάγκη επίτευξης των στόχων για την ΑΠ.

## ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο πληθυσμός της μελέτης μας δεν στρατολογήθηκε από το γενικό πληθυσμό, αλλά μεταξύ ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο που αναζήτησαν ιατρική φροντίδα, άρα και τα συμπεράσματά της ενδεχομένως δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε αυτό το επίπεδο. Ωστόσο, αυτό θα μπορούσε να θεωρηθεί και πλεονέκτημα, αφού ο πληθυσμός της μελέτης αντιπροσωπεύει ένα καλό δείγμα των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο που απαντώνται στην κλινική πράξη. Ο κίνδυνος θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων που υπολογίστηκε αντιπροσωπεύει εκτιμήσεις με βάση το HellenicSCORE, το ESC SCORE και το μοντέλο Framingham και όχι καταγεγραμμένα συμβάματα. Ως εκ τούτου, η ακρίβειά του εξαρτάται από την αξιοπιστία των χρησιμοποιούμενων αλγορίθμων, η οποία πάντως έχει επαληθευθεί σε διάφορους πληθυσμούς. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι ο αλγόριθμος SCORE που χρησιμοποιήθηκε εδώ δεν λαμβάνει υπόψη την HDL-χοληστερόλη κατά τον υπολογισμό του κινδύνου, ένα γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση του κινδύνου σε ορισμένα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο. Πάντως, οι συγγραφείς του ESC SCORE εξέτασαν ένα μοντέλο στο οποίο συμπεριλήφθηκε ο λόγος ολική χοληστερόλη/HDL χοληστερόλη, το οποίο δεν φάνηκε να υπερέχει έναντι του αρχικού [465]. Ένας ακόμη περιορισμός αφορά το ηλικιακό εύρος του δείγματός μας. Οι αλγόριθμοι της οικογένειας SCORE έχουν σχεδιασθεί για πληθυσμούς ηλικίας 40-65 ετών, ενώ το μοντέλο Framingham για ηλικίες μεταξύ 30-74 ετών. Ως εκ τούτου, η μελέτη μας περιορίστηκε σε άτομα αυτών των ηλικιών. Επίσης, στην ανάλυση των κύριων συνιστωσών δεν συμπεριλήφθησαν μεταβλητές που εκφράζουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου. Μολαταύτα, στόχος μας ήταν η μελέτη των κριτηρίων που χρησιμοποιούνται στους ευρύτερα αποδεκτούς ορισμούς του μεταβολικού συνδρόμου (και στην κλινική πράξη), και όχι η ανάλυση όλων των δυνατών μεταβλητών.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Δείξαμε ότι το προφίλ των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο διαφέρει μεταξύ ανδρών και γυναικών [615]. Οι γυναίκες ήταν πιθανότερο να εμφανίζουν σπλαχνική παχυσαρκία και χαμηλή HDL-χοληστερόλη, ενώ οι άνδρες ήταν πιθανότερο να εμφανίζουν αρτηριακή υπέρταση και υπερτριγλυκεριδαιμία. Δείξαμε επίσης ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στις γυναίκες είναι πολύ χαμηλότερος σε σύγκριση με τους άνδρες. Η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου έχει συνεπώς διαφορετική σημασία για το κάθε φύλο. Το HellenicSCORE ανέδειξε περισσότερες γυναίκες που έχρηζαν επιθετικής αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου, σε σύγκριση με το ESC SCORE και το Framingham. Αναπάντητο μένει το ερώτημα ποιο από τα τρία μοντέλα υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου (ESC SCORE, HellenicSCORE ή Framingham) προβλέπει με μεγαλύτερη ακρίβεια τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μεταξύ ανδρών και γυναικών με μεταβολικό σύνδρομο στην Ελλάδα.

Στη μελέτη μας η αυξημένη αρτηριακή πίεση αποτελούσε την πλέον σημαντική συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου, αφού ήταν παρούσα και στους 8 συχνότερους συνδυασμούς κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου, καθιστώντας την «υπερτασική διάσταση» του μεταβολικού συνδρόμου τη συχνότερη σε αυτό το δείγμα του ελληνικού πληθυσμού [616]. Δεδομένων των παρόμοιων ευρημάτων στη γειτονική μας Ιταλία [607, 617], πιθανώς τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου στις Μεσογειακές χώρες να διαφέρουν από τα αντίστοιχα στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης και Αμερικής.

Επιπρόσθετα, ένα σημαντικό ποσοστό των ατόμων υψηλού κινδύνου με αυξημένη αρτηριακή πίεση δεν έπαιρναν αντιυπερτασική αγωγή, αλλά και μεταξύ αυτών που έπαιρναν αντιυπερτασική αγωγή, λίγοι ήταν αυτοί που είχαν επιτύχει τους στόχους τους όσον αφορά την αρτηριακή πίεση. Δεδομένης της αυξημένης σημασίας της αρτηριακής υπέρτασης ως παράγοντα κινδύνου σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, τα ευρήματα αυτά αποκτούν ιδιαίτερη σημασία για τη δημόσια υγεία.

Συνολικά λοιπόν οι πληροφορίες αυτές μπορεί να βοηθήσουν στον αποτελεσματικότερο σχεδιασμό στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας του μεταβολικού συνδρόμου σε επίπεδο γενικού πληθυσμού και, εν τέλει, στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας στην Ελλάδα.

# ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

---

Από την παρούσα διδακτορική διατριβή προέκυψαν οι παρακάτω δημοσιεύσεις και ανακοινώσεις σε συνέδρια:

## Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά:

- Chimonas T, Karagiannis A, Athyros VG, Achimastos A, Elisaf M, Panagiotakos DB; Assessing The Treatment Effect in Metabolic Syndrome Without Perceptible diabeTes (ATTEMPT) Collaborative Group. *“Blood pressure levels constitute the most important determinant of the metabolic syndrome in a Mediterranean population: a discrimination analysis.”* Metab Syndr Relat Disord. 2010 Dec;8(6):523-9. Epub 2010 Aug 17.
- Chimonas T, Athyros VG, Ganotakis E, Nicolaou V, Panagiotakos DB, Mikhailidis DP, Elisaf M; Assessing the Treatment Effect in Metabolic Syndrome Without Perceptible diabeTes (ATTEMPT) Collaborative Group. *“Cardiovascular risk factors and estimated 10-year risk of fatal cardiovascular events using various equations in Greeks with metabolic syndrome.”* Angiology. 2010 Feb-Mar;61(1):49-57.

## Ανακοινώσεις σε συνέδρια:

- *Gender differences in the prevalence of cardiovascular disease risk factors and corresponding 10-year cardiovascular risk, among subjects with the metabolic syndrome.* T. Chimonas, V. Athyros, E. Ganotakis, V. Nicolaou, D. Panagiotakos, M. Elisaf. *Poster in ESC Europrevent 2010, Prague.*
- *Evaluating the Global Risk for Cardiovascular Disease in People with Metabolic Syndrome, Using Different Prediction Algorithms.* T. Chimonas, VG. Athyros, E. Ganotakis, C. Pitsavos, V. Nikolaou, M. Elisaf, D. Panagiotakos. *Poster in the 2009 Joint Conference—Nutrition, Physical Activity and Metabolism and 49th Cardiovascular Disease Epidemiology and Prevention of the American Heart Association. 2009, Florida.*
- *Τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης αποτελούν τη σημαντικότερη συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου σε ένα δείγμα του ελληνικού πληθυσμού.* Θ. Χειμώνας, Β. Άθυρος, Α. Καραγιάννης, Α. Αχείμαστος, Μ. Ελισάφ, Δ. Παναγιωτάκος.

*Προφορική ανακοίνωση στο 4<sup>ο</sup> Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρίας Αθηροσκλήρωσης 2011, Αθήνα*

- *Επιπολασμός των παραγόντων κινδύνου και υπολογιζόμενος δεκαετής κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου σε άνδρες και γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο. Θ. Χειμώνας, Β. Άθυρος, Ε. Γανωτάκης, Β. Νικολάου, Δ. Παναγιωτάκος, Δ. Μιχαηλίδης, Μ. Ελισάφ. Προφορική ανακοίνωση στο 4<sup>ο</sup> Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρίας Αθηροσκλήρωσης 2011, Αθήνα*
- *Επίδραση του φύλου στον επιπολασμό παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο. Θ. Χειμώνας, Β. Άθυρος, Ε. Γανωτάκης, Ν. Βασιλείου, Δ. Παναγιωτάκος, Μ. Ελισάφ. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης 2010, Ιωάννινα.*
- *Εκτίμηση του συνολικού κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, με χρήση διαφορετικών αλγόριθμων πρόβλεψης. Θ. Χειμώνας, Β. Άθυρος, Ε. Γανωτάκης, Χ. Πίτσαβος, Β. Νικολάου, Μ. Ελισάφ, Δ. Παναγιωτάκος. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης 2008, Αθήνα.*
- *Τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης αποτελούν τη σημαντικότερη συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου σε ένα δείγμα του ελληνικού πληθυσμού. Θ. Χειμώνας, Β. Άθυρος, Α. Καραγιάννης, Α. Αχείμαστος, Μ. Ελισάφ, Δ. Παναγιωτάκος. Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης 2008, Αθήνα.*

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ

---

Εδώ και δεκαετίες έχει παρατηρηθεί ότι συχνά συνυπάρχουν στο ίδιο άτομο πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (ΚΑΝ) ή σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2, όπως σπλαχνική παχυσαρκία, διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων, αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία. Το 1988 ο Reaven απέδωσε αυτή τη συσσώρευση διαταραχών σε υποκείμενη αντίσταση στην ινσουλίνη και την ονόμασε «σύνδρομο X». Έκτοτε, το σύνδρομο αυτό έχει γίνει γνωστό ως «μεταβολικό σύνδρομο» και έχει λάβει ποικίλους ορισμούς, οι σημαντικότεροι εκ των οποίων προέρχονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO, 1998), την 3η Επιτροπή Θεραπείας των Ενηλίκων του Εθνικού Αμερικάνικου Προγράμματος Επιμόρφωσης για τη Χοληστερόλη (NCEP ATP III, 2001), τη Διεθνή Ομοσπονδία για το Διαβήτη (IDF, 2004) και μια συνεργασία διεθνών ιατρικών εταιριών και οργανισμών υγείας (κριτήρια Joint Interim Statement [JIS], 2009).

Στα πλαίσια της παρούσας διατριβής χρησιμοποιήθηκαν τα διαγνωστικά κριτήρια κατά NCEP ATP III, όπως αυτά τροποποιήθηκαν το 2005 από την American Heart Association (AHA/NHLBI). Συγκεκριμένα, το μεταβολικό σύνδρομο διαγιγνώσκεται σε ένα άτομο όταν πληρούνται 3 από τα 5 παρακάτω κριτήρια: (α) σπλαχνική παχυσαρκία (περίμετρος μέσης  $\geq 102$  cm στους άνδρες ή  $\geq 88$  cm στις γυναίκες), (β) υπερτριγλυκεριδαιμία ( $\geq 150$  mg/dl), (γ) χαμηλή HDL-χοληστερόλη ( $< 40$  mg/dl για τους άνδρες ή  $< 50$  mg/dl για τις γυναίκες), (δ) αυξημένη αρτηριακή πίεση ( $\geq 130/85$  mmHg), (ε) διαταραχή της γλυκόζης νηστείας ( $\geq 100$  mg/dL) ή λήψη αγωγής για τις παραπάνω καταστάσεις.

Οι διαταραχές που συνιστούν το μεταβολικό σύνδρομο είναι ιδιαίτερα συχνές στον ενήλικο πληθυσμό των ανεπτυγμένων χωρών, με συνέπεια και ο επιπολασμός του τελευταίου να είναι ιδιαίτερα υψηλός, αυξανόμενος μάλιστα με την ηλικία. Στις ΗΠΑ, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου διαπιστώθηκε στη NHANES 2009-2010 ότι είναι 22,9%. Στις περισσότερες χώρες της Βόρειας και Κεντρικής Ευρώπης, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου υπερβαίνει το 30%. Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός μεταξύ των ασθενών της μελέτης ATTICA ήταν 25,2% στους άνδρες και 14,6% στις γυναίκες, ενώ στον πληθυσμό της μελέτης MetS-Greece έφθασε στο 24,8% στους άνδρες και στο 24,2% στις γυναίκες. Οι προαναφερθείσες μελέτες χρησιμοποίησαν τον ορισμό κατά NCEP-ATP III. Με χρήση του ορισμού

κατά IDF αντί του AHA/NHLBI, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ένα δείγμα του Ελληνικού πληθυσμού εκτινάσσεται από 26,3% στο 43,4%. Ανεξαρτήτως του χρησιμοποιούμενου ορισμού, είναι προφανής η μεγάλη συχνότητα του συνδρόμου, που το καθιστά μείζον ζήτημα δημόσιας υγείας και για τη χώρα μας.

Όπως ισχύει για πολλά νοσήματα στην ιατρική, για την εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου ευθύνεται μια αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Κεντρικό ρόλο φαίνεται ότι διαδραματίζουν η παχυσαρκία, ιδίως η σπλαχνική παχυσαρκία, και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο λιπώδης ιστός των παχύσαρκων ατόμων φαίνεται ότι παράγει αυξημένες ποσότητες λιποκινών με επιβλαβείς μεταβολικές ή αγγειακές δράσεις, όπως η λεπτίνη και η ρεσιστίνη, και μειωμένες ποσότητες λιποκινών με προστατευτική δράση, όπως η αδιπονεκτίνη. Η αυξημένη απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό έχει ποικίλες δυσμενείς επιδράσεις, όπως π.χ. αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη στο ήπαρ και τους μύες. Η συσσώρευση λίπους συσχετίζεται επίσης με έκκριση φλεγμονωδών κυτοκινών. Η υπεργλυκαιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη που χαρακτηρίζουν το μεταβολικό σύνδρομο προάγουν διαμέσου πολλαπλών μηχανισμών την αγγειακή βλάβη και την αθηρωμάτωση (ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αυξημένο οξειδωτικό στρες, προαγωγή της φλεγμονής, κ.α.). Το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται επίσης από τη λεγόμενη «αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία», τη συνύπαρξη δηλαδή αυξημένων τριγλυκεριδίων, χαμηλής HDL-χοληστερόλης και μικρών και πυκνών μορίων LDL. Η αρτηριακή υπέρταση στο μεταβολικό σύνδρομο είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης νευροενδοκρινικών μηχανισμών (συμπαθητικό νευρικό σύστημα και σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης). Τέλος, το μεταβολικό σύνδρομο συνοδεύεται και από μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, με αυξημένο επακόλουθο κίνδυνο τόσο για αθηροθρομβωτικά καρδιαγγειακά συμβάματα όσο και για φλεβοθρόμβωση.

Η σημασία του μεταβολικού συνδρόμου έγκειται πρωτίστως στο ρόλο του ως παράγοντα κινδύνου για την επακόλουθη ανάπτυξη ΣΔ τύπου II ή/και ΚΑΝ. Έτσι, στις μελέτες WOSCOPS και Framingham Offspring Study το μεταβολικό σύνδρομο αύξησε τον κίνδυνο νέου ΣΔ περίπου 3,5 φορές. Σε μια Νορβηγική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 26.093 άτομα, το 53% των νέων περιπτώσεων ΣΔ παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Σε μια μετα-ανάλυση 16 μελετών διαπιστώθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης νέου ΣΔ διαφέρει ανάλογα με το

χρησιμοποιούμενο ορισμό: 5,17 με βάση τον ορισμό κατά WHO, 3,53 με τον ορισμό του NCEP ATPIII, 5,12 με τον ορισμό της AHA/NHLBI και 4,42 με τον ορισμό της IDF. Σε μια Φινλανδική μελέτη που παρακολούθησε 1.209 ασθενείς για 11 χρόνια, το μεταβολικό σύνδρομο συνεπαγόταν 2,9 με 4,2 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο (ΣΝ). Μεταξύ των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο που συμμετείχαν στη μελέτη MORGAM, ο λόγος κινδύνου (HR) για ΣΝ ήταν 1,62 στους άνδρες και 2,03 στις γυναίκες, ενώ για καρδιαγγειακή θνησιμότητα 1,65 και 2,06, αντίστοιχα. Σε μια μετα-ανάλυση 87 μελετών, ο σχετικός κίνδυνος (RR) καρδιαγγειακής νόσου ήταν 2,3, καρδιαγγειακού θανάτου 2,4, θανάτου από όλα τα αίτια 1,6, εμφράγματος του μυοκαρδίου 2,0 και ΑΕΕ 2,3. Άλλες καταστάσεις που εμφανίζουν στενή συσχέτιση με το μεταβολικό σύνδρομο είναι οι πολυκυστικές ωοθήκες, η μη αλκοολική λιπώδης διήθηση του ήπατος, η υπνική άπνοια, η αρτηριακή σκληρία, η υπερουριχαιμία και ορισμένα νευροψυχιατρικά προβλήματα.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, πρωτεύοντα ρόλο στην αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου διαδραματίζουν οι αλλαγές του τρόπου ζωής, όπως η σωστή διατροφή, η απώλεια βάρους και η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Παράλληλα, όταν τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα δεν επαρκούν, ή/και ο καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι υψηλός, έχει θέση η φαρμακευτική αντιμετώπιση των επιμέρους παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αρτηριακή υπέρταση και η υπερχοληστερολαιμία.

Η αντιμετώπιση λοιπόν του μεταβολικού συνδρόμου, όπως και όλων των καταστάσεων που αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, πρέπει να βασίζεται σε μια στάθμιση αυτού του κινδύνου. Το κλινικό κριτήριο κάθε ιατρού είναι πάντα πολύτιμο, αλλά μπορεί να σφάλει. Ως εκ τούτου, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, τόσο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESC) όσο και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας (AHA), συνιστούν τη χρήση εξειδικευμένων εργαλείων υπολογισμού του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως το μοντέλο Framingham, το ESC SCORE ή το Pooled Cohort Equations) ως οδηγό για τη λήψη κλινικών αποφάσεων.

Η κλασική επιδημιολογική μελέτη Framingham Heart Study ξεκίνησε το 1948 και εμπλουτίστηκε τις επόμενες δεκαετίες με απογόνους των συμμετεχόντων. Με βάση λοιπόν στοιχεία από συνολικά 5573 άτομα ηλικίας 30-74 ετών και με χρήση ενός παραμετρικού στατιστικού μοντέλου (μοντέλο επιταχυνόμενης διακοπής μη

αναλογικών κινδύνων κατά Weibull) οι ερευνητές δημοσίευσαν, το 1991, εξισώσεις πρόβλεψης του κινδύνου για ποικίλες καρδιαγγειακές εκβάσεις, όπως ο κίνδυνος για έμφραγμα του μυοκαρδίου, θάνατο από ΣΝ, ΣΝ, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιαγγειακή νόσο και θάνατο από καρδιαγγειακή νόσο. Στην εξίσωση εισάγονται οι παράγοντες κινδύνου, όπως το φύλο, η ηλικία, η αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, το πηλίκο ολική προς HDL-χοληστερόλη, η παρουσία σακχαρώδη διαβήτη και η παρουσία υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Νεότερες εκδόσεις του μοντέλου δημοσιεύτηκαν το 1998, το 2001 και το 2008.

Στην Ευρώπη, η ESC οργάνωσε το πρόγραμμα SCORE, το οποίο άντλησε στοιχεία από 14 επιδημιολογικές μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν συνολικά 205.178 άτομα χωρίς ιστορικό ΣΝ. Οι αλγόριθμοι υπολογισμού του κινδύνου δημιουργήθηκαν με βάση ένα μοντέλο αναλογικών κινδύνων κατά Weibull. Οι παράγοντες κινδύνου που εισάγονται στο μοντέλο περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, τη συστολική αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα και την ολική χοληστερόλη (ή εναλλακτικά το πηλίκο ολικής/HDL χοληστερόλη). Υπολογίζεται έτσι ο 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου, με τον περιορισμό ότι μπορεί να εφαρμοστεί μόνο στις ηλικίες 40 ως 65 ετών.

Το HellenicSCORE αποτελεί προσαρμογή (calibration) του ESC SCORE με βάση ελληνικά επιδημιολογικά δεδομένα, με στόχο να βελτιωθεί η στάθμιση και η διακριτική ικανότητα του μοντέλου. Λαμβάνει υπόψη τους ίδιους παράγοντες κινδύνου και υπολογίζει και αυτό το 10ετή κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου. Η αξιοπιστία του εξετάστηκε με βάση τα αποτελέσματα 10ετίας της μελέτης ATTICA. Διαπιστώθηκε ότι υπήρχε καλή συμφωνία (concordance) μεταξύ του υπολογιζόμενου με βάση το HellenicSCORE κινδύνου και του πραγματικού κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου.

Εκτός από τα παραπάνω μοντέλα εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου, υπάρχουν και πολυάριθμα άλλα μοντέλα, από διάφορες χώρες, όπως η Γερμανία (PROCAM), οι ΗΠΑ (Reynolds και Pooled Cohort Equations), η Αγγλία (QRISK), η Φινλανδία (FINRISK), κ.α., αλλά και για ειδικούς πληθυσμούς, όπως οι ασθενείς με ΣΔ (UKPDS, DARTS) ή οι ασθενείς που έχουν υποστεί ΑΕΕ (ESRS). Το καθένα έχει τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματά του και χρησιμοποιούνται σε άλλοτε άλλο βαθμό στην κλινική πράξη.

Λαμβάνοντας λοιπόν υπόψη όλα τα παραπάνω, σκοπός της μελέτης μας ήταν η ανάλυση των δημογραφικών, κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών ενός αντιπροσωπευτικού δείγματος πληθυσμού με μεταβολικό σύνδρομο από διάφορες περιοχές της Ελλάδας, η διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ των κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου, καθώς και άλλων σημαντικών χαρακτηριστικών των ασθενών, ο υπολογισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου για διάφορες υποομάδες αυτού του πληθυσμού και η σύγκριση των ευρημάτων από τη χρήση διαφορετικών αλγόριθμων υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκε ένα δείγμα 2.023 τυχαία επιλεγθέντων ατόμων (824 ανδρών και 1.199 γυναικών) που επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία νοσοκομειακών και άλλων μονάδων φροντίδας υγείας από διάφορες περιοχές της Ελλάδας και πληρούσαν τα κριτήρια κατά AHA/NHLBI για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, χωρίς όμως να πάσχουν από ΣΔ ή γνωστή ΚΑΝ. Στα στοιχεία που συλλέχθηκαν συμπεριλαμβάνονται τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου (δηλαδή αρτηριακή πίεση, τριγλυκερίδια, HDL-χοληστερόλη, γλυκόζη νηστείας και περιφέρεια μέσης), άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (φύλο, ηλικία, δείκτης μάζας σώματος, κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ολική χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη), καθώς και μερικοί ακόμη βιοχημικοί δείκτες.

Ο 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου κάθε ατόμου υπολογίστηκε με βάση 3 μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου: το ESC SCORE, το HellenicSCORE και το Framingham risk score και ταξινομήθηκε σε χαμηλού κινδύνου (<1%), ενδιάμεσου (1-5%), αυξημένου (5-10%) και πολύ αυξημένου κινδύνου (>10%). Κατά τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου των ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη, συμπεριλήφθησαν από το συνολικό δείγμα μόνο 613 άνδρες και 888 γυναίκες ηλικίας 40-65 ετών, λόγω του προαναφερθέντος περιορισμού των αλγόριθμων ESC SCORE και HellenicSCORE.

Οι συσχετίσεις μεταξύ των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου και η σχετική τους σημασία μελετήθηκε περαιτέρω με χρήση της μεθόδου *ανάλυση των κύριων συνιστωσών* (principal components analysis – PCA), η οποία επεξεργάζεται τις υπάρχουσες μεταβλητές, ανάλογα και με τις μεταξύ τους συσχετίσεις, μετασχηματίζοντάς τις σε έναν αριθμό ανεξάρτητων παράγωγων μεταβλητών, τις συνιστώσες (components), οι οποίες αποτελούν γραμμικούς συνδυασμούς των



αρχικών μεταβλητών. Παράλληλα, αναδεικνύει και ιεραρχεί τις μεταβλητές αυτές που εξηγούν καλύτερα τη διακύμανση (τη χρήσιμη δηλαδή πληροφορία) ενός συνόλου δεδομένων.

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν λοιπόν κυρίως από άτομα μέσης ηλικίας (μέση τιμή  $56,8 \pm 10,6$  έτη), παχύσαρκα (δείκτης μάζας σώματος  $31,3 \pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup>), με αυξημένη περίμετρο μέσης ( $104,7 \pm 10,7$  cm), ήπια αυξημένη ΣΑΠ ( $143,4 \pm 17,5$  mmHg) και οριακά αυξημένη ΔΑΠ ( $88,1 \pm 10,3$  mmHg), με αυξημένη ολική χοληστερόλη ( $256,9 \pm 42,4$  mg/dl), LDL-χοληστερόλη ( $172,5 \pm 40,2$  mg/dl) και τριγλυκερίδια ( $198,4 \pm 74,3$  mg/dl), με μειωμένη HDL-χοληστερόλη ( $44,8 \pm 11,2$  mg/dl) και με ήπια διαταραχή της γλυκόζης νηστείας ( $103,2 \pm 10,2$  mg/dl).

Όσον αφορά τη συχνότητα των διαφόρων κριτηρίων για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, συχνότερη διαταραχή ήταν η κοιλιακή παχυσαρκία (91,5%), ενώ ακολουθούσαν κατά σειρά η αυξημένη αρτηριακή πίεση (87,6%), η υπερτριγλυκεριδαιμία (79,9%), η διαταραχή της γλυκόζης νηστείας (71,4%) και η χαμηλή HDL-χοληστερόλη (62,6 %).

Τα αυξημένα επίπεδα ΑΠ και η υπερτριγλυκεριδαιμία ήταν συχνότερα στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (89,6% έναντι 84,2% και 86,8% έναντι 74,2%, αντίστοιχα), ενώ τα χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης και η κοιλιακή παχυσαρκία ήταν συχνότερα στις γυναίκες (58,2% έναντι 66,2% και 85,8% έναντι 97,1%,  $p < 0,001$  για όλες τις συγκρίσεις). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των φύλων όσον αφορά τη διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη.

Το 33,6% των ατόμων που συμμετείχε στη μελέτη πληρούσε 3 κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, το 39,7% πληρούσε 4 από τα 5 κριτήρια, ενώ το 26,7% του συνόλου εμφάνιζε και τις 5 μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν το σύνδρομο.

Ο συχνότερος συνδυασμός (πέραν της παρουσίας και των 5 κριτηρίων) ήταν η συνύπαρξη αυξημένης ΑΠ, κοιλιακής παχυσαρκίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας και διαταραχής της γλυκόζης νηστείας, με δεύτερο σε συχνότητα το συνδυασμό αυξημένης ΑΠ, κοιλιακής παχυσαρκίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας και χαμηλής HDL-χοληστερόλης. Αξίζει να αναφερθεί ότι και στους 7 συχνότερους συνδυασμούς συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου, συνυπήρχε η αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Με την εφαρμογή του αλγορίθμου εκτίμησης του κινδύνου HellenicSCORE ο μέσος 10ετής κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου για αμφότερα τα φύλα ήταν  $4,2\% \pm 3,6\%$ , με το ESC SCORE ήταν  $3,3\% \pm 3,8\%$  και με το Framingham ήταν  $3,8\% \pm 3,8\%$ . Όσον αφορά τις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, ο κίνδυνος θανάτου ήταν υπερδιπλάσιος για τους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Συγκεκριμένα, ήταν 2,3 φορές μεγαλύτερος με το HellenicSCORE, 3,6 φορές με το ESC SCORE και 3,0 φορές μεγαλύτερος με τον αλγόριθμο Framingham. Με βάση το HellenicSCORE το 29,2% των ατόμων που συμμετείχε στη μελέτη, με βάση το ESC SCORE το 20,2% και με βάση το Framingham το 25,5% θεωρούνταν υψηλού (αυξημένου και ιδιαίτερα αυξημένου) κινδύνου. Με χρήση του συντελεστή συσχέτισης Kendall tau-b διαπιστώθηκε ότι υπήρχε καλή συμφωνία (concordance) μεταξύ των 3 αλγορίθμων όσον αφορά την κατάταξη των ανδρών σε κατηγορίες κινδύνου. Ωστόσο, το HellenicSCORE ανέδειξε περισσότερες γυναίκες υψηλού κινδύνου, οι οποίες θα πρέπει να αντιμετωπισθούν με τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου.

Η ανάλυση των κύριων συνιστωσών ανέδειξε τρεις συνιστώσες που αντιστοιχούν στο 68,4% της συνολικής πληροφορίας. Έτσι, η 1<sup>η</sup> συνιστώσα που περιέχει και το 28,6% της πληροφορίας είναι φορτωμένη κυρίως με τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και αφορά την «υπερτασική διάσταση» του μεταβολικού συνδρόμου, η δεύτερη που περιέχει το 21% της πληροφορίας είναι φορτωμένη με τα τριγλυκερίδια και την HDL-χοληστερόλη και εκφράζει τη «δυσλιπιδαιμική διάσταση» του μεταβολικού συνδρόμου, ενώ η 3<sup>η</sup> που περιέχει το 18% της πληροφορίας είναι φορτωμένη με την περίμετρο μέσης και τη γλυκόζη νηστείας. Συνεπώς, η «υπερτασική διάσταση» του μεταβολικού συνδρόμου είναι η κυρίαρχη συνιστώσα στην PCA ανάλυση.

Επίσης, η διάγνωση αρτηριακής υπέρτασης (δηλαδή τιμές ΑΠ  $\geq 140/90$  mmHg ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής) μπορούσε να τεθεί στο 81,4% των ατόμων, εκ των οποίων το 30,0% δεν λάμβανε καμία αγωγή. Το 60,1% των ανδρών και το 52,7% των γυναικών δεν είχαν πετύχει το στόχο τους όσον αφορά την ΑΠ.

Δείξαμε λοιπόν ότι το προφίλ των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο διαφέρει μεταξύ ανδρών και γυναικών και ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στις γυναίκες είναι πολύ χαμηλότερος σε σύγκριση με τους άνδρες. Η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου έχει συνεπώς διαφορετική σημασία για το κάθε φύλο. Το HellenicSCORE ανέδειξε περισσότερες γυναίκες που έχρηζαν

επιθετικής αντιμετώπισης των παραγόντων κινδύνου, σε σύγκριση με το ESC SCORE και το Framingham. Στη μελέτη μας η αυξημένη αρτηριακή πίεση αποτελούσε την πλέον σημαντική συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου, αφού ήταν παρούσα και στους 8 συχνότερους συνδυασμούς κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου, καθιστώντας την «υπερτασική διάσταση» του μεταβολικού συνδρόμου τη συχνότερη σε αυτό το δείγμα του ελληνικού πληθυσμού. Επιπρόσθετα, ένα σημαντικό ποσοστό των ατόμων υψηλού κινδύνου με αυξημένη αρτηριακή πίεση δεν έπαιρναν αντιυπερτασική αγωγή, αλλά και μεταξύ αυτών που έπαιρναν αντιυπερτασική αγωγή, λίγοι ήταν αυτοί που είχαν επιτύχει τους στόχους τους όσον αφορά την αρτηριακή πίεση. Συνολικά λοιπόν, οι πληροφορίες αυτές μπορεί να βοηθήσουν στον αποτελεσματικότερο σχεδιασμό στρατηγικών πρόληψης και θεραπείας του μεταβολικού συνδρόμου σε επίπεδο γενικού πληθυσμού και, εν τέλει, στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας στην Ελλάδα.

# ABSTRACT

---

The metabolic syndrome represents a constellation of multiple cardiovascular risk factors that tend to cluster in the same individual. Several different definitions of the metabolic syndrome exist. Our study used the diagnostic criteria proposed by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III and modified by the American Heart Association in 2005. According to these criteria, a diagnosis of the metabolic syndrome is established when at least 3 of the following 5 characteristics are present: (a) abdominal obesity (waist circumference  $\geq 102$  cm in men and  $\geq 88$  cm in women), (b) elevated triglycerides ( $\geq 150$  mg/dl), (c) reduced HDL-cholesterol ( $< 40$  mg/dl in men and  $< 50$  mg/dl in women), (d) elevated blood pressure ( $\geq 130/85$  mmHg), (e) elevated fasting glucose ( $\geq 100$  mg/dL), or drug treatment for these conditions.

According to epidemiological studies, including the ATTICA study, the metabolic syndrome is present in almost a quarter of the Greek population. The development of the metabolic syndrome in an individual is the result of a complex interaction between genetic and environmental factors. Abdominal obesity and insulin resistance are thought to play a key role in its pathophysiology. Other characteristics of the metabolic syndrome include an “atherogenic” lipid profile, activation of neuroendocrine pathways that increase blood pressure and a proinflammatory and prothrombotic state.

The clinical significance of the metabolic syndrome resides in the fact that it is an established risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus (DM) and/or cardiovascular disease (CVD). Several studies have determined that the metabolic syndrome increases the risk of developing new DM by a factor of 3,5-5,2, depending on the criteria used for the diagnosis of the metabolic syndrome. Furthermore, meta-analyses of numerous studies have shown that the metabolic syndrome is a risk factor for coronary heart disease, stroke and cardiovascular disease morbidity and mortality, increasing risk by a factor of 1,6-2,4.

The management of individuals with metabolic syndrome can be aided by the use of specialized tools for the assessment of total cardiovascular risk. The Framingham

risk charts were first developed in 1991 and can be used to assess risk for several cardiovascular outcomes, including cardiovascular mortality. Risk factors taken into account include sex, age, blood pressure, smoking status, total/HDL-cholesterol ratio, DM and left ventricular hypertrophy. The European Society of Cardiology developed the SCORE equation, which includes age, sex, systolic blood pressure, smoking status and total cholesterol, and calculates the risk of 10-year cardiovascular mortality for individuals aged 40-65 years old. The HellenicSCORE is a calibration of the ESC SCORE for the Greek population, includes the same risk factors and also calculates the 10-year cardiovascular mortality risk.

The aim of our study was to examine the demographic, clinical and biochemical characteristics of a representative sample with metabolic syndrome from various regions of Greece, to study the correlations between the various criteria of the metabolic syndrome, to calculate the cardiovascular risk of various subgroups and to compare the risk calculated when using different risk estimation equations.

A random sample of 824 male and 1,199 female subjects with metabolic syndrome, but without diabetes mellitus or established cardiovascular disease, was selected from all over Greece. From this sample, 1501 individuals (613 men and 888 women, aged 40-65 years) were included in the cardiovascular risk analysis. The 10-year risk of fatal CVD events was calculated using the ESC SCORE, HellenicSCORE, and Framingham equations. Principal components analysis (PCA) was applied to evaluate the interrelationships between the inherent characteristics of the metabolic syndrome.

The study population was comprised mostly of middle aged individuals (mean age  $56.8 \pm 10.6$ ), with increased body weight (body mass index  $31.3 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$ ) and waist circumference ( $104.7 \pm 10.7 \text{ cm}$ ), elevated systolic blood pressure ( $143.4 \pm 17.5 \text{ mmHg}$ ), borderline diastolic blood pressure ( $88.1 \pm 10.3 \text{ mmHg}$ ), elevated total cholesterol ( $256.9 \pm 42.4 \text{ mg/dl}$ ), LDL-cholesterol ( $172.5 \pm 40.2 \text{ mg/dl}$ ) and triglycerides ( $198.4 \pm 74.3 \text{ mg/dl}$ ), decreased HDL-cholesterol ( $44.8 \pm 11.2 \text{ mg/dl}$ ) and slightly elevated fasting blood glucose ( $103.2 \pm 10.2 \text{ mg/dl}$ ).

Among the participants, 87.6% had elevated blood pressure levels, 79.9% had hypertriglyceridaemia, 62.6% had low HDL-cholesterol levels, 71.4% had impaired fasting glucose, and 91.5% had abdominal obesity. The most common combination

(besides all 5 criteria) was elevated blood pressure levels, abdominal obesity, impaired fasting glucose, and hypertriglyceridemia (14.2%).

Raised blood pressure and hypertriglyceridemia were more common in men (89.6% vs 84.2% and 86.8% vs 74.2%, respectively;  $P < 0.001$ ). Low HDL-cholesterol and abdominal obesity were more common in women (58.2% vs 66.2% and 85.8% vs 97.1%, respectively;  $P < 0.001$ ). No gender difference was noted regarding fasting blood glucose.

According to HellenicSCORE, the mean 10-year cardiovascular mortality risk in the study population was  $4.2\% \pm 3.6\%$ , whereas ESC SCORE calculated it as  $3.3\% \pm 3.8\%$  and Framingham as  $3.8\% \pm 3.8\%$ . The relative risk of men vs women was 2.3 (HellenicSCORE), 3.6 (ESC SCORE) and 3.0 (Framingham). Among the participants, 29.2% were classified as high and very high risk according to HellenicSCORE, compared to 20.2% using ESC SCORE and 25.5% using Framingham. The correlation coefficient Kendall tau-b showed that all 3 risk equations had good concordance in classifying men as high or low risk. However, the HellenicSCORE equation calculated more women with metabolic syndrome as high risk and requiring intensive risk factor modification.

PCA revealed three main components that explained 68.4% of the total variation. The first one was heavily loaded by blood pressure (28.6% of the total variation explained), followed by a component characterized by lipid variables (21.7%) and a component characterized by fasting glucose and waist circumference measurements (18.1% explained variation). Therefore, the most dominant characteristic of the metabolic syndrome in our study was elevated blood pressure levels.

A majority of the study population (81.4%) were hypertensive (blood pressure  $\geq 140/90$  mmHg or antihypertensive treatment). Among these patients, 30.4% were not taking any antihypertensive medication, and 60.1% of these men and 52.7% of these women had not achieved their treatment goals.

To sum up, our study showed that there exist gender differences in the cardiovascular risk profiles of men and women with metabolic syndrome. However, women have a much lower 10-year cardiovascular risk. Therefore, the significance of the diagnosis of the metabolic syndrome may differ between the sexes. The HellenicSCORE risk equation calculated more women with metabolic syndrome as

high risk and requiring intensive risk factor modification than ESC SCORE or Framingham. Also, elevated blood pressure was the most dominant characteristic of the metabolic syndrome in our study. It was present in all eight of the most common combinations of metabolic syndrome components, rendering the “hypertensive aspect” of metabolic syndrome the most common one. Because a significant proportion of hypertensive subjects with metabolic syndrome receive no treatment, or are poorly controlled, targeting blood pressure levels in the general population may assist in better control of total cardiovascular risk. In conclusion, the information from our study may assist in improving the prevention and treatment of the metabolic syndrome in the Greek population and, ultimately, in reducing the cardiovascular morbidity and mortality burden in Greece.

# ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

1. World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10th revision, 2nd edition. ed. 2004, Geneva: World Health Organization.
2. World Health Organization. *The top 10 causes of death fact sheet*. 2012 [cited 2015 Jun 6th]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html>.
3. Laslett, L.J., P. Alagona, Jr., B.A. Clark, 3rd, J.P. Drozda, Jr., F. Saldivar, S.R. Wilson, et al. *The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(25 Suppl): p. S1-49.
4. World Health Organization., *World health statistics*. 2009, World Health Organization: Geneva, Switzerland. p. v.
5. Mendis, S. and World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases*. 2014, Geneva, Switzerland: World Health Organization.
6. World Health Organization. *Global Health Observatory (GHO)*. [cited 2015 Jun 6th]; Available from: <http://www.who.int/gho/en/>.
7. Allender, S., P. Scarborough, V. Peto, and M. Rayner, *European Cardiovascular Disease Statistics 2008*. 2008, European Heart Network: Brussels.
8. Kesteloot, H., S. Sans, and D. Kromhout. *Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000*. Eur Heart J, 2006. **27**(1): p. 107-13.
9. Tunstall-Pedoe, H., K. Kuulasmaa, M. Mahonen, H. Tolonen, E. Ruokokoski, and P. Amouyel. *Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease*. Lancet, 1999. **353**(9164): p. 1547-57.
10. Keys, A., C. Aravanis, H.W. Blackburn, F.S. Van Buchem, R. Buzina, B.D. Djordjevic, et al. *Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries*. Acta Med Scand Suppl, 1966. **460**: p. 1-392.
11. Keys, A. *Coronary heart disease in seven countries. XV. Prognosis of coronary heart disease found at entry*. Circulation, 1970. **41**(4 Suppl): p. I148-53.
12. Menotti, A., D.R. Jacobs, Jr., H. Blackburn, D. Kromhout, A. Nissinen, S. Nedeljkovic, et al. *Twenty-five-year prediction of stroke deaths in the seven countries study: the role of blood pressure and its changes*. Stroke, 1996. **27**(3): p. 381-7.
13. Kotzeva M. and European Union, *Eurostat regional yearbook 2014*. 2014: Luxembourg.
14. Chimonas, T., I. Fanouraki, E.N. Liberopoulos, E. Chimonas, and M. Elisaf. *Diverging trends in cardiovascular morbidity and mortality in a low risk population*. Eur J Epidemiol, 2009. **24**(8): p. 415-23.
15. National Statistical Service of Greece. *Statistical Yearbook of Greece 2008*. 2008, Athens.
16. Pitsavos, C., D.B. Panagiotakos, A. Antonoulas, S. Zombolos, Y. Kogias, Y. Mantas, 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.
17. Andrikopoulos, G., A. Pipilis, J. Goudevenos, S. Tzeis, A. Kartalis, K. Oikonomou, et al. *Epidemiological characteristics, management and early outcome of acute myocardial infarction in Greece: the HELlenic Infarction Observation Study*. Hellenic J Cardiol, 2007. **48**(6): p. 325-34.
18. Panagiotakos, D.B., E.N. Georgousopoulou, C. Pitsavos, C. Chrysohoou, V. Metaxa, G.A. Georgiopoulos, et al. *Ten-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: the ATTICA Study*. Int J Cardiol, 2015. **180**: p. 178-84.
19. Viles-Gonzalez, J.F., V. Fuster, and J.J. Badimon. *Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences*. Eur Heart J, 2004. **25**(14): p. 1197-207.



20. Kumar, V. and S.L. Robbins. *Robbins basic pathology*. 8th ed. 2007, Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier. xiv, 946 p.
21. Unwin, N., D. Gan, and D. Whiting. *The IDF Diabetes Atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010. **87**(1): p. 2-3.
22. Roglic, G., N. Unwin, P.H. Bennett, C. Mathers, J. Tuomilehto, S. Nag, et al. *The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(9): p. 2130-5.
23. Seshasai, S.R., S. Kaptoge, A. Thompson, E. Di Angelantonio, P. Gao, N. Sarwar, et al. *Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(9): p. 829-41.
24. Panagiotakos, D.B., C. Pitsavos, C. Chrysohou, I. Skoumas, and C. Stefanadis. *Prevalence and five-year incidence (2001-2006) of cardiovascular disease risk factors in a Greek sample: the ATTICA study*. *Hellenic J Cardiol*, 2009. **50**(5): p. 388-95.
25. Gikas, A., A. Sotiropoulos, D. Panagiotakos, V. Pastromas, E. Paraskevopoulou, E. Skliros, and S. Pappas. *Rising prevalence of diabetes among Greek adults: findings from two consecutive surveys in the same target population*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008. **79**(2): p. 325-9.
26. Athyros, V.G., E.S. Ganotakis, M. Bathianaki, I. Monedas, I.A. Goudevenos, A.A. Papageorgiou, et al. *Awareness, treatment and control of the metabolic syndrome and its components: a multicentre Greek study*. *Hellenic J Cardiol*, 2005. **46**(6): p. 380-6.
27. Danaei, G., M.M. Finucane, Y. Lu, G.M. Singh, M.J. Cowan, C.J. Paciorek, et al. *National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants*. *Lancet*, 2011. **378**(9785): p. 31-40.
28. Panagiotakos, D.B., C. Pitsavos, Y. Skoumas, Y. Lentzas, and C. Stefanadis. *Five-year incidence of type 2 diabetes mellitus among cardiovascular disease-free Greek adults: findings from the ATTICA study*. *Vasc Health Risk Manag*, 2008. **4**(3): p. 691-8.
29. Ryden, L., P.J. Grant, S.D. Anker, C. Berne, F. Cosentino, N. Danchin, et al. *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Eur Heart J*, 2013. **34**(39): p. 3035-87.
30. Eckel, R.H., M. Wassef, A. Chait, B. Sobel, E. Barrett, G. King, et al. *Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes*. *Circulation*, 2002. **105**(18): p. e138-43.
31. Brownlee, M. *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism*. *Diabetes*, 2005. **54**(6): p. 1615-25.
32. Madonna, R. and R. De Caterina. *Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes--part I: pathways of vascular disease in diabetes*. *Vascul Pharmacol*, 2011. **54**(3-6): p. 68-74.
33. Jay, D., H. Hitomi, and K.K. Griendling. *Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications*. *Free Radic Biol Med*, 2006. **40**(2): p. 183-92.
34. Kim, J.A., M. Montagnani, K.K. Koh, and M.J. Quon. *Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms*. *Circulation*, 2006. **113**(15): p. 1888-904.
35. DeFronzo, R.A. *Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009*. *Diabetologia*, 2010. **53**(7): p. 1270-87.
36. Packard, C.J. *Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein*. *Biochem Soc Trans*, 2003. **31**(Pt 5): p. 1066-9.
37. van den Oever, I.A., H.G. Raterman, M.T. Nurmohamed, and S. Simsek. *Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus*. *Mediators Inflamm*, 2010. **2010**: p. 792393.
38. Cannon, C.P. *Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease: clinical implications*. *Am J Cardiol*, 2008. **102**(12A): p. 5L-9L.
39. Liang, C.P., S. Han, T. Senokuchi, and A.R. Tall. *The macrophage at the crossroads of insulin resistance and atherosclerosis*. *Circ Res*, 2007. **100**(11): p. 1546-55.
40. Grant, P.J. *Diabetes mellitus as a prothrombotic condition*. *J Intern Med*, 2007. **262**(2): p. 157-72.

41. Borch-Johnsen, K. and S. Kreiner. *Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus*. Br Med J (Clin Res Ed), 1987. **294**(6588): p. 1651-4.
42. Laing, S.P., A.J. Swerdlow, S.D. Slater, A.C. Burden, A. Morris, N.R. Waugh, et al. *Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes*. Diabetologia, 2003. **46**(6): p. 760-5.
43. Nathan, D.M., B. Zinman, P.A. Cleary, J.Y. Backlund, S. Genuth, R. Miller, and T.J. Orchard. *Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005)*. Arch Intern Med, 2009. **169**(14): p. 1307-16.
44. Grauslund, J., T.M. Jorgensen, M. Nybo, A. Green, L.M. Rasmussen, and A.K. Sjolie. *Risk factors for mortality and ischemic heart disease in patients with long-term type 1 diabetes*. J Diabetes Complications, 2010. **24**(4): p. 223-8.
45. Larsen, J., M. Brekke, L. Sandvik, H. Arnesen, K.F. Hanssen, and K. Dahl-Jorgensen. *Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control*. Diabetes, 2002. **51**(8): p. 2637-41.
46. Makimattila, S., K. Ylitalo, A. Schlenzka, M.R. Taskinen, P. Summanen, M. Syvanne, and H. Yki-Jarvinen. *Family histories of Type II diabetes and hypertension predict intima-media thickness in patients with Type I diabetes*. Diabetologia, 2002. **45**(5): p. 711-8.
47. Grundy, S.M., I.J. Benjamin, G.L. Burke, A. Chait, R.H. Eckel, B.V. Howard, et al. *Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association*. Circulation, 1999. **100**(10): p. 1134-46.
48. Yusuf, S., S. Hawken, S. Ounpuu, T. Dans, A. Avezum, F. Lanas, 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.
49. Stamler, J., O. Vaccaro, J.D. Neaton, and D. Wentworth. *Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. Diabetes Care, 1993. **16**(2): p. 434-44.
50. Hu, F.B., M.J. Stampfer, C.G. Solomon, S. Liu, W.C. Willett, F.E. Speizer, et al. *The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up*. Arch Intern Med, 2001. **161**(14): p. 1717-23.
51. Haffner, S.M., S. Lehto, T. Ronnema, K. Pyorala, and M. Laakso. *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Engl J Med, 1998. **339**(4): p. 229-34.
52. *Executive Summary of The 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)*. Jama, 2001. **285**(19): p. 2486-97.
53. Perk, J., G. De Backer, H. Gohlke, I. Graham, Z. Reiner, M. Verschuren, 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*. Eur Heart J, 2012. **33**(13): p. 1635-701.
54. Hu, G., P. Jousilahti, Q. Qiao, M. Peltonen, S. Katoh, and J. Tuomilehto. *The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(9): p. 1413-8.
55. Wannamethee, S.G., A.G. Shaper, P.H. Whincup, L. Lennon, and N. Sattar. *Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors*. Arch Intern Med, 2011. **171**(5): p. 404-10.
56. Natali, A., S. Vichi, P. Landi, S. Severi, A. L'Abbate, and E. Ferrannini. *Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome*. Diabetologia, 2000. **43**(5): p. 632-41.
57. Airaksinen, K.E. *Silent coronary artery disease in diabetes--a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis?* Diabetologia, 2001. **44**(2): p. 259-66.
58. Murarka, S. and M.R. Movahed. *Diabetic cardiomyopathy*. J Card Fail, 2010. **16**(12): p. 971-9.
59. Hasin, T., M. Hochadel, A.K. Gitt, S. Behar, H. Bueno, and Y. Hasin. *Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus*. Am J Cardiol, 2009. **103**(6): p. 772-8.

60. Selvin, E., S. Marinopoulos, G. Berkenblit, T. Rami, F.L. Brancati, N.R. Powe, and S.H. Golden. *Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus*. Ann Intern Med, 2004. **141**(6): p. 421-31.
61. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. Lancet, 1998. **352**(9131): p. 837-53.
62. Duckworth, W., C. Abraira, T. Moritz, D. Reda, N. Emanuele, P.D. Reaven, et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2009. **360**(2): p. 129-39.
63. Patel, A., S. MacMahon, J. Chalmers, B. Neal, L. Billot, M. Woodward, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(24): p. 2560-72.
64. Gerstein, H.C., M.E. Miller, R.P. Byington, D.C. Goff, Jr., J.T. Bigger, J.B. Buse, et al. *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(24): p. 2545-59.
65. American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes-2015*. Diabetes Care, 2015. **38 Suppl 1**: p. S1-94.
66. Hammoud, T., J.F. Tanguay, and M.G. Bourassa. *Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(2): p. 355-65.
67. Mancia, G., R. Fagard, K. Narkiewicz, J. Redon, A. Zanchetti, M. Bohm, et al. *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2013. **34**(28): p. 2159-219.
68. World Health Organization, *A global brief on hypertension*. 2013: Geneva.
69. Guo, F., D. He, W. Zhang, and R.G. Walton. *Trends in prevalence, awareness, management, and control of hypertension among United States adults, 1999 to 2010*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(7): p. 599-606.
70. Psaltopoulou, T., P. Orfanos, A. Naska, D. Lenas, D. Trichopoulos, and A. Trichopoulou. *Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in a general population sample of 26,913 adults in the Greek EPIC study*. Int J Epidemiol, 2004. **33**(6): p. 1345-52.
71. James, P.A., S. Oparil, B.L. Carter, W.C. Cushman, C. Dennison-Himmelfarb, J. Handler, et al. *2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*. Jama, 2014. **311**(5): p. 507-20.
72. Kasper, D.L. and T.R. Harrison. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. 2005, New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division. 2 v. (xxvii, 2607, 15, 128 p.).
73. Ehret, G.B. and M.J. Caulfield. *Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension*. Eur Heart J, 2013. **34**(13): p. 951-61.
74. Bolivar, J.J. *Essential Hypertension: An Approach to Its Etiology and Neurogenic Pathophysiology*. Int J Hypertens, 2013. **2013**: p. 547809.
75. Lewington, S., R. Clarke, N. Qizilbash, R. Peto, and R. Collins. *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet, 2002. **360**(9349): p. 1903-13.
76. Meredith, P.A. and J. Ostergren. *From hypertension to heart failure -- are there better primary prevention strategies?* J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2006. **7**(2): p. 64-73.
77. Sierra, C., A. Coca, and E.L. Schiffrin. *Vascular mechanisms in the pathogenesis of stroke*. Curr Hypertens Rep, 2011. **13**(3): p. 200-7.
78. Ruilope, L.M. and G.L. Bakris. *Renal function and target organ damage in hypertension*. Eur Heart J, 2011. **32**(13): p. 1599-604.
79. Alexander, R.W. *Theodore Cooper Memorial Lecture. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective*. Hypertension, 1995. **25**(2): p. 155-61.
80. Ελισάφ, Μ. *Διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων*. 2015, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Γ. Παρισιάνος.
81. Reiner, Z., A.L. Catapano, G. De Backer, I. Graham, M.R. Taskinen, O. Wiklund, et al. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. Eur Heart J, 2011. **32**(14): p. 1769-818.

82. Diakou, M., G. Miltiadous, S.L. Xenophontos, P. Manoli, M.A. Cariolou, and M. Elisaf. *Spectrum of LDLR gene mutations, including a novel mutation causing familial hypercholesterolaemia, in North-western Greece*. Eur J Intern Med, 2011. **22**(5): p. e55-9.
83. Gazi, I., V. Tsimihodimos, T. Filippatos, E. Bairaktari, A.D. Tselepis, and M. Elisaf. *Concentration and relative distribution of low-density lipoprotein subfractions in patients with metabolic syndrome defined according to the National Cholesterol Education Program criteria*. Metabolism, 2006. **55**(7): p. 885-91.
84. Ford, E.S., C. Li, W.S. Pearson, G. Zhao, and A.H. Mokdad. *Trends in hypercholesterolemia, treatment and control among United States adults*. Int J Cardiol, 2010. **140**(2): p. 226-35.
85. Diamantopoulos, E.J., V.G. Athyros, G.K. Yfanti, E.N. Migdalis, M. Elisaf, P.E. Vardas, et al. *The control of dyslipidemia in outpatient clinics in Greece (OLYMPIC) Study*. Angiology, 2005. **56**(6): p. 731-41.
86. Elisaf, M., E. Tzouveleki, and N. Nikas. *Primary prevention of cardiovascular disease in Greece: Greek results of the EURIKA study*. Hellenic J Cardiol, 2014. **55**(3): p. 217-26.
87. Lewington, S., G. Whitlock, R. Clarke, P. Sherliker, J. Emberson, J. Halsey, et al. *Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths*. Lancet, 2007. **370**(9602): p. 1829-39.
88. *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.
89. Downs, J.R., M. Clearfield, S. Weis, E. Whitney, D.R. Shapiro, P.A. Beere, et al. *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. Jama, 1998. **279**(20): p. 1615-22.
90. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2002. **360**(9326): p. 7-22.
91. LaRosa, J.C., S.M. Grundy, D.D. Waters, C. Shear, P. Barter, J.C. Fruchart, et al. *Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease*. N Engl J Med, 2005. **352**(14): p. 1425-35.
92. Amarenco, P., J. Bogousslavsky, A. Callahan, 3rd, L.B. Goldstein, M. Hennerici, A.E. Rudolph, et al. *High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack*. N Engl J Med, 2006. **355**(6): p. 549-59.
93. Baigent, C., L. Blackwell, J. Emberson, L.E. Holland, C. Reith, N. Bhalra, et al. *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials*. Lancet, 2010. **376**(9753): p. 1670-81.
94. Elisaf, M., C. Pitsavos, E. Liberopoulos, K. Tziomalos, and V. Athyros. *Updated guidelines of the Hellenic Society of Atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia-2014*. Hellenic Journal of Atherosclerosis, 2014. **5**(3): p. 151-163.
95. Stone, N.J., J. Robinson, A.H. Lichtenstein, C.N. Merz, C.B. Blum, R.H. Eckel, et al. *2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2013.
96. Filippatos, T.D. and M.S. Elisaf. *High density lipoprotein and cardiovascular diseases*. World J Cardiol, 2013. **5**(7): p. 210-4.
97. Gordon, D.J., J.L. Probstfield, R.J. Garrison, J.D. Neaton, W.P. Castelli, J.D. Knoke, et al. *High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies*. Circulation, 1989. **79**(1): p. 8-15.
98. Tabet, F. and K.A. Rye. *High-density lipoproteins, inflammation and oxidative stress*. Clin Sci (Lond), 2009. **116**(2): p. 87-98.
99. Robins, S.J., D. Collins, J.T. Wittes, V. Papademetriou, P.C. Deedwania, E.J. Schaefer, et al. *Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial*. Jama, 2001. **285**(12): p. 1585-91.
100. Boden, W.E., J.L. Probstfield, T. Anderson, B.R. Chaitman, P. Desvignes-Nickens, K. Koprowicz, et al. *Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy*. N Engl J Med, 2011. **365**(24): p. 2255-67.

101. Schwartz, G.G., A.G. Olsson, M. Abt, C.M. Ballantyne, P.J. Barter, J. Brumm, et al. *Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(22): p. 2089-99.
102. Mahdy Ali, K., A. Wonnerth, K. Huber, and J. Wojta. *Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol--current therapies and future opportunities*. *Br J Pharmacol*, 2012. **167**(6): p. 1177-94.
103. Robinson, J.G., S. Wang, B.J. Smith, and T.A. Jacobson. *Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **53**(4): p. 316-22.
104. Mendis, S., P. Puska, and B. Norrving, *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. 2011, World Health Organization: Geneva.
105. Gallus, S., A. Lugo, C. La Vecchia, P. Boffetta, F.J. Chaloupka, P. Colombo, et al. *Pricing Policies And Control of Tobacco in Europe (PPACTE) project: cross-national comparison of smoking prevalence in 18 European countries*. *Eur J Cancer Prev*, 2014.
106. Qiao, Q., M. Tervahauta, A. Nissinen, and J. Tuomilehto. *Mortality from all causes and from coronary heart disease related to smoking and changes in smoking during a 35-year follow-up of middle-aged Finnish men*. *Eur Heart J*, 2000. **21**(19): p. 1621-6.
107. Prescott, E., M. Hippe, P. Schnohr, H.O. Hein, and J. Vestbo. *Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study*. *BMJ*, 1998. **316**(7137): p. 1043-7.
108. Gerber, Y., L.J. Rosen, U. Goldbourt, Y. Benyamini, and Y. Drory. *Smoking status and long-term survival after first acute myocardial infarction a population-based cohort study*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(25): p. 2382-7.
109. Alvarez, L.R., J.M. Balibrea, J.M. Surinach, R. Coll, M.T. Pascual, J. Toril, et al. *Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease*. *Eur J Prev Cardiol*, 2013. **20**(3): p. 486-95.
110. Hasdai, D., K.N. Garratt, D.E. Grill, A. Lerman, and D.R. Holmes, Jr. *Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(11): p. 755-61.
111. van Domburg, R.T., K. Meeter, D.F. van Berkel, R.F. Veldkamp, L.A. van Herwerden, and A.J. Bogers. *Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: a 20-year follow-up study*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **36**(3): p. 878-83.
112. Dunbar, A., W. Gotsis, and W. Frishman. *Second-hand tobacco smoke and cardiovascular disease risk: an epidemiological review*. *Cardiol Rev*, 2013. **21**(2): p. 94-100.
113. Ambrose, J.A. and R.S. Barua. *The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(10): p. 1731-7.
114. Benowitz, N.L. and S.G. Gourlay. *Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy*. *J Am Coll Cardiol*, 1997. **29**(7): p. 1422-31.
115. Craig, W.Y., G.E. Palomaki, and J.E. Haddow. *Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data*. *BMJ*, 1989. **298**(6676): p. 784-8.
116. Ueyama, K., M. Yokode, H. Arai, Y. Nagano, Z.X. Li, M. Cho, and T. Kita. *Cholesterol efflux effect of high density lipoprotein is impaired by whole cigarette smoke extracts through lipid peroxidation*. *Free Radic Biol Med*, 1998. **24**(1): p. 182-90.
117. Imamura, H., K. Teshima, N. Miyamoto, and T. Shirota. *Cigarette smoking, high-density lipoprotein cholesterol subfractions, and lecithin: cholesterol acyltransferase in young women*. *Metabolism*, 2002. **51**(10): p. 1313-6.
118. Heitzer, T., S. Yla-Herttuala, J. Luoma, S. Kurz, T. Munzel, H. Just, et al. *Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL*. *Circulation*, 1996. **93**(7): p. 1346-53.
119. Chang, S.A. *Smoking and type 2 diabetes mellitus*. *Diabetes Metab J*, 2012. **36**(6): p. 399-403.
120. Messner, B. and D. Bernhard. *Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014. **34**(3): p. 509-15.
121. Kangavari, S., S. Matetzky, P.K. Shah, J. Yano, K.Y. Chyu, M.C. Fishbein, and B. Cercek. *Smoking increases inflammation and metalloproteinase expression in human carotid atherosclerotic plaques*. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2004. **9**(4): p. 291-8.

122. Barua, R.S. and J.A. Ambrose. *Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013. **33**(7): p. 1460-7.
123. European Network for Smoking and Tobacco Prevention *European Smoking Cessation Guidelines*. 2012: Brussels.
124. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). *Obesity Update 2014*. [cited 2015 June 6th]; Available from: <http://www.oecd.org/health/obesity-update.htm>.
125. World Health Organization, *Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee.*, in *WHO Technical Report*. 1995: Geneva.
126. Romero-Corral, A., V.M. Montori, V.K. Somers, J. Korinek, R.J. Thomas, T.G. Allison, et al. *Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies*. *Lancet*, 2006. **368**(9536): p. 666-78.
127. Bastien, M., P. Poirier, I. Lemieux, and J.P. Despres. *Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease*. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014. **56**(4): p. 369-81.
128. Cornier, M.A., J.P. Despres, N. Davis, D.A. Grossniklaus, S. Klein, B. Lamarche, et al. *Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation*, 2011. **124**(18): p. 1996-2019.
129. Poirier, P., T.D. Giles, G.A. Bray, Y. Hong, J.S. Stern, F.X. Pi-Sunyer, and R.H. Eckel. *Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism*. *Circulation*, 2006. **113**(6): p. 898-918.
130. Alpert, M.A. *Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome*. *Am J Med Sci*, 2001. **321**(4): p. 225-36.
131. Iacobellis, G. and A.C. Bianco. *Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features*. *Trends Endocrinol Metab*, 2011. **22**(11): p. 450-7.
132. Mathew, B., L. Francis, A. Kayalar, and J. Cone. *Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis*. *J Am Board Fam Med*, 2008. **21**(6): p. 562-8.
133. Wilson, P.W., R.B. D'Agostino, L. Sullivan, H. Parise, and W.B. Kannel. *Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience*. *Arch Intern Med*, 2002. **162**(16): p. 1867-72.
134. Bjorge, T., A. Engeland, A. Tverdal, and G.D. Smith. *Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents*. *Am J Epidemiol*, 2008. **168**(1): p. 30-7.
135. Peeters, A., J.J. Barendregt, F. Willekens, J.P. Mackenbach, A. Al Mamun, and L. Bonneux. *Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis*. *Ann Intern Med*, 2003. **138**(1): p. 24-32.
136. Ghoorah, K., P. Campbell, A. Kent, A. Maznyczka, and V. Kunadian. *Obesity and cardiovascular outcomes: a review*. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2014.
137. Hainer, V. and I. Aldhoon-Hainerova. *Obesity paradox does exist*. *Diabetes Care*, 2013. **36 Suppl 2**: p. S276-81.
138. Oreopoulos, A., R. Padwal, C.M. Norris, J.C. Mullen, V. Pretorius, and K. Kalantar-Zadeh. *Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis*. *Obesity (Silver Spring)*, 2008. **16**(2): p. 442-50.
139. De Schutter, A., C.J. Lavie, and R.V. Milani. *The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease-the obesity paradox*. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014. **56**(4): p. 401-8.
140. Finegold, J.A., P. Asaria, and D.P. Francis. *Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations*. *Int J Cardiol*, 2013. **168**(2): p. 934-45.
141. Sacco, R.L., E.J. Benjamin, J.P. Broderick, M. Dyken, J.D. Easton, W.M. Feinberg, et al. *American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors*. *Stroke*, 1997. **28**(7): p. 1507-17.
142. Wang, J.C. and M. Bennett. *Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence*. *Circ Res*, 2012. **111**(2): p. 245-59.
143. Minamino, T. and I. Komuro. *Vascular cell senescence: contribution to atherosclerosis*. *Circ Res*, 2007. **100**(1): p. 15-26.

144. Jousilahti, P., E. Vartiainen, J. Tuomilehto, and P. Puska. *Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland*. *Circulation*, 1999. **99**(9): p. 1165-72.
145. Andersen, K.K., Z.J. Andersen, and T.S. Olsen. *Age- and gender-specific prevalence of cardiovascular risk factors in 40,102 patients with first-ever ischemic stroke: a Nationwide Danish Study*. *Stroke*, 2010. **41**(12): p. 2768-74.
146. Tunstall-Pedoe, H., K. Kuulasmaa, P. Amouyel, D. Arveiler, A.M. Rajakangas, and A. Pajak. *Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents*. *Circulation*, 1994. **90**(1): p. 583-612.
147. Lawlor, D.A., S. Ebrahim, and G. Davey Smith. *Sex matters: secular and geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality*. *BMJ*, 2001. **323**(7312): p. 541-5.
148. Kostapanos, M.S., M. Florentin, and M.S. Elisaf. *Gender differences in the epidemiology, clinical presentation, prevention, and prognosis of acute coronary syndromes*. *Angiology*, 2013. **64**(1): p. 5-8.
149. Brochier, M.L. and P. Arwidson. *Coronary heart disease risk factors in women*. *Eur Heart J*, 1998. **19 Suppl A**: p. A45-52.
150. Leening, M.J., B.S. Ferket, E.W. Steyerberg, M. Kavousi, J.W. Deckers, D. Nieboer, et al. *Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study*. *BMJ*, 2014. **349**: p. g5992.
151. Appelros, P., B. Stegmayr, and A. Terent. *Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review*. *Stroke*, 2009. **40**(4): p. 1082-90.
152. Haast, R.A., D.R. Gustafson, and A.J. Kiliaan. *Sex differences in stroke*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012. **32**(12): p. 2100-7.
153. Maas, A.H. and Y.E. Appelman. *Gender differences in coronary heart disease*. *Neth Heart J*, 2010. **18**(12): p. 598-602.
154. Mosca, L., E.J. Benjamin, K. Berra, J.L. Bezanson, R.J. Dolor, D.M. Lloyd-Jones, et al. *Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association*. *Circulation*, 2011. **123**(11): p. 1243-62.
155. Windecker, S., P. Kolh, F. Alfonso, J.P. Collet, J. Cremer, V. Falk, et al. *2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. *Eur Heart J*, 2014. **35**(37): p. 2541-619.
156. Kylin, E. *Studien ueber das Hypertonie-Hyperglykämie-Hyperurikämiesyndrom*. *Zentralblatt fuer Innere Medizin*, 1923. **44**( 81): p. 105-127.
157. Vague, J. *La différenciation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obésité*. *Press Med.*, 1947(55): p. 339-40.
158. Haller, H. and M. Hanefeld. *Synoptische Betrachtung metabolischer Risikofaktoren, in Lipidstoffwechselstörungen*. 1975, Gustav Fischer Verlag: Jena. p. 254-264.
159. Hanefeld, M. and W. Leonhardt. *Das metabolische Syndrom*. *Dtsch Gesundheitwes*, 1981(36): p. 545-51.
160. Reaven, G.M. *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. *Diabetes*, 1988. **37**(12): p. 1595-607.
161. Kaplan, N.M. *The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension*. *Arch Intern Med*, 1989. **149**(7): p. 1514-20.
162. DeFronzo, R.A. and E. Ferrannini. *Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease*. *Diabetes Care*, 1991. **14**(3): p. 173-94.
163. Hjermann, I. *The metabolic cardiovascular syndrome: syndrome X, Reaven's syndrome, insulin resistance syndrome, atherothrombogenic syndrome*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992. **20 Suppl 8**: p. S5-10.
164. Zimmet, P.Z., V.R. Collins, G.K. Dowse, K.G. Alberti, J. Tuomilehto, L.T. Knight, et al. *Is hyperinsulinaemia a central characteristic of a chronic cardiovascular risk factor clustering syndrome? Mixed findings in Asian Indian, Creole and Chinese Mauritians*. *Mauritius Noncommunicable Disease Study Group*. *Diabet Med*, 1994. **11**(4): p. 388-96.

165. Liese, A.D., E.J. Mayer-Davis, and S.M. Haffner. *Development of the multiple metabolic syndrome: an epidemiologic perspective*. Epidemiol Rev, 1998. **20**(2): p. 157-72.
166. Schmidt, M.I., R.L. Watson, B.B. Duncan, P. Metcalf, F.L. Brancati, A.R. Sharrett, et al. *Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators*. Metabolism, 1996. **45**(6): p. 699-706.
167. Juhan-Vague, I., S.G. Thompson, and J. Jespersen. *Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group*. Arterioscler Thromb, 1993. **13**(12): p. 1865-73.
168. Knudsen, P., J. Eriksson, S. Lahdenpera, J. Kahri, L. Groop, and M.R. Taskinen. *Changes of lipolytic enzymes cluster with insulin resistance syndrome. Botnia Study Group*. Diabetologia, 1995. **38**(3): p. 344-50.
169. Kario, K., N. Nago, K. Kayaba, T. Saegusa, H. Matsuo, T. Goto, et al. *Characteristics of the insulin resistance syndrome in a Japanese population. The Jichi Medical School Cohort Study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996. **16**(2): p. 269-74.
170. Alberti, K.G. and P.Z. Zimmet. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med, 1998. **15**(7): p. 539-53.
171. Balkau, B. and M.A. Charles. *Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*. Diabet Med, 1999. **16**(5): p. 442-3.
172. Einhorn, D., G.M. Reaven, R.H. Cobin, E. Ford, O.P. Ganda, Y. Handelsman, et al. *American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome*. Endocr Pract, 2003. **9**(3): p. 237-52.
173. Alberti, K.G., P. Zimmet, and J. Shaw. *The metabolic syndrome--a new worldwide definition*. Lancet, 2005. **366**(9491): p. 1059-62.
174. Genuth, S., K.G. Alberti, P. Bennett, J. Buse, R. Defronzo, R. Kahn, et al. *Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2003. **26**(11): p. 3160-7.
175. Grundy, S.M., J.I. Cleeman, S.R. Daniels, K.A. Donato, R.H. Eckel, B.A. Franklin, et al. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. Circulation, 2005. **112**(17): p. 2735-52.
176. Alberti, K.G., R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet, J.I. Cleeman, K.A. Donato, et al. *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. Circulation, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
177. Grundy, S.M. *Metabolic syndrome pandemic*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. **28**(4): p. 629-36.
178. Ford, E.S. *Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S.* Diabetes Care, 2005. **28**(11): p. 2745-9.
179. Beltran-Sanchez, H., M.O. Harhay, M.M. Harhay, and S. McElligott. *Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(8): p. 697-703.
180. Riediger, N.D. and I. Clara. *Prevalence of metabolic syndrome in the Canadian adult population*. CMAJ, 2011. **183**(15): p. E1127-34.
181. Cuevas, A., V. Alvarez, and F. Carrasco. *Epidemic of metabolic syndrome in Latin America*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2011. **18**(2): p. 134-8.
182. Pandit, K., S. Goswami, S. Ghosh, P. Mukhopadhyay, and S. Chowdhury. *Metabolic syndrome in South Asians*. Indian J Endocrinol Metab, 2012. **16**(1): p. 44-55.
183. Lohsoonthorn, V., B. Dhanamun, and M.A. Williams. *Prevalence of metabolic syndrome and its relationship to white blood cell count in a population of Thai men and women receiving routine health examinations*. Am J Hypertens, 2006. **19**(4): p. 339-45.
184. Heng, D., S. Ma, J.J. Lee, B.C. Tai, K.H. Mak, K. Hughes, et al. *Modification of the NCEP ATP III definitions of the metabolic syndrome for use in Asians identifies individuals at risk of ischemic heart disease*. Atherosclerosis, 2006. **186**(2): p. 367-73.
185. Aekplakorn, W., V. Chongsuivatwong, P. Tatsanavivat, and P. Suriyawongpaisal. *Prevalence of metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation and National*



- Cholesterol Education Program criteria among Thai adults.* Asia Pac J Public Health, 2011. **23**(5): p. 792-800.
186. Soewondo, P., D. Purnamasari, M. Oemardi, S. Waspadji, and S. Soegondo. *Prevalence of metabolic syndrome using NCEP/ATP III criteria in Jakarta, Indonesia: the Jakarta primary non-communicable disease risk factors surveillance 2006.* Acta Med Indones, 2010. **42**(4): p. 199-203.
187. Ko, G.T., C.S. Cockram, C.C. Chow, V. Yeung, W.B. Chan, W.Y. So, et al. *High prevalence of metabolic syndrome in Hong Kong Chinese--comparison of three diagnostic criteria.* Diabetes Res Clin Pract, 2005. **69**(2): p. 160-8.
188. Lao, X.Q., Y.H. Zhang, M.C. Sang Wong, Y.J. Xu, H.F. Xu, S.P. Nie, et al. *The prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in adults in southern China.* BMC Public Health, 2012. **12**: p. 64.
189. Ishizaka, N., Y. Ishizaka, E. Toda, H. Hashimoto, R. Nagai, and M. Yamakado. *Hypertension is the most common component of metabolic syndrome and the greatest contributor to carotid arteriosclerosis in apparently healthy Japanese individuals.* Hypertens Res, 2005. **28**(1): p. 27-34.
190. Irie, F., H. Iso, H. Noda, T. Sairenchi, E. Otaka, K. Yamagishi, et al. *Associations between metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease in Japanese general population, findings on overweight and non-overweight individuals. Ibaraki Prefectural Health Study.* Circ J, 2009. **73**(9): p. 1635-42.
191. Sliem, H.A., S. Ahmed, N. Nemr, and I. El-Sherif. *Metabolic syndrome in the Middle East.* Indian J Endocrinol Metab, 2012. **16**(1): p. 67-71.
192. Okafor, C.I. *The metabolic syndrome in Africa: Current trends.* Indian J Endocrinol Metab, 2012. **16**(1): p. 56-66.
193. Sandhofer, A., B. Iglseider, B. Paulweber, C.F. Ebenbichler, and J.R. Patsch. *Comparison of different definitions of the metabolic syndrome.* Eur J Clin Invest, 2007. **37**(2): p. 109-16.
194. Santos, A.C. and H. Barros. *Prevalence and determinants of obesity in an urban sample of Portuguese adults.* Public Health, 2003. **117**(6): p. 430-7.
195. Nilsson, P.M., G. Engstrom, and B. Hedblad. *The metabolic syndrome and incidence of cardiovascular disease in non-diabetic subjects--a population-based study comparing three different definitions.* Diabet Med, 2007. **24**(5): p. 464-72.
196. Hu, G., J. Lindstrom, P. Jousilahti, M. Peltonen, L. Sjoberg, R. Kaaja, et al. *The increasing prevalence of metabolic syndrome among Finnish men and women over a decade.* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(3): p. 832-6.
197. Waterhouse, D.F., A.M. McLaughlin, F. Sheehan, and D. O'Shea. *An examination of the prevalence of IDF- and ATPIII-defined metabolic syndrome in an Irish screening population.* Ir J Med Sci, 2009. **178**(2): p. 161-6.
198. Tillin, T., N. Forouhi, D.G. Johnston, P.M. McKeigue, N. Chaturvedi, and I.F. Godsland. *Metabolic syndrome and coronary heart disease in South Asians, African-Caribbeans and white Europeans: a UK population-based cross-sectional study.* Diabetologia, 2005. **48**(4): p. 649-56.
199. Luksiene, D.I., M. Baceviciene, A. Tamosiunas, L.R. Cerniauskiene, L. Margeviciene, and R. Reklaitiene. *Prevalence of the metabolic syndrome diagnosed using three different definitions and risk of ischemic heart disease among Kaunas adult population.* Medicina (Kaunas), 2010. **46**(1): p. 61-9.
200. Sidorenkov, O., O. Nilssen, T. Brenn, S. Martiushov, V.L. Arkhipovsky, and A.M. Grjibovski. *Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Northwest Russia: the Arkhangelsk study.* BMC Public Health, 2010. **10**: p. 23.
201. Janszky, I., L. Vatten, P. Romundstad, L.E. Laugsand, J.H. Bjorngard, M. Manczuk, and W.A. Zatonski. *Metabolic syndrome in Poland - the PONS Study.* Ann Agric Environ Med, 2011. **18**(2): p. 270-2.
202. Szigethy, E., G. Szeles, A. Horvath, T. Hidvegi, G. Jermendy, G. Paragh, et al. *Epidemiology of the metabolic syndrome in Hungary.* Public Health, 2012. **126**(2): p. 143-9.
203. Alkerwi, A., A.F. Donneau, N. Sauvageot, M.L. Lair, A. Scheen, A. Albert, and M. Guillaume. *Prevalence of the metabolic syndrome in Luxembourg according to the Joint Interim Statement definition estimated from the ORISCAV-LUX study.* BMC Public Health, 2011. **11**(1): p. 4.

204. Matei, C., I. Pop, R. Jurcut, M. Suceveanu, D. Predescu, E. Nechita, et al. *ROmanian multicentric study of the prevalence of metabolic syndrome--ROMES*. Hellenic J Cardiol, 2008. **49**(5): p. 303-9.
205. Lorenzo, C., M. Serrano-Rios, M.T. Martinez-Larrad, J.L. Gonzalez-Sanchez, S. Seclen, A. Villena, et al. *Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects*. Diabetes Care, 2006. **29**(3): p. 685-91.
206. Miccoli, R., C. Bianchi, L. Odoguardi, G. Penno, F. Caricato, M.G. Giovannitti, et al. *Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2005. **15**(4): p. 250-4.
207. Assmann, G., R. Guerra, G. Fox, P. Cullen, H. Schulte, D. Willett, and S.M. Grundy. *Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations*. Am J Cardiol, 2007. **99**(4): p. 541-8.
208. Dallongeville, J., D. Cattel, J. Ferrieres, D. Arveiler, A. Bingham, J.B. Ruidavets, et al. *Household income is associated with the risk of metabolic syndrome in a sex-specific manner*. Diabetes Care, 2005. **28**(2): p. 409-15.
209. Tran, A., B. Gelaye, B. Girma, S. Lemma, Y. Berhane, T. Bekele, et al. *Prevalence of Metabolic Syndrome among Working Adults in Ethiopia*. Int J Hypertens, 2011. **2011**: p. 193719.
210. Florez, H., E. Silva, V. Fernandez, E. Ryder, T. Sulbaran, G. Campos, et al. *Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela*. Diabetes Res Clin Pract, 2005. **69**(1): p. 63-77.
211. Gronner, M.F., P.L. Bosi, A.M. Carvalho, G. Casale, D. Contrera, M.A. Pereira, et al. *Prevalence of metabolic syndrome and its association with educational inequalities among Brazilian adults: a population-based study*. Braz J Med Biol Res, 2011. **44**(7): p. 713-9.
212. Costa, F.F., V.B. Montenegro, T.J. Lopes, and E.C. Costa. *Combination of risk factors for metabolic syndrome in the military personnel of the Brazilian Navy*. Arq Bras Cardiol, 2011. **97**(6): p. 485-92.
213. Gupta, R., P.C. Deedwania, A. Gupta, S. Rastogi, R.B. Panwar, and K. Kothari. *Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population*. Int J Cardiol, 2004. **97**(2): p. 257-61.
214. Kamble, P., P.R. Deshmukh, and N. Garg. *Metabolic syndrome in adult population of rural Wardha, central India*. Indian J Med Res, 2010. **132**(6): p. 701-5.
215. Delavari, A., M.H. Forouzanfar, S. Alikhani, A. Sharifian, and R. Kelishadi. *First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran*. Diabetes Care, 2009. **32**(6): p. 1092-7.
216. Hidalgo, L.A., P.A. Chedraui, N. Morocho, M. Alvarado, D. Chavez, and A. Huc. *The metabolic syndrome among postmenopausal women in Ecuador*. Gynecol Endocrinol, 2006. **22**(8): p. 447-54.
217. Fezeu, L., B. Balkau, A.P. Kengne, E. Sobngwi, and J.C. Mbanya. *Metabolic syndrome in a sub-Saharan African setting: central obesity may be the key determinant*. Atherosclerosis, 2007. **193**(1): p. 70-6.
218. Aguilar-Salinas, C.A., R. Rojas, F.J. Gomez-Perez, V. Valles, J.M. Rios-Torres, A. Franco, et al. *High prevalence of metabolic syndrome in Mexico*. Arch Med Res, 2004. **35**(1): p. 76-81.
219. Escobedo, J., H. Schargrodsky, B. Champagne, H. Silva, C.P. Boissonnet, R. Vinuesa, et al. *Prevalence of the metabolic syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study*. Cardiovasc Diabetol, 2009. **8**: p. 52.
220. Ulasi, II, C.K. Ijoma, and O.D. Onodugo. *A community-based study of hypertension and cardio-metabolic syndrome in semi-urban and rural communities in Nigeria*. BMC Health Serv Res, 2010. **10**: p. 71.
221. Hydrie, M.Z., A.S. Shera, A. Fawwad, A. Basit, and A. Hussain. *Prevalence of metabolic syndrome in urban Pakistan (Karachi): comparison of newly proposed International Diabetes Federation and modified Adult Treatment Panel III criteria*. Metab Syndr Relat Disord, 2009. **7**(2): p. 119-24.

222. Ferguson, T.S., N. Younger, M.K. Tulloch-Reid, T.E. Forrester, R.S. Cooper, J. Van den Broeck, and R.J. Wilks. *Prevalence of the metabolic syndrome in Jamaican adults and its relationship to income and education levels*. West Indian Med J, 2010. **59**(3): p. 265-73.
223. Sanisoglu, S.Y., C. Oktenli, A. Hasimi, M. Yokusoglu, and M. Ugurlu. *Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey*. BMC Public Health, 2006. **6**: p. 92.
224. Allal-Elasmi, M., S. Haj Taieb, M. Hsairi, Y. Zayani, S. Omar, H. Sanhaji, et al. *The metabolic syndrome: prevalence, main characteristics and association with socio-economic status in adults living in Great Tunis*. Diabetes Metab, 2010. **36**(3): p. 204-8.
225. Panagiotakos, D.B., C. Pitsavos, C. Chrysohoou, J. Skoumas, D. Tousoulis, M. Toutouza, et al. *Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study*. Am Heart J, 2004. **147**(1): p. 106-12.
226. Athyros, V.G., E.S. Ganotakis, K. Tziomalos, A.A. Papageorgiou, P. Anagnostis, T. Griva, et al. *Comparison of four definitions of the metabolic syndrome in a Greek (Mediterranean) population*. Curr Med Res Opin, 2010. **26**(3): p. 713-9.
227. Gouveri, E.T., C. Tzavara, F. Drakopanagiotakis, M. Tsaousoglou, G.E. Marakomichelakis, Y. Tountas, and E.J. Diamantopoulos. *Mediterranean diet and metabolic syndrome in an urban population: the Athens Study*. Nutr Clin Pract, 2011. **26**(5): p. 598-606.
228. Skoumas, J., L. Papadimitriou, C. Pitsavos, C. Masoura, N. Giotsas, C. Chrysohoou, et al. *Metabolic syndrome prevalence and characteristics in Greek adults with familial combined hyperlipidemia*. Metabolism, 2007. **56**(1): p. 135-41.
229. Lioudaki, E., G.E. Vrentzos, H. Mavrogeni, M.H. Zeniodi, E.S. Ganotakis, D.P. Mikhailidis, and J.A. Papadakis. *Prevalence of metabolic syndrome according to different definitions in a hypertensive population*. Angiology, 2012. **63**(1): p. 39-47.
230. Doupis, J., C. Dimosthenopoulos, K. Diamanti, D. Perrea, N. Katsilambros, and K. Makrilakis. *Metabolic syndrome and Mediterranean dietary pattern in a sample of young, male, Greek navy recruits*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009. **19**(6): p. e7-8.
231. Alexander, C.M., P.B. Landsman, and S.M. Grundy. *The influence of age and body mass index on the metabolic syndrome and its components*. Diabetes Obes Metab, 2008. **10**(3): p. 246-50.
232. Ford, E.S., W.H. Giles, and W.H. Dietz. *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. Jama, 2002. **287**(3): p. 356-9.
233. Park, Y.W., S. Zhu, L. Palaniappan, S. Heshka, M.R. Carnethon, and S.B. Heymsfield. *The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. Arch Intern Med, 2003. **163**(4): p. 427-36.
234. Palaniappan, L., M.R. Carnethon, Y. Wang, A.J. Hanley, S.P. Fortmann, S.M. Haffner, and L. Wagenknecht. *Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study*. Diabetes Care, 2004. **27**(3): p. 788-93.
235. Julia, C., M. Vernay, B. Salanave, V. Deschamps, A. Malon, A. Oleko, et al. *Nutrition patterns and metabolic syndrome: a need for action in young adults (French Nutrition and Health Survey - ENNS, 2006-2007)*. Prev Med, 2010. **51**(6): p. 488-93.
236. Fogli-Cawley, J.J., J.T. Dwyer, E. Saltzman, M.L. McCullough, L.M. Troy, J.B. Meigs, and P.F. Jacques. *The 2005 Dietary Guidelines for Americans and risk of the metabolic syndrome*. Am J Clin Nutr, 2007. **86**(4): p. 1193-201.
237. LaMonte, M.J., C.E. Barlow, R. Jurca, J.B. Kampert, T.S. Church, and S.N. Blair. *Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women*. Circulation, 2005. **112**(4): p. 505-12.
238. Kastorini, C.M., H.J. Milionis, K. Esposito, D. Giugliano, J.A. Goudevenos, and D.B. Panagiotakos. *The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(11): p. 1299-313.
239. Athyros, V.G., E.N. Liberopoulos, D.P. Mikhailidis, A.A. Papageorgiou, E.S. Ganotakis, K. Tziomalos, et al. *Association of drinking pattern and alcohol beverage type with the prevalence of metabolic syndrome, diabetes, coronary heart disease, stroke, and peripheral arterial disease in a Mediterranean cohort*. Angiology, 2007. **58**(6): p. 689-97.

240. Toalson, P., S. Ahmed, T. Hardy, and G. Kabinoff. *The Metabolic Syndrome in Patients With Severe Mental Illnesses*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 2004. **6**(4): p. 152-158.
241. Raedler, T.J. *Cardiovascular aspects of antipsychotics*. Curr Opin Psychiatry, 2010. **23**(6): p. 574-81.
242. Anagnostis, P., V.G. Athyros, K. Tziomalos, A. Karagiannis, and D.P. Mikhailidis. *Clinical review: The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome: a hypothesis*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(8): p. 2692-701.
243. Pyykkonen, A.J., K. Raikonen, T. Tuomi, J.G. Eriksson, L. Groop, and B. Isomaa. *Stressful life events and the metabolic syndrome: the prevalence, prediction and prevention of diabetes (PPP)-Botnia Study*. Diabetes Care, 2010. **33**(2): p. 378-84.
244. van Wijk, J.P. and M.C. Cabezas. *Hypertriglyceridemia, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease in HIV-Infected Patients: Effects of Antiretroviral Therapy and Adipose Tissue Distribution*. Int J Vasc Med, 2012. **2012**: p. 201027.
245. Sidiropoulos, P.I., S.A. Karvounaris, and D.T. Boumpas. *Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications*. Arthritis Res Ther, 2008. **10**(3): p. 207.
246. Leroith, D. *Pathophysiology of the metabolic syndrome: implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes*. Am J Med Sci, 2012. **343**(1): p. 13-6.
247. de las Fuentes, L., G. de Simone, D.K. Arnett, and V.G. Davila-Roman. *Molecular determinants of the cardiometabolic phenotype*. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2010. **10**(2): p. 109-23.
248. Ajjan, R., A.M. Carter, R. Somani, K. Kain, and P.J. Grant. *Ethnic differences in cardiovascular risk factors in healthy Caucasian and South Asian individuals with the metabolic syndrome*. J Thromb Haemost, 2007. **5**(4): p. 754-60.
249. Shin, M.H., M.K. Kim, Z.M. Li, H.K. Oh, S.R. Kim, M. Taniguchi, and J. Fang. *Comparison of prevalence of metabolic syndrome between korean emigrants and host country residents in Japan and china-the korean emigrant study*. Epidemiol Health, 2010. **32**: p. e2010005.
250. Edwards, K.L., B. Newman, E. Mayer, J.V. Selby, R.M. Krauss, and M.A. Austin. *Heritability of factors of the insulin resistance syndrome in women twins*. Genet Epidemiol, 1997. **14**(3): p. 241-53.
251. Duan, H., Z. Pang, D. Zhang, S. Li, T.A. Kruse, K.O. Kyvik, et al. *Genetic and environmental dissections of sub-phenotypes of metabolic syndrome in the Chinese population: a twin-based heritability study*. Obes Facts, 2011. **4**(2): p. 99-104.
252. Sung, J., K. Lee, and Y.M. Song. *Heritabilities of the metabolic syndrome phenotypes and related factors in Korean twins*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(12): p. 4946-52.
253. Brown, W.M., S.R. Beck, E.M. Lange, C.C. Davis, C.M. Kay, C.D. Langefeld, and S.S. Rich. *Age-stratified heritability estimation in the Framingham Heart Study families*. BMC Genet, 2003. **4 Suppl 1**: p. S32.
254. Poulsen, P., A. Vaag, K. Kyvik, and H. Beck-Nielsen. *Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins*. Diabetologia, 2001. **44**(5): p. 537-43.
255. Mayer, E.J., B. Newman, M.A. Austin, D. Zhang, C.P. Quesenberry, Jr., K. Edwards, and J.V. Selby. *Genetic and environmental influences on insulin levels and the insulin resistance syndrome: an analysis of women twins*. Am J Epidemiol, 1996. **143**(4): p. 323-32.
256. Lin, H.F., B. Boden-Albala, S.H. Juo, N. Park, T. Rundek, and R.L. Sacco. *Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study*. Diabetologia, 2005. **48**(10): p. 2006-12.
257. Henneman, P., Y.S. Aulchenko, R.R. Frants, K.W. van Dijk, B.A. Oostra, and C.M. van Duijn. *Prevalence and heritability of the metabolic syndrome and its individual components in a Dutch isolate: the Erasmus Rucphen Family study*. J Med Genet, 2008. **45**(9): p. 572-7.
258. Bellia, A., E. Giardina, D. Lauro, M. Tesauro, G. Di Fede, G. Cusumano, et al. *"The Linosa Study": epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009. **19**(7): p. 455-61.
259. Zhang, S., X. Liu, Y. Yu, X. Hong, K.K. Christoffel, B. Wang, et al. *Genetic and environmental contributions to phenotypic components of metabolic syndrome: a population-based twin study*. Obesity (Silver Spring), 2009. **17**(8): p. 1581-7.

260. Frayling, T.M., N.J. Timpson, M.N. Weedon, E. Zeggini, R.M. Freathy, C.M. Lindgren, et al. *A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity*. Science, 2007. **316**(5826): p. 889-94.
261. Kraja, A.T., D. Vaidya, J.S. Pankow, M.O. Goodarzi, T.L. Assimes, I.J. Kullo, et al. *A bivariate genome-wide approach to metabolic syndrome: STAMPEED consortium*. Diabetes, 2011. **60**(4): p. 1329-39.
262. Kristiansson, K., M. Perola, E. Tikkanen, J. Kettunen, I. Surakka, A.S. Havulinna, et al. *Genome-wide screen for metabolic syndrome susceptibility Loci reveals strong lipid gene contribution but no evidence for common genetic basis for clustering of metabolic syndrome traits*. Circ Cardiovasc Genet, 2012. **5**(2): p. 242-9.
263. Bruce, K.D. and M.A. Hanson. *The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome*. J Nutr, 2010. **140**(3): p. 648-52.
264. Galic, S., J.S. Oakhill, and G.R. Steinberg. *Adipose tissue as an endocrine organ*. Mol Cell Endocrinol, 2010. **316**(2): p. 129-39.
265. Saely, C.H., K. Geiger, and H. Drexel. *Brown versus white adipose tissue: a mini-review*. Gerontology, 2012. **58**(1): p. 15-23.
266. Yusuf, S., S. Hawken, S. Ounpuu, L. Bautista, M.G. Franzosi, P. Commerford, et al. *Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study*. Lancet, 2005. **366**(9497): p. 1640-9.
267. Ohlson, L.O., B. Larsson, K. Svardsudd, L. Welin, H. Eriksson, L. Wilhelmsen, et al. *The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913*. Diabetes, 1985. **34**(10): p. 1055-8.
268. Yang, X. and U. Smith. *Adipose tissue distribution and risk of metabolic disease: does thiazolidinedione-induced adipose tissue redistribution provide a clue to the answer?* Diabetologia, 2007. **50**(6): p. 1127-39.
269. Lee, D.E., S. Kehlenbrink, H. Lee, M. Hawkins, and J.S. Yudkin. *Getting the message across: mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009. **296**(6): p. E1210-29.
270. Boden, G. *Obesity, insulin resistance and free fatty acids*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2011. **18**(2): p. 139-43.
271. Tabit, C.E., W.B. Chung, N.M. Hamburg, and J.A. Vita. *Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications*. Rev Endocr Metab Disord, 2010. **11**(1): p. 61-74.
272. Cinti, S., G. Mitchell, G. Barbatelli, I. Murano, E. Ceresi, E. Faloia, et al. *Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans*. J Lipid Res, 2005. **46**(11): p. 2347-55.
273. Wellen, K.E. and G.S. Hotamisligil. *Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue*. J Clin Invest, 2003. **112**(12): p. 1785-8.
274. Gustafson, B., A. Hammarstedt, C.X. Andersson, and U. Smith. *Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. **27**(11): p. 2276-83.
275. Rotter, V., I. Nagaev, and U. Smith. *Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects*. J Biol Chem, 2003. **278**(46): p. 45777-84.
276. Lau, D.C., B. Dhillon, H. Yan, P.E. Szmitko, and S. Verma. *Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005. **288**(5): p. H2031-41.
277. Engeli, S. and A.M. Sharma. *Role of adipose tissue for cardiovascular-renal regulation in health and disease*. Horm Metab Res, 2000. **32**(11-12): p. 485-99.
278. Pansuria, M., H. Xi, L. Li, X.F. Yang, and H. Wang. *Insulin resistance, metabolic stress, and atherosclerosis*. Front Biosci (Schol Ed), 2012. **4**: p. 916-31.
279. Kathiresan, S., J.D. Otvos, L.M. Sullivan, M.J. Keyes, E.J. Schaefer, P.W. Wilson, et al. *Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study*. Circulation, 2006. **113**(1): p. 20-9.
280. Fruchart, J.C., F. Sacks, M.P. Hermans, G. Assmann, W.V. Brown, R. Ceska, et al. *The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia*. Am J Cardiol, 2008. **102**(10 Suppl): p. 1K-34K.

281. Adiels, M., S.O. Olofsson, M.R. Taskinen, and J. Boren. *Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008. **28**(7): p. 1225-36.
282. Zheng, C., C. Khoo, J. Furtado, and F.M. Sacks. *Apolipoprotein C-III and the metabolic basis for hypertriglyceridemia and the dense low-density lipoprotein phenotype*. *Circulation*, 2010. **121**(15): p. 1722-34.
283. Avramoglu, R.K., H. Basciano, and K. Adeli. *Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states*. *Clin Chim Acta*, 2006. **368**(1-2): p. 1-19.
284. Lamarche, B., A. Tchernof, S. Moorjani, B. Cantin, G.R. Dagenais, P.J. Lupien, and J.P. Despres. *Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study*. *Circulation*, 1997. **95**(1): p. 69-75.
285. Musunuru, K. *Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention*. *Lipids*, 2010. **45**(10): p. 907-14.
286. Rashid, S., T. Watanabe, T. Sakae, and G.F. Lewis. *Mechanisms of HDL lowering in insulin resistant, hypertriglyceridemic states: the combined effect of HDL triglyceride enrichment and elevated hepatic lipase activity*. *Clin Biochem*, 2003. **36**(6): p. 421-9.
287. Rahmouni, K., M.L. Correia, W.G. Haynes, and A.L. Mark. *Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms*. *Hypertension*, 2005. **45**(1): p. 9-14.
288. Lambert, G.W., N.E. Straznicki, E.A. Lambert, J.B. Dixon, and M.P. Schlaich. *Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome--causes, consequences and therapeutic implications*. *Pharmacol Ther*, 2010. **126**(2): p. 159-72.
289. Hall, J.E., J.J. Kuo, A.A. da Silva, R.B. de Paula, J. Liu, and L. Tallam. *Obesity-associated hypertension and kidney disease*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2003. **12**(2): p. 195-200.
290. de Kloet, A.D., E.G. Krause, and S.C. Woods. *The renin angiotensin system and the metabolic syndrome*. *Physiol Behav*, 2010. **100**(5): p. 525-34.
291. Fujita, T. *Mineralocorticoid receptors, salt-sensitive hypertension, and metabolic syndrome*. *Hypertension*, 2010. **55**(4): p. 813-8.
292. Horita, S., G. Seki, H. Yamada, M. Suzuki, K. Koike, and T. Fujita. *Insulin resistance, obesity, hypertension, and renal sodium transport*. *Int J Hypertens*, 2011. **2011**: p. 391762.
293. Wang, C.C., M.L. Goalstone, and B. Draznin. *Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology*. *Diabetes*, 2004. **53**(11): p. 2735-40.
294. Reaven, G.M. *Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011. **13**(4): p. 238-43.
295. Kloting, N. and M. Bluher. *Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome*. *Rev Endocr Metab Disord*, 2014. **15**(4): p. 277-87.
296. Kostapanos, M.S., M. Florentin, M.S. Elisaf, and D.P. Mikhailidis. *Hemostatic factors and the metabolic syndrome*. *Curr Vasc Pharmacol*, 2014. **11**(6): p. 880-905.
297. Anfossi, G., I. Russo, and M. Trovati. *Platelet dysfunction in central obesity*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009. **19**(6): p. 440-9.
298. Santilli, F., N. Vazzana, R. Liani, M.T. Guagnano, and G. Davi. *Platelet activation in obesity and metabolic syndrome*. *Obes Rev*, 2012. **13**(1): p. 27-42.
299. Pignatelli, P., L. De Biase, L. Lenti, G. Tocci, A. Brunelli, R. Cangemi, et al. *Tumor necrosis factor-alpha as trigger of platelet activation in patients with heart failure*. *Blood*, 2005. **106**(6): p. 1992-4.
300. Faber, D.R., P.G. de Groot, and F.L. Visseren. *Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis*. *Obes Rev*, 2009. **10**(5): p. 554-63.
301. Ilanne-Parikka, P., J.G. Eriksson, J. Lindstrom, H. Hamalainen, S. Keinanen-Kiukkaanniemi, M. Laakso, et al. *Prevalence of the metabolic syndrome and its components: findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort*. *Diabetes Care*, 2004. **27**(9): p. 2135-40.
302. Alexander, C.M., P.B. Landsman, S.M. Teutsch, and S.M. Haffner. *NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older*. *Diabetes*, 2003. **52**(5): p. 1210-4.
303. Janghorbani, M. and M. Amini. *Metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus in isfahan, iran: prevalence and risk factors*. *Metab Syndr Relat Disord*, 2007. **5**(3): p. 243-54.

304. Chillaron, J.J., A. Goday, J.A. Flores-Le-Roux, D. Benaiges, M.J. Carrera, J. Puig, et al. *Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(9): p. 3530-4.
305. Sattar, N., A. Gaw, O. Scherbakova, I. Ford, D.S. O'Reilly, S.M. Haffner, et al. *Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study.* Circulation, 2003. **108**(4): p. 414-9.
306. Resnick, H.E., K. Jones, G. Ruotolo, A.K. Jain, J. Henderson, W. Lu, and B.V. Howard. *Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians: the Strong Heart Study.* Diabetes Care, 2003. **26**(3): p. 861-7.
307. Lorenzo, C., M. Okoloise, K. Williams, M.P. Stern, and S.M. Haffner. *The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study.* Diabetes Care, 2003. **26**(11): p. 3153-9.
308. Wang, J.J., G. Hu, M.E. Mietinen, and J. Tuomilehto. *The metabolic syndrome and incident diabetes: assessment of four suggested definitions of the metabolic syndrome in a Chinese population with high post-prandial glucose.* Horm Metab Res, 2004. **36**(10): p. 708-15.
309. Wannamethee, S.G., A.G. Shaper, L. Lennon, and R.W. Morris. *Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus.* Arch Intern Med, 2005. **165**(22): p. 2644-50.
310. Hanley, A.J., A.J. Karter, K. Williams, A. Festa, R.B. D'Agostino, Jr., L.E. Wagenknecht, and S.M. Haffner. *Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study.* Circulation, 2005. **112**(24): p. 3713-21.
311. Meigs, J.B., P.W. Wilson, C.S. Fox, R.S. Vasan, D.M. Nathan, L.M. Sullivan, and R.B. D'Agostino. *Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease.* J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(8): p. 2906-12.
312. Cheung, B.M., N.M. Wat, Y.B. Man, S. Tam, G.N. Thomas, G.M. Leung, et al. *Development of diabetes in Chinese with the metabolic syndrome: a 6-year prospective study.* Diabetes Care, 2007. **30**(6): p. 1430-6.
313. Meigs, J.B., M.K. Rutter, L.M. Sullivan, C.S. Fox, R.B. D'Agostino, Sr., and P.W. Wilson. *Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome.* Diabetes Care, 2007. **30**(5): p. 1219-25.
314. Mannucci, E., M. Monami, B. Cresci, L. Pala, G. Bordini, M.G. Petracca, et al. *National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions of metabolic syndrome in the prediction of diabetes. Results from the Firenze-Bagno A Ripoli study.* Diabetes Obes Metab, 2008. **10**(5): p. 430-5.
315. Hadaegh, F., A. Ghasemi, M. Padyab, M. Tohidi, and F. Azizi. *The metabolic syndrome and incident diabetes: Assessment of alternative definitions of the metabolic syndrome in an Iranian urban population.* Diabetes Res Clin Pract, 2008. **80**(2): p. 328-34.
316. Cameron, A.J., D.J. Magliano, P.Z. Zimmet, T.A. Welborn, S. Colagiuri, A.M. Tonkin, and J.E. Shaw. *The metabolic syndrome as a tool for predicting future diabetes: the AusDiab study.* J Intern Med, 2008. **264**(2): p. 177-86.
317. Ford, E.S., M.B. Schulze, T. Pischon, M.M. Bergmann, H.G. Joost, and H. Boeing. *Metabolic syndrome and risk of incident diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study.* Cardiovasc Diabetol, 2008. **7**: p. 35.
318. Hwang, Y.C., J.H. Jee, E.Y. Oh, Y.H. Choi, M.S. Lee, K.W. Kim, and M.K. Lee. *Metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular diseases and type 2 diabetes in Koreans.* Int J Cardiol, 2009. **134**(3): p. 313-21.
319. Khang, Y.H., S.I. Cho, and H.R. Kim. *Risks for cardiovascular disease, stroke, ischaemic heart disease, and diabetes mellitus associated with the metabolic syndrome using the new harmonised definition: findings from nationally representative longitudinal data from an Asian population.* Atherosclerosis, 2010. **213**(2): p. 579-85.
320. Pajunen, P., H. Rissanen, T. Harkanen, A. Jula, A. Reunanen, and V. Salomaa. *The metabolic syndrome as a predictor of incident diabetes and cardiovascular events in the Health 2000 Study.* Diabetes Metab, 2010. **36**(5): p. 395-401.

321. Nichols, G.A. and E.J. Moler. *Diabetes incidence for all possible combinations of metabolic syndrome components*. Diabetes Res Clin Pract, 2010. **90**(1): p. 115-21.
322. Joseph, J., J. Svartberg, I. Njolstad, and H. Schirmer. *Risk factors for type 2 diabetes in groups stratified according to metabolic syndrome: a 10-year follow-up of the Tromso Study*. Eur J Epidemiol, 2011. **26**(2): p. 117-24.
323. Zeng, P., X. Zhu, Y. Zhang, S. Wang, and T. Zhang. *Metabolic syndrome and the development of type 2 diabetes among professionals living in Beijing, China*. Diabetes Res Clin Pract, 2011. **94**(2): p. 299-304.
324. Shafizadeh, T.B., E.J. Moler, J.A. Kolberg, U.T. Nguyen, T. Hansen, T. Jorgensen, et al. *Comparison of accuracy of diabetes risk score and components of the metabolic syndrome in assessing risk of incident type 2 diabetes in Inter99 cohort*. PLoS One, 2011. **6**(7): p. e22863.
325. Wassink, A.M., Y. van der Graaf, T.W. van Haeften, W. Spiering, S.S. Soedamah-Muthu, and F.L. Visseren. *Waist circumference and metabolic risk factors have separate and additive effects on the risk of future Type 2 diabetes in patients with vascular diseases. A cohort study*. Diabet Med, 2011. **28**(8): p. 932-40.
326. Noale, M., S. Maggi, S. Zanoni, F. Limongi, S. Zambon, and G. Crepaldi. *The metabolic syndrome, incidence of diabetes and mortality among the elderly: The Italian Longitudinal Study of Ageing*. Diabetes Metab, 2012. **38**(2): p. 135-41.
327. Salminen, M., M. Kuoppamaki, T. Vahlberg, I. Raiha, K. Irjala, and S.L. Kivela. *Metabolic syndrome defined by modified International Diabetes Federation criteria and type 2 diabetes mellitus risk: A 9-year follow-up among the aged in Finland*. Diab Vasc Dis Res, 2012.
328. Athyros, V.G., M.S. Elisaf, T. Alexandrides, A. Achimastos, E. Ganotakis, E. Bilianou, et al. *Long-term impact of multifactorial treatment on new-onset diabetes and related cardiovascular events in metabolic syndrome: a post hoc ATTEMPT analysis*. Angiology, 2012. **63**(5): p. 358-66.
329. Ford, E.S., C. Li, and N. Sattar. *Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence*. Diabetes Care, 2008. **31**(9): p. 1898-904.
330. Isomaa, B., P. Almgren, T. Tuomi, B. Forsen, K. Lahti, M. Nissen, et al. *Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome*. Diabetes Care, 2001. **24**(4): p. 683-9.
331. Lakka, H.M., D.E. Laaksonen, T.A. Lakka, L.K. Niskanen, E. Kumpusalo, J. Tuomilehto, and J.T. Salonen. *The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men*. Jama, 2002. **288**(21): p. 2709-16.
332. Girman, C.J., T. Rhodes, M. Mercuri, K. Pyorala, J. Kjekshus, T.R. Pedersen, et al. *The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)*. Am J Cardiol, 2004. **93**(2): p. 136-41.
333. Hu, G., Q. Qiao, J. Tuomilehto, B. Balkau, K. Borch-Johnsen, and K. Pyorala. *Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women*. Arch Intern Med, 2004. **164**(10): p. 1066-76.
334. Rutter, M.K., J.B. Meigs, L.M. Sullivan, R.B. D'Agostino, Sr., and P.W. Wilson. *C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study*. Circulation, 2004. **110**(4): p. 380-5.
335. Malik, S., N.D. Wong, S.S. Franklin, T.V. Kamath, G.J. L'Italien, J.R. Pio, and G.R. Williams. *Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults*. Circulation, 2004. **110**(10): p. 1245-50.
336. McNeill, A.M., W.D. Rosamond, C.J. Girman, S.H. Golden, M.I. Schmidt, H.E. East, et al. *The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study*. Diabetes Care, 2005. **28**(2): p. 385-90.
337. Nigam, A., M.G. Bourassa, A. Fortier, M.C. Guertin, and J.C. Tardif. *The metabolic syndrome and its components and the long-term risk of death in patients with coronary heart disease*. Am Heart J, 2006. **151**(2): p. 514-21.
338. Kadota, A., A. Hozawa, T. Okamura, T. Kadowak, K. Nakamura, Y. Murakami, et al. *Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity: NIPPON DATA90, 1990-2000*. Diabetes Care, 2007. **30**(6): p. 1533-8.



339. Benetos, A., F. Thomas, B. Pannier, K. Bean, B. Jago, and L. Guize. *All-cause and cardiovascular mortality using the different definitions of metabolic syndrome*. *Am J Cardiol*, 2008. **102**(2): p. 188-91.
340. Yatskar, L., E. Holper, S. Bansilal, A. Schwartzbard, M. Lombardero, K. Ramanathan, et al. *Long-term outcomes in non-diabetic patients with metabolic syndrome undergoing revascularization for multi-vessel coronary artery disease*. *Atherosclerosis*, 2008. **198**(2): p. 389-95.
341. Wannamethee, S.G. *The metabolic syndrome and cardiovascular risk in the British Regional Heart Study*. *Int J Obes (Lond)*, 2008. **32 Suppl 2**: p. S25-9.
342. Hildrum, B., A. Mykletun, A.A. Dahl, and K. Midthjell. *Metabolic syndrome and risk of mortality in middle-aged versus elderly individuals: the Nord-Trondelag Health Study (HUNT)*. *Diabetologia*, 2009. **52**(4): p. 583-90.
343. Noda, H., H. Iso, I. Saito, M. Konishi, M. Inoue, and S. Tsugane. *The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study*. *Hypertens Res*, 2009. **32**(4): p. 289-98.
344. Selcuk, H., A. Temizhan, M.T. Selcuk, T. Sen, O. Maden, S. Tekeli, and A. Sasmaz. *Impact of metabolic syndrome on future cardiovascular events in patients with first acute myocardial infarction*. *Coron Artery Dis*, 2009. **20**(6): p. 370-5.
345. Church, T.S., A.M. Thompson, P.T. Katzmarzyk, X. Sui, N. Johannsen, C.P. Earnest, and S.N. Blair. *Metabolic syndrome and diabetes, alone and in combination, as predictors of cardiovascular disease mortality among men*. *Diabetes Care*, 2009. **32**(7): p. 1289-94.
346. Knuiman, M.W., J. Hung, M.L. Divitini, T.M. Davis, and J.P. Beilby. *Utility of the metabolic syndrome and its components in the prediction of incident cardiovascular disease: a prospective cohort study*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009. **16**(2): p. 235-41.
347. Wang, C., X. Hou, Y. Bao, J. Pan, Y. Zuo, W. Zhong, et al. *The metabolic syndrome increased risk of cardiovascular events in Chinese--a community based study*. *Int J Cardiol*, 2010. **139**(2): p. 159-65.
348. Brevetti, G., E. Laurenzano, G. Giugliano, S. Lanero, L. Brevetti, R. Luciano, and M. Chiariello. *Metabolic syndrome and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010. **20**(9): p. 676-82.
349. Petersen, J.L., E. Yow, W. AlJaroudi, L.K. Shaw, A. Goyal, D.K. McGuire, et al. *Metabolic syndrome is not associated with increased mortality or cardiovascular risk in nondiabetic patients with a new diagnosis of coronary artery disease*. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010. **3**(2): p. 165-72.
350. Mente, A., S. Yusuf, S. Islam, M.J. McQueen, S. Tanomsup, C.L. Onen, et al. *Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(21): p. 2390-8.
351. Salminen, M., M. Kuoppamaki, T. Vahlberg, I. Raiha, K. Irjala, and S.L. Kivela. *The metabolic syndrome defined by modified International Diabetes Federation criteria and mortality: a 9-year follow-up of the aged in Finland*. *Diabetes Metab*, 2010. **36**(6 Pt 1): p. 437-42.
352. Sidorenkov, O., O. Nilssen, and A.M. Grjibovski. *Metabolic syndrome in Russian adults: associated factors and mortality from cardiovascular diseases and all causes*. *BMC Public Health*, 2010. **10**: p. 582.
353. Salminen, M., M. Kuoppamaki, T. Vahlberg, I. Raiha, K. Irjala, and S.L. Kivela. *Metabolic syndrome and vascular risk: a 9-year follow-up among the aged in Finland*. *Acta Diabetol*, 2011. **48**(2): p. 157-65.
354. Rachas, A., C. Raffaitin, P. Barberger-Gateau, C. Helmer, K. Ritchie, C. Tzourio, et al. *Clinical usefulness of the metabolic syndrome for the risk of coronary heart disease does not exceed the sum of its individual components in older men and women. The Three-City (3C) Study*. *Heart*, 2012. **98**(8): p. 650-5.
355. Hosseinpanah, F., G. Asghari, M. Barzin, H.A. Golkashani, and F. Azizi. *Prognostic impact of different definitions of metabolic syndrome in predicting cardiovascular events in a cohort of non-diabetic Tehranian adults*. *Int J Cardiol*, 2013. **168**(1): p. 369-74.
356. Vishram, J.K., A. Borglykke, A.H. Andreasen, J. Jeppesen, H. Ibsen, T. Jorgensen, et al. *Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its components in Europeans. The MORGAM Prospective Cohort Project*. *PLoS One*, 2014. **9**(9): p. e107294.

357. Hallberg, V., A. Palomaki, J. Lahtela, S. Voutilainen, M. Tarkka, and M. Kataja. *Associations of metabolic syndrome and diabetes mellitus with 16-year survival after CABG*. *Cardiovasc Diabetol*, 2014. **13**: p. 25.
358. Ahmadi, A., J. Leipsic, G. Feuchtnner, H. Gransar, D. Kalra, R. Heo, et al. *Is metabolic syndrome predictive of prevalence, extent, and risk of coronary artery disease beyond its components? Results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcome: an international multicenter registry (CONFIRM)*. *PLoS One*, 2015. **10**(3): p. e0118998.
359. Milionis, H.J., M.S. Kostapanos, E.N. Liberopoulos, J. Goudevenos, V.G. Athyros, D.P. Mikhailidis, and M.S. Elisaf. *Different definitions of the metabolic syndrome and risk of first-ever acute ischaemic non-embolic stroke in elderly subjects*. *Int J Clin Pract*, 2007. **61**(4): p. 545-51.
360. Zhao, X.Q., R.A. Krasuski, J. Baer, E.J. Whitney, B. Neradilek, A. Chait, et al. *Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), and the Armed Forces Regression Study (AFREGS)*. *Am J Cardiol*, 2009. **104**(11): p. 1457-64.
361. Bayturan, O., E.M. Tuzcu, A. Lavoie, T. Hu, K. Wolski, P. Schoenhagen, et al. *The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis*. *Arch Intern Med*, 2010. **170**(5): p. 478-84.
362. Mancia, G., M. Bombelli, R. Facchetti, A. Casati, I. Ronchi, F. Quarti-Trevano, et al. *Impact of different definitions of the metabolic syndrome on the prevalence of organ damage, cardiometabolic risk and cardiovascular events*. *J Hypertens*, 2010. **28**(5): p. 999-1006.
363. Ingelsson, E., L.M. Sullivan, J.M. Murabito, C.S. Fox, E.J. Benjamin, J.F. Polak, et al. *Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes*. *Diabetes*, 2007. **56**(6): p. 1718-26.
364. Ford, E.S. *Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence*. *Diabetes Care*, 2005. **28**(7): p. 1769-78.
365. Galassi, A., K. Reynolds, and J. He. *Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis*. *Am J Med*, 2006. **119**(10): p. 812-9.
366. Mottillo, S., K.B. Filion, J. Genest, L. Joseph, L. Pilote, P. Poirier, et al. *The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **56**(14): p. 1113-32.
367. Wu, S.H., Z. Liu, and S.C. Ho. *Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies*. *Eur J Epidemiol*, 2010. **25**(6): p. 375-84.
368. Li, W., D. Ma, M. Liu, H. Liu, S. Feng, Z. Hao, et al. *Association between metabolic syndrome and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies*. *Cerebrovasc Dis*, 2008. **25**(6): p. 539-47.
369. Pladevall, M., B. Singal, L.K. Williams, C. Brotons, H. Guyer, J. Sadurni, et al. *A single factor underlies the metabolic syndrome: a confirmatory factor analysis*. *Diabetes Care*, 2006. **29**(1): p. 113-22.
370. Hillier, T.A., A. Rousseau, C. Lange, P. Lepinay, M. Cailleau, M. Novak, et al. *Practical way to assess metabolic syndrome using a continuous score obtained from principal components analysis*. *Diabetologia*, 2006. **49**(7): p. 1528-35.
371. Agarwal, S., D.R. Jacobs, Jr., D. Vaidya, C.T. Sibley, N.W. Jorgensen, J.I. Rotter, et al. *Metabolic Syndrome Derived from Principal Component Analysis and Incident Cardiovascular Events: The Multi Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Health, Aging, and Body Composition (Health ABC)*. *Cardiol Res Pract*, 2012. **2012**: p. 919425.
372. Gurka, M.J., C.L. Lilly, M.N. Oliver, and M.D. DeBoer. *An examination of sex and racial/ethnic differences in the metabolic syndrome among adults: a confirmatory factor analysis and a resulting continuous severity score*. *Metabolism*, 2014. **63**(2): p. 218-25.
373. Viitasalo, A., T.A. Lakka, D.E. Laaksonen, K. Savonen, H.M. Lakka, M. Hassinen, et al. *Validation of metabolic syndrome score by confirmatory factor analysis in children and adults and prediction of cardiometabolic outcomes in adults*. *Diabetologia*, 2014. **57**(5): p. 940-9.
374. Apridonidze, T., P.A. Essah, M.J. Luorno, and J.E. Nestler. *Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. **90**(4): p. 1929-35.

375. Moran, L.J., M.L. Misso, R.A. Wild, and R.J. Norman. *Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2010. **16**(4): p. 347-63.
376. Kotronen, A. and H. Yki-Jarvinen. *Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. **28**(1): p. 27-38.
377. Marchesini, G., E. Bugianesi, G. Forlani, F. Cerrelli, M. Lenzi, R. Manini, et al. *Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome*. Hepatology, 2003. **37**(4): p. 917-23.
378. Paschos, P. and K. Paletas. *Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome*. Hippokratia, 2009. **13**(1): p. 9-19.
379. Dempsey, J.A., S.C. Veasey, B.J. Morgan, and C.P. O'Donnell. *Pathophysiology of sleep apnea*. Physiol Rev, 2010. **90**(1): p. 47-112.
380. Coughlin, S.R., L. Mawdsley, J.A. Mugarza, P.M. Calverley, and J.P. Wilding. *Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome*. Eur Heart J, 2004. **25**(9): p. 735-41.
381. Lam, J.C. and M.S. Ip. *Sleep & the metabolic syndrome*. Indian J Med Res, 2010. **131**: p. 206-16.
382. Koumaras, C., N. Katsiki, V.G. Athyros, and A. Karagiannis. *Metabolic syndrome and arterial stiffness: the past, the present and the future*. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2013. **14**(10): p. 687-9.
383. Scuteri, A., S.S. Najjar, M. Orru, G. Usala, M.G. Piras, L. Ferrucci, et al. *The central arterial burden of the metabolic syndrome is similar in men and women: the SardiNIA Study*. Eur Heart J, 2010. **31**(5): p. 602-13.
384. Satoh, H., R. Kishi, and H. Tsutsui. *Metabolic syndrome is a significant and independent risk factor for increased arterial stiffness in Japanese subjects*. Hypertens Res, 2009. **32**(12): p. 1067-71.
385. Scuteri, A., P.G. Cunha, E.A. Rosei, J. Badariere, S. Bekaert, J.R. Cockcroft, et al. *Arterial stiffness and influences of the metabolic syndrome: a cross-countries study*. Atherosclerosis, 2014. **233**(2): p. 654-60.
386. Tsouli, S.G., E.N. Liberopoulos, D.P. Mikhailidis, V.G. Athyros, and M.S. Elisaf. *Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander?* Metabolism, 2006. **55**(10): p. 1293-301.
387. Sui, X., T.S. Church, R.A. Meriwether, F. Lobelo, and S.N. Blair. *Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men*. Metabolism, 2008. **57**(6): p. 845-52.
388. Choi, H.K. and E.S. Ford. *Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia*. Am J Med, 2007. **120**(5): p. 442-7.
389. Klein, B.E., R. Klein, and K.E. Lee. *Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam*. Diabetes Care, 2002. **25**(10): p. 1790-4.
390. de Oliveira, E.P. and R.C. Burini. *High plasma uric acid concentration: causes and consequences*. Diabetol Metab Syndr, 2012. **4**(1): p. 12.
391. Vanhanen, M., K. Koivisto, L. Moilanen, E.L. Helkala, T. Hanninen, H. Soininen, et al. *Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study*. Neurology, 2006. **67**(5): p. 843-7.
392. Raffaitin, C., C. Feart, M. Le Goff, H. Amieva, C. Helmer, T.N. Akbaraly, et al. *Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders: the Three-City Study*. Neurology, 2011. **76**(6): p. 518-25.
393. Frisardi, V., V. Solfrizzi, D. Seripa, C. Capurso, A. Santamato, D. Sancarlo, et al. *Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease*. Ageing Res Rev, 2010. **9**(4): p. 399-417.
394. Newcomer, J.W. *Metabolic syndrome and mental illness*. Am J Manag Care, 2007. **13**(7 Suppl): p. S170-7.
395. Tziallas, D., C. Kastanioti, M.S. Kostapanos, P. Skapinakis, M.S. Elisaf, and V. Mavreas. *The impact of the metabolic syndrome on health-related quality of life: a cross-sectional study in Greece*. Eur J Cardiovasc Nurs, 2012. **11**(3): p. 297-303.
396. Rosato, V., C. Bosetti, R. Talamini, F. Levi, M. Montella, A. Giacosa, et al. *Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women*. Ann Oncol, 2011. **22**(12): p. 2687-92.

397. Johansen, D., T. Stocks, H. Jonsson, B. Lindkvist, T. Bjorge, H. Concin, et al. *Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: a prospective analysis of almost 580,000 men and women in the Metabolic Syndrome and Cancer Project*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010. **19**(9): p. 2307-17.
398. Borena, W., S. Strohmaier, A. Lukanova, T. Bjorge, B. Lindkvist, G. Hallmans, et al. *Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults*. *Int J Cancer*, 2012. **131**(1): p. 193-200.
399. Pelucchi, C., D. Serraino, E. Negri, M. Montella, C. Dellanoce, R. Talamini, and C. La Vecchia. *The metabolic syndrome and risk of prostate cancer in Italy*. *Ann Epidemiol*, 2011. **21**(11): p. 835-41.
400. Kabat, G.C., M.Y. Kim, U. Peters, M. Stefanick, L. Hou, J. Wactawski-Wende, et al. *A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of colorectal cancer in postmenopausal women*. *Eur J Cancer Prev*, 2011.
401. Ulmer, H., T. Bjorge, H. Concin, A. Lukanova, J. Manjer, G. Hallmans, et al. *Metabolic risk factors and cervical cancer in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can)*. *Gynecol Oncol*, 2012. **125**(2): p. 330-5.
402. Faulds, M.H. and K. Dahlman-Wright. *Metabolic diseases and cancer risk*. *Curr Opin Oncol*, 2012. **24**(1): p. 58-61.
403. Graham, I., D. Atar, K. Borch-Johnsen, G. Boysen, G. Burell, R. Cifkova, 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.
404. Magkos, F., M. Yannakoulia, J.L. Chan, and C.S. Mantzoros. *Management of the metabolic syndrome and type 2 diabetes through lifestyle modification*. *Annu Rev Nutr*, 2009. **29**: p. 223-56.
405. Lloyd-Jones, D.M., K. Liu, L.A. Colangelo, L.L. Yan, L. Klein, C.M. Loria, et al. *Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study*. *Circulation*, 2007. **115**(8): p. 1004-11.
406. Paulweber, B., P. Valensi, J. Lindstrom, N.M. Lalic, C.J. Greaves, M. McKee, et al. *A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes*. *Horm Metab Res*, 2010. **42 Suppl 1**: p. S3-36.
407. Ferland, A. and R.H. Eckel. *Does sustained weight loss reverse the metabolic syndrome?* *Curr Hypertens Rep*, 2011. **13**(6): p. 456-64.
408. Drew, B.S., A.F. Dixon, and J.B. Dixon. *Obesity management: update on orlistat*. *Vasc Health Risk Manag*, 2007. **3**(6): p. 817-21.
409. Poirier, P., M.A. Cornier, T. Mazzone, S. Stiles, S. Cummings, S. Klein, et al. *Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association*. *Circulation*, 2011. **123**(15): p. 1683-701.
410. *Physical Activity Guidelines Advisory Committee report, 2008. To the Secretary of Health and Human Services. Part A: executive summary*. *Nutr Rev*, 2009. **67**(2): p. 114-20.
411. Bateman, L.A., C.A. Slentz, L.H. Willis, A.T. Shields, L.W. Piner, C.W. Bales, et al. *Comparison of aerobic versus resistance exercise training effects on metabolic syndrome (from the Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention Through Defined Exercise - STRRIDE-AT/RT)*. *Am J Cardiol*, 2011. **108**(6): p. 838-44.
412. Church, T. *Exercise in obesity, metabolic syndrome, and diabetes*. *Prog Cardiovasc Dis*, 2011. **53**(6): p. 412-8.
413. Slentz, C.A., J.A. Houmard, and W.E. Kraus. *Exercise, abdominal obesity, skeletal muscle, and metabolic risk: evidence for a dose response*. *Obesity (Silver Spring)*, 2009. **17 Suppl 3**: p. S27-33.
414. Yoneda, M., K. Yamane, K. Jitsuiki, S. Nakanishi, N. Kamei, H. Watanabe, and N. Kohno. *Prevalence of metabolic syndrome compared between native Japanese and Japanese-Americans*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008. **79**(3): p. 518-22.
415. Johnson, R.J., M.S. Segal, Y. Sautin, T. Nakagawa, D.I. Feig, D.H. Kang, et al. *Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease*. *Am J Clin Nutr*, 2007. **86**(4): p. 899-906.

416. Ruidavets, J.B., V. Bongard, J. Dallongeville, D. Arveiler, P. Ducimetiere, B. Perret, et al. *High consumptions of grain, fish, dairy products and combinations of these are associated with a low prevalence of metabolic syndrome*. J Epidemiol Community Health, 2007. **61**(9): p. 810-7.
417. Vrolix, R., L.E. van Meijl, and R.P. Mensink. *The metabolic syndrome in relation with the glycemic index and the glycemic load*. Physiol Behav, 2008. **94**(2): p. 293-9.
418. Papadaki, A., M. Linardakis, M. Plada, T.M. Larsen, C.T. Damsgaard, M.A. van Baak, et al. *Impact of weight loss and maintenance with ad libitum diets varying in protein and glycemic index content on metabolic syndrome*. Nutrition, 2014. **30**(4): p. 410-7.
419. Buitrago-Lopez, A., J. Sanderson, L. Johnson, S. Warnakula, A. Wood, E. Di Angelantonio, and O.H. Franco. *Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2011. **343**: p. d4488.
420. Liu, L., Y. Wang, K.S. Lam, and A. Xu. *Moderate wine consumption in the prevention of metabolic syndrome and its related medical complications*. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2008. **8**(2): p. 89-98.
421. Esposito, K., R. Marfella, M. Ciotola, C. Di Palo, F. Giugliano, G. Giugliano, et al. *Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial*. Jama, 2004. **292**(12): p. 1440-6.
422. Tortosa, A., M. Bes-Rastrollo, A. Sanchez-Villegas, F.J. Basterra-Gortari, J.M. Nunez-Cordoba, and M.A. Martinez-Gonzalez. *Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort*. Diabetes Care, 2007. **30**(11): p. 2957-9.
423. Azadbakht, L., P. Mirmiran, A. Esmailzadeh, T. Azizi, and F. Azizi. *Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome*. Diabetes Care, 2005. **28**(12): p. 2823-31.
424. Pyorala, K., C.M. Ballantyne, B. Gumbiner, M.W. Lee, A. Shah, M.J. Davies, et al. *Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Diabetes Care, 2004. **27**(7): p. 1735-40.
425. Deedwania, P., P. Barter, R. Carmena, J.C. Fruchart, S.M. Grundy, S. Haffner, et al. *Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study*. Lancet, 2006. **368**(9539): p. 919-28.
426. Ridker, P.M., E. Danielson, F.A. Fonseca, J. Genest, A.M. Gotto, Jr., J.J. Kastelein, et al. *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein*. N Engl J Med, 2008. **359**(21): p. 2195-207.
427. Sattar, N., D. Preiss, H.M. Murray, P. Welsh, B.M. Buckley, A.J. de Craen, et al. *Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials*. Lancet, 2010. **375**(9716): p. 735-42.
428. Ridker, P.M., A. Pradhan, J.G. MacFadyen, P. Libby, and R.J. Glynn. *Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial*. Lancet, 2012. **380**(9841): p. 565-71.
429. Athyros, V.G., K. Tziomalos, A. Karagiannis, and D.P. Mikhailidis. *Dyslipidaemia of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: the case for residual risk reduction after statin treatment*. Open Cardiovasc Med J, 2011. **5**: p. 24-34.
430. Barter, P.J. and K.A. Rye. *Is there a role for fibrates in the management of dyslipidemia in the metabolic syndrome?* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. **28**(1): p. 39-46.
431. Scott, R., R. O'Brien, G. Fulcher, C. Pardy, M. D'Emden, D. Tse, et al. *Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study*. Diabetes Care, 2009. **32**(3): p. 493-8.
432. Ginsberg, H.N., M.B. Elam, L.C. Lovato, J.R. Crouse, 3rd, L.A. Leiter, P. Linz, et al. *Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus*. N Engl J Med, 2010. **362**(17): p. 1563-74.
433. Coronary Drug Project Research Group. *Clofibrate and niacin in coronary heart disease*. JAMA, 1975. **231**(4): p. 360-81.
434. Chapman, M.J., J.S. Redfern, M.E. McGovern, and P. Giral. *Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk*. Pharmacol Ther, 2010. **126**(3): p. 314-45.

435. Michos, E.D., C.T. Sibley, J.T. Baer, M.J. Blaha, and R.S. Blumenthal. *Niacin and Statin Combination Therapy for Atherosclerosis Regression and Prevention of Cardiovascular Disease Events: Reconciling the AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) Trial With Previous Surrogate Endpoint Trials*. J Am Coll Cardiol, 2012.
436. Landray, M.J., R. Haynes, J.C. Hopewell, S. Parish, T. Aung, J. Tomson, et al. *Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients*. N Engl J Med, 2014. **371**(3): p. 203-12.
437. Pirillo, A. and A.L. Catapano. *Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of atherogenic dyslipidemia*. Atheroscler Suppl, 2013. **14**(2): p. 237-42.
438. Papazafiropoulou, A.K., M.S. Kardara, and S.I. Pappas. *Pleiotropic effects of omega-3 fatty acids*. Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov, 2012. **6**(1): p. 40-6.
439. Yokoyama, M., H. Origasa, M. Matsuzaki, Y. Matsuzawa, Y. Saito, Y. Ishikawa, et al. *Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis*. Lancet, 2007. **369**(9567): p. 1090-8.
440. Rizos, E.C., E.E. Ntzani, E. Bika, M.S. Kostapanos, and M.S. Elisaf. *Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2012. **308**(10): p. 1024-33.
441. Chobanian, A.V., G.L. Bakris, H.R. Black, W.C. Cushman, L.A. Green, J.L. Izzo, Jr., et al. *Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. Hypertension, 2003. **42**(6): p. 1206-52.
442. Mancia, G., S. Laurent, E. Agabiti-Rosei, E. Ambrosioni, M. Burnier, M.J. Caulfield, et al. *Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document*. J Hypertens, 2009. **27**(11): p. 2121-58.
443. Abuissa, H., P.G. Jones, S.P. Marso, and J.H. O'Keefe, Jr. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(5): p. 821-6.
444. Messerli, F.H., S. Bangalore, and S. Julius. *Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension*. Circulation, 2008. **117**(20): p. 2706-15; discussion 2715.
445. International Diabetes Federation. *Global guideline for type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract, 2014. **104**(1): p. 1-52.
446. Inzucchi, S.E., R.M. Bergenstal, J.B. Buse, M. Diamant, E. Ferrannini, M. Nauck, et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care, 2015. **38**(1): p. 140-9.
447. Orchard, T.J., M. Temprosa, R. Goldberg, S. Haffner, R. Ratner, S. Marcovina, and S. Fowler. *The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial*. Ann Intern Med, 2005. **142**(8): p. 611-9.
448. Chiasson, J.L., R.G. Josse, R. Gomis, M. Hanefeld, A. Karasik, and M. Laakso. *Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial*. Lancet, 2002. **359**(9323): p. 2072-7.
449. Knowler, W.C., R.F. Hamman, S.L. Edelstein, E. Barrett-Connor, D.A. Ehrmann, E.A. Walker, et al. *Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program*. Diabetes, 2005. **54**(4): p. 1150-6.
450. Knowler, W.C., E. Barrett-Connor, S.E. Fowler, R.F. Hamman, J.M. Lachin, E.A. Walker, and D.M. Nathan. *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. N Engl J Med, 2002. **346**(6): p. 393-403.
451. Phielix, E., J. Szendroedi, and M. Roden. *The role of metformin and thiazolidinediones in the regulation of hepatic glucose metabolism and its clinical impact*. Trends Pharmacol Sci, 2011. **32**(10): p. 607-16.
452. Kahn, R., J. Buse, E. Ferrannini, and M. Stern. *The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes Care, 2005. **28**(9): p. 2289-304.
453. Reaven, G.M. *The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round?* J Intern Med, 2011. **269**(2): p. 127-36.

454. Grundy, S.M. *Does the metabolic syndrome exist?* Diabetes Care, 2006. **29**(7): p. 1689-92; discussion 1693-6.
455. Dohi, T., K. Miyauchi, T. Kasai, K. Kajimoto, N. Kubota, H. Tamura, et al. *Impact of metabolic syndrome on 10-year clinical outcomes among patients with acute coronary syndrome.* Circ J, 2009. **73**(8): p. 1454-8.
456. Tenenbaum, A. and E.Z. Fisman. *"The metabolic syndrome... is dead": these reports are an exaggeration.* Cardiovasc Diabetol, 2011. **10**(1): p. 11.
457. Simmons, R.K., K.G. Alberti, E.A. Gale, S. Colagiuri, J. Tuomilehto, Q. Qiao, et al. *The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation.* Diabetologia, 2010. **53**(4): p. 600-5.
458. Whitworth, J.A. *2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension.* J Hypertens, 2003. **21**(11): p. 1983-92.
459. Pyorala, K., G. De Backer, I. Graham, P. Poole-Wilson, and D. Wood. *Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension.* Eur Heart J, 1994. **15**(10): p. 1300-31.
460. Friedmann, P.D., A.S. Brett, and M.F. Mayo-Smith. *Differences in generalists' and cardiologists' perceptions of cardiovascular risk and the outcomes of preventive therapy in cardiovascular disease.* Ann Intern Med, 1996. **124**(4): p. 414-21.
461. Montgomery, A.A., T. Fahey, C. MacKintosh, D.J. Sharp, and T.J. Peters. *Estimation of cardiovascular risk in hypertensive patients in primary care.* Br J Gen Pract, 2000. **50**(451): p. 127-8.
462. Greenland, P., J.S. Alpert, G.A. Beller, E.J. Benjamin, M.J. Budoff, Z.A. Fayad, et al. *2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(25): p. e50-103.
463. Goff, D.C., Jr., D.M. Lloyd-Jones, G. Bennett, S. Coady, R.B. D'Agostino, Sr., R. Gibbons, 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, 2013.
464. Wilson, P.W., R.B. D'Agostino, D. Levy, A.M. Belanger, H. Silbershatz, and W.B. Kannel. *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories.* Circulation, 1998. **97**(18): p. 1837-47.
465. Conroy, R.M., K. Pyorala, A.P. Fitzgerald, S. Sans, A. Menotti, G. De Backer, 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.
466. Mendis, S., L.H. Lindholm, G. Mancia, J. Whitworth, M. Alderman, S. Lim, and T. Heagerty. *World Health Organization (WHO) and International Society of Hypertension (ISH) risk prediction charts: assessment of cardiovascular risk for prevention and control of cardiovascular disease in low and middle-income countries.* J Hypertens, 2007. **25**(8): p. 1578-82.
467. Ndindjock, R., J. Gedeon, S. Mendis, F. Paccaud, and P. Bovet. *Potential impact of single-risk-factor versus total risk management for the prevention of cardiovascular events in Seychelles.* Bull World Health Organ, 2011. **89**(4): p. 286-95.
468. Mancia, G., G. De Backer, A. Dominiczak, R. Cifkova, R. Fagard, G. Germano, et al. *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).* J Hypertens, 2007. **25**(6): p. 1105-87.
469. Anderson, K.M., P.M. Odell, P.W. Wilson, and W.B. Kannel. *Cardiovascular disease risk profiles.* Am Heart J, 1991. **121**(1 Pt 2): p. 293-8.
470. Petrie, A. and C. Sabin. *Medical statistics at a glance.* 2nd ed. At a glance series. 2005, Malden, Mass.: Blackwell. 157 p.
471. Panagiotakos, D.B. and V. Stavrinos. *Methodological issues in cardiovascular epidemiology: the risk of determining absolute risk through statistical models.* Vasc Health Risk Manag, 2006. **2**(3): p. 309-15.

472. Rothman, K.J., S. Greenland, and T.L. Lash. *Modern epidemiology*. 3rd ed. 2008, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. x, 758 p.
473. Lloyd-Jones, D.M. *Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions*. *Circulation*, 2010. **121**(15): p. 1768-77.
474. Steyerberg, E.W., A.J. Vickers, N.R. Cook, T. Gerds, M. Gonen, N. Obuchowski, et al. *Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures*. *Epidemiology*, 2010. **21**(1): p. 128-38.
475. Beswick, A. and P. Brindle. *Risk scoring in the assessment of cardiovascular risk*. *Curr Opin Lipidol*, 2006. **17**(4): p. 375-86.
476. Ridker, P.M. and N. Cook. *Should age and time be eliminated from cardiovascular risk prediction models? Rationale for the creation of a new national risk detection program*. *Circulation*, 2005. **111**(5): p. 657-8.
477. Beswick, A.D., P. Brindle, T. Fahey, and S. Ebrahim. *A Systematic Review of Risk Scoring Methods and Clinical Decision Aids Used in the Primary Prevention of Coronary Heart Disease (Supplement)*. 2011/08/12 ed. NICE Clinical Guidelines. Vol. 67S. 2008, London: Royal College of General Practitioners (UK).
478. 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.
479. Kannel, W.B. *Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham*. *Am J Cardiol*, 1976. **37**(2): p. 269-82.
480. Kannel, W.B., M. Feinleib, P.M. McNamara, R.J. Garrison, and W.P. Castelli. *An investigation of coronary heart disease in families. The Framingham offspring study*. *Am J Epidemiol*, 1979. **110**(3): p. 281-90.
481. D'Agostino, R.B., Sr., R.S. Vasan, M.J. Pencina, P.A. Wolf, M. Cobain, J.M. Massaro, and W.B. Kannel. *General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2008. **117**(6): p. 743-53.
482. Detrano, R.C., N.D. Wong, T.M. Doherty, R.M. Shavelle, W. Tang, L.E. Ginzton, et al. *Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults*. *Circulation*, 1999. **99**(20): p. 2633-8.
483. Grover, S.A., L. Coupal, and X.P. Hu. *Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work?* *Jama*, 1995. **274**(10): p. 801-6.
484. D'Agostino, R.B., Sr., S. Grundy, L.M. Sullivan, and P. Wilson. *Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation*. *Jama*, 2001. **286**(2): p. 180-7.
485. Guzder, R.N., W. Gatling, M.A. Mullee, R.L. Mehta, and C.D. Byrne. *Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 diabetes: results from a United Kingdom study*. *Diabet Med*, 2005. **22**(5): p. 554-62.
486. Bastuji-Garin, S., A. Deverly, D. Moyse, A. Castaigne, G. Mancina, P.W. de Leeuw, et al. *The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients*. *J Hypertens*, 2002. **20**(10): p. 1973-80.
487. Hense, H.W., H. Schulte, H. Lowel, G. Assmann, and U. Keil. *Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(10): p. 937-45.
488. Simmons, R.K., S. Sharp, S.M. Boekholdt, L.A. Sargeant, K.T. Khaw, N.J. Wareham, and S.J. Griffin. *Evaluation of the Framingham risk score in the European Prospective Investigation of Cancer-Norfolk cohort: does adding glycosylated hemoglobin improve the prediction of coronary heart disease events?* *Arch Intern Med*, 2008. **168**(11): p. 1209-16.
489. Marrugat, J., I. Subirana, E. Comin, C. Cabezas, J. Vila, R. Elosua, et al. *Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study*. *J Epidemiol Community Health*, 2007. **61**(1): p. 40-7.
490. Ferrario, M., P. Chiodini, L.E. Chambless, G. Cesana, D. Vanuzzo, S. Panico, et al. *Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation*. *Int J Epidemiol*, 2005. **34**(2): p. 413-21.
491. Vergnaud, A.C., S. Bertrais, P. Galan, S. Hercberg, and S. Czernichow. *Ten-year risk prediction in French men using the Framingham coronary score: results from the national SU.VI.MAX cohort*. *Prev Med*, 2008. **47**(1): p. 61-5.



492. Reissigova, J. and J. Zvarova. *The Framingham risk function underestimated absolute coronary heart disease risk in Czech men*. *Methods Inf Med*, 2007. **46**(1): p. 43-9.
493. Koller, M.T., E.W. Steyerberg, M. Wolbers, T. Stijnen, H.C. Bucher, M.G. Hunink, and J.C. Witteman. *Validity of the Framingham point scores in the elderly: results from the Rotterdam study*. *Am Heart J*, 2007. **154**(1): p. 87-93.
494. Cooper, J.A., G.J. Miller, and S.E. Humphries. *A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study*. *Atherosclerosis*, 2005. **181**(1): p. 93-100.
495. Empana, J.P., P. Ducimetiere, D. Arveiler, J. Ferrieres, A. Evans, J.B. Ruidavets, et al. *Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(21): p. 1903-11.
496. Ulmer, H., B. Kollerits, C. Kelleher, G. Diem, and H. Concin. *Predictive accuracy of the SCORE risk function for cardiovascular disease in clinical practice: a prospective evaluation of 44 649 Austrian men and women*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2005. **12**(5): p. 433-41.
497. Lindman, A.S., M.B. Veierod, J.I. Pedersen, A. Tverdal, I. Njolstad, and R. Selmer. *The ability of the SCORE high-risk model to predict 10-year cardiovascular disease mortality in Norway*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007. **14**(4): p. 501-7.
498. Scheltens, T., W.M. Verschuren, H.C. Boshuizen, A.W. Hoes, N.P. Zuihthoff, M.L. Bots, and D.E. Grobbee. *Estimation of cardiovascular risk: a comparison between the Framingham and the SCORE model in people under 60 years of age*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008. **15**(5): p. 562-6.
499. Aktas, M.K., V. Ozduran, C.E. Pothier, R. Lang, and M.S. Lauer. *Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program*. *Jama*, 2004. **292**(12): p. 1462-8.
500. Pandya, A., M.C. Weinstein, and T.A. Gaziano. *A comparative assessment of non-laboratory-based versus commonly used laboratory-based cardiovascular disease risk scores in the NHANES III population*. *PLoS One*, 2011. **6**(5): p. e20416.
501. Coleman, R.L., R.J. Stevens, R. Retnakaran, and R.R. Holman. *Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes*. *Diabetes Care*, 2007. **30**(5): p. 1292-3.
502. van der Heijden, A.A., M.M. Ortegón, L.W. Niessen, G. Nijpels, and J.M. Dekker. *Prediction of coronary heart disease risk in a general, pre-diabetic, and diabetic population during 10 years of follow-up: accuracy of the Framingham, SCORE, and UKPDS risk functions: The Hoorn Study*. *Diabetes Care*, 2009. **32**(11): p. 2094-8.
503. Wijnhoud, A.D., L. Maasland, H.F. Lingsma, E.W. Steyerberg, P.J. Koudstaal, and D.W. Dippel. *Prediction of major vascular events in patients with transient ischemic attack or ischemic stroke: a comparison of 7 models*. *Stroke*, 2010. **41**(10): p. 2178-85.
504. Vikhireva, O., A. Pajak, G. Broda, S. Malyutina, A. Tamosiunas, R. Kubinova, et al. *SCORE performance in Central and Eastern Europe and former Soviet Union: MONICA and HAPIEE results*. *Eur Heart J*, 2014. **35**(9): p. 571-7.
505. Peters, M.J., D.P. Symmons, D. McCarey, B.A. Dijkmans, P. Nicola, T.K. Kvien, et al. *EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(2): p. 325-31.
506. Gomez-Vaquero, C., M. Robustillo, J. Narvaez, J. Rodriguez-Moreno, C. Gonzalez-Juanatey, J. Llorca, et al. *Assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: impact of the new EULAR recommendations on the score cardiovascular risk index*. *Clin Rheumatol*, 2012. **31**(1): p. 35-9.
507. Cooney, M.T., E. Vartiainen, T. Laatikainen, D. De Bacquer, C. McGorrian, A. Dudina, and I. Graham. *Cardiovascular risk age: concepts and practicalities*. *Heart*, 2012. **98**(12): p. 941-6.
508. Graham, I.M. *The importance of total cardiovascular risk assessment in clinical practice*. *Eur J Gen Pract*, 2006. **12**(4): p. 148-55.
509. Merry, A.H., J.M. Boer, L.J. Schouten, T. Ambergen, E.W. Steyerberg, E.J. Feskens, et al. *Risk prediction of incident coronary heart disease in The Netherlands: re-estimation and improvement of the SCORE risk function*. *Eur J Prev Cardiol*, 2012. **19**(4): p. 840-8.
510. Sans, S., A.P. Fitzgerald, D. Royo, R. Conroy, and I. Graham. *[Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain]*. *Rev Esp Cardiol*, 2007. **60**(5): p. 476-85.

511. Marques-Vidal, P., N. Rodondi, M. Bochud, A. Pecoud, D. Hayoz, F. Paccaud, et al. *Predictive accuracy and usefulness of calibration of the ESC SCORE in Switzerland*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008. **15**(4): p. 402-8.
512. De Bacquer, D. and G. De Backer. *Predictive ability of the SCORE Belgium risk chart for cardiovascular mortality*. Int J Cardiol, 2010. **143**(3): p. 385-90.
513. Hense, H.W., E. Koesters, J. Wellmann, C. Meisinger, H. Volzke, and U. Keil. *Evaluation of a recalibrated Systematic Coronary Risk Evaluation cardiovascular risk chart: results from Systematic Coronary Risk Evaluation Germany*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008. **15**(4): p. 409-15.
514. Chen, L., A.M. Tonkin, L. Moon, P. Mitchell, A. Dobson, G. Giles, et al. *Recalibration and validation of the SCORE risk chart in the Australian population: the AusSCORE chart*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2009. **16**(5): p. 562-70.
515. Panagiotakos, D.B., A.P. Fitzgerald, C. Pitsavos, A. Pipilis, I. Graham, and C. Stefanadis. *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.
516. World Health Organization. *Mortality Data Statistics*. 2002; Available from: [http://www3.who.int/whosis/mort/table1.cfm?path=whosis,mort,mort\\_table1&language=english](http://www3.who.int/whosis/mort/table1.cfm?path=whosis,mort,mort_table1&language=english).
517. Pitsavos, C., D.B. Panagiotakos, C. Chrysohoou, and C. Stefanadis. *Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study*. BMC Public Health, 2003. **3**: p. 32.
518. Panagiotakos, D.B., C. Pitsavos, and C. Stefanadis. *Inclusion of dietary evaluation in cardiovascular disease risk prediction models increases accuracy and reduces bias of the estimations*. Risk Anal, 2009. **29**(2): p. 176-86.
519. Panagiotakos, D.B., E.N. Georgousopoulou, A.P. Fitzgerald, C. Pitsavos, and C. Stefanadis. *Validation of the HellenicSCORE (a calibration of the ESC SCORE project) regarding 10-year risk of fatal cardiovascular disease, in Greece*. Hellenic J Cardiol, 2015(56): p. 302-308.
520. Vlismas, K., D.B. Panagiotakos, C. Pitsavos, C. Chrysohoou, Y. Skoumas, V. Stavrinou, and C. Stefanadis. *The role of dietary and socioeconomic status assessment on the predictive ability of the HellenicSCORE*. Hellenic J Cardiol, 2011. **52**(5): p. 391-8.
521. Georgousopoulou, E.N., D.B. Panagiotakos, C. Pitsavos, and C. Stefanadis. *Assessment of diet quality improves the classification ability of cardiovascular risk score in predicting future events: The 10-year follow-up of the ATTICA study (2002-2012)*. Eur J Prev Cardiol, 2014.
522. Cullen, P., H. Schulte, and G. Assmann. *The Munster Heart Study (PROCAM): total mortality in middle-aged men is increased at low total and LDL cholesterol concentrations in smokers but not in nonsmokers*. Circulation, 1997. **96**(7): p. 2128-36.
523. Assmann, G., P. Cullen, and H. Schulte. *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study*. Circulation, 2002. **105**(3): p. 310-5.
524. Stephens, J.W., G. Ambler, P. Vallance, D.J. Betteridge, S.E. Humphries, and S.J. Hurel. *Cardiovascular risk and diabetes. Are the methods of risk prediction satisfactory?* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2004. **11**(6): p. 521-8.
525. Dunder, K., L. Lind, B. Zethelius, L. Berglund, and H. Lithell. *Evaluation of a scoring scheme, including proinsulin and the apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio, for the risk of acute coronary events in middle-aged men: Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM)*. Am Heart J, 2004. **148**(4): p. 596-601.
526. Stork, S., R.A. Feelders, A.W. van den Beld, E.W. Steyerberg, H.F. Savelkoul, S.W. Lamberts, et al. *Prediction of mortality risk in the elderly*. Am J Med, 2006. **119**(6): p. 519-25.
527. Versteylen, M.O., I.A. Joosen, L.J. Shaw, J. Narula, and L. Hofstra. *Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events*. J Nucl Cardiol, 2011. **18**(5): p. 904-11.
528. Raiko, J.R., C.G. Magnussen, M. Kivimaki, L. Taittonen, T. Laitinen, M. Kahonen, et al. *Cardiovascular risk scores in the prediction of subclinical atherosclerosis in young adults: evidence from the cardiovascular risk in a young Finns study*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010. **17**(5): p. 549-55.

529. Assmann, G., H. Schulte, P. Cullen, and U. Seedorf. *Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study*. Eur J Clin Invest, 2007. **37**(12): p. 925-32.
530. Assmann, G., H. Schulte, and U. Seedorf. *Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study*. Int J Obes (Lond), 2008. **32 Suppl 2**: p. S11-6.
531. Ridker, P.M., J.E. Buring, N. Rifai, and N.R. Cook. *Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score*. Jama, 2007. **297**(6): p. 611-9.
532. Ridker, P.M., N.P. Paynter, N. Rifai, J.M. Gaziano, and N.R. Cook. *C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men*. Circulation, 2008. **118**(22): p. 2243-51, 4p following 2251.
533. Cook, N.R., N.P. Paynter, C.B. Eaton, J.E. Manson, L.W. Martin, J.G. Robinson, et al. *Comparison of the Framingham and Reynolds Risk scores for global cardiovascular risk prediction in the multiethnic Women's Health Initiative*. Circulation, 2012. **125**(14): p. 1748-56, S1-11.
534. DeFilippis, A.P., M.J. Blaha, C.E. Ndumele, M.J. Budoff, D.M. Lloyd-Jones, R.L. McClelland, et al. *The association of Framingham and Reynolds risk scores with incidence and progression of coronary artery calcification in MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(20): p. 2076-83.
535. Tattersall, M.C., R.E. Gangnon, K.N. Karmali, and J.G. Keevil. *Women up, men down: the clinical impact of replacing the Framingham Risk Score with the Reynolds Risk Score in the United States population*. PLoS One, 2012. **7**(9): p. e44347.
536. Hippisley-Cox, J., C. Coupland, Y. Vinogradova, J. Robson, M. May, and P. Brindle. *Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study*. BMJ, 2007. **335**(7611): p. 136.
537. Hippisley-Cox, J., C. Coupland, Y. Vinogradova, J. Robson, R. Minhas, A. Sheikh, and P. Brindle. *Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2*. BMJ, 2008. **336**(7659): p. 1475-82.
538. Collins, G.S. and D.G. Altman. *Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2*. BMJ, 2012. **344**: p. e4181.
539. Stevens, R.J., V. Kothari, A.I. Adler, and I.M. Stratton. *The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56)*. Clin Sci (Lond), 2001. **101**(6): p. 671-9.
540. Kothari, V., R.J. Stevens, A.I. Adler, I.M. Stratton, S.E. Manley, H.A. Neil, and R.R. Holman. *UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine*. Stroke, 2002. **33**(7): p. 1776-81.
541. Stevens, R.J., R.L. Coleman, A.I. Adler, I.M. Stratton, D.R. Matthews, and R.R. Holman. *Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66*. Diabetes Care, 2004. **27**(1): p. 201-7.
542. *The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators*. Am J Epidemiol, 1989. **129**(4): p. 687-702.
543. Fried, L.P., N.O. Borhani, P. Enright, C.D. Furberg, J.M. Gardin, R.A. Kronmal, et al. *The Cardiovascular Health Study: design and rationale*. Ann Epidemiol, 1991. **1**(3): p. 263-76.
544. Friedman, G.D., G.R. Cutter, R.P. Donahue, G.H. Hughes, S.B. Hulley, D.R. Jacobs, Jr., et al. *CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects*. J Clin Epidemiol, 1988. **41**(11): p. 1105-16.
545. Cook, N.R. and P.M. Ridker. *Response to Comment on the Reports of Over-estimation of ASCVD Risk Using the 2013 AHA/ACC Risk Equation*. Circulation, 2014. **129**(2): p. 268-9.
546. DeFilippis, A.P., R. Young, C.J. Carrubba, J.W. McEvoy, M.J. Budoff, R.S. Blumenthal, et al. *An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort*. Ann Intern Med, 2015. **162**(4): p. 266-75.
547. Vartiainen, E., P. Jousilahti, G. Alfthan, J. Sundvall, P. Pietinen, and P. Puska. *Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972-1997*. Int J Epidemiol, 2000. **29**(1): p. 49-56.

548. Bhopal, R., C. Fischbacher, E. Vartiainen, N. Unwin, M. White, and G. Alberti. *Predicted and observed cardiovascular disease in South Asians: application of FINRISK, Framingham and SCORE models to Newcastle Heart Project data*. J Public Health (Oxf), 2005. **27**(1): p. 93-100.
549. Balkau, B., G. Hu, Q. Qiao, J. Tuomilehto, K. Borch-Johnsen, and K. Pyorala. *Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study*. Diabetologia, 2004. **47**(12): p. 2118-28.
550. Donfrancesco, C., L. Palmieri, M.T. Cooney, D. Vanuzzo, S. Panico, G. Cesana, et al. *Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE project: are they comparable with the SCORE charts?* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010. **17**(4): p. 403-9.
551. 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.
552. Donnan, P.T., L. Donnelly, J.P. New, and A.D. Morris. *Derivation and validation of a prediction score for major coronary heart disease events in a U.K. type 2 diabetic population*. Diabetes Care, 2006. **29**(6): p. 1231-6.
553. Gaziano, T.A., C.R. Young, G. Fitzmaurice, S. Atwood, and J.M. Gaziano. *Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort*. Lancet, 2008. **371**(9616): p. 923-31.
554. Blankenberg, S., T. Zeller, O. Saarela, A.S. Havulinna, F. Kee, H. Tunstall-Pedoe, et al. *Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project*. Circulation, 2010. **121**(22): p. 2388-97.
555. Empana, J.P., M. Tafflet, S. Escolano, A.C. Vergnaud, S. Bineau, J.B. Ruidavets, et al. *Predicting CHD risk in France: a pooled analysis of the D.E.S.I.R., Three City, PRIME, and SU.VI.MAX studies*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2011. **18**(2): p. 175-85.
556. Zethelius, B., B. Eliasson, K. Eeg-Olofsson, A.M. Svensson, S. Gudbjornsdottir, and J. Cederholm. *A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes, from the Swedish National Diabetes Register (NDR)*. Diabetes Res Clin Pract, 2011. **93**(2): p. 276-84.
557. Wu, Y., X. Liu, X. Li, Y. Li, L. Zhao, Z. Chen, et al. *Estimation of 10-year risk of fatal and nonfatal ischemic cardiovascular diseases in Chinese adults*. Circulation, 2006. **114**(21): p. 2217-25.
558. Wilson, P.W., R. D'Agostino, Sr., D.L. Bhatt, K. Eagle, M.J. Pencina, S.C. Smith, et al. *An international model to predict recurrent cardiovascular disease*. Am J Med, 2012. **125**(7): p. 695-703 e1.
559. Diener, H.C., P.A. Ringleb, and P. Savi. *Clopidogrel for the secondary prevention of stroke*. Expert Opin Pharmacother, 2005. **6**(5): p. 755-64.
560. Weimar, C., H.C. Diener, M.J. Alberts, P.G. Steg, D.L. Bhatt, P.W. Wilson, et al. *The Essen stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events: a validation within the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry*. Stroke, 2009. **40**(2): p. 350-4.
561. Sumi, S., H. Origasa, K. Houkin, Y. Terayama, S. Uchiyama, H. Daida, et al. *A modified Essen stroke risk score for predicting recurrent cardiovascular events: development and validation*. Int J Stroke, 2013. **8**(4): p. 251-7.
562. Mardia, K.V., J.T. Kent, and J.M. Bibby. *Multivariate analysis*. Probability and mathematical statistics. 1979, London ; New York: Academic Press. xv, 521 p.
563. Fischer, M., A. Baessler, and H. Schunkert. *Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system*. Cardiovasc Res, 2002. **53**(3): p. 672-7.
564. Tostes, R.C., Z.B. Fortes, G.E. Callera, A.C. Montezano, R.M. Touyz, R.C. Webb, and M.H. Carvalho. *Endothelin, sex and hypertension*. Clin Sci (Lond), 2008. **114**(2): p. 85-97.
565. Safar, M.E. and H. Smulyan. *Hypertension in women*. Am J Hypertens, 2004. **17**(1): p. 82-7.
566. Williams, C.M. *Lipid metabolism in women*. Proc Nutr Soc, 2004. **63**(1): p. 153-60.
567. Panagiotakos, D.B., C. Pitsavos, C. Chrysohoou, J. Skoumas, and C. Stefanadis. *Status and management of blood lipids in Greek adults and their relation to socio-demographic, lifestyle and dietary factors: the ATTICA Study*. Blood lipids distribution in Greece. Atherosclerosis, 2004. **173**(2): p. 353-61.
568. Ng, M., M.K. Freeman, T.D. Fleming, M. Robinson, L. Dwyer-Lindgren, B. Thomson, et al. *Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012*. JAMA, 2014. **311**(2): p. 183-92.

569. Peters, S.A., R.R. Huxley, and M. Woodward. *Do smoking habits differ between women and men in contemporary Western populations? Evidence from half a million people in the UK Biobank study*. *BMJ Open*, 2014. **4**(12): p. e005663.
570. Lloyd-Jones, D.M., B.H. Nam, R.B. D'Agostino, Sr., D. Levy, J.M. Murabito, T.J. Wang, et al. *Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring*. *JAMA*, 2004. **291**(18): p. 2204-11.
571. Tonstad, S., E. Sandvik, P.G. Larsen, and D. Thelle. *Gender differences in the prevalence and determinants of the metabolic syndrome in screened subjects at risk for coronary heart disease*. *Metab Syndr Relat Disord*, 2007. **5**(2): p. 174-82.
572. Lorenzo, C., M. Serrano-Rios, M.T. Martinez-Larrad, R. Gabriel, K. Williams, J.A. Gomez-Gerique, et al. *Central adiposity determines prevalence differences of the metabolic syndrome*. *Obes Res*, 2003. **11**(12): p. 1480-7.
573. Goday, A., R. Gabriel, J.F. Ascaso, J. Franch, R. Ortega, O. Martinez, and N. Leronés. *[Cardiovascular risk in subjects with high probability of metabolic syndrome and insulin resistance. DESIRE study]*. *Rev Clin Esp*, 2008. **208**(8): p. 377-85.
574. Hauner, H., P. Bramlage, C. Losch, E. Steinhagen-Thiessen, H. Schunkert, J. Wasem, et al. *Prevalence of obesity in primary care using different anthropometric measures--results of the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS)*. *BMC Public Health*, 2008. **8**: p. 282.
575. Gambacciani, M., M. Ciaponi, B. Cappagli, C. Benussi, L. De Simone, and A.R. Genazzani. *Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution*. *Climacteric*, 1999. **2**(1): p. 37-44.
576. Jansen-Chaparro, S., J. Mancera, J.I. Cuende, A. Villalobos, A.J. Baca, M.D. Lopez-Carmona, et al. *Metabolic syndrome and vascular risk estimation in a Mediterranean non-diabetic population without cardiovascular disease*. *Eur J Intern Med*, 2012. **23**(6): p. 558-63.
577. DECODE Study Group. *Does diagnosis of the metabolic syndrome detect further men at high risk of cardiovascular death beyond those identified by a conventional cardiovascular risk score? The DECODE Study*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007. **14**(2): p. 192-9.
578. Rodondi, N., I. Locatelli, D. Aujesky, J. Butler, E. Vittinghoff, E. Simonsick, et al. *Framingham risk score and alternatives for prediction of coronary heart disease in older adults*. *PLoS One*, 2012. **7**(3): p. e34287.
579. Schunkert, H., S. Moebus, J. Hanisch, P. Bramlage, E. Steinhagen-Thiessen, H. Hauner, et al. *The correlation between waist circumference and ESC cardiovascular risk score: data from the German metabolic and cardiovascular risk project (GEMCAS)*. *Clin Res Cardiol*, 2008. **97**(11): p. 827-35.
580. Esteghamati, A., M. Mousavizadeh, S. Noshad, S. Shoar, O. Khalilzadeh, and M. Nakhjavani. *Accuracy of anthropometric parameters in identification of high-risk patients predicted with cardiovascular risk models*. *Am J Med Sci*, 2013. **346**(1): p. 26-31.
581. Moebus, S., C. Balijepalli, C. Losch, L. Gores, B. von Stritzky, P. Bramlage, et al. *Age- and sex-specific prevalence and ten-year risk for cardiovascular disease of all 16 risk factor combinations of the metabolic syndrome - A cross-sectional study*. *Cardiovasc Diabetol*, 2010. **9**: p. 34.
582. Levi, F., F. Lucchini, E. Negri, and C. La Vecchia. *Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world*. *Heart*, 2002. **88**(2): p. 119-24.
583. Sim, J.J., J. Shi, C.P. Kovesdy, K. Kalantar-Zadeh, and S.J. Jacobsen. *Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(6): p. 588-97.
584. Kuusisto, J., P. Lempiainen, L. Mykkanen, and M. Laakso. *Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly type 2 diabetic men*. *Diabetes Care*, 2001. **24**(9): p. 1629-33.
585. Wu, C.Z., J.D. Lin, J.C. Li, F.C. Hsiao, C.H. Hsieh, S.W. Kuo, et al. *Factor analysis of metabolic syndrome using direct measurement of insulin resistance in Chinese with different degrees of glucose tolerance*. *Indian J Med Res*, 2008. **127**(4): p. 336-43.
586. Snehaltha, C., S. Sivasankari, K. Satyavani, V. Vijay, and A. Ramachandran. *Insulin resistance alone does not explain the clustering of cardiovascular risk factors in southern India*. *Diabet Med*, 2000. **17**(2): p. 152-7.

587. Chen, C.H., K.C. Lin, S.T. Tsai, and P. Chou. *Different association of hypertension and insulin-related metabolic syndrome between men and women in 8437 nondiabetic Chinese*. Am J Hypertens, 2000. **13**(7): p. 846-53.
588. Ionescu-Tirgoviste, C., S. Ioacara, C. Guja, S. Sabau, R. Lichiardopol, A. Mihai, and E. Apetrei. *A pathophysiological approach to metabolic syndrome using factor analysis in an adult Romanian population*. Arch Physiol Biochem, 2006. **112**(3): p. 182-8.
589. Hodge, A.M., E.J. Boyko, M. de Courten, P.Z. Zimmet, P. Chitson, J. Tuomilehto, and K.G. Alberti. *Leptin and other components of the Metabolic Syndrome in Mauritius--a factor analysis*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25**(1): p. 126-31.
590. Povel, C.M., J.W. Beulens, Y.T. van der Schouw, M.E. Dolle, A.M. Spijkerman, W.M. Verschuren, et al. *Metabolic syndrome model definitions predicting type 2 diabetes and cardiovascular disease*. Diabetes Care, 2013. **36**(2): p. 362-8.
591. Ayubi, E., D. Khalili, A. Delpisheh, F. Hadaeagh, and F. Azizi. *Factor analysis of metabolic syndrome components and predicting type 2 diabetes: Results of 10-year follow-up in a Middle Eastern population*. J Diabetes, 2014.
592. Ohrvik, J., P. Hedberg, T. Jonason, I. Lonnberg, and G. Nilsson. *Factor analysis of the individual components of the metabolic syndrome among elderly identifies two factors with different survival patterns--a population-based study*. Metab Syndr Relat Disord, 2009. **7**(3): p. 171-7.
593. Lindblad, U., R.D. Langer, D.L. Wingard, R.G. Thomas, and E.L. Barrett-Connor. *Metabolic syndrome and ischemic heart disease in elderly men and women*. Am J Epidemiol, 2001. **153**(5): p. 481-9.
594. Ferguson, T.F., E. Funkhouser, and J. Roseman. *Factor analysis of metabolic syndrome components in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study: examination of factors by race-sex groups and across time*. Ann Epidemiol, 2010. **20**(3): p. 194-200.
595. Lafortuna, C.L., F. Adorni, F. Agosti, and A. Sartorio. *Factor analysis of metabolic syndrome components in obese women*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2008. **18**(3): p. 233-41.
596. Graziano, F., M. Grassi, S. Sacco, M.P. Concas, S. Vaccargiu, M. Pirastu, and G. Biino. *Probing the factor structure of metabolic syndrome in Sardinian genetic isolates*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015. **25**(6): p. 548-55.
597. Ford, E.S. *Factor analysis and defining the metabolic syndrome*. Ethn Dis, 2003. **13**(4): p. 429-37.
598. Shmulewitz, D., S.B. Auerbach, T. Lehner, M.L. Blundell, J.D. Winick, L.D. Youngman, et al. *Epidemiology and factor analysis of obesity, type II diabetes, hypertension, and dyslipidemia (syndrome X) on the Island of Kosrae, Federated States of Micronesia*. Hum Hered, 2001. **51**(1-2): p. 8-19.
599. Kue Young, T., D. Chateau, and M. Zhang. *Factor analysis of ethnic variation in the multiple metabolic (insulin resistance) syndrome in three Canadian populations*. Am J Hum Biol, 2002. **14**(5): p. 649-58.
600. Oh, J.Y., Y.S. Hong, Y.A. Sung, and E. Barrett-Connor. *Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population*. Diabetes Care, 2004. **27**(8): p. 2027-32.
601. Song, S., H.Y. Paik, W.O. Song, M. Park, and Y. Song. *Three distinct clustering patterns in metabolic syndrome abnormalities are differentially associated with dietary factors in Korean adults*. Nutr Res, 2014. **34**(5): p. 383-90.
602. Anderson, P.J., J.A. Critchley, J.C. Chan, C.S. Cockram, Z.S. Lee, G.N. Thomas, and B. Tomlinson. *Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25**(12): p. 1782-8.
603. Gray, R.S., R.R. Fabsitz, L.D. Cowan, E.T. Lee, B.V. Howard, and P.J. Savage. *Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome. The Strong Heart Study*. Am J Epidemiol, 1998. **148**(9): p. 869-78.
604. Wang, J.J., Q. Qiao, M.E. Miettinen, J. Lappalainen, G. Hu, and J. Tuomilehto. *The metabolic syndrome defined by factor analysis and incident type 2 diabetes in a chinese population with high postprandial glucose*. Diabetes Care, 2004. **27**(10): p. 2429-37.
605. Scuteri, A., S. Laurent, F. Cucca, J. Cockcroft, P.G. Cunha, L.R. Manas, et al. *Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors*. Eur J Prev Cardiol, 2015. **22**(4): p. 486-91.

606. Ho, J.S., J.J. Cannaday, C.E. Barlow, T.L. Mitchell, K.H. Cooper, and S.J. FitzGerald. *Relation of the number of metabolic syndrome risk factors with all-cause and cardiovascular mortality.* Am J Cardiol, 2008. **102**(6): p. 689-92.
607. Mancia, G., M. Bombelli, G. Corrao, R. Facchetti, F. Madotto, C. Giannattasio, et al. *Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis.* Hypertension, 2007. **49**(1): p. 40-7.
608. Redon, J., R. Cifkova, S. Laurent, P. Nilsson, K. Narkiewicz, S. Erdine, and G. Mancia. *The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement.* J Hypertens, 2008. **26**(10): p. 1891-900.
609. Schillaci, G., M. Pirro, G. Vaudo, F. Gemelli, S. Marchesi, C. Porcellati, and E. Mannarino. *Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension.* J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(10): p. 1817-22.
610. Vlek, A.L., Y. van der Graaf, W. Spiering, and F.L. Visseren. *Effect of metabolic syndrome or type II diabetes mellitus on the occurrence of recurrent vascular events in hypertensive patients.* J Hum Hypertens, 2008. **22**(5): p. 358-65.
611. Vyssoulis, G.P., E.A. Karpanou, C.I. Liakos, S.M. Kyvelou, V.E. Tzamou, A.P. Michaelides, et al. *Cardiovascular risk factor(s) prevalence in Greek hypertensives. Effect of gender and age.* J Hum Hypertens, 2012. **26**(7): p. 443-51.
612. Panagiotakos, D.B., C.H. Pitsavos, C. Chrysohoou, J. Skoumas, L. Papadimitriou, C. Stefanadis, and P.K. Toutouzas. *Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study.* J Hypertens, 2003. **21**(8): p. 1483-9.
613. Efstratopoulos, A.D., S.M. Voyaki, A.A. Baltas, F.A. Vratisstas, D.E. Kirlas, J.T. Kontoyannis, et al. *Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study.* Am J Hypertens, 2006. **19**(1): p. 53-60.
614. Gu, Q., C.F. Dillon, V.L. Burt, and R.F. Gillum. *Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension.* Am J Hypertens, 2010. **23**(1): p. 38-45.
615. Chimonas, T., V.G. Athyros, E. Ganotakis, V. Nicolaou, D.B. Panagiotakos, D.P. Mikhailidis, and M. Elisaf. *Cardiovascular risk factors and estimated 10-year risk of fatal cardiovascular events using various equations in Greeks with metabolic syndrome.* Angiology, 2010. **61**(1): p. 49-57.
616. Chimonas, T., A. Karagiannis, V.G. Athyros, A. Achimastos, M. Elisaf, and D.B. Panagiotakos. *Blood pressure levels constitute the most important determinant of the metabolic syndrome in a Mediterranean population: a discrimination analysis.* Metab Syndr Relat Disord, 2010. **8**(6): p. 523-9.
617. Franks, P.W. and T. Olsson. *Metabolic syndrome and early death: getting to the heart of the problem.* Hypertension, 2007. **49**(1): p. 10-2.