

Σύγχρονοι Προβληματισμοί και Δυσκολίες Σχετικά με την Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Νοσημάτων

ΛΟΥΚΙΑΝΟΣ Σ. ΡΑΛΛΙΔΗΣ, ΜΑΡΙΑ Ι. ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ-ΝΑΝΑ

Παρόλη την πρόοδο των τελευταίων δεκαετιών στη φαρμακευτική αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, τα νοσήματα αυτά εξακολουθούν να αποτελούν το πρώτο αίτιο θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες. Οι μεγάλες μελέτες των στατινών δείχνουν ότι παρά την επίτευξη των στόχων της LDL χοληστερόλης, σημαντικός αριθμός ατόμων εξακολουθεί να παρουσιάζει καρδιαγγειακά συμβάματα. Επιπλέον, ακόμη και όταν «ευημερούν» τα ποσοστά των ασθενών που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, οι παρεμβάσεις που αφορούν αλλαγές του τρόπου ζωής υστερούν δραματικά από το επιθυμητό επίπεδο και αυτό αντανακλάται στο γεγονός ότι η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης παίζουν διαστάσεις επιδημίας.

Υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος

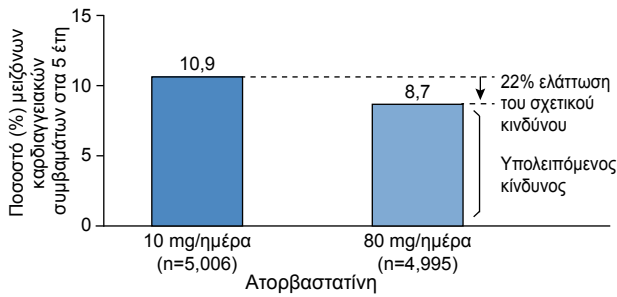
Η τρέχουσα πολυπαραγοντική πρακτική στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων περιλαμβάνει την επίτευξη χαμηλών επιπέδων της LDL χοληστερόλης, τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, τη ρύθμιση της γλυκόζης αίματος και τις υγιεινοδιαητητικές παρεμβάσεις. Ειδικά, στο χώρο της υπερχοληστερολαιμίας η χρήση των στατινών έχει προσφέρει μεγάλα οφέλη αφού ελαττώνει τα καρδιακά συμβάματα κατά περίπου 30-40% τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη της στεφα-

νιαίας νόσου (ΣΝ). Παρόλα όμως τα μεγάλα οφέλη από τη χορήγηση των στατινών, μεταανάλυση που αφορούσε 90.056 άτομα (εκ των οποίων 18.686 διαβητικοί) από 14 τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξε ότι 1 στους 7 ασθενείς που ελάμβαναν στατίνη παρουσίαζε καρδιαγγειακό επεισόδιο στην πενταετία.¹ Ο κίνδυνος αυτός παραμένει και στις μελέτες όπου χορηγούνται μεγάλες δόσεις στατινών και επιτυγχάνονται χαμηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης (Εικόνα 1). Γεννάται συνεπώς το ερώτημα που οφείλεται αυτός ο υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος, δηλαδή ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων παρά την ικανοποιητική ρύθμιση της LDL χοληστερόλης, της αρτηριακής πίεσης και του σακχάρου και πως μπορεί να αντιμετωπισθεί. Η απάντηση στο ερώτημα αυτό δεν είναι απλή και φαίνεται ότι υπεισέρχονται πολλοί παράγοντες, όπως

1. η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία, δηλαδή ο συνδυασμός αυξημένων τριγλυκεριδίων και μειωμένης HDL χοληστερόλης. Αποτελεί τη δυσλιπιδαιμία, που κατά κανόνα χαρακτηρίζει ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο, καταστάσεις που έχουν λάβει σήμερα επιδημικό χαρακτήρα.³ Ο κίνδυνος από την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία είναι επιπρόσθετος του κινδύνου που επιφέρει η LDL χοληστερόλη. Η μελέτη ACCORD⁴ έδειξε

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Λουκιανός Ραλλίδης

Θερμοπυλών 74,
164 51 Αργυρούπολη
Αθήνα
e-mail: rallidis@ath.forthnet.gr



Εικόνα 1. Στη μελέτη TNT (σύγκριση 80 mg με 10 mg απορβαστατίνης σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο), η ομάδα της επιθετικής αγωγής παρουσίασε ελάττωση του σχετικού κινδύνου για μειζονα καρδιαγγειακά συμβάματα κατά 22% σε σχέση με την ομάδα της μέτριας αγωγής. Παρόλα αυτά το 8,7% των ασθενών που έλαβε επιθετική υπολιπιδαιμική αγωγή (επίτευξη μέσω επιπέδων LDL χοληστερόλης 77 mg/dL) εξακολούθησε να παρουσιάζει καρδιαγγειακά συμβάματα (υπολειπόμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος).^{2,3}

ότι ο συνδυασμός στατίνης και φιμπράτης στους διαβητικούς ασθενείς, με σκοπό κύρια την αντιμετώπιση της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας, δεν μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα περισσότερο από τη μονοθεραπεία με στατίνη. Κατά συνέπεια μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν στοχευμένες αποτελεσματικές φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τη μείωση του επιπλέον κινδύνου που απορρέει από την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία πέρα από τη χορήγηση στατινών.

2. η αδυναμία αλλαγής τρόπου ζωής (life style modifications), όπως η καθιέρωση συστηματικής άσκησης, η απώλεια βάρους και η διακοπή καπνίσματος τόσο στην πρωτογενή, όσο και στη δευτερογενή πρόληψη της ΣΝ.
3. η παρουσία και άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως της λιποπρωτεΐνης α [Lp(a)], για τους οποίους δεν υπάρχουν αποτελεσματικές φαρμακευτικές παρεμβάσεις.
4. η καθυστερημένη έναρξη θεραπείας για την αντιμετώπιση ορισμένων παραγόντων κινδύνου, όπως του σακχαρώδους διαβήτη. Είναι πλέον γνωστό ότι η αθηρογενετική διεργασία στα στεφανιαία αγγεία αρχίζει πριν από τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη, από την προδιαβητική κατάσταση.⁵
5. η παρουσία ενδεχομένων άγνωστων παραγόντων που εμπλέκονται στην αθηρωμάτωση.

Από τα ανωτέρω γίνεται σαφές ότι μέχρι να βρεθεί αποτελεσματική και ασφαλής φαρμακευτική αντιμετώπιση της αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας, η περαιτέρω

ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου θα επέλθει κύρια με τις κατάλληλες υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις.

Πώς μπορεί να βελτιωθούν τα μοντέλα πρόβλεψης καρδιαγγειακών νοσημάτων;

Η πρόβλεψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων στο γενικό πληθυσμό στηρίζεται σε διάφορα μοντέλα όπως το Framingham risk score, το SCORE, το PROCAM, το Reynolds risk score κ.λπ. Τα μοντέλα αυτά βασίζονται κύρια στον προσδιορισμό των κλασικών παραγόντων κινδύνου και δεν λαμβάνονται υπόψη οι νεότεροι παράγοντες κινδύνου. Τα πλέον χρησιμοποιούμενα μοντέλα είναι το Framingham risk score και το SCORE. Το SCORE αξιοποιεί δεδομένα που αφορούν 5 παράγοντες κινδύνου (φύλο, ηλικία, κάπνισμα, αρτηριακή πίεση και χοληστερόλη) ενώ το Framingham risk score περιλαμβάνει επιπλέον και τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Κανένα όμως από τα μοντέλα αυτά δεν συνυπολογίζει σημαντικούς παράγοντες κινδύνου όπως το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης ΣΝ, το μεταβολικό σύνδρομο ή την παχυσαρκία.

Τα μοντέλα αυτά δεν είναι συγκρίσιμα καθόσον έχουν μελετηθεί σε διαφορετικούς πληθυσμούς και επιπλέον προσδιορίζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο με διαφορετικό τρόπο. Έτσι το μεν Framingham risk score υπολογίζει τον απόλυτο 10ετή κίνδυνο για εμφάνιση ΣΝ, ενώ το SCORE το 10ετή κίνδυνο για καρδιαγγειακό θάνατο. Επιπλέον, τα δεδομένα πάνω στα οποία στηρίζονται τα μοντέλα αυτά είναι σχετικά παλαιά. Το πρόβλημα αυτό είναι μεγαλύτερο με το Framingham risk score το οποίο αντικατοπτρίζει τις τάσεις καρδιαγγειακής νοσηρότητας που υπήρχαν σε μια συγκεκριμένη περιοχή των ΗΠΑ (πόλη Framingham) πριν από 2 δεκαετίες, ενώ είναι γνωστό ότι τα τελευταία έτη υπάρχει σημαντική ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΝ στις ΗΠΑ. Αυτή είναι και η κύρια αιτία εξασθένησης της προβλεπτικής αξίας του Framingham risk score σήμερα αφού έχει την τάση να υπερεκτιμά τον κίνδυνο όταν αυτός είναι μικρός ή να τον υποεκτιμά όταν είναι μεγάλος.⁶ Γίνεται επομένως εμφανές ότι για να είναι τα μοντέλα αυτά ακριβή θα πρέπει να ανανεώνονται τουλάχιστον ανά 10ετία.

Παρόλες τις αδυναμίες τους, τα μοντέλα αυτά διατηρούν την ικανότητα να εντοπίζουν στο γενικό πληθυσμό τα άτομα ενδιαμέσου καρδιαγγειακού κινδύνου στα οποία θα πρέπει να εφαρμοστούν προληπτικές παρεμβάσεις και για τα οποία το κλινικό αισθητήριο του ιατρού συχνά υποεκτιμά ή υπερεκτιμά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και αστοχεί στη λήψη σωστών αποφάσεων.⁷

Νέοι βιοδείκτες των οποίων η προβλεπτική ικανότητα αλλά και η επαυξητική προβλεπτική ικανότητα σε σχέση με τα υπάρχοντα μοντέλα πρόβλεψης μελετάται είναι:

1. η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), που αποτελεί ένα δείκτη συστηματικής φλεγμονής. Μετα-ανάλυση⁸ έδειξε ότι η προσθήκη της CRP στο Framingham risk score βελτιώνει την προβλεπτική του ικανότητα σε άτομα ενδιάμεσου κινδύνου. Ο ρόλος της CRP ενισχύθηκε με τη μελέτη JUPITER⁹ όπου η χορήγηση ροσουβαστατίνης σε υγιή άτομα χωρίς υπερχοληστερολαιμία (LDL χοληστερόλη <130 mg/dL) αλλά με αυξημένη CRP (≥ 2 mg/L) οδήγησε σε μεγάλη ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της συνολικής θνησιμότητας. Μάλιστα, μετά τη μελέτη αυτή εγκρίθηκε η χορήγηση της ροσουβαστατίνης από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) σε άνδρες ≥ 50 ετών και γυναίκες ≥ 60 ετών χωρίς καρδιαγγειακή νόσο ή υπερχοληστερολαιμία αλλά με CRP ≥ 2 mg/L + ≥ 1 καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου. Ανάλογη έγκριση έδωσε και η Ευρωπαϊκή ένωση σε άτομα χωρίς υπερχοληστερολαιμία αλλά με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού επεισοδίου [10ετής κίνδυνος για στεφανιαίο επεισόδιο >20% (Framingham risk score) ή 10ετής κίνδυνος για καρδιαγγειακό θάνατο $\geq 5\%$ (SCORE)]. Όμως ούτε η μελέτη JUPITER απάντησε στο ερώτημα κατά πόσο η CRP αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα κινδύνου της ΣΝ καθόσον το όφελος που προέκυψε στη μελέτη αυτή από τη χορήγηση της στατίνης δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στην ελάττωση της CRP αλλά και στην περαιτέρω πτώση της χοληστερόλης.
2. η λιποπρωτεϊνική φωσφολιπάση A₂ (Lp-PLA₂) που αποτελεί ειδικό δείκτη φλεγμονής του αρτηριακού τοιχώματος. Μετα-ανάλυση¹⁰ που περιέλαβε 32 προσοπτικές μελέτες με συνολικό αριθμό 79.036 ατόμων με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο έδειξε ότι τόσο η μάζα όσο και η ενεργότητα της Lp-PLA₂ συνδέονται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η ανάδειξη της Lp-PLA₂ ως παράγοντα κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο οδήγησε στην ανεύρεση εξειδικευμένων αναστολέων της ενεργότητας του ενζύμου, όπως το darapladib του οποίου η χρησιμότητα μελετάται σε κλινικές μελέτες.
3. το score ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών όπως υπολογίζεται με την αξονική τομογραφία. Αποτελεί έναν έμμεσο δείκτη παρουσίας ασβεστωμένων αθηρωματικών πλακών στις στεφανιαίες αρτηρίες. Οι Polonsky και συν.¹¹ έδειξαν ότι η

προσθήκη του score αυτού σε μοντέλα πρόβλεψης που περιελάμβαναν τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου βελτιώνει την προβλεπτική τους ικανότητα. Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι το score ασβεστίου των στεφανιαίων αρτηριών έχει ανεξάρτητη και επιπλέον προγνωστική αξία του Framingham risk score, ειδικά σε άτομα με χαμηλό ή ενδιάμεσο 10ετή κίνδυνο.¹² Απουσία ασβεστίου στις στεφανιαίες αρτηρίες (score=0) σχεδόν αποκλείει την παρουσία σοβαρής στεφανιαίας αθηρωμάτωσης και σε ασυμπτωματικά άτομα συνδέεται με εξαιρετικά χαμηλό 10ετή κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβαματα. Το μειονέκτημα της τεχνικής αυτής είναι η έκθεση του ασθενούς σε ακτινοβολία και η απουσία τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών που να αποδεικνύουν κατά πόσο βελτιώνεται η κλινική έκβαση όταν χρησιμοποιείται ως εργαλείο πρόβλεψης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

4. ο υπολογισμός του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα στις καρωτίδες που αποτελεί ένα δείκτη υποκλινικής αθηρωμάτωσης. Πολλές προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα >75η εκατοστιαία θέση συνδέεται με αυξημένο μελλοντικό κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και σε πολλές περιπτώσεις ο κίνδυνος αυτός είναι ανεξάρτητος των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου.¹²⁻¹⁴

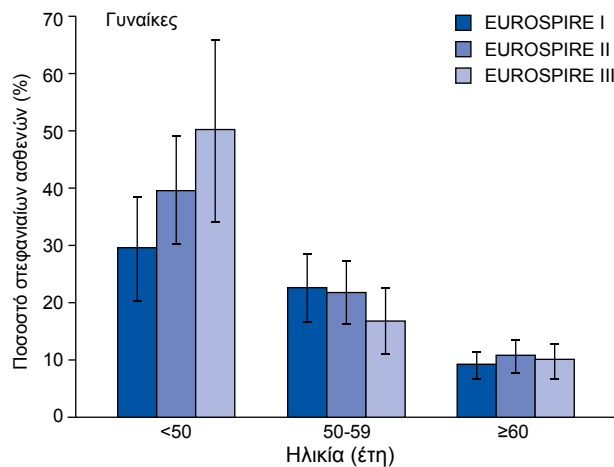
Η τάση που διαγράφεται σήμερα είναι η χρησιμοποίηση πολλών βιοδεικτών και η αξιολόγηση της συνδυασμένης προγνωστικής τους αξίας σε στατιστικά μοντέλα (C-statistics). Κανένα όμως από τα προτεινόμενα πολυπαραγοντικά μοντέλα δεν έχει υποκαταστήσει μέχρι στιγμής στην καθημέρα κλινική πράξη τα υπάρχοντα μοντέλα πρόβλεψης (Framingham risk score, SCORE).

Εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών. Η Αχίλλειος πτέρνα της πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων

Η μελέτη EUROASPIRE III (2006-2007) και η σύγκρισή της με τις προηγούμενες EUROASPIRE I (1995-1996) και II (1999-2000) ανέδειξε το μεγάλο και συνεχιζόμενο χάσμα που υπάρχει ανάμεσα στις κατευθυντήριες οδηγίες και στην κλινική πράξη.¹⁵⁻¹⁷ Το χάσμα αυτό αφορά κύρια στην αδυναμία αλλαγής του τρόπου ζωής, δηλαδή την υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού μοντέλου διατροφής, την υιοθέτηση της συστηματικής άσκησης και τη διακοπή του καπνίσματος.

Σύμφωνα με τις μελέτες EUROASPIRE που αφορούσαν την καταγραφή των παραγόντων κινδύνου σε Ευρωπαϊκές χώρες σε άτομα με εγκατεστημένη ΣΝ,

το ποσοστό της παχυσαρκίας (δείκτης μάζας σώματος $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) αυξάνει ραγδαία αφού εντός μιας 10ετίας ανήλθε από 25% σε 38%. Ανησυχητικά είναι και τα στοιχεία για το κάπνισμα αφού το ποσοστό των καπνιστών στους στεφανιαίους ασθενείς τα τελευταία έτη παραμένει αμετάβλητο, γύρω στο 20%. Μάλιστα, στις γυναίκες ηλικίας <50 ετών παρατηρείται μια σημαντική αύξηση του καπνίσματος από 30% σε 50% (Εικόνα 2). Όσον αφορά στην αντιμετώπιση της υπεραίμασης το ποσοστό των ασθενών που εξακολουθεί να παρουσιάζει αυξημένη αρτηριακή πίεση ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$) διατηρείται σταθερό γύρω στο 60%, όπως δηλαδή ήταν και προ μιας 10ετίας. Εκεί που πραγματικά υπάρχει σημαντική πρόοδος αφορά στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας. Το ποσοστό των στεφανιαίων ασθενών με υπερχοληστερολαιμία (χοληστερόλη $\geq 175 \text{ mg/dL}$) εντός μιας 10ετίας έχει ελαττωθεί από 94,5% σε 46,2% γεγονός που οφείλεται στη συχνότερη συνταγογράφηση στατινών.¹⁶ Έτσι, ενώ στην EUROASPIRE I υπολιπιδαιμική αγωγή ελάμβανε το 32,2% των ασθενών, στην EUROASPIRE III ανήλθε σε 88,8%. Όμως



Εικόνα 2. Ποσοστό γυναικών καπνιστριών με στεφανιαία νόσο σε 3 ηλικιακές ομάδες: <50 ετών, 50-59 ετών και ≥ 60 ετών. Παρατηρείται προοδευτική αύξηση του ποσοστού των καπνιστριών ηλικίας <50 ετών από την EUROASPIRE I στην III.¹⁷

και στο χώρο της υπολιπιδαιμικής αγωγής εξακολουθεί να υπάρχει ένα θεραπευτικό έλλειμμα αφού μόνο οι μισοί από αυτούς που ελάμβαναν υπολιπιδαιμικά φάρμακα πετύχαιναν το θεραπευτικό στόχο της χοληστερόλης (Πίνακας 1). Μάλιστα το θεραπευτικό έλλειμμα είναι ακόμη μεγαλύτερο στους πολύ υψηλού κινδύνου στεφανιαίους ασθενείς όπου ο προαιρετικός στόχος της LDL χοληστερόλης είναι αυστηρότερος και κυμαίνεται μεταξύ 50-70 mg/dL.^{18,19}

Πολύ υψηλού κινδύνου στεφανιαίοι ασθενείς θεωρούνται αυτοί που έχουν πρόσθετους παράγοντες κινδύνου, όπως σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα ή μεταβολικό σύνδρομο ή εκείνοι που εκδηλώνουν τη ΣΝ ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Από τα υπάρχοντα δεδομένα, η πλειοψηφία (70-75%) των στεφανιαίων ασθενών είναι πολύ υψηλού κινδύνου και από αυτούς μόνο το 15-21% επιτυγχάνει επίπεδα LDL χοληστερόλης <70 mg/dL.²⁰⁻²² Κατά συνέπεια το θεραπευτικό έλλειμμα στην υπολιπιδαιμική αγωγή σήμερα, απορρέει κύρια από την πλημμελή τιτλοποίηση προς τα άνω της δόσης των στατινών για την επίτευξη των επιθυμητών στόχων της LDL χοληστερόλης.

Συμπεράσματα

Για να είναι αποτελεσματικές οι παρεμβάσεις για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων θα πρέπει να συνδυάζουν τη στοχευμένη αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου. Είναι πλέον συνείδηση όλων των φορέων που ασχολούνται με την πρόληψη ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής είναι η δυσκολότερη πτυχή της προληπτικής ιατρικής. Σε πληθυσμιακό επίπεδο θεμελιώδης είναι ο ρόλος της πολιτείας²³ για την εφαρμογή ειδικών προγραμμάτων ενημέρωσης ή νόμων σχετικά με τις σωστές διατροφικές συνήθειες, την αναγκαιότητα της άσκησης και την αποφυγή του καπνίσματος από τη σχολική ηλικία. Σε επίπεδο ατομικής παρέμβασης σε άτομα πολύ υψηλού κινδύνου και ειδικά σε άτομα που έχουν υποστεί οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και έχουν πολλούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, θα πρέπει να επιδιώκεται η συνδυ-

Πίνακας 1. Ποσοστό στεφανιαίων ασθενών που αξιολογήθηκαν 6 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο όσον αφορά στη λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής, στη λήψη στατινών και στην επίτευξη του στόχου της χοληστερόλης.

	EUROASPIRE I (1995-1996)	EUROASPIRE II (1999-2000)	EUROASPIRE III (2006-2007)
Λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής	32,2%	62,7%	88,8%
Λήψη στατινών	18,1%	57,3%	87,0%
Επίτευξη χοληστερόλης <175 mg/dL	5,5%	23,3%	53,8%

ασμένη βοήθεια ομάδας ειδικών που περιλαμβάνει καρδιολόγο ειδικευμένο σε προγράμματα αποκατάστασης, διαιτολόγο, ψυχολόγο και φυσικοθεραπευτή.²⁴ Η συμβουλευτική αυτή παρέμβαση θα πρέπει να γίνεται ιδανικά σε κέντρα αποκατάστασης (rehabilitation centers) και να είναι συνεχής για να είναι αποτελεσματική. Δυστυχώς, τα κέντρα αυτά σπανίζουν ακόμη και σε χώρες με αναπτυγμένα συστήματα υγείας. Τέλος, επειδή βασικό ρόλο στην πρωτογενή πρόληψη της ΣΝ διαδραματίζει ο οικογενειακός ή ο γενικός ιατρός είναι απαραίτητη η συνεχής επιμόρφωση του και είναι αναγκαίο οι οδηγίες που συντάσσονται από τις επιστημονικές εταιρείες να είναι βραχείες, απλές και να παρέχουν σαφή και όχι αντικρουόμενα μηνύματα.

Βιβλιογραφία

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366: 1267-1278.
2. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1425-1435.
3. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP, 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: 1K-34K.
4. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1563-1574.
5. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1310-1317.
6. Dent TH. Predicting the risk of coronary heart disease I. The use of conventional risk markers. *Atherosclerosis*. 2010; 213: 345-351.
7. Pipilis A, Kaliambakos S, Xenodochidis C, Tsakonas G, Sourlas N, Mallios K. Overestimation and underestimation of cardiovascular risk in clinical practice: usefulness of risk estimation charts. *Hellenic J Cardiol*. 2007; 48: 341-345.
8. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 483-495.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195-2207.
10. Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P, Orfei L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375: 1536-1544.
11. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010; 303: 1610-1616.
12. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 98-105.
13. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21: 93-111.
14. de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008; 5: 280-288.
15. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J*. 1997; 18: 1569-1582.
16. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J*. 2001; 22: 554-572.
17. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009; 373: 929-940.
18. Grundy SM, Cleeman JI, Menz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-239.
19. Rallidis LS, Lekakis J, Kremastinos DT. Current questions regarding the use of statins in patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2007; 122: 188-194.
20. Davidson MH, Maki KC, Pearson TA, et al. Results of the National Cholesterol Education (NCEP) Program Evaluation Project Utilizing Novel E-Technology (NEPTUNE) II survey and implications for treatment under the recent NCEP Writing Group recommendations. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 556-563.
21. Elisaf MS, Nikas N. Centralized Pan-European survey on the undertreatment of hypercholesterolemia in patients using lipid lowering drugs-the CEPHEUS-Greece survey. *Angiology*. 2010; 61: 465-474.
22. Rallidis LS, Kotakos C, Sourides V, et al. Attainment of optional low-density lipoprotein cholesterol goal of less than 70 mg/dl and impact on prognosis of very high risk stable coronary patients: a 3 year follow-up. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 1481-1489.
23. Vardas PE. National policy for the prevention of cardiovascular disease: A need for complete reorganization? *Hellenic J Cardiol*. 2005; 46: 83.
24. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 2007; 116: e148-304.