

Czynniki ryzyka choroby wieńcowej – diagnostyka, leczenie i prewencja

Coronary heart disease risk factors – diagnosis, treatment and prevention

MICHAŁ BARTOSZEWICZ^{1/}, MONIKA RAĆ^{2/}

^{1/} Ośrodek Rehabilitacji Psychospołecznej i Medycznej Osób Niepełnosprawnych, Zachodniopomorskie Centrum Onkologii w Szczecinie

^{2/} Zakład Biochemii, Katedra Biochemii i Chemii Medycznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Miażdżycza tętnic wieńcowych powodująca zwężenie ich światła i upośledzenie przepływu krwi doprowadza do choroby wieńcowej. Czynniki ryzyka choroby wieńcowej można podzielić na modyfikowalne i niemodyfikowalne. Im więcej czynników ryzyka występuje u pacjenta jednocześnie, tym większe zagrożenie powikłaniami choroby. Choroby układu krążenia są przyczyną niemalże połowy wszystkich zgonów w Polsce. Dlatego znajomość czynników ryzyka pozostaje wciąż aktualnym zagadnieniem, związanym z wdrażaniem właściwej profilaktyki choroby wieńcowej serca, jako jednej z chorób cywilizacyjnych. Niniejsza praca przedstawia aktualne poglądy co do diagnostyki, leczenia i prewencji choroby wieńcowej. Praca może być pomocna dla osób pracujących w ochronie zdrowia i dla pacjentów w usystematyzowaniu poglądów w omawianym zakresie tematycznym.

Słowa kluczowe: czynniki ryzyka, choroba wieńcowa, prewencja

Atherosclerosis, causing vasoconstriction and impaired blood flow, leads to coronary heart disease. Coronary heart disease risk factors can be divided into modifiable and non-modifiable. The more risk factors a patient has simultaneously, the higher the risk of complications. Cardiovascular diseases cause almost half of all deaths in Poland, which is why knowledge of the risk factors remains an ongoing issue, involving the introduction of measures to prevent coronary heart disease, seen as one of the civilization diseases. This work presents current views on the diagnosis, treatment and prevention of coronary heart disease and may prove helpful for people working in the health service, as well as for patients, in systematizing views on this issue.

Key words: risk factors, coronary heart disease, prevention

© Hygeia Public Health 2018, 53(3): 253-261

www.h-ph.pl

Nadesłano: 26.06.2018

Zakwalifikowano do druku: 20.07.2018

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. n. med. Monika Rać, prof. PUM
Zakład Biochemii, Katedra Biochemii i Chemii Medycznej
Pomorski Uniwersytet Medyczny
ul. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin
tel. 91 466 15 30, e-mail: carmon12@gmail.com

Biochemiczne mechanizmy tworzenia zmian miażdżycowych

Miażdżycza tętnic (łac. *atheromatosis*, ang. *atherosclerosis*) jest przewlekłą chorobą, prowadzącą do zmian zwyrodnieniowo-wytwórczych w błonie wewnętrznej i środkowej tętnic i jest najczęstszą przyczyną ich stwardnienia (*arteriosclerosis*). Miażdżycza jest złożonym procesem zapalnym ścian tętnic, którego czynnikiem inicjującym jest mechaniczne, toksyczne lub infekcyjne uszkodzenie śródbłonna naczyń. Jednym z opisanych mechanizmów jej powstawania jest udział dyslipidemii w gromadzeniu w ścianach tętnic lipoprotein o małej gęstości (*low-density lipoprotein* – LDL) i powstawaniu pasm lipidowych (*fatty streaks*) [1]. Cząstki LDL pod wpływem wolnych rodników i stresu oksydacyjnego ulegają chemicznej modyfikacji (utlenianiu, glikozylacji) i uszkodzają komórki śródbłonna.

Gromadzenie utlenionych LDL (oxLDL) zapoczątkowuje kaskadę reakcji zapalnej, co aktywuje komórki układu immunologicznego (monocyty, granulocyty, limfocyty T), płytki krwi i komórki mięśni gładkich ściany tętnic do gromadzenia się w uszkodzonym obszarze. W ścianie naczynia monocyty gromadzą oxLDL i ulegają przeładowaniu tłuszczami [2]. Prowadzi to do przekształcenia ich w makrofagi. Obecne w błonie komórkowej makrofagów receptory zmiatające (*scavenger receptors*) nie podlegają takiej regulacji, jak tkankowe receptory LDL, których ekspresja maleje wraz ze wzrostem stężenia cholesterolu w komórce. Następuje więc nieograniczona internalizacja oxLDL przez makrofagi, co jest przyczyną powstawania w ich obrębie skupisk cholesterolu i przekształcenia makrofagów w komórki piankowate (*foam cells*). W wyniku nagromadzenia się nadmiaru cholesterolu w komórkach piankowatych

dochodzi do ich rozpadu i tworzenia się pozakomórkowych złogów cholesterolu. Proces zapalny rozszerza się przez migrację kolejnych monocytów do blaszki miażdżycowej i stymulację rekrutacji makrofagów z monocytów. Następuje rozrost fibroblastów i komórek mięśni gładkich ścian tętnic oraz migracja miocytów z błony środkowej do błony wewnętrznej, a w wyniku produkcji macierzy pozakomórkowej dochodzi do odkładania kolagenu i proteoglikanów w ścianie naczynia [3, 4]. Uwapnienie tych ognisk prowadzi do miażdżycowego stwardnienia tętnic i ubytków śródbłonna nad ogniskiem miażdżycowym. Ubytki śródbłonna są przyczyną miejscowego spadku stężenia prostacykliny – czynnika zapobiegającego gromadzeniu się płytek krwi. W wyniku tego procesu, w miejscach obnażonych z błony wewnętrznej dochodzi do owrzodzeń miażdżycowych, które stają się obszarami przyściennej agregacji płytek krwi i narastania zakrzepów (*thrombosis parietalis*). W ten sposób zmiany miażdżycowe skutkują zmniejszeniem światła tętnic i ich elastyczności [5]. W większości przypadków miażdżycy tętnic wieńcowych, powodująca zwężenie ich światła i upośledzenie przepływu krwi doprowadza do choroby wieńcowej (*coronary artery disease – CAD*).

Czynniki ryzyka w chorobie wieńcowej

Czynniki ryzyka choroby wieńcowej można podzielić na modyfikowalne i niemodyfikowalne. Do modyfikowalnych czynników ryzyka należą:

- dyslipidemia. Wyróżnia się 4 frakcje cholesterolowe: chylomikrony, VLDL (*very-low-density lipoprotein*), LDL oraz HDL (*high-density lipoprotein*). Szczególnie niebezpieczną frakcją jest LDL. Cząstki tej frakcji gromadzą się między komórkami błony wewnętrznej tętnic, a ich wydłużona retencja skutkuje szeregiem reakcji, których efektem jest opisywana wyżej oksydacja i glikacja LDL, prowadząca do wytworzenia blaszki miażdżycowej. Rosnąca blaszka miażdżycowa zwęża światło naczynia oraz stwarza zagrożenie oderwania się jej fragmentu, co może prowadzić do zaczopowania tętnic o mniejszej średnicy, jak np. naczyń wieńcowych prowadząc do zawału mięśnia sercowego lub naczyń w mózgu, prowadząc do udaru mózgu. Im mniejszy udział frakcji LDL w stężeniu we krwi, tym mniejsze ryzyko miażdżycy. Stężenie cholesterolu całkowitego nie powinien przekraczać 200 mg/dL, a frakcji LDL 115 mg/dL, trójacylogliceroli (TG) 150 mg/dL, natomiast frakcja HDL powinna występować w stężeniu większym niż 40 mg/dL u mężczyzn i 45 mg/dL u kobiet [6, 7]. Według aktualnych zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2016 r. pierwszoplanowym celem prewencji chorób sercowo-naczyniowych jest obniżenie stężenia frakcji LDL-cholesterolu. Profilaktyka pierwotna

hipercholesterolemii opiera się głównie na edukacji, modyfikacji stylu życia, unikaniu czynników ryzyka, odpowiednio zbilansowanej diecie oraz aktywności fizycznej. Leczenie natomiast rozpoznanej hipercholesterolemii powinno łączyć w sobie postępowanie nefarmakologiczne z odpowiednim leczeniem farmakologicznym. Udowodniono, że w dużej mierze poziom cholesterolu w osoczu uzależniony jest od stylu życia i dlatego postępowanie profilaktyczne należy rozpocząć od jego modyfikacji. Modyfikacja stylu życia może być jedyną wystarczającą terapią [8];

- palenie papierosów. Nałóg ten wpływa na stężenie frakcji cholesterolowych LDL oraz HDL. W okresie palenia wartość frakcji LDL może ulec podwyższeniu, natomiast frakcja HDL ulega obniżeniu [9];
- cukrzyca. Czynnikiem niszczącym śródbłonek naczyniowy jest hiperglikemia, która sprzyja podwyższonej glikacji białek osocza i powstawaniu wolnych rodników, a te rozwijają stan zapalny, który uszkadza śródbłonek naczyń. Sprzyja to odkładaniu się blaszki miażdżycowej, co upośledza mikrokążenie, również w tętnicach wieńcowych. Poziom hemoglobiny glikowanej nie powinien przekroczyć 7% [10];
- nadciśnienie tętnicze. Za wartości nieprawidłowe, czyli zbyt wysokie, przyjmuje się ciśnienie skurczowe powyżej 140 mmHg i powyżej 90 mmHg ciśnienie rozkurczowe. Nadciśnienie może prowadzić do zwiększonego odkładania się blaszki miażdżycowej oraz spowodować jej oderwanie, co prowadzi do zatorów. Nadciśnieniu często towarzyszą inne choroby przewlekłe, jak cukrzyca, nadwaga lub otyłość, niewydolność serca [11];
- nadwaga (BMI > 25) oraz otyłość (BMI > 30). Otyłość jest jedną z głównych przyczyn występowania chorób układu krążenia w krajach wysoko rozwiniętych. Najbardziej niebezpieczna jest otyłość brzuszna. Otyłość jest również ważnym czynnikiem ryzyka dla insulinooporności i cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, zaburzenia gospodarki lipidowej. Za prawidłowe parametry należy uznać: BMI 20-25 kg/m², obwód pasa < 94 cm (mężczyźni) lub < 80 cm (kobiety) [12];
- mała aktywność fizyczna lub jej brak. Aktywność fizyczna oraz wysiłek aerobowy zmniejszają ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, niekiedy nawet o 20-30%. Ważne jest, aby współczesna fizjoterapia wprowadzała przemyślane, skuteczne i systematyczne programy treningowe dla osób dotkniętych chorobami układu krążenia. Dla sprawnego funkcjonowania układu krążenia zalecany jest aerobowy wysiłek fizyczny co najmniej przez 30 min, 5 dni w tygodniu, podnoszący tętno maksymalne do 130 [13-15];

- zwiększone stężenie krążących we krwi biomarkerów prozapalnych lub prozakrzepowych: homocysteiny, lipoproteiny Lp(a), białka C-reaktywne, płytek krwi, fibrynogenu oraz zwiększony stosunek apoB/apoA [16];
- osobowość typu A. Osoby z osobowością typu A są narażone na większy stres niż osoby z innymi typami osobowości, ponieważ wykazują one skłonności do ciągłej rywalizacji, odczuwają presję do ciągłego osiągnięcia sukcesu, podejmowania licznych obowiązków obarczonych terminami [17];
- stres. Przewlekły stres prowadzi do zmiany stylu życia na gorsze. To z kolei powoduje wzrost liczby czynników ryzyka i ich nasilenie. Jeśli czynniki te nie zostaną wyeliminowane lub w dostateczny sposób ograniczone, zaistnienie choroby i pojawienie się objawów staje się bardzo prawdopodobne. Przy zaistnieniu nowej sytuacji stresowej pojawia się lęk. Stres, lęk a także sama choroba mają tendencję do wzajemnego wzmacniania się [18];
- dieta obfita w tłuszcze nasycone, uboga w produkty pełnoziarniste, warzywa, owoce i ryby [19].

Do czynników niemodyfikowalnych należą:

- płeć męska, a także niedobór estrogenów (menopauza) [20];
- wiek [21];
- obciążenie genetyczne (w tym wystąpienie choroby serca w rodzinie) [22];
- przebyty incydent sercowo-naczyniowy w przeszłości [23].

Im więcej czynników ryzyka występuje u pacjenta jednocześnie, tym większe zagrożenie powikłaniami choroby. Szczególnie groźne jest połączenie następujących czynników: otyłości, cukrzycy typu 2, zaburzeń gospodarki lipidowej, nadciśnienia tętniczego, niewielkiej aktywności fizycznej lub jej braku oraz palenie papierosów [24].

Chorzy dializowani również mogą być narażeni na wystąpienie choroby niedokrwiennej serca czy ostrego zespołu wieńcowego. U 62% chorych zgłaszających się na pierwsze dializy wykrywa się istotne zwężenia w tętnicach wieńcowych. Związane to jest z występującymi chorobami nerek, które to podtrzymują przewlekły stan zapalny. U takich chorych zaburzona jest także gospodarka elektrolitowa, wapniowo-fosforanowa, jak również występuje niedożywienie białko-kaloryczne oraz inne czynniki, które są swoiste dla chorób nerek [25]. Ważnym aspektem jest także kardiotoxyczność dotycząca pacjentów leczonych z powodu raka chemioterapią czy radioterapią w obrębie klatki piersiowej [26].

Dość dużo kontrowersji jest wokół spożywania alkoholu. Badania epidemiologiczne donoszą, że osoby, które piją alkohol w niewielkich ilościach mają o 30-40% więcej szans na uniknięcie choroby nie-

dokrwiennej serca. Jednak nadmierne spożywanie go może mieć skutki katastrofalne. Wykres zależności może przyjmować kształt litery U lub J. Jednak nie są poznane do końca mechanizmy, jakie zachodzą w tych zależnościach. Przede wszystkim należy pamiętać, że nadmierne picie alkoholu jest czynnikiem ryzyka alkoholizmu, chorób wątroby, udaru mózgu, jak również kardiomiopatii alkoholowej [27].

Czynniki genetyczne w chorobie wieńcowej

Część znanych czynników choroby wieńcowej (CAD) ma podłoże genetyczne. Współczesne modele dziedziczenia wskazują na możliwość przekazywania chorób jedno- i wielogenowo. Choroba wieńcowa jest chorobą wielogenową, co oznacza, że ujawnia się w efekcie współdziałania polimorfizmów wielu genów i wpływu środowiskowych czynników modyfikujących [28]. Taka heterogenność powoduje, że mutacje różnych genów mogą prowadzić do podobnego obrazu klinicznego. W celu określenia genetycznej predyspozycji do chorób, powszechnie stosowane są dwie różne metody badań genetycznych: badanie asocjacyjne obejmujące cały genom – GWAS (*genome-wide association studies*) lub badanie genu kandydata [29].

Metoda GWAS oparta jest na technologiach mikromacierzy rozpoznających sekwencje setek tysięcy znanych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (*single nucleotide polymorphism* – SNP) z całego genomu [30]. Identyfikacja SNP związanych z daną cechą fenotypową następuje poprzez stwierdzenie istotnych statystycznie różnic w częstościach ich występowania pomiędzy dwiema badanymi grupami, które mają bardzo dużą liczebność, dochodzącą do dziesiątków tysięcy przypadków. Ze względu na tak dużą liczebność grupy są zazwyczaj niejednorodnie etnicznie, a informacje dotyczące cech badanej choroby mogą być niepełne. Grupy różnią się pod względem obecności badanej cechy fenotypowej a polimorficzne warianty genu (allele) z nią związane mogą być umiejscowione zarówno w sekwencjach kodujących, jak i poza nimi. Zwraca się szczególną uwagę na siłę związku z badaną cechą fenotypową wyrażoną wartością ilorazu szans (*odds ratio* – OR). Za silny związek uznaje się wartość OR między 2 a 3.

Wybór odpowiedniego genu kandydata następuje na podstawie posiadanej *a priori* szczegółowej wiedzy o molekularnych i biochemicznych patomechanizmach powstawania choroby. Wybór ten może uwzględniać wcześniejsze wyniki GWAS. W badaniach związku genu kandydata z chorobą kluczowy jest dobór osób do grupy badanej i kontrolnej pod względem jednorodności etnicznej i fenotypowej. Istotna jest także odpowiednia liczebność badanych grup, choć jest ona zwykle znacznie mniejsza niż w badaniach GWAS – dochodzi do setek, rzadziej tysięcy

przypadków. Ocena związku między funkcjonalnie istotnymi wariantami genu kandydata a chorobą opiera się na porównaniu częstości danego allela w grupie niespokrewnionych chorych i w grupie kontrolnej oraz na wykazaniu jego powiązania z cechami klinicznymi (np. zaawansowaniem) choroby. Za funkcjonalnie istotne warianty genu kandydata uznawane są te, które mogą wpływać na ekspresję genu, alternatywne składowanie (*alternative splicing*) pierwotnego transkryptu, sekwencję aminokwasów i związane z nimi funkcje tworzonego białka.

Badania GWAS dotyczące CAD pozwoliły dotychczas zidentyfikować kilkadziesiąt loci mogących mieć związek z ryzykiem tej choroby w różnych populacjach. W badaniach różnych autorów na wielotysięcznych grupach najsilniejszy związek z CAD ($OR=1,92$) mają polimorfizmy zlokalizowane na chromosomie 6q26-27, gdzie znajdują się geny *LPAL2* i *LPA* odpowiedzialne za stężenie Lp(a) w osoczu [31]. W wielokrotnie powtarzanych badaniach na różnych populacjach wykazano nieco słabszą asocjację ($OR=1,29$) CAD z polimorfizmami w rejonie chromosomu 9p21.3, gdzie znajdują się geny *CDKN2A* i *CDKN2* [32]. Kodują one białko p16, które jest inhibitorem kinaz cyklicznych z grupy D: 2A, 4 i 6, a jego defekt może wiązać się również z ryzykiem powstawania tętniaków aorty brzusznej i tętniaków śródczaszkowych [33]. W pojedynczych badaniach GWAS wskazywano na możliwy udział w patogenezie CAD także innych genów, w tym związanych z osoczym stężeniem TG [34], LDL [35, 36], HDL [37], ekspresją receptora dla LDL [38] oraz wielkością ciśnienia tętniczego skurczowego [39].

W poszukiwaniu genetycznego podłoża miażdżycy analizowano najczęściej polimorfizmy genów kandydatów kodujących białka związane z funkcją śródbłonna oraz uczestniczące w metabolizmie lipidów, homocysteiny, procesach krzepnięcia, adhezji, regulacji ciśnienia tętniczego, aktywacji procesów zapalnych i układzie antyoksydacyjnym. Wyniki tych badań udowodniły związek polimorfizmu rs688 ($OR=1,67$) i delecji eksonów od 12 do 18 ($OR=2,58$) w genie *LDLR* receptora LDL ze wzrostem ryzyka CAD [40, 41]. Dobrze udokumentowano również związek z CAD delecji 3 kodonów na końcu 5' genu *APOB* apolipoproteiny B skutkującej delecją aminokwasów Leu-Leu-Ala ($OR=3,2$; $p=0,032$) oraz współwystępowania wariantów rs3798220 i rs10455872 genu *LPA* kodującego lipoproteinę a ($OR=1,7$; $p<0,00001$) [42-44]. Pojedyncze badania wykazały związek ryzyka CAD z polimorfizmem genów kodujących apoE [45], białko PCSK9 [46], reduktazę metylenotetrahydrofolianu [47], płytkową glikoproteinę IIIa [48], konwertazę angiotensyny I [49], interleukinę 6 [50], fibrynogen [51], czynnik krzepnięcia VIIIc [52],

czynnik von Willebranda [53], paraoksonazę [54], syntazę NO [55], receptor CD36 [56, 57].

Niezwykle ciekawym wydają się badania naukowe, które wskazują, że zmiany chemiczne na poziomie DNA, np. niższe poziomy metylacji DNA w obszarach regulatorowych niektórych genów są powiązane ze zwiększonym ryzykiem CAD lub udaru mózgu [58].

Diagnostyka CAD

Diagnostykę rozpoczyna zebranie wywiadu od pacjenta. Oprócz objawów klinicznych, ważnymi informacjami są te, mówiące o innych chorobach pacjenta, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zakrzepice żył oraz o występowaniu chorób związanych z układem krążenia w rodzinie. Objawy kliniczne, jakie występują w chorobie niedokrwiennej serca mogą świadczyć o zaawansowaniu choroby. Podstawowym objawem jest ból w klatce piersiowej. Najczęściej występuje za mostkiem. Często opisywany jest jako ucisk, gniesienie, zaciskanie, lub dyskomfort. Pacjenci dodatkowo odczuwają promieniowanie do szyi, barków (szczególnie lewego), żuchwy. U cukrzyków ból może być utajony, nie dawać sygnałów ze względu na polineuropatię. Objaw bólu może być wywołany przez wysiłek fizyczny, silny stres, emocje, przejedzenie, nagły wzrost ciśnienia tętniczego, oziębienie. Towarzyszy temu uczucie lęku, potliwość, bledność [59]. W diagnostyce CAD wykorzystuje się badanie EKG (*electrocardiography*) i badania biochemiczne. Kryterium mówiącym o możliwości wystąpienia choroby czy zawału są zmiany odcinka ST w elektrokardiogramie. Zmiany te obejmują uniesienie lub obniżenie tego odcinka w stosunku do linii izoelektrycznej. Zawał serca może przebiegać bez uniesienia odcinka ST. Na podstawie tego, w którym odprowadzeniu pojawiają się zmiany można określić miejsce zawału. EKG nie jest jednak badaniem dającym pewność diagnostyczną. Na podstawie samego zapisu elektrokardiograficznego nie można postawić pewnej i jednoznacznej diagnozy o chorobie niedokrwiennej czy o zawale serca. Często wyniki są zafałszowane. Oprócz zapisu EKG zawsze należy brać pod uwagę objawy kliniczne oraz możliwość przeprowadzenia innych badań laboratoryjnych lub obrazowych [60, 61]. Aktualnie ważne jest, aby przy podejrzeniu wystąpienia zawału mięśnia sercowego, ostrego zespołu wieńcowego czy choroby wieńcowej wykonać badanie, które oznaczy markery świadczące o niedokrwieniu mięśnia sercowego. Takim markerem jest np. troponina T. Obecnie można ustalić poziom tego wskaźnika z dokładnością do $0,001\mu\text{g/L}$ [62]. W tych badaniach należy zwrócić uwagę na lipidogram – stężenie poszczególnych frakcji cholesterolowych oraz cholesterolu całkowitego, poziom glukozy w badaniu na czczo, poziom markerów świadczących o zawale mięśnia sercowego – przy jego podejrzeniu.

Można także wykonać badanie poziomu tyreotropiny (TSH) w surowicy krwi, stężenia kwasu moczowego oraz zbadać odsetek hemoglobiny glikowanej [63, 64]. Do metod diagnostycznych zaliczyć można również próbę wysiłkową. Badanie to polega na prowadzeniu wysiłku submaksymalnego przez badanego. Prowadzi się je na cykloergometrze lub bieżni ruchomej. Podczas próby prowadzi się zapis EKG w 12 odprowadzeniach. W trakcie badania zwraca się uwagę na zapis przynajmniej w 3 odprowadzeniach i częstość pracy serca w stosunku do maksymalnej częstości pracy serca, która zależna jest od płci i wieku badanego oraz ciśnienie tętnicze. Próbę przerywa się w momencie pojawienia się cech niedokrwienia mięśnia sercowego. Objawia się to zgłaszanymi przez pacjenta dolegliwościami takimi, jak ból w klatce piersiowej (który narasta), nieprawidłowościami w zapisie EKG (jak uniesienie lub obniżenie odcinka ST), zaburzeniami rytmu serca, migotaniem, zaburzeniami przewodzenia, zbyt wysokim ciśnieniem krwi (zarówno skurczowym, jak i rozkurczowym), brakiem wzrostu częstości pracy serca lub ciśnienia tętniczego [65]. Ponadto zaleca się wykonanie USG tętnic obwodowych, a zwłaszcza szyjnych. Ocena ryzyka z zastosowaniem ultrasonografii koncentruje się na pomiarach grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (*intima media* – IM) i obecności oraz charakterystyce blaszek miażdżycowych. Wartość IM jest markerem nie tylko wczesnej miażdżycy, ale także przerostu/hiperplazji mięśniówki gładkiej. Wraz ze wzrostem IMT stopniowo wzrasta ryzyko CAD. Za nieprawidłową uważa się wartość $IM > 0,9$ mm. Inny wskaźnik kostkowo-ramienny (*ankle-brachial index* – ABI) jest odwrotnie proporcjonalny do ryzyka CAD. Stosuje się go w celu wykrycia bezobjawowej miażdżycy. Wartość $ABI < 0,9$ wskazuje na $\geq 50\%$ zwężenie na odcinku między aortą a dystalnymi tętnicami kończyny dolnej. Ze względu na akceptowalną czułość (79%) i specyficzność (90%) wartość $ABI < 0,9$ uważa się za wiarygodny marker choroby tętnic obwodowych [66, 67]. W dalszej diagnostyce CAD wykorzystuje się koronarografię – badanie z wykorzystaniem kontrastu i promieni rentgenowskich. To inwazyjne badanie jest obciążone sporym ryzykiem wśród pacjentów w starszym wieku [68]. Możliwe jest także obrazowanie perfuzji mięśnia sercowego rezonansem magnetycznym (*MapReduce-MPI* – MR-MPI) – badanie wykonywane również z kontrastem i wykorzystaniem rezonansu magnetycznego. Badanie MR wykorzystuje się do oceny morfologii i funkcji serca, żywotności tkanki mięśnia, zmian bliznowatych pozawałowych i innych [69].

Ocena ryzyka chorych, u których wystąpił ostry zespół wieńcowy jest postępowaniem, które może pomóc dobrać najkorzystniejszą dla pacjenta strategię leczenia. Pomocna w tym działaniu może być skala TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*). Dzięki

niej wraz z analizą badań inwazyjnych takich, jak angiografia, można oszacować ryzyko wystąpienia zawału serca, pilnej interwencji inwazyjnej, czy potrzebę rozszerzenia leczenia farmakologicznego wśród chorych po przebytych ostrym zespole wieńcowym. Skala zawiera w sobie 7 cech, z których każda warta jest 1 punkt. Cechy te obejmują takie wskaźniki, jak: czynniki ryzyka, istotne zmiany w świetle tętnic, zmiany w badaniu EKG, objawy duszniczy bolesnej, zażywanie kwasu acetylosalicylowego, markery martwicy mięśnia sercowego. Chorzy mogą zostać zakwalifikowani do trzech grup: grupa ryzyka niskiego przy punktacji 0-2, grupa ryzyka średniego z punktacją 3-4 oraz grupa ryzyka wysokiego z punktacją 5-7 [70]. Wiele skal do oceny ryzyka jest dostępnych do zastosowania także u zdrowych osób. Wśród nich można wymienić: Framingham (*Framingham Risk Score* – FRS) [71], SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) [72], ASSIGN [73], QRISK [74], PROCAM (*Prospective Cardiovascular Münster*) [75], CUORE [76], *Pooled Cohort equations* (PCEs) [77], Arriba [78] i Globorisk [79]. Ryzyko CAD wykazuje znaczące różnice w obrębie grup etnicznych. Zasadniczo u osób z Azji Południowej i Afryki Subsaharyjskiej występuje wyższe ryzyko, a u Chińczyków i osób z Ameryki Południowej – niższe [80].

Leczenie CAD

Leczenie inwazyjne składa się z metod angioplastyki – mechanicznego udrożniania tętnic metodami przezskórnymi, jak balonikowanie czy stentowanie (*percutaneous coronary intervention* – PCI) lub pomostowania tętnic wieńcowych, czyli tworzenia obejścia miejsca niedrożnego (*coronary artery bypass graft* – CABG; bypass). Można wprowadzać metalowe implanty – stenty, które uwalniają leki. Tego typu rozwiązanie ogranicza częstość restenozy oraz zabiegów rewaskularyzacji [81]. Jednakże rewaskularyzacja u osób starszych ma inny przebieg niż u pacjentów młodszych. Pacjenci w podeszłym wieku borykają się z wieloma chorobami współistniejącymi oraz z innym przebiegiem choroby wieńcowej. Zmiany miażdżycowe u takich chorych mają zwykle charakter rozsiany [82]. Głównymi powikłaniami leczenia interwencyjnego są powikłania sercowe, krwotoczne i wynikające ze stosowania kontrastu i promieniowania jonizującego. Najcięższymi powikłaniami są udary mózgu, zawały serca, a nawet zgon [83].

Leczenie farmakologiczne ze względu na bogaty zasób leków jest szeroko stosowane wśród pacjentów. W tym sposobie leczenia wykorzystywane są leki oraz grupy leków, jak: nitrogliceryna, mononitraty, leki przeciwdławicowe (jak β -adrenolityki) oraz antagoniści wapnia. Stosowanie kwasu acetylosalicylowego (tzw. aspiryny) zmniejsza ryzyko zakrzepicy tętnic.

W leczeniu farmakologicznym stosowane są także statyny. Oprócz ww. podaje się także inhibitory konwertazy angiotensyny. Udowodniono, że stosowanie leczenia tą grupą leków jest równie skuteczne i także uzyskuje się dzięki niej niższe ryzyko zgonu i innych powikłań [84, 85].

Prewencja

Prewencja przybiera dwie formy: pierwotną i wtórną [86]. Prewencja pierwotna polega na zapobieganiu chorobie zanim jeszcze doszło do zachorowania. Jej celem jest eliminacja czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych jeszcze przed wystąpieniem choroby. Nie do przecenienia jest edukacja zdrowotna już od najmłodszych lat, która powinna polegać na kształtowaniu umiejętności i zachowań sprzyjających zdrowiu i jego ochronie przed zagrożeniami zarówno w dzieciństwie, jak i w dorosłym życiu [87, 88]. Inicjatywą prewencyjną skierowaną zarówno do lekarzy, jak i populacji ogólnej jest powołane Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia, które przygotowuje i propaguje jednolite wytyczne zapobiegania chorobom układu krążenia [89]. Prewencja wtórna ma na celu zapobieganie skutkom oraz powikłaniom choroby, a także ograniczenie jej dolegliwości. Istotnym celem prewencji jest obniżenie ciśnienia tętniczego. Jednym z ważniejszych elementów prewencji jest dieta. Zwraca się w niej uwagę przede wszystkim na występowanie kwasów tłuszczowych w spożywanych posiłkach. Należy ograniczać spożywanie kwasów tłuszczowych nienasyconych, gdyż zwiększone ich przyjmowanie powoduje zmiany w profilu lipidowym krwi. Wzrasta stężenie frakcji LDL cholesterolu, natomiast spada stężenie frakcji HDL, co jest niekorzystne dla organizmu. Najwięcej trans kwasów tłuszczowych znajduje się w utwardzonych tłuszczach roślinnych (np. margaryna) [90]. Ponadto zaleca się duże spożycie błonnika, ryb, warzyw i owoców oraz orzechów [91], ponieważ nawet prawidłowe spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych przy niewystarczającej podaży kwasów tłuszczowych jedno- i wielonienasyconych oraz błonnika mogą sprzyjać rozwojowi chorób układu krążenia [92]. Ostatnio modne stało się spożywanie nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 oraz steroli roślinnych, które miałyby być skutecznym środkiem w prewencji wtórnej chorób wieńcowych. Jednak doniesienia naukowe nie wyka-

zują istotnego wpływu spożywania tych tłuszczów na poziom frakcji cholesterolowych. Wykazano jedynie niewielki spadek frakcji LDL, który nie miał istotnego wpływu na obniżenie ryzyka [93-95]. Większość badań epidemiologicznych wskazuje na korzystny wpływ diety o niskim indeksie i ładunku glikemicznym na profilaktykę chorób układu krążenia [96, 97]. Działaniem profilaktycznym przeciwko miażdżycy może stać się spożywanie zielonej herbaty. Jest ona bogata w antyoksydanty nawet 20-krotnie silniejsze niż wit. C. Związki zawarte w zielonej herbacie mogą hamować aktywność enzymów, które mogą generować wolne rodniki. U osób pijących tą herbatę dało się zaobserwować spadek frakcji LDL cholesterolu [98].

Warto zaznaczyć, że na istotny spadek śmiertelności chorych po zawale mięśnia sercowego ma wpływ rehabilitacja kardiologiczna. Jej stosowanie przyczynia się do obniżenia śmiertelności o 20-30% oraz spadku ilości kolejnych zabiegów rewaskularyzacyjnych, a także ostrych incydentów sercowych [99].

Choroby układu krążenia są przyczyną niemalże połowy wszystkich zgonów w Polsce. Współczynnik umieralności wśród mężczyzn jest wyższy niż wśród kobiet. Szacuje się, że w przyszłości choroby serca i naczyń nadal będą figurować na najwyższym miejscu w zestawieniu głównych przyczyn zgonów wśród Polaków [100]. Zarówno ryzyko CAD, jak i prewencja mają dynamiczny i ciągły charakter w miarę, jak pacjent się starzeje i ma coraz więcej chorób towarzyszących. Oznacza to, że poza modyfikacją stylu życia i ograniczeniem czynników ryzyka u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową i u osób cechujących się podwyższonym ryzykiem wystąpienia CAD, również zdrowe osoby w każdym wieku należy zachęcać do wdrożenia zdrowego stylu życia. Pracownicy ochrony zdrowia pełnią ważną rolę w realizowaniu tego podejścia w swojej praktyce klinicznej. Dlatego znajomość czynników ryzyka pozostaje wciąż aktualnym zagadnieniem, związanym z wdrażaniem właściwej profilaktyki choroby wieńcowej serca, jako jednej z chorób cywilizacyjnych.

Źródło finansowania: Praca jest finansowana z Funduszu Stymulacji Nauki PUM (projekt nr FSN-130-01/18).

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

1. Yuan Y, Li P, Ye J. Lipid homeostasis and the formation of macrophage-derived foam cells in atherosclerosis. *Protein Cell* 2012, 3(3): 173-181.
2. Ley K, Miller YI, Hedrick CC. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011, 31(7): 1506-1516.
3. Badimon L, Storey RF, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2011, 105(Suppl 1): S34-S42.
4. Allahverdian S, Francis GA. Cholesterol homeostasis and high-density lipoprotein formation in arterial smooth muscle cells. *Trends Cardiovasc Med* 2010, 20(3): 96-102.

5. McLaren JE, Michael DR, Ashlin TG, Ramji DP. Cytokines, macrophage lipid metabolism and foam cells: implications for cardiovascular disease therapy. *Prog Lipid Res* 2011, 50(4): 331-347.
6. Rygiel KA. Szczególne potrzeby w zakresie prewencji i terapii choroby niedokrwiennej serca u kobiet. *Probl Med Rodz* 2011, 13(2): 50-55.
7. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Kardiol Pol* 2016, 74(9): 821-936.
8. Arent-Piotrowska K. Hipercholesterolemia – z mora dzisiejszych czasów. Co zrobić, by zapobiec jej konsekwencjom w świetle aktualnych zaleceń kardiologicznych. *Probl Hig Epidemiol* 2018, 99(2): 108-113.
9. Siatkowska H, Jastrzębski D, Kozielski J. Palenie papierosów a objawy kliniczne, czynność układu oddechowego i choroby towarzyszące. *Pol Merk Lek* 2010, 29(169): 8-13.
10. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007, 28(1): 88-136.
11. Topolska M, Sapuła R, Topolski A, Marczewski K. Efekty rehabilitacji osób z przewlekłym zespołem bólowym dolnego odcinka kręgosłupa i nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśn Tętn* 2011, 15(3): 163-168.
12. Nowak M, Grzywa M. Metaboliczna otyłość u osób z prawidłową masą ciała a schorzenia układu sercowo-naczyniowego. *Pol Merk Lek* 2011, 31(182): 118-121.
13. Krzywicka-Michałowska M, Deskur-Śmielecka E, Józwiak A i wsp. Wpływ sześciotygodniowego programu rehabilitacyjnego o małej intensywności na sprawność funkcjonalną pacjentów w podeszłym wieku, obciążonych chorobami układu krążenia. *Rehabil Med* 2010, 14(2): 10-16.
14. Balsam P, Szmit S. Intensywność treningu a zmniejszenie ryzyka związanego z chorobą wieńcową. *Kardiol Dypl* 2011, 10(9): 76-78.
15. Sofi F, Capalbo A, Cesari F, et al. Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008, 15(3): 247-257.
16. Uysal HB, Dağlı B, Akgüllü C, et al. Blood count parameters can predict the severity of coronary artery disease. *Korean J Intern Med* 2016, 31(6): 1093-1100.
17. Czajkowski W. Trudności w identyfikowaniu zależności pomiędzy wzorem zachowania A i chorobą niedokrwinną serca. *Sztuka Leczenia* 2011, 3/4: 37-67.
18. Ogłodek E, Araszkievicz A. Stress as a mechanism of intermediary function in the onset of illness. *New Med* 2011, 1: 19-21.
19. Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr* 2011, 93(4): 684-688.
20. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007, 58(5): 513-522.
21. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, 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. *J Am Coll Cardiol* 2014, 63(25 Pt B): 2889-2934.
22. Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. *Int J Clin Pract* 2012, 66(6): 536-543.
23. Murphy AW, Cupples ME, Smith SM, et al. Effect of tailored practice and patient care plans on secondary prevention of heart disease in general practice: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2009, 339: b4220.
24. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, et al. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004, 292(12): 1462-1468.
25. Tomaszuk-Kazberuk A, Małyszko J, Łopatowska P i wsp. Dializy ratują życie, ale niszczą serce. *Chor Serca Naczyń* 2012, 9(1): 13-20.
26. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013, 49(13): 2900-2909.
27. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014, 349: g4164.
28. Kruglyak L. Prospects for whole-genome linkage disequilibrium mapping of common disease genes. *Nat Genet* 1999, 22(2): 139-144.
29. Ciechanowicz A. Jak znaleźć właściwy gen? Od genów kandydatów do badań całego genomu i... z powrotem. *Kardiol na co Dzień* 2010, 5: 62-67.
30. Maresso K, Broeckel U. Genotyping platforms for mass-throughput genotyping with SNPs, including human genome-wide scans. *Adv Genet* 2008, 60: 107-139.
31. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009, 361(26): 2518-2528.
32. Guo J, Li W, Wu Z, et al. Association between 9p21.3 genomic markers and coronary artery disease in East Asians: a meta-analysis involving 9,813 cases and 10,710 controls. *Mol Biol Rep* 2013, 40(1): 337-343.
33. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* 2007, 316(5830): 1488-1491.
34. Davies RW, Wells GA, Stewart AF, et al. A genome-wide association study for coronary artery disease identifies a novel susceptibility locus in the major histocompatibility complex. *Circ Cardiovasc Genet* 2012, 5(2): 217-225.
35. Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature* 2010, 466(7307): 714-719.
36. Kwon HJ, Lagace TA, McNutt MC, et al. Molecular basis for LDL receptor recognition by PCSK9. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105(6): 1820-1825.
37. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011, 43(4): 333-338.
38. Myocardial Infarction Genetics Consortium, Kathiresan S, Voight BF, et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat Genet* 2009, 41(3): 334-341.
39. Humphries SE, Drenos F, Ken-Dror G, Talmud PJ. Coronary heart disease risk prediction in the era of genome-wide association studies: current status and what the future holds. *Circulation* 2010, 121(20): 2235-2248.

40. Martinelli N, Girelli D, Lunghi B, et al. Polymorphisms at LDLR locus may be associated with coronary artery disease through modulation of coagulation factor VIII activity and independently from lipid profile. *Blood* 2010, 116(25): 5688-5697.
41. Huijgen R, Kindt I, Defesche JC, Kastelein JJ. Cardiovascular risk in relation to functionality of sequence variants in the gene coding for the low-density lipoprotein receptor: a study among 29,365 individuals tested for 64 specific low-density lipoprotein-receptor sequence variants. *Eur Heart J* 2012, 33(18): 2325-2330.
42. Rebhi L, Omezzine A, Kchok K, et al. A. 5' ins/del and 3' VNTR polymorphisms in the apolipoprotein B gene in relation to lipids and coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med* 2008, 46(3): 329-334.
43. Rasouli M, Kiasari AM, Mokhberi V. The ratio of apoB/apoAI, apoB and lipoprotein(a) are the best predictors of stable coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med* 2006, 44(8): 1015-1021.
44. Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, et al. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2012, 60(8): 722-729.
45. Cash JG, Kuhel DG, Basford JE, et al. Apolipoprotein E4 impairs macrophage efferocytosis and potentiates apoptosis by accelerating endoplasmic reticulum stress. *J Biol Chem* 2012, 287(33): 27876-27884.
46. Cai G, Zhang B, Shi G, et al. The associations between proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 E670G polymorphism and the risk of coronary artery disease and serum lipid levels: a meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2015, 14: 149.
47. Kawashiri M, Kajinami K, Nohara A, et al. Effect of common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation on coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2000, 86(8): 840-845.
48. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, et al. Platelet GP IIIa Pl(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation* 2000, 101(9): 1013-1018.
49. Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20(2): 484-492.
50. Rios DL, Cerqueira CC, Bonfim-Silva R, et al. Interleukin-1 beta and interleukin-6 gene polymorphism associations with angiographically assessed coronary artery disease in Brazilians. *Cytokine* 2010, 50(3): 292-296.
51. Dhangana R, Murphy TP, Pencina MJ, Zafar AM. Prevalence of low ankle-brachial index, elevated plasma fibrinogen and CRP across Framingham risk categories: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Atherosclerosis* 2011, 216(1): 174-179.
52. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000, 83(1): 5-9.
53. Azuma RW, Kadowaki T, El-Saed A, et al. Associations of D-dimer and von Willebrand factor with atherosclerosis in Japanese and white men. *Acta Cardiol* 2010, 65(4): 449-456.
54. Leus FR, Wittekoek ME, Prins J, et al. Paraoxonase gene polymorphisms are associated with carotid arterial wall thickness in subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000, 149(2): 371-377.
55. Moller MJ, Qin Z, Toursarkissian B. Tissue markers in human atherosclerotic carotid artery plaque. *Ann Vasc Surg* 2012, 26(8): 1160-1165.
56. Rać ME, Suchy J, Kurzawski G, et al. Polymorphism of the CD36 gene and cardiovascular risk factors in patients with coronary artery disease manifested at a young age. *Biochem Genet* 2012, 50(1-2): 103-111.
57. Rać M, Kurzawski G, Safranow K, et al. Association of CD36 gene polymorphisms with echo- and electrocardiographic parameters in patients with early onset coronary artery disease. *Arch Med Sci* 2013, 9(4): 640-650.
58. Baccarelli A, Wright R, Bollati V, et al. Ischemic heart disease and stroke in relation to blood DNA methylation. *Epidemiology* 2010, 21(6): 819-828.
59. Płaczkiwicz D, Raczkiwicz S, Kleinrok A. Postępowanie przedszpitalne w ostrych zespołach wieńcowych. *Kardiol Dypł* 2010, 9(9): 59-72.
60. Górska E, Baranowski R. Choroba niedokrwienna serca w EKG w podstawowej opiece zdrowotnej – przykłady z praktyki codziennej. *Chor Serca Naczyń* 2012, 9(3): 169-172.
61. Maciejewski P, Budaj A. Kliniczna i angiograficzna ocena ryzyka chorych z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST. *Post N Med* 2010, 23(12): 942-947.
62. Ojrzanowski M, Kasprzak JD. Diagnostyka biochemiczna w kardiologii: nowe markery chorób układu sercowo-naczyniowego – przegląd aktualnych doniesień. *Pol Prz Kardiol* 2011, 13(4): 256-258.
63. Niewiński P, Ponikowski P, Banaiak W. Stabilna choroba wieńcowa w podeszłym wieku – diagnostyka. *Med Dypł* 2011, 20(1): 65-71.
64. Adamczyk T, Mizia-Steć K, Mizia M, et al. Biomarkers of calcification and atherosclerosis in patients with degenerative aortic stenosis in relation to concomitant coronary artery disease. *Pol Arch Med Wew* 2012, 122(1-2): 14-21.
65. Gurunathan S, Zacharias K, Akhtar M, et al. Cost-effectiveness of a management strategy based on exercise echocardiography versus exercise electrocardiography in patients presenting with suspected angina during long term follow up: a randomized study. *Int J Cardiol* 2018, 259: 1-7.
66. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012, 308(8): 796-803.
67. McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002, 136(12): 873-883.
68. Puchalska-Krotki H, Marciniowska-Suchowierska E. Stabilna choroba wieńcowa w wieku podeszłym – odrębności w diagnostyce i leczeniu. *Post N Med* 2011, 24(5): 388-394.
69. Małek ŁA. Ocena perfuzji mięśnia sercowego za pomocą rezonansu magnetycznego – wciąż nowe czy już rutynowo stosowane narzędzie w diagnostyce choroby wieńcowej? *Postep Kardiol Inter* 2012, 8, 3(29): 229-233.
70. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000, 284(7): 835-842.
71. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008, 117(6): 743-753.

72. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur H J* 2003, 24(11): 987-1003.
73. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, SIGN group on risk estimation. 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): 172-176.
74. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007, 335(7611): 136.
75. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002, 105(3): 310-315.
76. Giampaoli S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007, 14(2): 161-162.
77. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, 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. *J Am Coll Cardiol* 2014, 63(25 Pt B): 2935-2959.
78. Krones T, Keller H, Sönnichsen A, et al. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2008, 6(3): 218-227.
79. Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y, et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015, 3(5): 339-355.
80. Tillin T, Hughes AD, Whincup P, et al. Ethnicity and prediction of cardiovascular disease: performance of QRISK2 and Framingham scores in a U.K. tri-ethnic prospective cohort study (SABRE – Southall and Brent REvisited). *Heart* 2014, 100(1): 60-67.
81. Witkowski A, Opolski MP, Dudek D i wsp. Stanowisko grupy ekspertów dotyczące zastosowania stentów oraz balonów uwalniających leki antyproliferacyjne u pacjentów z chorobą wieńcową przyjęte przez Asocjację Interwencji Sercowo-Naczyniowych i Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. *Post Kardiol Interw* 2011, 7(1): 20-55.
82. Skiba J, Niewiński P, Ponikowski P, Banasiak W. Stabilna choroba wieńcowa w podeszłym wieku – rewaskularyzacja. *Med Dypl* 2011, 20(3): 56-63.
83. Lesiak M. Powikłania w leczeniu interwencyjnym choroby wieńcowej. *Kardiol Dypl* 2012, 11(2): 10-15.
84. Maciąg A. Farmakoterapia w zapobieganiu nagłym zgonom sercowym. *Nowa Klin* 2011, 2: 204-206.
85. Tyszkiewicz J, Jędrusik P. Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów po przebytych zawałach mięśnia sercowego. *Kardioprofil* 2011, 9(3): 155-164.
86. Wróblewska I, Adamowicz E, Sochocka L, Steciwko A. Rola prewencji w chorobie wieńcowej serca. Badania własne w oddziale kardiologii interwencyjnej w Zgorzelcu. *Fam Med Primary Care Rev* 2011, 13(2): 257-263.
87. Dworak A. Konieczność edukacji zdrowotnej w systemie zagrożeń zdrowia dzieci i młodzieży. *Probl Hig Epidemiol* 2018, 99(2): 95-101.
88. Decyk-Chęćel A. Zwyczaje żywieniowe dzieci i młodzieży. *Probl Hig Epidemiol* 2017, 98(2): 103-109.
89. Podolec P, Karch I, Andrzej Pająk A i wsp. Przegląd polskich badań epidemiologicznych w kardiologii. *Kardiol Pol* 2006, 64(9): 1031-1037.
90. Karbowska J, Kochan Z. Trans-kwasy tłuszczowe a ryzyko choroby wieńcowej. *Pol Merk Lek* 2011, 31(181): 56-59.
91. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fibre intake and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013, 347: f6879.
92. Bogacka A, Heberlej A, Jeleńska M, Kucharska E. Aterogenność diety a profil lipidowy u pacjentów poradni kardiologicznej w Szczecinie. *Probl Hig Epidemiol* 2018, 99(2): 155-161.
93. Wikło K. Nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 w terapii chorób sercowo-naczyniowych – przegląd aktualnych doniesień. *Pol Prz Kardiol* 2011, 13(3): 177-181.
94. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, et al. N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012, 367(4): 309-318.
95. Naruszewicz M. Dlaczego sterole roślinne, a nie masło w prewencji pierwotnej i wtórnej ChNS w Polsce? Czas zakończyć dyskusję. *Czyn Ryz* 2012, 1(71): 3-5.
96. Kulczyński B, Gramza-Michałowska A. Znaczenie indeksu i ładunku glikemicznego w zapobieganiu rozwojowi chorób sercowo-naczyniowych. *Probl Hig Epidemiol* 2015, 96(1): 51-56.
97. Hardy DS, Hoelscher DM, Aragaki C, et al. Association of glycemic index and glycemic load with risk of incident coronary heart disease among Whites and African Americans with and without type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Ann Epidemiol* 2010, 20(8): 610-616.
98. Maciążek-Jurczyk M, Maliszewska M, Szkuclarek-Haśnik A, Sułkowska A. Działanie profilaktyczne zielonej herbaty w chorobie wieńcowej. *Post Fitoter* 2011, 1: 58-64.
99. Balsam P, Szmit S. Rehabilitacja kardiologiczna a śmiertelność wśród pacjentów po angioplastyce naczyń wieńcowych. *Kardiol Dypl* 2011, 10(7): 84-86.
100. Poznańska A, Wojtyniak B, Seroka W. Najważniejsze przyczyny zgonów Polaków w 2030 roku. *Prz Epidemiol* 2011, 65(3): 483-489.