



Ischemic heart disease. Overview of risk factors and practical recommendations to reduce them

Edvinas Ščefanavičius¹, Tautvydas Ščefanavičius¹, Diana Vasiljevaitė¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences. Academy of Medicine. Faculty of Medicine.*

Abstract

According to the world health organization, ischemic heart disease is the primary cause of death in the world and claims over 15 million lives in the world yearly. Because of society aging the prevalence of this disease is more frequent. Lithuania is not an exception. Lithuania in Europe is one of the leading nations in both new cases of ischemic heart disease and deaths related to it. This disease is multi-etiological, having many risk factors. That's why it is important for the primary and secondary care specialists to be acquainted with these factors and try to reduce them by executing practical recommendations, which European Society of Cardiology and American College of Cardiology have to offer. In this article we will go through the main risk factors of this disease and review the practical recommendations to reduce them.

Keywords: ischemic heart disease, risk factors, recommendations

Išeminė širdies liga. Rizikos veiksnių apžvalga ir praktikinės rekomendacijos jų mažinimui

Edvinas Ščefanavičius¹, Tautvydas Ščefanavičius¹, Diana Vasiljevaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Medicinos akademija. Medicinos fakultetas.

Santrauka

Pasak pasaulinės sveikatos organizacijos išeminė širdies liga išlieka pirmaujanti mirties priežastis, kiekvienais metais pasiglemžianti 15,2 mln. gyvybių. Dėl visuomenės senėjimo šios ligos atvejų daugėja daugumoje šalių. Ne išimtis ir Lietuva. Lietuva Europoje yra viena iš išeminės širdies ligos atvejų bei mirčių nuo jos lyderių. Ši liga yra polietiologinė, turinti daug rizikos faktorių. Juos kontroliuojant būtų įmanoma sumažinti naujų ligos atvejų bei užkirsti kelią senųjų komplikacijoms. Dėl to yra būtina pirmosios bei antrosios grandies sveikatos priežiūros specialistams būti susipažinus su šiais veiksniais bei vykdyti praktines rekomendacijas, kurias mums siūlo Europos bei Amerikos kardiologų draugijos siekiant juos mažinti. Šiame straipsnyje bus apžvelgti pagrindiniai, didžiausią įtaką turintys rizikos veiksniai ir bus pateiktos praktinės rekomendacijos jiems mažinti.

Raktiniai žodžiai: išeminė širdies liga, rizikos veiksniai, rekomendacijos

Įvadas

Išeminė širdies liga (IŠL), pasak tarptautinės sveikatos organizacijos, išlieka pirmaujanti mirties priežastis vakarų pasaulyje ir kiekvienais metais pasiglemžia 15,2 mln. gyvybių (1). Dėl visuomenės senėjimo šios ligos atvejų daugėja. Ne išimtis ir Lietuva. Lietuva Europoje išlieka tarp pirmaujančių šalių pagal mirties atvejus nuo IŠL. Atitinkamai Lietuvoje per metus miršta 700 vyrų /100 000 gyv. Ir 429 moterys/100 000 gyv. (2). Kadangi šios ligos išsivystimo mechanizmas priklauso nuo daugybės veiksnių, reikia dėti visas pastangas siekiant juos kontroliuoti ir taip sumažinti naujų ligos atvejų. Net Iki 90% IŠL atvejų būtų galima išvengti pašalinus rizikos veiksnius (52,53), todėl būtina pirmosios grandies specialistams būti su jais susipažinus ir juos aktyviai šalinti. Pagrindiniai koreguojami IŠL rizikos veiksniai, kurie bus apžvelgti šiame straipsnyje yra arterinė hipertenzija, rūkymas, diabetas, nepakankamas kasdieninis fizinis krūvis, nutukimas, dislipidemija, netinkama mityba bei alkoholio vartojimas

Arterinė Hipertenzija

Hipertenzija yra vienas dažniausių IŠL rizikos faktorių. Amžiaus grupėje tarp 40-69 metų kiekvienas 20 mmHg sistolinio arterinio spaudimo ir 10 mmHg diastolinio arterinio spaudimo padidėjimas padvigubina letalaus koronarinio atvėjo riziką (3). Yra keletas patofiziologinių veiksnių, surišančių šias abi ligas. Arterinė hipertenzija mechaniškai sukelia tiesioginę kraujagyslių endotelio pažeidimą taip paspartindama aterosklerozinių plokštelių formavimosi procesus. Taip pat arterinė hipertenzija sukelia šių plokštelių nestabilumą ir didina jos plyšimo riziką. (4) Dėl padidėjusio prieškrūvio taip pat vystosi kairiojo skilvelio hipertrofija, dėl kurios didėja miokardo deguonies poreikis ir išemijos rizika (3,5). Šiuo metu yra priimta, kad pacientams sergantiems arterine hipertenzija siektinas arterinis kraujo spaudimas yra 140/90 mmHg, o jei yra buvęs koronarinis įvykis ar yra organų-taikinių pažeidimas - 130/80 mmHg. Siekiant išvengti

arterinės hipertenzijos vyresniame amžiuje rekomenduojama: 1) palaikyti kūno masės indeksą tarp 20-25 kg/m² 2) per dieną suvartoti ne daugiau 6 g valgomosios druskos, ar 2,4 g Na⁺ 3) reguliariai sportuoti, bent po 30 min. per dieną 4) mažinti išgeriamo alkoholio kiekį vyrams iki 3 vienetų per dieną, o moterims iki 2 vienetų per dieną ir 5) maitintis daržovėmis ir vaisiais praturtinta dieta (bent 5 porcijos per dieną) (6)

Rūkymas

Pasaulio sveikatos organizacija skelbia, kad daugiau nei 20 procentų IŠL atvejų yra sukeltos rūkymo ir rūkantieji turi 2-4 kartais didesnę riziką susirgti IŠL. (7) Rūkymas 60% padidina IŠL turinčių pacientų mirties riziką. (8) Cigaretėse esančios toksinės medžiagos veikia į endotelį ir sukelia kraujagyslės vidinio sluoksnio pažeidimą bei lėtinį uždegimą. Abu šie veiksniai padeda formuotis aterosklerozinėms plokštelėms žmogaus kraujagyslėse, kurios siaurina kraujagyslių spindį taip sukeldamos miokardo išemiją. Dėl lėtinio uždegimo taip pat kraujagyslės tampa mažiau elastingos, rigidiškesnės, todėl didėja arterinės hipertenzijos laipsnis. Cigaretėse esantis nikotinas veikia iškart ir sukelia padidėjusį širdies susitraukimų dažnį ir vazokonstrikciją, todėl miokarde didėja deguonies poreikis ir mažėja deguonies tiekimas. Rūkymas taip pat sutrikdo lipidų pusiausvyrą organizme. Rūkant statistiškai reikšmingai didėja trigliceridų, mažos masės lipoproteinų, lipoproteinų a, ApoB/ApoA1 ir statistiškai reikšmingai mažėja didelio tankio lipoproteinų. (9,10). Visus šiuos pakitimus organizme gali sukelti ir pasyvus rūkymas. Pasyvus rūkymas namie ar darbe didina IŠL riziką 25-30%. (11). Dėl šių priežasčių IŠL sergantiems ar didele riziką susirgti turintiems asmenims rekomenduojama nedelsiant mesti rūkyti. Jau po dviejų metų yra pastebimas teigiamas efektas kraujagyslių sistemai. Pirmosios grandies sveikatos sistemos specialistai turėtų supažindinti savo pacientus su metimo rūkyti galimybėmis ir privalumais.

Diabetas

Cukrinis diabetas tampa šio šimtmečio epidemija. Ši liga sukelia stambiųjų ir smulkiųjų kraujagyslių pažeidimus taip pagreitindama aterosklerozės vystimosi procesus. Taip pat ši liga susijusi su sutrikusia lipidų apykaita, nutukimu bei arterine hipertenzija. JAV nacionalinės cholesterolio švietimo programos apžvalgos ir Europos gairės cukrinį diabetą laiko kardiovaskulinės ligos ekvivalentu (19,20). Iki šių išvadų, atliktų studijų duomenimis, pacientai, sergantys cukriniu diabetu turėjo tokia pat miokardo infarkto riziką kaip ir pacientai sergantys išemine širdies liga (21). Cukrinis diabetas 2 kartus vyrams ir 3 kartus moterims padidina riziką susirgti IŠL (16-18,22). Pacientai sergantys cukriniu diabetu ir IŠL taip pat miršta dažniau ir anksčiau. Čikagos šiaurės vakarų universitete 12 metų trukusį ir 5163 pacientus apėmusi studija parodė, kad sergantys pacientai ir IŠL ir cukriniu diabetu turi 4 kartus didesnę mirties riziką (23). Toronto Universiteto atliktoje kohortinėje studijoje buvo nustatyta, kad pacientai sergantys CD yra priskiriami prie didelės kardiovaskulinės mirties rizikos grupės 15 metų anksčiau nei pacientai sergantys tik IŠL (24). Siekiant išvengti 2 tipo cukrinio diabeto, o jau sergant sumažinti IŠL atsiradimo riziką bei mirties atvejus rekomenduojama: 1) palaikyti kūno masės indeksą tarp 20-25 kg/m² (25) 2) Dieta bei fizinis aktyvumas. ≤30% energijos iš riebalų, ≤10% energijos iš sočiųjų riebalų, ≥15g/1000kcal skaidulų bei kasdieninis 30min. fizinis aktyvumas (25) 3) jau sergantiems CD: aktyvi diabeto kontrolė palaikant HbA1c < 7% 4) dislipidemijos bei arterinės hipertenzijos kontrolė.

Nepakankamas kasdieninis fizinis krūvis

Net vidutinis fizinis krūvis mažina IŠL atsiradimo riziką ir mirtingumą nuo įvairių priežasčių (26,27,28). Fizinis aktyvumas statistiškai reikšmingai didina DTL kiekį, mažina sisteminį arterinį kraujo spaudimą, rezistentiškumą insulinui bei kūno svorį. Todėl mažėja ir rizika susirgti IŠL bei mirti nuo

kardiovaskulinių įvykių (29,30,31). Stanfordo universiteto mokslininkų atliktoje studijoje, kurioje dalyvavo 10 269 asmenys, buvo nustatyta, kad pacientai, kurie užsiima vidutinio fizinio krūviu bent 30min. per dieną, miršta 23 procentais rečiau (32). INTERHEART studijos duomenimis fizinio krūvio trūkumas yra susijęs su 12 procentų miokardo infarkto visoje populiacijoje atvejų (26). Europos bei Amerikos kardiologų draugijos rekomenduoja per dieną užsiimti 30min. trunkančiu vidutinio intensyvumo fizinio krūviu.

Nutukimas

Pats nutukimas nėra ryškus IŠL rizikos veiksnys (44), tačiau nutukimas ir antsvoris didina riziką susirgti hipertenzija, dislipidemija. Taip pat dėl nutukimo padidėja atsparumas insulinui, todėl didėja rizika susirgti cukriniu diabetu. Mažinant svorį rizika susirgti šiomis ligomis mažėja (40-42). Tyrimai rodo, kad IŠL yra viena iš pagrindinių priešlaikinės mirties, susijusios su antsvoriu ir nutukimu, priežasčių (43). Europos kardiologų draugija rekomenduoja 1) normalaus svorio esantiems pacientams vengti svorio priaugio 2) KMI turėtų būti tarp 20-25 kg/m² 3) liemens apimti neturėtų viršyti 94 cm vyrams ir 80 cm moterims 4) kiekvieno vizito metu paskatinti pacientus kontroliuoti savo svorį, užsiimti reguliariai vidutinio intensyvumo fizinio krūviu, mažinti sočiųjų riebalų mityboje bei didinti daržovių, grūdinių kultūrų, žuvies savo maisto racione.

Dislipidemija

Dislipidemija – tai būklė pasireiškianti nenormaliu lipoproteinų ir lipidų kiekiu kraujyje. Padidėjęs mažo tankio lipoproteinų (MTL) kiekis bei padidėjęs trigliceridų kiekis ir sumažėjęs didelio tankio lipoproteinų (DTL) kiekis yra IŠL rizikos veiksniai (45,46). Šie lipoproteinai yra aterosklerotines plokšteles formuojantys veiksniai. Trigliceridai patys turi nedidelę įtaką IŠL, tačiau jų kiekio padidėjimas dažnai rodo sumažėjusį DTL kiekį, kuris apsaugo nuo IŠL (47,48). Taip pat įtaką daro ir apolipoproteinai. Apolipoproteinas B (ApoB) yra prekursorius

MTL, todėl jo kiekio padidėjimas siejamas su padidėjusia rizika susirgti IŠL (49). Apolipoproteinas A-1 (ApoA-1) yra struktūrinis baltymas DTL, todėl mažas ApoA-1 kiekis didina riziką susirgti IŠL (50,51). Siekiant išvengti IŠL atsiradimo rizikos, o jau sergantiems IŠL mirties ir kitų komplikacijų atvejų Europos kardiologų draugija rekomenduoja: 1) MTL palaikyti < 1.8 mmol/l arba sumažinti pradinį (tarp 1.8 to 3.5 mmol/l) MTL kiekį bent 50 procentų 2) DTL palaikyti > 1.0 mmol/l vyrams ir > 1.2 mmol/l moterims 3) Trigliceridai neturėtų viršyti 1,7 mmol/l 4) jei šių rodiklių nepavyksta pasiekti naudojant dieta, vartoti dislipidemiją koreguojančius vaistus.

Netinkama mityba

Asmenys pasirinkę sveiką mitybą pvz. viduržemio jūros dietą, praturtintą daržovėmis jūros gėrybėmis ir augaliniais aliejais serga IŠL rečiau. Taip pat yra 50% mažesnė mirties bei kardiovaskulinių atvejų rizika. Tai patvirtino 2004 atlikta K.T. Knoops ir jo komandos studija pavadinta HALE (The Healthy Ageing: a Longitudinal study in Europe) projektu, apėmusi 2339 asmenis ir trukusi 10 metų (33). Taip pat IŠL atsiradimo rizikai įtakos turi maisto produktai turintys didelį glikeminį indeksą. 2012 metais atlikta metanalizė iš 8 kohortinių tyrimų apėmusi 220 050 asmenis parodė, kad moterys, kurios reguliariai vartoja didelį glikeminį indeksą turinčius maisto produktus serga IŠL 23% dažniau (34). Statistiškai reikšmingo skirtumo vyrų grupėse nebuvo (34). INTERHEART atlikta studija parodė, kad individai, kurie kasdien nevalgo daržovių ir vaisių 14% dažniau serga miokardo infarktais (26). Tačiau netinkamai paruoštos daržovės ir vaisiai gali būti ne tik nenaudingi, bet ir žalingi. 2017 metais paskelbta A. Satijos ir komandos studija, trukusi beveik 30 metų ir apėmusi 209 298 asmenis parodė, kad asmenys, kurie kasdien vartojo pilno grūdo produktus, neapdorotas daržoves ir vaisius, riešutus, augalinius aliejus bei arbatą ir kavą IŠL sirgo 25% rečiau. Tuo tarpu asmenys, kurie kasdien vartojo sultys bei saldintus gėrimus, nepilno grūdų produktus, keptas bulves,

saldumynus, salotas su įv. padažais sirgo IŠL 32% dažniau (35). Didelis raudonos mėsos ir didelio riebumo pieno produktų vartojimas yra taip pat siejamas su didesne IŠL rizika. Harvardo visuomenės sveikatos studija trukusi 26 metus ir apėmusi 84,136 asmenis parodė, kad asmenys, kurie kasdien valgė 2 porcijas raudonos mėsos sirgo IŠL 29% dažniau, nei asmenys, kurie valgė tik pusę porcijos per dieną (36). Asmenys, kurie kasdien vartojo raudoną mėsą taip pat mirė 15-20 procentų dažniau, priklausomai nuo raudonos mėsos porcijų per dieną (37). Kalbant apie skaidulas, jų vartojimas IŠL riziką sumažina iki 19 procentų (38). 2012 metais Europos kardiologų draugijos gairės pirminei ir antrinei IŠL prevencijai stipriai rekomenduoja: 1) <10% energijos gaunama iš sočiųjų riebalų, trans riebalų nevartoti 2) 30-45g skaidulų 3) 200g vaisių 4) žuvis bent dukart per savaitę iš kurių viena būtų riebioji žuvis 5) <6g valgomosios druskos (39).

Alkoholio vartojimas

Alkoholio vartojimas nedideliais kiekiais gali sumažinti IŠL riziką. Yra pastebėtas teigiamas alkoholio poveikis lipidų balansui, trombocitų aktyvacijos bei uždegimo mediatorių sumažėjimui (12). Visgi, PSO teigimu 2% IŠL atvejų yra sukeltos dėl per didelio alkoholio vartojamo kiekio. 60 ir daugiau gramų gryno etilo alkoholio per dieną padidina IŠL riziką (13-15). Padidėjusi rizika sietina su alkoholio sukeltu lipidų disbalansu.

Išvados

Dėl senstančios visuomenės naujų IŠL atėityje daugės. Siekiant, kad šių atvejų didėtų ne taip sparčiai yra būtina sveikatos priežiūros specialistams savo pacientus supažindinti su šios ligos rizikos veiksniais ir padėti jiems jų vengti. Reikia skatinti pacientus palaikyti savo KMI tarp 20-25 kg/m², mažinti suvartojamos valgomosios druskos kiekį iki <6g., bent 30min. per dieną užsiimti vidutinio intensyvumo fiziniu krūviu, saikingai vartoti alkoholį. Tai pat sveikai maitintis, vartojant daug daržovių ir vaisių ir siekti sumažinti vartojamų gyvulinės kilmės

produktų kiekį. Rekomenduojama pacientams pasiūlyti viduržemio jūros dietą. Taip pat reiktų pacientams padėti mesti rukti. Atlikus šias Europos ir Amerikos kardiologų draugijos rekomendacijas galima sumažinti naujų IŠL atvejų iki 90% (52,53).

Literatūros sąrašas:

1. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
2. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Burns R, Rayner M, Townsend N. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. European Heart Network, Brussels 2017.
3. Lewington S, Clark R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet* 2002;360(9349):1903–13.
4. Escobar E. Hypertension and coronary heart disease. *Journal of Human Hypertension* 2002;16:S61-S63.
5. Poulimenos LE, Kallistratos MS, Mancia G, Manolis AJ. Hypertension and coronary heart disease. *European society of hypertension* 2018;19(68).
6. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Roccella EJ, Stout R, Vallbona C, Winston MC et al. Primary prevention of hypertension. Clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288(15):1882-1888.
7. Guilbert JJ. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Education of Health* 2003;16(2):230.
8. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328(7455):1519.
9. Mouhamed H, Ezzaher A, Neffati F, Gaha L, Douki W, Najjara MF. Association between cigarette smoking and dyslipidemia. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 2013;28(4):195-200.
10. Tan XJ, Jiao GP, Ren YJ, Gao XR, Ding Y, Wang XR, Xu H. Relationship between smoking and dyslipidemia in western Chinese elderly males. *Journal of Clinical Laboratory Analysis banner* 2008;22(3):159-163.
11. Wells AJ. Passive smoking as a cause of heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 1994;24(2):546-554.
12. Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC medicine* 2014;12:182.
13. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Preventive Medicine* 2004;38(5):613–619.
14. Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55(13):1328–1335.
15. Rehm J, Baliunas D, Borges GL, Graham K, Irving H, Kehoe T, Parry CD, Patra J, Popova S, Poznyak V et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: An overview. *Addiction* 2010;105(5):817–843.
16. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: Meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332(7533):73–78.

17. Gregg EW, Gu Q, Cheng YJ, Narayan KM, Cowie CC. Mortality trends in men and women with diabetes, 1971 to 2000. *Annals of Internal Medicine* 2007;147(3):149–155.
18. Kalyani RR, Lazo M, Ouyang P, Turkbey E, Chevalier K, Brancati F, Becker D, Vaidya D. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults. *Diabetes Care* 2014;37(3):830–838.
19. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-3421
20. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation* 2003;10(4):S1-S10.
21. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 1998;339(4):229.
22. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979;59(1):8.
23. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434.
24. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu J. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368(9529):29.
25. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, Hoskin M, Kriska AM, Mayer-Davis EJ, Pi-Sunyer X et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(9):2102–2107.
26. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J 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):937.
27. Lee DC, Sui X, Artero EG, Lee IM, Church TS, McAuley PA, Stanford FC, Kohl HW, Blair SN. Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation* 2011;124(23):2483-90.
28. Kubota Y, Evenson KR, Maclellose RF, Roetker NS, Joshi CE, Folsom AR. Physical Activity and Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Cancer. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2017;49(8):1599.
29. Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa R, Kuhanen R, Venäläinen JM, Salonen R, Salonen JT. Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. *The Archives of Internal Medicine* 2001;161(6):825.
30. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *The New England Journal of Medicine* 2002;346(11):793.
31. Barlow CE, Defina LF, Radford NB, Berry JD, Cooper KH, Haskell WL, Jones LW, Lakoski SG. Cardiorespiratory fitness and long-term

survival in "low-risk" adults. *Journal of the American Heart Association* 2012;1(4):e001354.

32. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *The New England Journal of Medicine* 1993;328(8):538.

33. Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *Journal of the American Medical Association* 2004;292(12):1433.

34. Dong JY, Zhang YH, Wang P, Qin LQ. Meta-analysis of dietary glycemic load and glycemic index in relation to risk of coronary heart disease. *American Journal of Cardiology* 2012;109(11):1608-13.

39. Perk J, Backer DG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2012;33:1635–1701.

40. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;63 :2985-3023.

41. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2

35. Satija A, Bhupathiraju SN, Spiegelman D, Chiuve SE, Manson JE, Willett W, Rexrode KM, Rimm EB, Hu FB. Healthful and Unhealthful Plant-Based Diets and the Risk of Coronary Heart Disease in U.S. Adults. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;70(4):411.

36. Bernstein AM, Sun Q, Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Willett WC. Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2010;122(9):876.

37. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Archives of Internal Medicine* 2012;172(7):555.

38. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA* 1996;275(6):447.

diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine* 2002;346(6):393.

42. Douketis JD, Macie C, Thabane L, Williamson DF. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *International Journal of Obesity* 2005;29(10):1153.

43. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083–96.

44. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Summary of the second report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel II). *JAMA* 1993; 269:3015-3023.

45. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *American Journal of Medicine* 2009;302(18):1993-2000.
46. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115(4):450-458.
47. Lee JS, Chang PY, Zhang Y, Kizer JR, Best LG, Howard BV. Triglyceride and HDL-C Dyslipidemia and Risks of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke by Glycemic Dysregulation Status: The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2017;40(4):529-537.
48. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:2520-2525.
49. Olofsson SO, Wiklund O, Boren J. Apolipoproteins A-I and B: biosynthesis, role in the development of atherosclerosis and targets for intervention against cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Management* 2007;3(4):491-502.
50. Sorci-Thomas MG, Thomas MJ. The Effects of Altered Apolipoprotein A-I Structure on Plasma HDL Concentration. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2002;12(3):121-128.
51. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-1: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *Journal of Internal Medicine* 2004;255(2):188-205.
52. McGill HC, McMahan CA, Gidding SS. Preventing Heart Disease in the 21st Century. *Circulation* 2008;117(9):1216-1227.
53. McNeal CJ, Dajani T, Wilson D, Cassidy-Bushrow AE, Dickerson JB, Ory M. Hypercholesterolemia in youth: opportunities and obstacles to prevent premature atherosclerotic cardiovascular disease. *Current Atherosclerosis Reports* 2010;12(1):20-28.