

2021. évi ESC-irányelvek a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban

Szabados Eszter, Sándor Barbara, Pálfi Anita

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Kardiológiai Prevenció és Rehabilitációs Tanszék, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Szabados Eszter, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinika
Kardiológiai Prevenció és Rehabilitációs Tanszék, 7624 Pécs, Rákóczi út 2. E-mail: szabados.eszter@pte.hu

A 2021. évi ESC-irányelv a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről célkitűzése az volt, hogy segítséget nyújtson az egészségügyi szakembereknek a klinikai döntéshozatalban, a prevenció, diagnosztikus, illetve terápiás stratégiák bevezetésében látszólag egészséges vagy igazolt kardiovaszkuláris betegségben szenvedő vagy nagy kardiovaszkuláris rizikójú egyéneknél. Az ateroszklerotikus szív- és érrendszeri betegségek fő rizikófaktorai a magas koleszterinérték, a hipertónia, a dohányzás, a diabetes mellitus és az elhízás. Ezen rizikófaktorok kezelésére és a terápiás célok elérésére lépcsőzetes megközelítést javasol. Az új, 4 különböző földrajzi régióra kalibrált SCORE2, és időseknél a SCORE2-OP rizikó kalkulátorok kerültek bevezetésre a látszólag egészséges egyének életkor-specifikus, 10 éves fatális és nem-fatális kardiovaszkuláris rizikó becslésére, amely alapján dönthetünk a rizikófaktorok kezelésének stratégiájáról. Az irányelv bevezeti az „életre szóló kockázatot” a döntéshozatali folyamatba, valamint a rizikófaktorok kezelésének egész életen át tartó előnyeinek becslését, amelyek nemcsak egészséges egyéneknél, hanem már kialakult ateroszklerotikus szív- és érrendszeri betegekénél, vagy diabéteszes betegekénél is alkalmazhatók. Az útmutató ösztönzi az egészségügyi szakembereket a jelen ajánlás széles körű alkalmazására, azonban hangsúlyozza, hogy az semmilyen módon nem írhatja felül az egészségügyi szakemberek egyéni felelősséget, hogy megfelelő és pontos döntéseket hozzanak az egyes betegek egészségi állapotának figyelembevételével.

Kulcsszavak: prevenció, kardiovaszkuláris, rizikófaktor, kockázatbecslés

2021 ESC Pocket Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

The 2021 European Society of Cardiology guideline on cardiovascular disease prevention aimed to help health professionals in their clinical judgment, as well as in the implementation of preventive, diagnostic or therapeutic medical strategies, when treating patients with or without established atherosclerotic cardiovascular disease, or those with high risk for future cardiovascular events. The major risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease are high cholesterol, hypertension, cigarette smoking, diabetes mellitus and obesity. These risk factors should be treated in a stepwise approach to reach the ultimate treatment goals. The new SCORE2 and SCORE2-OP risk calculators, calibrated for 4 geographic regions, help age-specific 10-year fatal and non-fatal CVD risk estimation for apparently healthy people and support the treatment decisions for risk factor management. The guideline introduces “lifetime risk” into the decision-making process, as well as lifelong treatment benefits, which can be applied not only to apparently healthy individuals but also to patients with established ASCVD or diabetes. The guideline encourages health professionals to apply these recommendations widely, but also emphasizes that it should in no way override the individual responsibility of health-care professionals to make appropriate and accurate decisions based on the health status of individual patients.

Keywords: prevention, cardiovascular, risk factor, risk estimation

Bevezetés

Az atheroszklerotikus szív- és érrendszeri (CV) betegségek (ASCVD) előfordulása és a CV-mortalitás Európa számos országában csökkenő tendenciát mutat, de még mindig a megbetegedések és halálozás egyik fő oka. Az ASCVD megelőzésének legfontosabb módja az egészséges életmód élethosszig történő folytatása. A CV-kockázati tényezők kezelésére ma már hatékony és biztonságos terápiás lehetőségeink vannak, a legtöbb gyógyszer generikus és alacsony áron elérhető. Ennek ellenére az egészségtelen életmód továbbra is széles körben elterjedt, és az ASCVD kockázati tényezőit gyakran rosszul kezelik, még nagy CVD-kockázatú betegeknél is. A jelenlegi irányelv olyan ajánlásokat fogalmaz meg az ASCVD prevenciójára vonatkozóan, amely segítséget nyújt az egészségügyi szakemberek számára az ASCVD megelőzésében és kezelésében, egyéni és populációs szinten is (1). Különös figyelmet fordít az életkori, a nemi, az etnikai és földrajzi különbségekre, a várható élettartamra és a különböző kockázati kategóriákra. A CVD kockázatbecslése nemcsak egészséges egyéneknél, hanem időseknél, már kialakult ASCVD-s betegeknél, vagy diabetes mellitusban (DM) is személyre szabott információt nyújt. A lépcsőzetes megközelítéssel a kezelési terv egyénre szabható. A „reziduális” CVD-kockázat a kezdeti életmódváltás és a rizikófaktor-kezelés után becsült kockázat, és többnyire ASCVD-s betegeknél alkalmazzuk. Fiatal, egészséges egyének számára ugyanakkor kidolgozásra kerültek életre szóló CVD-kockázatbecslések, felváltva a 10 éves kockázati algoritmusokat, amelyek következetesen kis 10 éves kockázatot becsültek még nagy CVD-rizikó mellett is. Az idősödő népességben specifikus CVD-kockázatbecslés szükséges, amely figyelembe veszi a nem CV eredetű kockázatot, emellett a lipidszint- és vérnyomáscsökkentő kezelés is gondosan mérlegelendő. Az élethosszig tartó előny egyéni szintű becslése, amelyet a dohányzás abbahagyása, az LDL-koleszterin (LDL-C) csökkentése és a magas vérnyomás kezelése nyújthat, könnyebb kommunikációra ad lehetőséget az egyén és az orvos között. A személyre szabott terápiás döntés a CVD-kockázat becsléssel és a kezelés lépcsőzetes megközelítésével összetettebb, mint egy általános prevenció stratégia, mert figyelembe veszi a betegek sokféleségét a klinikai gyakorlatban.

A szív- és érrendszeri betegségek kockázatbecslésének célcsoportjai

CVD-kockázatértékelés vagy szűrés végezhető oppor-tunista módon, illetve szisztematikusan. Oppor-tunista szűrés, ami szűrést jelent előre meghatározott stratégia nélkül, akkor történhet, amikor egy személy más ok miatt jelentkezik orvosánál. Szisztematikus szűrés

végezhető az általános populációban hivatalos szűrő-program részeként, felhívással és visszahívással, vagy célzott populációkban, például 2-es típusú diabéteszes betegeknél (2–5).

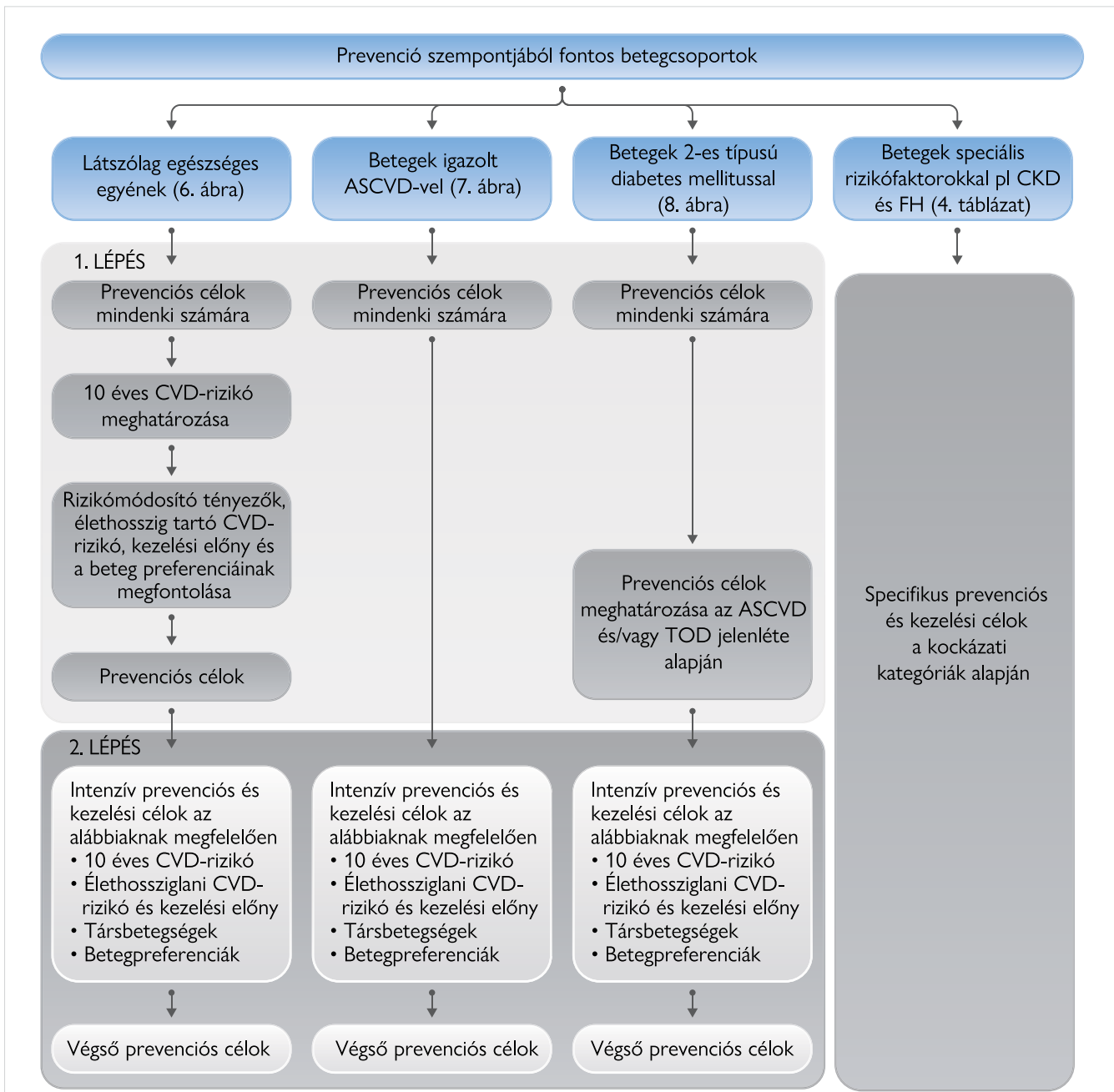
Időszakos az ASCVD kockázati tényezőire, mint pl. a hipertónia vagy lipidek, hatékonyan növeli a felderítési arányt és ajánlott, bár jótékony hatása a klinikai kimenetelre bizonytalan (6). Strukturált nemzeti programok – amelyeknek célja az ASCVD rizikófaktorainak felkutatása 40 év feletti felnőtteknél, akiknél nincs ismert DM, illetve ASCVD –, jobb rizikófaktor-kontrollt eredményeznek, de a hosszú távú klinikai hasznosságuk szintén bizonytalan (7, 8). A nagy rizikójú prevenció stratégia hatékony lehet az ASCVD prevenciójában, és potenciális költségmegtakarítást jelenthet. Szisztematikus CVD-kockázatértékelés az általános populációban (40 év feletti felnőtt férfiak és 50 év feletti nők), ismert CV-rizikó nélkül, nem tűnik költséghatékonyan a későbbi vaszkuláris események és a korai halálozás csökkentésében, legalábbis a rövid távú követés során, de elősegíti a CV-rizikófaktorok felismerését (9). A kockázatértékelés nem egyszeri esemény. Meg kell ismételní, például 5 évente, bár nincsenek empirikus adatok az intervallumot illetően.

Szisztematikus globális CVD-kockázatértékelés javasolt bármely nagyobb kockázati tényező, pl. a családban előforduló korai szív- és érrendszeri betegség, ismert familiáris hypercholesterinaemia (FH), vagy CV-rizikófaktorok fennállásakor, pl. dohányzás, hipertónia, DM, emelkedett lipidszint, elhízás, illetve a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát növelő társbetegségek megléte esetén.

A szív- és érrendszeri betegségek kockázati osztályozása

A jelenlegi irányelvek az ASCVD megelőzésére koncentrálnak elsősorban, de nem kizárólagosan. A megelőzésében központi szerepet játszik azon betegek azonosítása, akiknél a legtöbb haszon származhat az ASCVD kockázati tényezők kezeléséből. Minél nagyobb a CV-betegségek abszolút kockázata, annál nagyobb abszolút előny származik a rizikófaktorok kezeléséből. Az életkor a szív- és érrendszeri betegségek kockázatának fő meghatározója (10, 11). Az 50 év alatti nők és a 40 év alatti férfiak 10 éves CVD rizikója szinte kivétel nélkül kicsi, de lehetnek kedvezőtlen kockázati tényezők, amelyek növelik a hosszabb távú CVD-rizikójukat. Ezzel szemben a 65 év feletti férfiak és a 75 év feletti nők szinte mindig nagy 10 éves CVD-kockázatba tartoznak. Az 55 és 75 éves kor közötti nőknél és a 40 és 65 éves kor közötti férfiaknál a 10 éves CVD-kockázat változó értéket mutathat.

A szív- és érrendszeri betegségek kockázatát 2-es tí-



1. ÁBRA. A rizikó meghatározásának lépései és a hozzájuk tartozó kezelési lehetőségek (Forrás: Az ESC 2021-es irányelvei a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban c. kiadvány)

pusú DM-ben szenvedő és ismert ASCVD-s betegek-nél is megbecsülhetjük. Az egész élettartamra szóló CVD-kockázatbecslés mellett lehetséges ugyanakkor egy potenciális CV-előny becslése is, amennyiben megtörténik például a dohányzás abbahagyása, vagy lipid- és vérnyomáscsökkentő kezelés indul. Az életre szóló CV-kockázat- és haszonbecslés használható a beteggel együtt történő közös döntéshozatali folyamatban, miközben figyelembe vesszük a társbetegségeket, az esendőséget („frailty”), a beteg preferenciáit a kezdeti (1. lépés) és az intenzifikált (2. lépés) terápiás lépések során (1. ábra).

A kockázati tényezők kezelésének lépcsőzetes megközelítése

Az LDL-C, a vérnyomás és DM-ben a glikémiás célértékek a legutóbbi ESC-irányelvek ajánlásaival egyezők (12–14). Az új irányelv azonban a beteg profiljához és preferenciáihoz illeszkedő lépcsőzetes megközelítést javasol a kezelés intenzifikálására, ami segítheti az orvost és a beteget a kitűzött célok elérésében. A lépcsőzetes megközelítés a prevenációs célok meghatározásával kezdődik. Ezt követi a CVD rizikóstratifikációja, és a beteggel történő egyeztetés a kezelés

lehetséges előnyeiről. Ha a kezelés megkezdődik, hatását értékelni kell, majd a kezelést fokozni kell a végső célértékek elérése céljából, figyelembe véve a várható hasznot, a társbetegségeket, és a betegek preferenciáit, egy közös döntéshozatali folyamatban. Vizsgálatok igazolták például DM-ben a terápia lépcsőzetes intenzifikálásának kedvező hatásait. A terápiás célok elérése valójában hasonló hatékonyságú, kevesebb a mellékhatás és a betegek elégedettsége is lényegesen magasabb ilyen megközelítés mellett. Hangsúlyozandó azonban, hogy az első lépés után nem javasolt megállni, ha a kezelési célt még nem érte el a beteg. A CVD-kockázat csökkentése szempontjából a bizonyítékokon alapuló végső célértékek elérése a legoptimálisabb, és ezt minden betegnél figyelembe kell venni.

Kockázatbecslés látszólag egészséges embereknél

CV-kockázatbecslés szempontjából látszólag egészséges egyéneknek tekintjük azokat, akiknek nincs igazolt ASCVD-je, 2-es típusú DM-e, vagy súlyos társbetegsége. A 2016-os ESC prevenciók irányelv, a SCORE-kockázatbecslő modellt használta a CV-halálozás 10 éves kockázatának becslésére. Azonban a CV-megbetegedéseket (nem halálos szívinfarktus, nem halálos stroke) a CV-halálozással kombinálva pontosabb becslést kaphatunk a teljes ASCVD-ről. A frissített SCORE-algoritmus, a SCORE2, amelyet a jelen útmutatás is használ, a 10 éves fatális és nem fatális CV-események (miokardiális infarktus, stroke) együttes rizikóját becsüli meg egészséges embereknél, akiknek kezeletlen vagy több éve stabil kockázati tényezői vannak (15).

Számos speciális megfontolás vonatkozik a CVD-kockázat becslésére idősebb embereknél. Először is a klasszikus rizikótényezők, mint például a magas lipid- és a vérnyomásértékek CV-kockázat növelő szerepe csökken az életkorral (16). Másodszor, a CVD-mentes túlélés elválik a teljes túléléstől az életkor előrehaladtával, mert nő a nem CVD-eredetű mortalitás kockázata („versenyző kockázat”) (17). Ezen okok miatt a hagyományos kockázati modellek, amelyek nem veszik figyelembe a nem CVD-okozta halálozást, hajlamosak túlbecsülni a CV-események tényleges 10 éves kockázatát, és ennél fogva túlbecsülik a kezelés lehetséges előnyeit idősekben (18). A SCORE2-OP-algoritmus 5 és 10 évre becsüli a halálos és nem halálos kimenetelű CV-eseményeket (miokardiális infarktus, stroke) látszólag egészséges, 70 év feletti embereknél (19). A SCORE2-t és SCORE2-OP-t négy országcsoporthoz kalibrálták (kis, közepes, nagy és nagyon nagy CVD-kockázat), a WHO által közzétett nemzeti szív- és érrendszeri halálozási arányok alapján (20). Magyarország a nagy kockázatú országok közé tartozik (2. ábra).

A SCORE2-táblázatok nem vonatkoznak dokumentált szív- és érrendszeri betegségekben szenvedőkre,

vagy más nagy kockázatú állapotokra (mint pl. DM, FH, egyéb genetikai, illetve ritka lipid- vagy vérnyomásbetegségek, krónikus veseelégtelenség) és terhes nőkre. Ahhoz, hogy megbecsülhessük egy személy 10 éves teljes CV-esemény kockázatát, először azonosítsuk az ország kockázati besorolását, majd a megfelelő táblázatot a nemük, a dohányzási állapotuk és a (legközelebbi) életkoruk szerint. A táblázatban ezután meg kell keresni az adott személy vérnyomásához és non-HDL-koleszterinjéhez legközelebbi cellát. Életkori határértékek esetén kerekíthetünk felfelé, tekintve, hogy a CV-rizikó az életkorral nő. Annak ellenére, hogy az útmutató a kezelési célértékek meghatározásánál mindenhol az LDL-koleszterin-értéket használja, a SCORE2- és SCORE2-OP-táblázatokban a rizikóbesoroláshoz a non-HDL-koleszterin került bevezetésre. A non-HDL-koleszterin magába foglalja az összes aterogén lipoproteint és kiszámítása az alábbi képlet alapján történhet: összkoleszterin – HDL-koleszterin = non-HDL-koleszterin. 2,6 mmol/l (100 mg/dl) LDL-koleszterin megfelel 3,4 mmol/l (131 mg/dl) non-HDL-koleszterinnek, 1,8 mmol/l (70 mg/dl) LDL-koleszterin megfelel 2,6 mmol/l (100 mg/dl) non-HDL-koleszterinnek és 1,4 mmol/l (55 mg/dl) LDL-koleszterin megfelel 2,2 mmol/l (85 mg/dl) non-HDL-koleszterinnek.

A szív- és érrendszeri betegségek kockázatának kezelési küszöbértékeké történő lefordítása

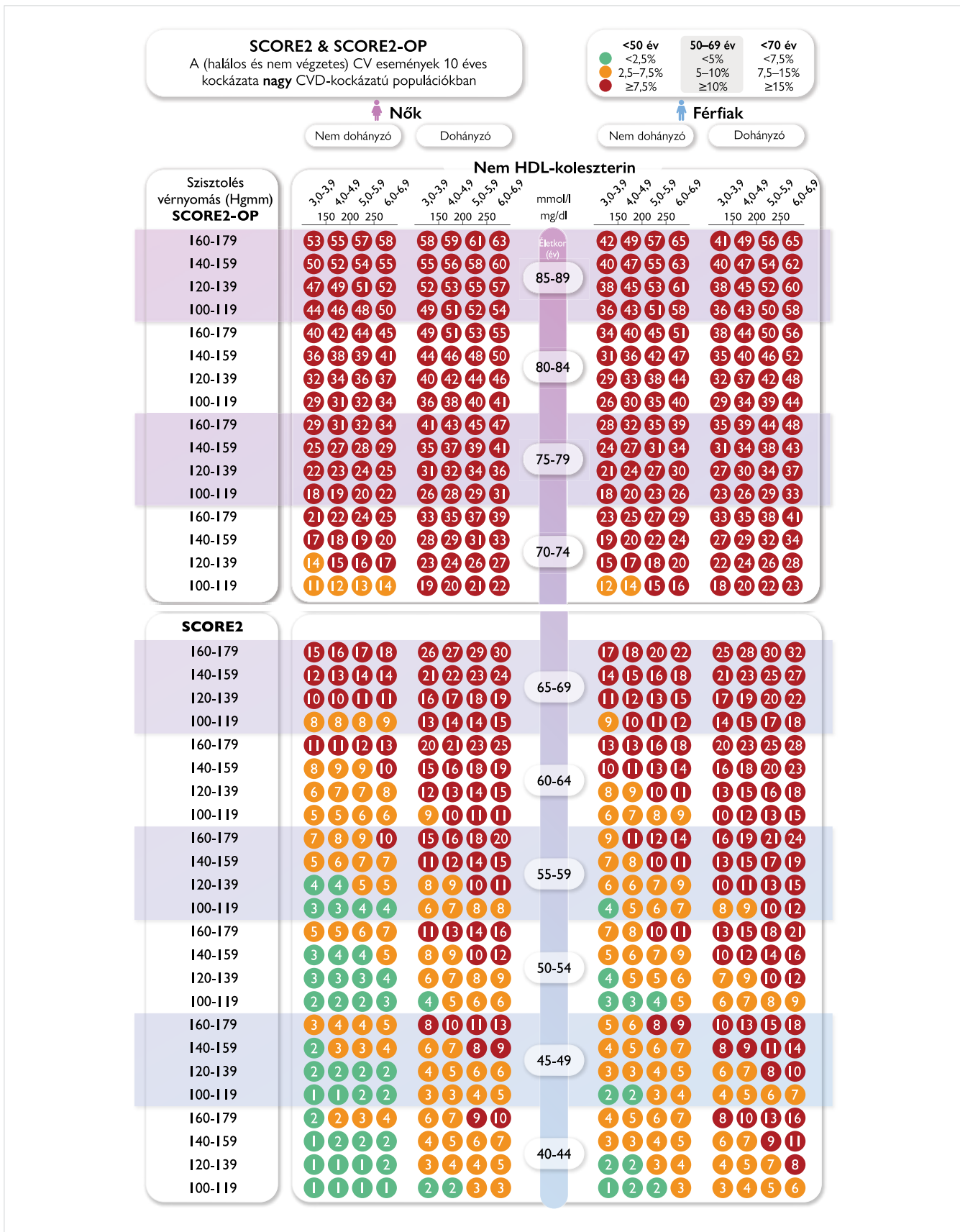
Általánosságban elmondható, hogy a kezelés intenzitásának növekednie kell a CVD-kockázat növekedésével. Egyéni mérlegelés alapján küszöbérték alatti globális CV-rizikó esetén is elkezdhetjük a CV-rizikófaktorok kezelését, ugyanakkor a nagy teljes CVD-kockázat sem jelent minden esetben kötelező kezelést.

A kockázati tényezők kezelésére vonatkozó ajánlások általában a szív- és érrendszeri betegségek kockázati kategóriáin alapulnak („kis-közepes”, „nagy” és „nagyon nagy”).

Ezeknek a kategóriáknak a kockázati szintjei számszerűen eltérőek a különböző korcsoportok számára, hogy elkerülhető legyen a fiatalok alul- és az idősek túlkezelése. Mivel az életkor a CV-rizikó fő meghatározója, az élethosszig tartó rizikófaktor-kezelés több előnnyel járhat, ha fiatalabb korban kezdődik, és fiataloknál már alacsonyabb küszöbértéknél megfontolhatjuk a terápia elindítását (1. táblázat).

A kockázati kategóriák nem „automatikusan” válnak ajánlásokká a gyógyszeres kezelésre vonatkozóan. A kockázatot módosító tényezők, az élethosszig tartó CVD-rizikó, a kezelés előnyei, a társbetegségek, a „frailty”, és a betegek preferenciái minden korcsoportban módosíthatják a terápia elindítását.

Azt is figyelembe kell venni, hogy sok beteg átkerülhet alacsonyabb kockázati kategóriába gyógyszeres keze-



2. ÁBRA. Rizikótáblázatok a halálos és nem halálos kardiovaszkuláris események (szívinfarktus, stroke) becslésére nagy CVD-rizikójú populációban (Systematic Coronary Risk Estimation 2 – SCORE2 és Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons – SCORE2-OP)
(Forrás: Az ESC 2021-es irányelvei a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban c. kiadvány)

1. TÁBLÁZAT. A SCORE2- és SCORE2-OP-adatok alapján kialakított kardiovaszkuláris betegségek rizikókatóriái látszólag egészséges egyéneknél

	<50 év	50–69 év	≥70 év^a
Kis és közepes CVD-rizikó: rizikófaktor-kezelés általában nem ajánlott	<2,5%	<5%	<7,5%
Nagy CVD-rizikó: rizikófaktor-kezelés megfontolandó	2,5 és <7,5%	5 és <10%	7,5 és <15%
Nagyon nagy CVD-rizikó: rizikófaktor-kezelés általában ajánlott ^a	≥7,5%	≥10%	≥15%

CVD = kardiovaszkuláris betegség.
^aLátszólag egészséges 70 évnél idősebb egyéneknél, a lipidcsökkentő gyógyszerek használatára vonatkozó kezelési ajánlás IIb (megfontolható).

lés nélkül is, pusztán pl. a dohányzás abbahagyásával. Kiemelendő emellett, hogy a 70 év feletti személyek a nagyon nagy kockázati kategóriába eshetnek, még akkor is, ha a vérnyomásuk célértéken van. Náluk azonban a primer prevenció lipidcsökkentő kezelés csak IIb osztályú („megfontolható”) ajánlás (3. és 4. ábra.).

Kockázatbecslés és kockázati tényezők kezelése látszólag egészséges 50 év alatti egyéneknél

Míg a fiatal, látszólag egészséges egyének 10 éves CVD kockázata általában még markáns rizikófaktorok mellett is kicsi, az élethosszig tartó CVD-rizikójuk ugyanakkor nagyon nagy lehet. Látszólag egészséges, 50 év alatti egyéneknél általában „nagyon nagy kockázatnak” számít, ha a 10 éves CVD-kockázat 7,5% feletti, mivel ez nagy élethosszig tartó kockázatot jelent, ezért náluk a rizikófaktorok kezelése javasolt. Ha a CVD 10 éves kockázata 2,5-7,5% között van ebben a korcsoportban, az „nagy kockázatnak” számít, és a kockázati tényezők kezelése megfontolandó, a kockázatomódosító tényezőket, az élethosszig tartó kockázatot, a kezelés előnyeit (kis és közepes kockázatú régiókban), és a betegek preferenciáit figyelembe véve. Ha a 10 éves CVD-kockázat 2,5% alatti, ez „kis-közepes kockázatnak” minősül, így általában a kockázati tényezők gyógyszeres kezelése nem szükséges, kivéve, ha egy vagy több kockázatomódosító tényező növeli az élethosszig tartó kockázatot és a kezelési előnyt (21). Az élethosszig folytatott egészséges életmód nagyon fontos a fiatalok számára.

Kockázatbecslés és kockázati tényezők kezelése látszólag egészséges 50–69 éves egyéneknél

Ha a 10 éves halálos és nem halálos ASCVD-rizikó 10% feletti, az általában „nagyon nagy kockázatúnak” minősül, és a CVD kockázati tényezők kezelése javasolt. Ha a szív- és érrendszeri betegségek 10 éves kockázata 5-10% közötti, az „nagy kockázatnak” minősül, és a kockázati tényezők kezelése megfontolandó, figyelembe véve a kockázatomódosító faktorokat, az életre szóló kockázatot, a kezelés előnyeit, és a betegek

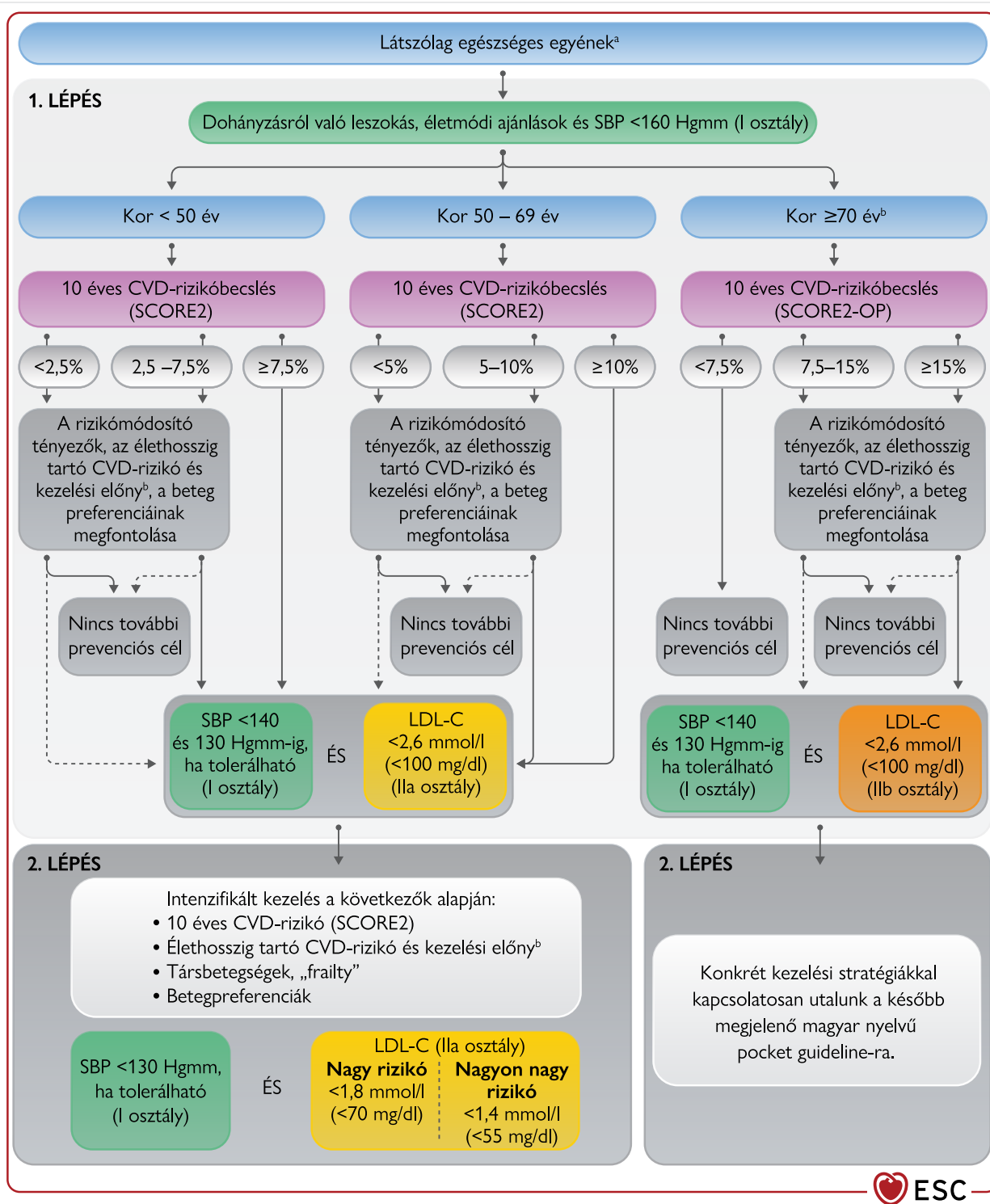
preferenciáit. Ha a 10 éves CVD-kockázata 5% alatti, az „kis-közepes kockázatnak” minősül, és általában nem szükséges a kockázati tényezők kezelése, kivéve, ha egy vagy több kockázatomódosító tényező növeli a CVD-kockázatot, illetve, ha a becsült élethosszig tartó kockázat és kezelési előny jelentősnek tekinthető.

A kockázatbecslés és a kockázati tényezők kezelése látszólag egészséges 70 év feletti egyéneknél

Az életkor a CVD-kockázat domináns mozgatórugója, így a 10 éves CVD-kockázat szinte minden 70 év feletti egyénnél meghaladja a hagyományos kockázati küszöböt. Az élethosszig tartó kezelési előny ugyanakkor kisebb idős egyéneknél a szív- és érrendszeri betegségektől mentesen eltöltött idő tekintetében. Ezért a CVD-rizikófaktor kezelés elindításának küszöbértéke magasabb ebben a korosztályban. Ha a 10 éves CVD-kockázat 15% feletti, akkor általában „nagyon nagy kockázatról” beszélünk, és az ASCVD kockázati tényezőinek kezelése ajánlott (megjegyzés: az ajánlás a lipidcsökkentő kezelésre látszólag egészséges, 70 év feletti egyéneknél IIb osztályú, „megfontolható”). Ha a 10 éves ASCVD-kockázat 7,5–15%, az „nagy kockázatnak” minősül, és a kockázati tényezők kezelése megfontolandó, de figyelembe kell venni a kockázatomódosító tényezőket, az esendőséget, a társbetegségeket, a gyógyszeres kezelést, és a betegek preferenciáit. Ha a 10 éves ASCVD-kockázat 7,5% alatti, az „kis-közepes kockázatnak” tekinthető, és általában nem szükséges gyógyszeres kezelés, kivéve, ha egy vagy több kockázatomódosító tényező növeli a CVD-kockázatot vagy a kezelés előnyeit (21).

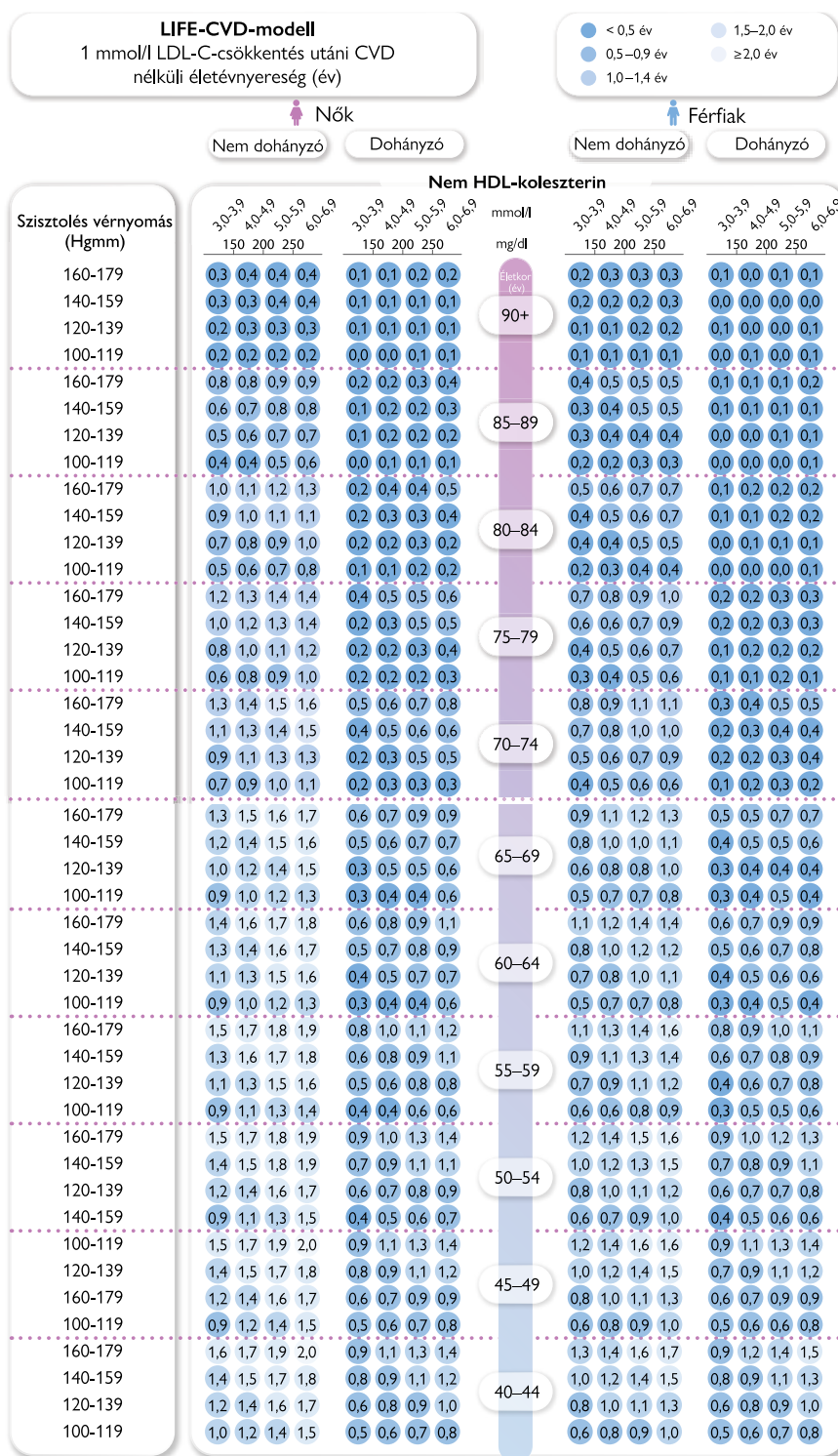
Kockázatbecslés és kockázati tényezők kezelése ismert ASCVD-s betegek esetén

A kezdeti rizikófaktor-kezelés és a célértékek elérése után figyelembe kell venni a reziduális rizikót az ismétlődő CV-eseményre (22). Nyilvánvaló, hogy a közelmúltban akut koronáriszindrómán átesett, progresszív érbetegségben vagy DM-ben szenvedő betegek rizikója rendkívül nagy az ismétlődő CV-események tekintetében.

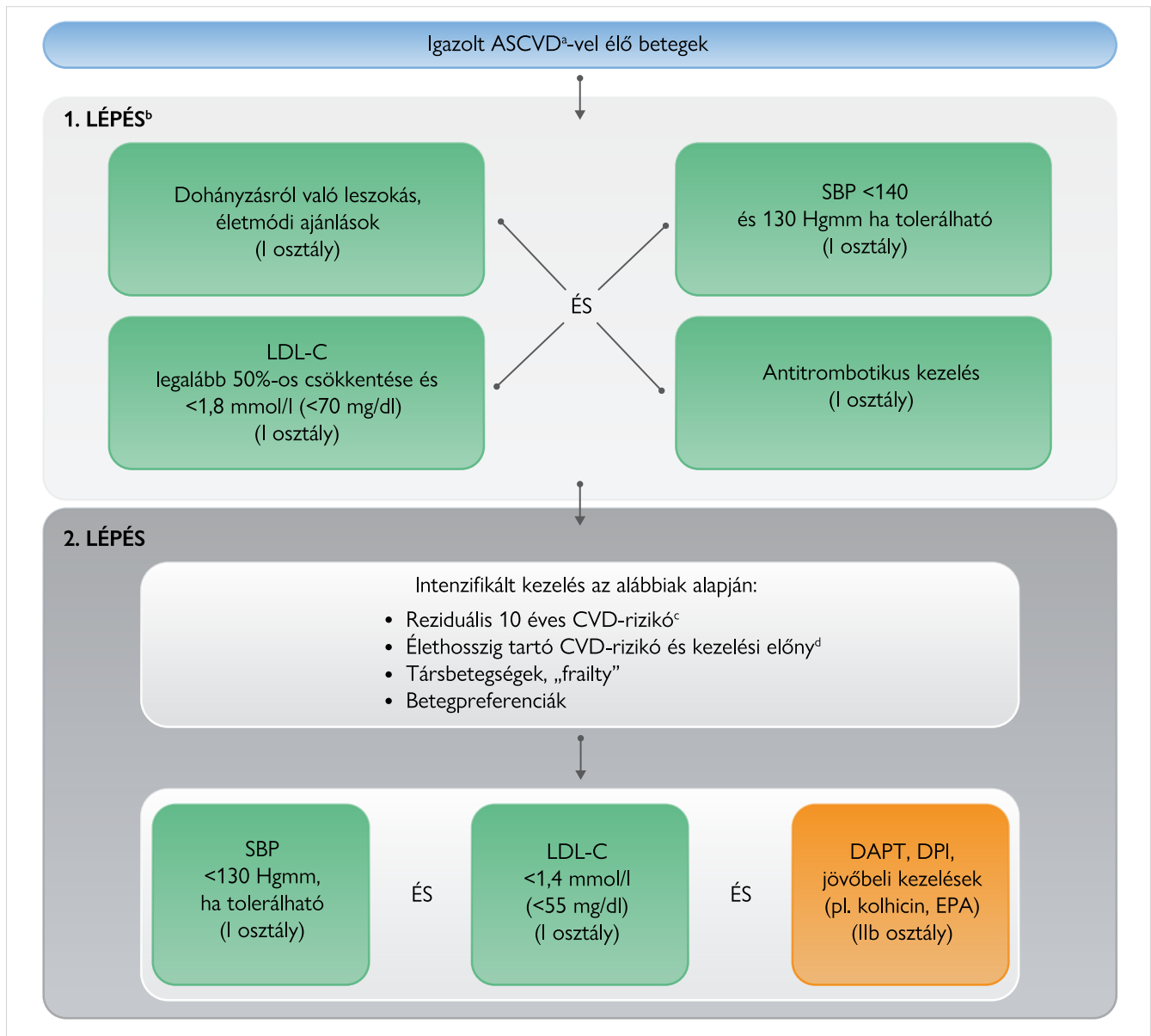


3. ÁBRA. A kardiovaszkuláris rizikó és a rizikófaktor-kezelés folyamatábrája látszólag egészséges egyéneknél. A folyamatos vonalak az egyének többségére vonatkozó lehetőségeket mutatják. A pontozott vonalak alternatívákat mutatnak be azon betegek számára, akikre a boxokban megadott betegspecifikus jellemzők és kórállapotok érvényesek. Az SBP (<130 Hgmm) és az LDL-C (a rizikónak megfelelően) alapvető kezelési céljai mindenképpen elérendők. A folyamatábra teljes egészében használható: az 1. lépés után mindenképpen megfontolandó a 2. lépésben intenzifikált célok elérése. A rizikókalkulátorok elérhetőek mobil eszközökre az ESC CVD Risk Calculator app-ban (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>) és a www.u-prevent.com weboldalon.

^aNem tartoznak ide a CVD-, DM-, CKD-, vagy FH-betegek. ^bA LIFE-CVD-modellt a kis és közepes rizikó kategóriájú régiók egész életre szóló CVD kockázatának és kezelési előnyének megbecsülésére alakították ki. (Forrás: Az ESC 2021-es irányelvei a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban c. kiadvány)



4. ÁBRA. Kardiovaszkuláris betegségtől mentes átlagos életévnyereség 1 mmol/l (40 mg/dl) LDL-C-csökkentés esetén látszólag egészséges egyéneknél. Az 1 mmol/l LDL koleszterincsökkenés által okozott élethosszig tartó előny látszólag egészséges egyéneknél a következő rizikófaktorokból adódik: életkor, nem, jelenlegi dohányzás, SBP, és non-HDL-C. 1 mmol/L LDL-C-csökkentésből származó élethosszig tartó előny medián életkilátás éveknél kifejezve, amelyek során nem jelentkezik szívinfarktus vagy stroke. 2 mmol/l LDL-C-csökkenés átlagos hatása majdnem kétszeres stb. Az élethosszig tartó előny kalkulálása az egész életen át jelentkező CVD-rizikóbecslés (a LIFE-CVD-modell alkalmazásával) és a HR (0,78) szorzatából történik, amely a lipidsökkentéssel foglalkozó metaanalízisben mért értékekből adódik. Az egyéni élethosszig tartó előny megbecsülésére a fenti táblázat használható, vagy a LIFE-CVD elektronikus verzióban elérhető az ESC CVD-rizikó app-ban vagy a <http://www.U-Prevent.com> weboldalon. A modell jelenleg a kis és közepes rizikójú országokra validált. (Forrás: Az ESC 2021-es irányelvei a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban c. kiadv



5. ÁBRA. A kardiovaszkuláris rizikó és a rizikófaktor-kezelés folyamatábrája az igazolt ateroszklerotikus kardiovaszkuláris betegséggel élő betegekben. Az elérendő célértékek az SBP (<130 Hgmm) és az LDL-C (a rizikócsoporthoz megfelelően) vonatkozásában a hatályos ESC-ajánlások szerint kerültek meghatározásra. A folyamatábra teljes egészében használandó: az 1. LÉPÉS után a 2. LÉPÉS fokozott céljaira való továbblépés megfontolása kötelező. A rizikókalkulátorok elérhetőek mobil eszközökre az ESC CVD Risk Calculator app-ban (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>) és a www.u-prevent.com weboldalon.

^aDM-betegekre a DM folyamatábra használandó. ^bFriss ACS-betegek részvétele kardiológiai rehabilitációban (CR) segít a prevenció célok elérésében (I/A osztály). ^c70 év feletti betegeknél a nagy 10 éves rizikó alacsonyabb abszolút kezelési előnnyel járhat a korlátozott életkilátások miatt. ^dAz élethosszig tartó kezelési előny az adott intervenciók vagy kezelés intenzifikálás által okozott CVD-mentes életév nyereséget jelöli.

DAPT: kettős thrombocytagátló kezelés, DPI: kettős antitrombotikus útvonal gátlás, EPA: eicosapentaénsav (Forrás: Az ESC 2021-es irányelvei a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban c. kiadvány)

A reziduális CVD-kockázatot elsősorban a klasszikus rizikófaktorok befolyásolják. Szekunder prevencióban rizikóstratifikációra a SMART (Secondary Manifestations of arterial Disease) kockázatbecslő modell használható a betegek 10 éves fennmaradó CVD-kockázatának becsléséhez (online elérhe-

tő: ESC CVD Risk app) (22), illetve a EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) kockázatbecslő modellel a visszatérő CVD 2 éves kockázatát becsülhetjük meg stabil CVD-s betegeknél (23) (5. ábra).

Kockázatbecslés és kockázati tényezők kezelése 2-es típusú DM esetén

A legtöbb 2-es típusú DM-ben szenvedő felnőtt nagy vagy nagyon nagy kockázatnak van kitéve egy jövőbeni CV-esemény szempontjából, különösen, ha középkorú vagy annál idősebb. A 2-es típusú DM fennállása közel megduplázza a CV-rizikót, és 4-6 évvel is csökkentheti a várható élettartamot. Az abszolút kockázat azoknál a legnagyobb, akiknél valamilyen célszervkárosodás (TOD) már kimutatható. A 2-es típusú DM szintén növeli a kardiorenális szövődmények, különösen a szívelégtelenség és a krónikus vesebetegség kockázatát. 2-es típusú DM esetén a relatív CVD-kockázat nagyobb, ha a DM fiatalabb korban kezdődött, és kissé nagyobb nőknél, mint férfiaknál (24). A dohányzás abbahagyása (2. táblázat) és egészséges életmód folytatása mindenkinek ajánlott, a rizikófaktorok kezelése megfontolandó minden, de legfőképpen 40 év feletti diabéteszes betegnél.

Súlyos TOD fennállása esetén a diabéteszes beteg nagyon nagy CVD-kockázatúnak tekinthető, hasonlóan a már igazolt CVD-s beteghez. A többi diabéteszes beteg nagy ASCVD-kockázatúnak tekinthető (25). Kivételt jelent, ha a DM jól kontrollált, rövid ideje áll fenn (pl. <10 év), nincs TOD és nincsenek további ASCVD kockázati tényezők. Ebben az esetben a DM-betegek közepes CVD-kockázatúnak tekinthetők (6. ábra).

A fenti szemikvantitatív osztályozás mellett specifikus kockázati modellek tovább finomíthatják a kockázatbecslést DM-ben és információt nyújthatnak a kezeléstől várható haszonnál. Ezek a modellek általában a DM fennállásának idejét, a glikált hemoglobin- (HbA_{1c}) szintet és a TOD jelenlétét is figyelembe veszik. Ilyen például az ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx és diamicroN-MR Controlled Evaluation) kockázati pontszám, ami 10 éves CVD-kockázatot jelez előre, és a UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) kockázati modell, ami előre jelzi a halálos és nem halálos CVD-kockázatot. Tekintettel azonban arra, hogy mindkét modell régebbi kohorsz adatokon alapul, az útmutató csak megfontolással ajánlja ezeknek a kalkulátoroknak a használatát (26, 27).

2. TÁBLÁZAT. „Nagyon rövid tanácsadás” a dohányzásleszokáshoz

A „Nagyon rövid tanácsadás” egy igazolt 30 másodperces klinikai intervenció, amelyet az Egyesült Királyságban fejlesztettek ki, és ami azonosítja a dohányosokat és tanáccsal látja el a legjobb leszokási módszerről, valamint támogatja őket a későbbi leszokási kísérletekben. A nagyon rövid tanácsadásnak három eleme van:

Kérdezz – a dohányzási szokások felmérése és feljegyzése

Tanácsolj – tanácsadás a legjobb leszokási módszerről

Cselekedj – segítség felajánlása

ASCVD-rizikót módosító tényezők

Pszichoszociális tényezők

A pszichoszociális stressz magában foglalja a stressz tüneteit, valamint az olyan stresszorokat, mint a magány, a depresszió és a kritikus életesemények. Fordítva, a mentális egészség, mint például az optimizmus és az erős céltudatosság alacsonyabb CVD-rizikóval járnak. A pszichoszociális stressznek nemcsak közvetlen biológiai hatásai vannak, de erősen korrelál a társadalmi-gazdasági és viselkedési kockázati tényezőkkel is (pl. dohányzás, rossz adherencia). Tekintettel a stressztünetek jelentős hatásaira ASCVD-s betegeknél, számos irányelv ajánlja a pszichoszociális stressz felmérését ASCVD esetén (28).

Etnikai hovatartozás

Európának sok olyan állampolgára van, akik India, Kína, Észak-Afrika vagy Pakisztán területéről származnak. A bevándorló csoportok ASCVD kockázati tényezői jelentősen eltérőek lehetnek. Az Egyesült Királyságból származó adatok alapján az általában alkalmazott rizikó kalkulátorok mellett náluk, egy etnikumtól függő specifikus szorzó használata segítheti az ASCVD-rizikó pontosabb becslését (29). Dél-ázsiai származásnál a rizikót 1,3-del szorozzuk, ha indiai és bangladesi a beteg, és 1,7-del pakisztáni egyének esetén. Egyéb ázsiai etnikum esetén a kockázatot 1,1-del szorozhatjuk. Fekete karibi etnikum esetén a kockázatot 0,85-dal, fekete-afrikai és kínai etnikum esetén 0,7-del kell szorozni.

Képzéskötés

Koszorúér-kalcium meghatározása

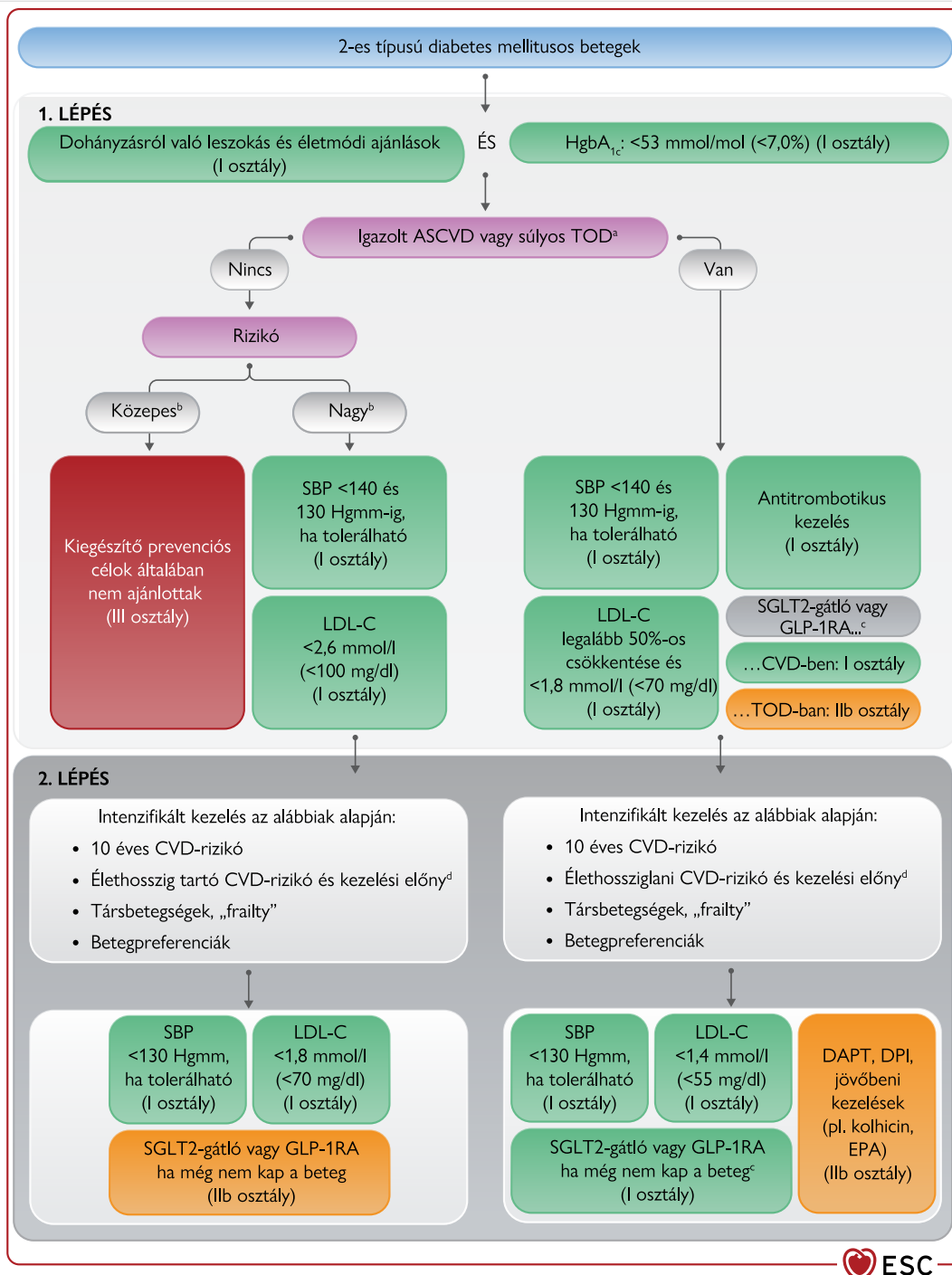
Tekintve, hogy a hagyományos kockázati tényezők mellett a koszorúér-kalcium- (CAC) pont érték módosíthatja az egyén CVD-kockázatát, ezért számításba vehető kezelési küszöbérték körüli CVD-rizikó esetén (30). Az adott korcsoportos értéknél magasabb CAC növeli az egyén számított CVD-kockázatát, míg a vártnál alacsonyabb CAC kisebb CVD-kockázatot jelent. A CAC-pontszám azonban nem nyújt pontos információt a teljes koronáriaplakk-terhelésről vagy a szűkület súlyosságáról, hiszen a lágy, nem meszes plakkok nem vizualizálódnak a vizsgálat során.

Kontrasztos koronária CT-angiográfia (CCTA)

A CCTA detektálja a koszorúér-szűkületet és előre jelzi a kardiális eseményeket (31), azonban arra vonatkozóan nincs adat, hogy javítja-e a betegek kockázati besorolását.

Artéria carotis ultrahang

Az intima-media vastagság (IMT) rutinszerű meghatározása, standardizált módszertan hiányában, nem javasolt CVD-kockázat becslésére. Bár a CAC-pontértékhez képest kevesebb tudományos eredmény ismert, feltételezhetően az ultrahanggal kimutatott carotis-plakk



6. ÁBRA. A kardiovaszkuláris rizikó és a rizikófaktor-kezelés folyamatábrája 2-es típusú diabetes mellitusos betegekben. Az elérendő célértékek az SBP (<130 Hgmm) és az LDL-C (a rizikócsoporthoz megfelelően) vonatkozásában a hatályos ESC-ajánlások szerint kerültek meghatározásra. A folyamatábra teljes egészében használandó: az 1. lépés után mindenképpen megfontolandó a 2. lépésben leírt intenzifikált célok elérése.

A rizikókalkulátorok elérhetőek mobil eszközökre az ESC CVD Risk Calculator app-ban (<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>) és a www.u-prevent.com weboldalon.

^aSúlyos TOD (célszervkárosodás) legalább egy az alábbiak közül: eGFR <45 ml/min/1,73 m² függetlenül az albuminuria meglététől vagy hiányától; eGFR 46–59 ml/min/1,73 m² és mikroalbuminuria (ACR 30–300 mg/g vagy 3–30 mg/mmol); proteinuria (ACR >300 mg/g vagy >30 mg/mmol); mikrovaszkuláris betegség jelenléte legalább három eltérő formában (pl. mikroalbuminuria és retinopátia és neuropátia). ^dMeglévő szívelégtelen vagy veseelégtelen (CKD) betegeknek az SGLT2-gátlók, a poststroke-betegeknek a GLP-1-receptor-agonisták ajánlottak. ^eAz élethosszig tartó kezelési előny az adott intervenciók vagy kezelés intenzifikálás által okozott CVD-mentes életév nyereséget jelöli.

(Forrás: Az ESC 2021-es irányelvei a szív- és érrendszeri betegségek megelőzéséről a klinikai gyakorlatban c. kiadvány)

kok megléte szintén befolyásolhatja a CVD-rizikót (32), és kockázatomódosító tényezőnek tekinthető közepes kockázatú betegeknel, amennyiben CAC-pontszám nem áll rendelkezésre.

„Frailty”, esendőség

Az esendőség egy többdimenziós állapot, amely független az életkortól és a multimorbiditástól. Funkcionális kockázati tényezőt jelent a kedvezőtlen kimenetre, beleértve a nagy CVD- és nem CVD-morbiditást és mortalitást. Az esendőség nem egyenlő az öregedéssel, és a kettő nem összetévesztendő. Az esendőség előfordulása az életkorral növekszik, de az emberek azonos kronológiai életkora jelentősen eltérhet az egészségi állapot és vitalitás tekintetében. Esendőségre utalhat a lassúság, gyengeség, alacsony fizikai aktivitás (PA), kimerültség, csökkent fizikai teljesítmény. Az esendőség módosíthatja a CVD-kockázatot és befolyásolhatja a kezelést. Rendkívül fontosak az olyan nem gyógyszeres beavatkozások (pl. kiegyensúlyozott táplálkozás, mikrotápanyag-pótlás, fizikai tréning, társadalmi aktivitás), amelyek az esendőség megelőzését, csökkentését vagy visszafordítását célozzák meg. Ami a farmakoterápiát és eszközös kezelést illeti, az esendőség értékelése nem az adott kezelésre való jogosultságot határozza meg, hanem inkább egy személyre szabott gondozási terv felépítését szolgálja (33).

Családi anamnézis

A szív- és érrendszeri betegségek korai előfordulása a családi anamnézisben a CVD-kockázat egyszerű mutatója, ami genetikai és környezeti kölcsönhatásokat is tükröz. A hagyományos ASCVD kockázati tényezőknél túl figyelembe vett pozitív családi kórtörténet azonban csak kis mértékben javíthatja tovább a CVD-kockázat becslését, mivel a családban előforduló CVD-betegségeket sokkal inkább a hagyományos ASCVD kockázati tényezők határozzák meg. Ennek ellenére a pozitív családi anamnézis egyszerű, olcsó információ, amely átfogó kockázatértékelést indíthat el az egyéneknél a családban előfordult korai CVD alapján (34).

Környezeti tényezők

A szív- és érrendszeri betegségek kockázatát módosító környezeti expozíciók közé tartozik a levegő- és talajszennyezés, valamint a küszöbérték feletti zajszint. A kültéri levegőszennyezés összetevőit a levegőben szálló részecskék és gáznemű szennyező anyagok (pl. ózon, nitrogén-dioxid, illékony szerves vegyületek, szén-monoxid, kén-dioxid) képezik, amelyek elsősorban fosszilis tüzelőanyagok égetésével keletkeznek. A talaj- és vízszennyezés szintén CVD-kockázatomódosító tényező lehet, mint pl. a fokozott ólom-, arzén- és kadmium-expozíció, amely a magas vérnyomással, a szívkoszorúér-betegséggel, a stroke-kal és a CVD-mortalitással hozható összefüggésbe. A környezeti szállópor-szennyezést a közelmúltban a vezető mó-

dosítható halálozási kockázati tényezők közé sorolták. Egy újabb modell becslése szerint a várható élettartam elvesztése a levegőszennyezetttség miatt hasonló, ha nem több mint, ami a dohányzásból származik (35).

Testösszetétel

Az elmúlt évtizedekben világszerte jelentősen megnőtt a gyermekek és serdülők, valamint a felnőttek testtömegindexe (body mass index, BMI) is. A megfigyelt vizsgálatokban a bármely okból bekövetkező halálozás 20-25 kg/m² BMI-nél a legalacsonyabb. Egy metaanalízis arra a következtetésre jutott, hogy a BMI, hasonlóan a derékbőséghez, szorosan és folytonosan összefügg az ASCVD-rizikóval, időseknél és fiataloknál, valamint férfiaknál és nőknél egyaránt. Az ACS-ben és szívelégtelenségben szenvedő betegek szisztémás vizsgálata „obesitasparadoxont”, írt le, miszerint náluk az elhízás protektív hatású lehet. Ezt a megfigyelést azonban óvatosan kell értelmezni, mivel fordított ok-okozati összefüggés és egyéb torzítások szerepet játszhatnak benne. A „metabolikusan egészséges elhízás” fenotípusa, amelyet az elhízás jelenléte metabolikus kockázati tényezők nélkül jellemez, nagy érdeklődést keltett az utóbbi időben. A hosszú távú eredmények azonban azt sugallják, hogy az egészséges elhízás nem egy speciális állapot, hanem egy átmeneti szakasz, amely a glükometabolikus rendellenességek felé halad (36).

Következtetések

Jelen közleményünkben rövid áttekintést szerettünk volna nyújtani a CVD-rizikó becslésére vonatkozó legújabb ajánlásokról, amelyek az ESC 2021-es preventív útmutatójában jelentek meg. Összefoglalónkban elsősorban a CVD-kockázatra, és az azt meghatározó rizikótényezőkre fókuszáltunk. Az útmutató ezen túl számos fontos témát tartalmaz és részletesen foglalkozik pl. az egyéni kezelési célokkal, a populációs szintű intervenciós stratégiákkal, valamint speciális kardiológiai kórképek esetén alkalmazható preventív lépésekkel.

Az útmutató rövidített, magyar nyelvű kiadása (pocket guideline formában) hamarosan elérhető lesz (Magyar Kardiológusok Társasága 2022. évi Tudományos Kongresszusán), amelyben az eddigieken túl, az egyéni kezelési célok részletesen magyar nyelven is elérhetővé válnak.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy a összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtetéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Frank LJ, Visseren, François Mach, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal* Pages: 7 September 2021; 42(34): 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
2. Jorgensen T, Jacobsen RK, Toft U, et al. Effect of screening and lifestyle counselling on incidence of ischaemic heart disease in general population: Inter99 randomised trial. *BMJ* 2014; 348: g3617. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3617>
3. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, et al. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD001561. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001561.pub3>
4. Kennedy O, Su F, Pears R, et al. Evaluating the effectiveness of the NHS Health Check programme in South England: a quasi-randomised controlled trial. *BMJ Open* 2019; 9: e029420. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029420>
5. Krogsboll LT, Jorgensen KJ, Gotzsche PC. General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD009–009. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009009.pub3>
6. Si S, Moss JR, Sullivan TR, Newton SS, Stocks NP. Effectiveness of general practice-based health checks: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2014; 64: e47–53. <https://doi.org/10.3399/bjgp14X676456>
7. Patel R, Barnard S, Thompson K, Lagord C, Clegg E, et al. Evaluation of the uptake and delivery of the NHS Health Check programme in England, using primary care data from 9.5 million people: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2020; 10: e042963. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042963>
8. Mehta S, Wells S, Grey C, et al. Initiation and maintenance of cardiovascular medications following cardiovascular risk assessment in a large primary care cohort: PREDICT CVD-16. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 192–202. <https://doi.org/10.1177/2047487312462150>
9. Chamnan P, Simmonds RK, Khaw KT, et al. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ* 2010; 340: c1693. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1693>
10. Glasziou PP, Irwig LM. An evidence based approach to individualising treatment. *BMJ* 1995; 311: 1356–1359. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7016.1356>
11. Dorresteijn JA, Visseren FL, Ridker PM, et al. Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d5888. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5888>
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
14. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
15. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021; 42: 24392454. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
16. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 101–107. <https://doi.org/10.1111/j.1076-7460.2002.00995.x>
17. Wolbers M, Koller MT, Wittman JC, Steyerberg EW. Prognostic models with competing risks: methods and application to coronary risk prediction. *Epidemiology* 2009; 20: 555–561. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181a39056>
18. Berry SD, Ngo L, Samelson EJ, Kiel DP. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 783–787. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02767.x>
19. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021; 42: 2455–2467. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
20. World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en (4 June 2021).
21. Berkelmans GFN, Gudbjornsdottir S, Visseren FLJ, Wild SH, Franzen S, et al. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with Type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2019; 40: 2899–2906. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy839>
22. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. Distribution of Estimated 10-Year Risk of Recurrent Vascular Events and Residual Risk in a Secondary Prevention Population. *Circulation* 2016; 134: 1419–1429. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021314>
23. De Bacquer D, Ueda P, Reiner Z, et al. EUROASPIRE IV and V National Coordinators. Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Model. *Eur J Prev Cardiol* 2020; [Online ahead of print] <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa128>
24. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, et al. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation* 2019; 139: 2228–2237. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885>
25. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 588–597. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30057-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30057-2)
26. Kengne AP, Patel A, Marre M, et al. ADVANCE Collaborative Group. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18: 393–398. <https://doi.org/10.1177/1741826710394270>
27. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 671–679.
28. Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, et al. ESC Scientific Document Group Reviewers. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J* 2020; 41: 1687–1696. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy913>
29. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017; 357: j2099. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2099>
30. Lin JS, Evans CV, Johnson E, et al. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018; 320: 281–297. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.4242>
31. Hadamitzky M, Freissmuth B, Meyer T, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography for prediction of cardiac events in patients with suspected coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 404–411. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.11.015>
32. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart* 2012; 98: 177–184. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300747>
33. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014; 35: 1726–1731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu197>
34. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, et al. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation* 2012; 125: 3092–3098. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065490>
35. Lelieveld J, Pozzer A, Poschl U, et al. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective. *Cardiovasc Res* 2020; 116: 1910–1917. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa02>
36. Mahajan R, Stokes M, Elliott A, et al. Complex interaction of obesity, intentional weight loss and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2020; 106: 58–68. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314770>