

Νεότερα επιστημονικά δεδομένα στην Έπιδημιολογία και την Καρδιακή Άνεπάρκεια

Χριστίνα Χ. Χρυσόχου

Επιμελήτρια Α', Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, "Γπλοκράτειο" Γ.Ν.Α.

Τί σημαίνει η απόσυρση και επανεκτίμηση των δεδομένων της μελέτης PREDIMED.

Η μεγάλη επιδημιολογική μελέτη PREDIMED δημοσιεύτηκε το 2013 στο *New England J of Medicine* και ανέδειξε σχετικό κίνδυνο της τάξης του 0.7 για την κατανάλωση Μεσογειακής διατροφής με παρθένο ελαιόλαδο, έναντι της συνήθους δίαιτας (που υποδηλώνει 30% προστασία) και ανάλογο σχετικό κίνδυνο για την κατανάλωση Μεσογειακής διατροφής με φυστίκια. Η νεότερη ανάλυση του 2018 δεν έφερε ιδιαίτερη διαφορά στα αποτελέσματα, αναδεικνύοντας τον ίδιο σχεδόν προστατευτικό ρόλο της Μεσογειακής διατροφής και στις δύο πληθυσμιακές παρεμβάσεις με ελαιόλαδο και φυστίκια. Η αναγκαιότητα διενέργειας νέας ανάλυσης αποδόθηκε σε λάθη, στην τυχαιοποίηση, που παρατηρήθηκαν στη μελέτη

Όρμονες φύλου και καρδιαγγειακός κίνδυνος σε γυναίκες

Μία νέα μελέτη δημοσιεύτηκε στο *JACC*, συμπεριλαμβάνοντας 2.834 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, για να μελετηθεί ο ρόλος των ορμονών φύλου στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)* συμπεριέλαβε γυναίκες από 6 άγροτικές και αστικές περιοχές των ΗΠΑ, οι οποίες είχαν ελεύθερο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου κατά τα έτη 2000-2002, οι οποίες παρακολούθηθηκαν προοπτικά. Περίπου το ένα τρίτο αυτών (900 άτομα) λάμβανε θεραπεία υποκατάστασης. Ο αύξημένος

λόγος τεστοστερόνης προς οιστραδιόλη βρέθηκε να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακού έγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιακής ανεπάρκειας) στα 12 έτη της παρακολούθησης. Οι έρευνήτες μελέτησαν όλικη τεστοστερόνη, dehydroepiandrosterone (DHEA), sex hormone-binding globulin (SHBG) και estradiol, και κατέληξαν ότι, για πρώτη φορά, αναδεικνύεται ο τοξικός ρόλος της τεστοστερόνης στην καρδιαγγειακή υγεία των γυναικών. Η όλικη τεστοστερόνη είχε σχετικό κίνδυνο adjusted HR, 1.14; 95% CI, 1.01 - 1.29 για όλικα συμβάματα και (adjusted HR, 1.20; 95% CI, 1.03 - 1.40) για στεφανιαία νόσο, αλλά δεν είχε στατιστικά σημαντική αύξηση για καρδιακή ανεπάρκεια (adjusted HR, 1.09; 95% CI, 0.90 - 1.34). Οι έρευνήτες βρήκαν μία σχέση τύπου U-shaped μεταξύ του λόγου testosterone/estradiol και καρδιακής ανεπάρκειας. Τα επίπεδα estradiol σχετίζονταν με μικρότερο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο (adjusted HR, 0.77; 95% CI, 0.63 - 0.95) και με όριακή μείωση για καρδιακή ανεπάρκεια. Φαίνεται ότι η μείωση της estradiol στην έμμηνόπαυση σχετίζεται, με την αγγειακή και καρδιακή αναδιαμόρφωση και μπορεί να οδηγήσει σε διαφορετικό φαινότυπο καρδιακής ανεπάρκειας, HFpEF ή HFrEF. Χαμηλότερα επίπεδα της estradiol σχετίζονται με κίνδυνο αρτηριακής υπέρτασης, ενώ τα DHEA και SHBG δεν σχετίζονταν με καρδιαγγειακή νόσο, στεφανιαία νόσο και όλικη καρδιακή ανεπάρκεια. Μόνο τα επίπεδα του SHBG σχετίζο-

νταν με αύξηση κινδύνου για στεφανιαία νόσο, σε ασθενείς που λάμβαναν ορμονική θεραπεία.

Τι σημαίνει αυτό για τις γυναίκες; Θα έλεγε κάποιος, ότι αν μία μετεμνηνοπαυσική γυναίκα έχει οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, πολυκυστικές ωοθήκες, ιστορικό προ-εκλαμψίας, αυτόάνοσης νόσου και αύξημένα ανδρογόνα, θα μπορούσε να υποβληθεί σε μέτρηση calcium score.» Αν το score βρεθεί υψηλό, τότε χρήζει επιθετικής θεραπείας με ασπιρίνη και στατίνη, ενώ σε μηδενικό score άλλες συστάσεις υγιεινής διατροφής και ζωής οφείλουν να ακολουθηθούν. Η γενετική μπορεί να έχει σχέση με τα επίπεδα estradiol όπως και testosterone. Φαίνεται ότι γενετικές μεταλλάξεις του ένζυμου SULT1A1 σχετίζονται με πρόωμη έμμηνόπαυση.

Κάπνισμα και περιοδοντίτιδα

Στο περιοδικό American Journal of Preventive Medicine³ δημοσιεύτηκε ένα ενδιαφέρον άρθρο για την επίδραση του καπνίσματος, πέρα από τα καρδιαγγειακά νοσήματα που γνωρίζουμε, στην περιοδοντίτιδα. Σε 14 μελέτες, που συμπεριλήφθησαν στην μετά ανάλυση, φάνηκε ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο περιοδοντίτιδας κατά 85% (risk ratio=1.85, 95% CI=1.5, 2.2).

Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την αρτηριακή υπέρταση

Στο Πανερωπαϊκό Συνέδριο Υπέρτασης, με ταυτόχρονη δημοσίευση, παρουσιάστηκαν οι νεότερες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την αρτηριακή υπέρταση. Σύμφωνα με αυτές, παραμένουν τα όρια αρτηριακής πίεσης 130 με 139 και 80 με 89 mmHg ως υψηλά φυσιολογικά, αλλά ο στόχος θεραπείας παραμένει σε κάτω από 140 mmHg και κάτω από 130 mmHg σε άτομα μικρότερα των 65 ετών, που μπορούν να το επιτύχουν. Οι οδηγίες αυτές έρχονται σε αντίθεση με τα αυστηρότερα όρια που θέσπισε η Αμερικανική Καρδιολογική Έταιρεία τον περασμένο Νοέμβριο, οι οποίες κατηγοριοποιούν τις τιμές αρτηριακής πίεσης 130 με 139 και 80- με 89 mmHg ως υπέρταση σταδίου I, ανεξαρτήτως ηλικίας, και προτείνουν θεραπεία.

Οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν επίτευξη όριου στο 130 mmHg, αλλά όχι χαμηλότερα από 120 mmHg, ενώ γίνονται πιό

άνεκτικες στην επίτευξη υψηλότερου όριου στους ηλικιωμένους ασθενείς. Η πρώτη προσέγγιση φαρμακευτικής αγωγής συνιστάται να είναι συνδυαστική με αΜΕΑ ή σαρτάνη με ανταγωνιστή ασβεστίου ή διουρητικό, ιδανικά σε ένα χάπι για καλύτερη συμμόρφωση. Ενώ σε άτομα που δεν επιτυγχάνουν το στόχο τους, στο δεύτερο βήμα θα προστεθεί σπιρονολακτόνη ή και β αποκλειστής. Ο β αποκλειστής έχει ασφαλώς θέση σε κάθε στάδιο υπέρτασης, έφ' όσον υπάρχει ειδική ένδειξη όπως στεφανιαία νόσος ή κολπική μαρμαρυγή⁴.

Μυοκαρδιοπάθειες αθλητών και γενετικός έλεγχος

Στο περιοδικό Circulation δημοσιεύτηκε τον Μάιο η αξία της γενετικής ανάλυσης για την διάγνωση μυοκαρδιοπαθειών, σε αθλητές που εμφανίζουν αρνητικά Τ στο ηλεκτροκαρδιογράφημα⁵. Η παρουσία τέτοιων ΗΚΓγραφικών αλλαγών προβληματίζει συχνά τους ιατρούς κατά τον προαθλητικό έλεγχο. Οι έρευνητές ενέταξαν στη μελέτη 100 αθλητές υψηλών επιδόσεων (ηλικίας 18 με 35 ετών), συμπεριλαμβανομένων και 50 Άφρο-Αμερικανών, οι οποίοι όλοι εμφάνιζαν αναστροφή Τ έπαρμάτων στο ΗΚΓγράφημα. Οι αθλητές υποβλήθηκαν σε πλήρες ΗΚΓγράφημα, μαγνητική απεικόνιση καρδιάς, δοκιμασία κόπωσης, καταγραφή 24ωρου ΗΚΓγραφήματος και γενετικό έλεγχο 311 γονιδίων. Από τον κλινικό έλεγχο, 21 άτομα εύρεθησαν να έχουν μυοκαρδιοπαθεια, ενώ οι 8 εξ αυτών είχαν θετικό γενετικό έλεγχο. Από τους υπόλοιπους 79 αθλητές, οι 2 είχαν παθολογική γενετική απάντηση (ένας με άμυλοειδική νόσο και ο άλλος με long QT syndrome). Οι Άφρο-Αμερικανοί αθλητές εμφάνιζαν, σε σημαντικότατο μεγαλύτερο ποσοστό, διάγνωση μυοκαρδιοπάθειας, σε σύγκριση με τους λευκούς, (30% vs. 12%). Φαίνεται ότι ο γενετικός έλεγχος δεν είναι ακόμα δυνατό να διαγνώσει όλες τις περιπτώσεις μυοκαρδιοπάθειας. Η παρουσία, επίσης, αρνητικού ελέγχου δεν προστατεύει από την πιθανότητα ύπαρξης της νόσου, άρα δεν μπορεί να αποτελέσει ακόμα ικανό εργαλείο διάγνωσης της νόσου.

Λήψη υδροχλωροθειαζίδης και κίνδυνος δερματικού μελανώματος

Στο περιοδικό JAMA δημοσιεύτηκε τον Μάιο μία μελέτη αναδρομικού χαρακτήρα, μελέτη που συνδέει την λήψη Hydrochlorothiazide

μὲ ἐμφάνιση μελανώματος⁶. Ὑπῆρχαν δεδομένα γιὰ τὴν σύνδεση τῆς χρήσης τῆς με μῆ-μελάνωμα δερματικῶν ὄγκων, ἀλλὰ στὴν παρούσα μελέτη, ποὺ συμπεριέλαβε 19,000 ἐνήλικες μὲ μελάνωμα καὶ 193 ἰδίᾳς ἡλικίας καὶ φύλου ἄτομα χωρὶς καρκίνο, φάνηκε ὅτι ἡ ὑψηλὴ δοσολογία hydrochlorothiazide (>50,000 mg, σὲ χρόνια χορήγηση περίπου 6 ἐτῶν, συνδεόταν μὲ ἐμφάνιση μελανώματος (2.1% ἔναντι 1.8%; odds ratio, 1.22) καὶ κυρίως μὲ δυὸ ὑποτύπους τοῦ μελανώματος (τὸ λοβῶδες καὶ τὸ φακιδῶδες μελάνωμα). Δὲν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση ἐμφάνισης μελανώματος μὲ λήψη ἄλλης ἀντιυπερτασικῆς ἀγωγῆς. Οἱ ἐρευνητὲς σχολιάζουν, ὅτι ὁ κίνδυνος ἐμφάνισης μελανώματος ἀπὸ τὴν λήψη τῆς ὑδροχλωροθειαζίνης εἶναι μικρὸς καὶ δὲν πρέπει νὰ ἀποτρέπει τοὺς θεράποντες ἀπὸ τὴν ἀναγκαιότητα τῆς θεραπείας, ἀλλὰ νὰ συνιστᾶται ἀποφυγὴ ἐκθεσης στὸν ἥλιο, στοὺς ἀσθενεῖς ποὺ λαμβάνουν τὴν θεραπεία. Ὁ ἀκριβὴς ὅμως μηχανισμὸς αὐξήσεως τοῦ κινδύνου μελανώματος δὲν εἶναι μόνο μὲσω φωτοευσθησίας, καθὼς οἱ τύποι ποὺ ἀναφέρονται δὲν ἔχουν πάντα σχέση μὲ τὴν ἐκθεση σὲ ἡλιακὴ ἀκτινοβολία.

Ἀντιπηκτικὴ ἀγωγή στὴν καρδιακὴ ἀνεπάρκεια σὲ ἀσθενεῖς ὑψηλοῦ καρδιαγγειακοῦ κινδύνου

Ἡ ὑπομελέτη τῆς COMPASS HF⁷ παρουσίασε τὴ θέση τοῦ συνδυασμοῦ rivaroxaban μὲ ἀσπιρίνη σὲ 5.000 ἀσθενεῖς μὲ καρδιακὴ ἀνεπάρκεια ὑψηλοῦ κινδύνου (ποσοστὸ 22% τῆς ὀλικῆς μελέτης COMPASS), σταθερῆ στεφανιαία νόσο καὶ περιφερικὴ ἀρτηριακὴ νόσο. Σὲ μέση παρακολούθηση 23 μηνῶν, τὰ καρδιαγγειακὰ συμβάματα ἦσαν περισσότερα στοὺς ἀσθενεῖς μὲ καρδιακὴ ἀνεπάρκεια ἀπ' ὅτι στοὺς ἀσθενεῖς χωρὶς καρδιακὴ ἀνεπάρκεια, ἀλλὰ τὸ ὄφελος (ἀπόλυτος κίνδυνος) τῆς συνδυαστικῆς θεραπείας rivaroxaban καὶ ἀσπιρίνης ἔναντι ἀσπιρίνης ἦταν διπλάσιο γιὰ τοὺς ἀσθενεῖς μὲ καρδιακὴ ἀνεπάρκεια ἀπ' ὅτι στοὺς ἀσθενεῖς χωρὶς καρδιακὴ ἀνεπάρκεια. Ὁ ἀπόλυτος κίνδυνος αἱμορραγίας μὲ rivaroxaban/aspirine ἔναντι μόνο aspirine ἦταν 0,7% καὶ 1,4% γιὰ τοὺς ἀσθενεῖς μὲ ἢ χωρὶς καρδιακὴ ἀνεπάρκεια, ἀντίστοιχα. Ὁ TNN ἦταν 42 γιὰ ἀσθενεῖς μὲ καρδιακὴ ἀνεπάρκεια ἔναντι 125 γιὰ ἀσθενεῖς χωρὶς καρδιακὴ ἀνεπάρκεια. Γιὰ τὴν θέση τῆς ἀντιπηκτικῆς ἀγωγῆς στὴν καρδιακὴ ἀνεπάρκεια, ἀκόμα καὶ σὲ

φλεβοκομβικὸ ρυθμὸ, ἀναμένονται τὰ ἀποτελέσματα τῆς μελέτης COMMANDER HF, ποὺ ἔχουν συμπεριλάβει ἀσθενεῖς μὲ KE <35%.

Στὰ πλαίσια τοῦ Πανευρωπαϊκοῦ Συνεδρίου Καρδιολογίας, μὲ ταυτόχρονη δημοσίευση, παρουσιάστηκε ἡ μελέτη COMMANDER HF⁸. Ἡ μελέτη συμπεριέλαβε 5.000 ἀσθενεῖς μὲ ἰσχαμικὴ καρδιακὴ ἀνεπάρκεια (KE≤40%) μετὰ ἀπὸ ἐπεισόδιο ἀπορρυθμίσσεως, οἱ ὁποῖοι τυχαιοποιήθηκαν σὲ rivaroxaban 2,5mg δυὸ φορὲς τὴν ἡμέρα ἢ placebo μαζί μὲ τὴν λοιπὴ ἀντιαρρυθμιακὴ ἀγωγή ποὺ λάμβαναν. Στὴ διάρκειά τῶν 21 μηνῶν τῆς μελέτης δὲν παρατηρήθηκε καμία διαφορὰ στὸ καταληκτικὸ σημεῖο τῆς ὀλικῆς θνητότητας, ἐμφράγματος τοῦ μυοκαρδίου καὶ ἀγγειακοῦ ἐγκεφαλικοῦ ἐπεισοδίου στὴν ὁμάδα τῆς παρέμβασεως ἔναντι τῆς συνήθους ἀγωγῆς μὲ placebo (25% ἔναντι 26.2%, p=0.27), ἐνῶ οἱ ἀσθενεῖς στὴν ὁμάδα παρέμβασεως ἐμφάνισαν ὑψηλότερο αἱμορραγικὸ κίνδυνο, σὲ σύγκριση μὲ τὴν ὁμάδα placebo (p=0.0003).

Στὸ ἴδιο συνέδριο, πάλι μὲ ταυτόχρονη δημοσίευση, ἀνακοινώθηκαν τὰ ἀποτελέσματα τῆς μελέτης γιὰ τὴν τοποθέτηση mitral clip σὲ λειτουργικὴ ἀνεπάρκεια μιτροειδοῦς βαλβίδας. Ἡ φάση III Mitra.fr μελέτη ἀνέδειξε τὴν δυνατότητα μείωσης τῆς λειτουργικῆς ἀνεπάρκειας τῆς μιτροειδοῦς βαλβίδας, μὲ τοποθέτηση συσκευῆς mitral clip σὲ ἀσθενεῖς μὲ χρόνια καρδιακὴ ἀνεπάρκεια, ἀλλὰ ὅχι μὲ συνοδὸ κλινικὸ ὄφελος. Σὲ χρονικὴ περίοδο 3 ἐτῶν, τυχαιοποιήθηκαν 307 ἀσθενεῖς σὲ διαδερμικὴ διόρθωση μὲ σύστημα mitral clip ἢ συνήθη φαρμακευτικὴ ἀγωγή, μὲ καταληκτικὸ σημεῖο ὀλικῆς θνητότητας καὶ συνδυασμὸ ὀλικῆς θνητότητας καὶ ἐπείγουσας ἐπανεισαγωγῆς. Οἱ ἀσθενεῖς ἦσαν μέσης ἡλικίας 70 ἐτῶν, 74% ἄνδρες, συμπτωματικοὶ ὑπὸ μέγιστη ἀνεκτὴ φαρμακευτικὴ ἀγωγή σὲ NYHA III, μὲ KE=33% καὶ μέση ἐπιφάνεια στομίου ἀνεπάρκειας τῆς μιτροειδοῦς βαλβίδας 31 mm², ἐνῶ εἶχαν ἐκτιμηθεῖ ἀπὸ τὴν ὁμάδα καρδιᾶς ὡς πολὺ ὑψηλοῦ ἐγχειρητικοῦ κινδύνου. Παρότι ἡ ἀσφάλεια τῆς ἐμφύτευσεως ἦταν ὑψηλὴ, μὲ ἀποδεκτὰ ποσοστὰ ἐπιπλοκῶν, καὶ ἡ ἀνεπάρκεια τῆς μιτροειδοῦς βαλβίδας μειώθηκε σημαντικὰ, μὲ ποσοστὸ 83% τῶν ἀσθενῶν νὰ βρίσκεται σὲ MR<grade 3, στοὺς 12 μῆνες, δὲν παρατηρήθηκε διαφορὰ στὰ κλινικὰ καταληκτι-

κὰ σημεία. Ὅποτε ἡ μελέτη δὲν ἀνέδειξε κάποιο κλινικὸ ὄφελος γιὰ τὴν τοποθέτηση mitral clip σὲ λειτουργικὴ ἀνεπάρκεια μιτροειδοῦς βαλβίδας⁹.

Τέλος, μίᾶ σημαντικὴ μελέτη γιὰ τὴν περιοριστικὴ μυοκαρδιοπάθεια τῶν ἡλικιωμένων, ὀφειλόμενη σὲ ἀμυλοείδωση λόγω τρασθυρετίνης, παρουσιάστηκε στὸ ἴδιο συνέδριο μὲ ταυτόχρονη δημοσίευση στὸ *New England Journal of Medicine*. Ἡ Μελέτη φάσης III μὲ τὸ κωδικὸ ὄνομα ATTR-ACT. Ἡ μελέτη συμπεριέλαβε 441 ἀσθενεῖς μὲ καρδιακὴ ἀμυλοείδωση λόγω τρασθυρετίνης, ἡ ὁποία ὀφείλεται σὲ ἐξαλλαγὴ τοῦ γονιδίου TTR (αὐτοσωματικὴ κληρονομικότητα) ἢ ἀπὸ ἐναπόθεση τοῦ ἄγριου τύπου τῆς πρωτεΐνης τρασθυρετίνης (ATTRwt). Παρόλο ποὺ ἡ νόσος συχνὰ δὲν διαγιγνώσκεται, ἡ συχνότητά της φαίνεται νὰ ἀνέρχεται σὲ 13% τῶν νοσηλευόμενων ἀσθενῶν μὲ καρδιακὴ ἀνεπάρκεια διατηρημένου κλάσματος ἐξώθησης, στὸ 16% τῶν ἀσθενῶν ποὺ ὑποβάλλονται σὲ διακαθετηριακὴ ἐμφύτευση ἀορτικῆς βαλβίδας (TAVI) καὶ στὸ 5% τῶν ἀσθενῶν μὲ ὑπερτροφικὴ μυοκαρδιοπάθεια. Χωρὶς ἐξειδικευμένη θεραπεία, ἡ μέση ἐπιβίωση αὐτῶν τῶν ἀσθενῶν ἀνέρχεται σὲ περίπου 3,5 ἔτη μετὰ τὴν διάγνωση. Ἡ Tafamidis, ἓνα νέο nonNSAID benzoxazole παράγωγο, δεσμεύεται μὲ τὶς θέσεις σύνδεσης τῆς τρασθυρετίνης καὶ ἐμποδίζει τὴν παραγωγή τοῦ TTR ἀμυλοειδοῦς. Ἡ μελέτη συμπεριέλαβε 264 ἀσθενεῖς, οἱ ὁποῖοι ἔλαβαν 80 ἢ 20 mg tafamidis τὴν ἡμέρα καὶ 177 ἀσθενεῖς οἱ ὁποῖοι ἔλαβαν εἰκονικὸ φάρμακο. Οἱ ἀσθενεῖς εἶχαν ὄλοι τυπικὸ ἠλεκτροκαρδιογράφημα, ἐπίπεδα ntrproBNP>600 pg/ml καὶ 6 λεπτὰ βάδισης >100m. Σὲ σύγκριση μὲ τὴν εἰκονικὴ θεραπεία, ἡ tafamidis μείωσε τὴν ὀλικὴ θνητότητα κατὰ 30%, τὶς νοσηλείες κατὰ 52% καὶ βελτίωσε τὴν ποιότητα ζωῆς. Τὸ ὄφελος ἦταν ἀνεξάρτητο τοῦ τύπου τῆς πάθησης (κληρονομικὸ ἢ wild-type) καὶ ἀπὸ τὴν δοσολογία τοῦ φαρμάκου, στοὺς 18 μῆνες θεραπείας¹⁰.

Βιβλιογραφία

1. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Fitó M, Gea A, Hernán MA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):e34
2. Zhao D, Guallar E, Ouyang P, Subramanya V, Vaidya D, Ndumele CE, Lima JA, Allison MA, Shah SJ, Bertoni AG, Budoff MJ, Post WS, Michos ED. Endogenous Sex Hormones and Incident Cardiovascular Disease in Post-Menopausal Women *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jun 5;71(22):2555-2566.
3. Leite FRM, Nascimento GG, Scheutz F, López R. Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression². *Am J Prev Med*. 2018 Jun;54(6):831-841.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
5. Sheikh N, Papadakis M, Wilson M, Malhotra A, Adamuz C, Homfray T, Monserrat L, Behr ER, Sharma S. Diagnostic Yield of Genetic Testing in Young Athletes with T-wave Inversion Circulation. 2018 May 15. pii: CIRCULATIONAHA.118.034208.
6. Pottegård A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Gaist D. Association of Hydrochlorothiazide Use and Risk of Malignant Melanoma. *JAMA Intern Med*. 2018 Aug 1;178(8):1120-1122.
7. Bauersachs R, Zannad F Rivaroxaban: A New Treatment Paradigm in the Setting of Vascular Protection? *Thromb Haemost*. 2018 May;118(S 01):S12-S22.
8. Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghade M, Lam CSP, Mehra MR, Neaton JD, Nessel CC, Spiro TE, van Veldhuisen DJ, Greenberg B; COMMANDER HF Investigators Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2018 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa1808848.
9. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, Lefèvre T, Piot C, Rouleau F, Carrié D, Nejari M, Ohlmann P, Leclercq F, Saint Etienne C, Teiger E, Leroux L, Karam N, Michel N, Gilard M, Donal E, Trochu JN, Cormier B, Armoiry X, Boutitie F, Maucort-Boulch D, Barnet C, Samson G, Guerin P, Vahanian A, Mewton N; MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. 2018 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa1805374.
10. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.