



HAL
open science

Prévalence et corrélats des maladies coronariennes chez les libanais de quarante ans ou plus : une étude nationale

Rouba Karen Zeidan

► To cite this version:

Rouba Karen Zeidan. Prévalence et corrélats des maladies coronariennes chez les libanais de quarante ans ou plus : une étude nationale. Cardiologie et système cardiovasculaire. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2016. Français. NNT : 2016TOU30016 . tel-01444420

HAL Id: tel-01444420

<https://theses.hal.science/tel-01444420v1>

Submitted on 24 Jan 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :

ZEIDAN Rouba Karen

le vendredi 25 mars 2016

Titre :

Prévalence et corrélats des maladies coronariennes chez les libanais de quarante ans ou plus: une étude nationale

École doctorale et discipline ou spécialité :

ED BSB : Epidémiologie

Unité de recherche :

I2MC - Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires

Directeur/trice(s) de Thèse :

Pr PATHAK Atul

Pr SALAMEH Pascale

Jury :

Pr SIMON Tabassome - Rapporteur

Pr ANGOULVANT Denis - Rapporteur

Pr FERRIÈRES Jean - Examineur

Pr SALEH Nadine - Examineur

Remerciements

Remerciements à notre jury de thèse,

Aux rapporteurs, Madame le Professeur Tabassome Simon et Monsieur le Professeur Denis Angoulvant

Je vous remercie d'avoir accepté de lire cette thèse et d'en être rapporteurs. Vos commentaires vont enrichir mes réflexions présentes et futures. Je vous remercie aussi d'avoir accepté d'assister à la présentation de ce travail.

À Monsieur le Professeur Jean Ferrières

Par votre expérience dans le domaine de l'épidémiologie cardiovasculaire, vous m'accordez un très grand honneur en acceptant de juger mon travail de thèse. Je vous remercie pour m'avoir fait bénéficier de votre expérience et d'avoir apprécié notre travail. J'espère que ce manuscrit sera à la hauteur de vos exigences.

À Madame le Professeur Nadine Saleh

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ce jury. Je me réjouis déjà à la perspective de nos projets futurs.

À Monsieur le Professeur Atul Pathak

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de diriger ce travail de thèse. Vos réflexions et votre compétence ont contribué à améliorer ce travail. Je vous remercie de votre soutien tout au long de mon parcours

À Madame le Professeur Pascale Salameh

Vous m'avez accompagnée depuis mes études en pharmacie, à travers mon master et m'avez aiguillée tout au long de ce travail de thèse. Votre enthousiasme pour toute recherche, votre attention et la mise en œuvre de vos connaissances et savoir-faire au service de vos étudiants font ma chance et m'ont initiée à la recherche. Je ne saurais comment vous démontrer toute ma reconnaissance... Je me réjouis déjà à la perspective de nos projets futurs.

Je tiens aussi à remercier

Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc et Madame le Docteur Maryse Lepeyre-Mestre, pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer ce travail de thèse. Merci pour vos remarques constructives et pour m'avoir fait bénéficier à plusieurs reprises de votre expérience et de vos précieux conseils. Vos remarques m'ont permis d'envisager mon travail sous un autre angle.

Rita Farah, pour avoir partagé ce parcours avec moi. Je profite aussi pour remercier Monsieur Jihad Gerges, sans qui le travail de terrain nous aurait été impossible. Je vous remercie également tous les deux pour les nombreux bons moments passés ensemble.

L'ensemble de l'équipe FMR-I qui a permis la collecte de données dans 60 des 100 circonscriptions de l'étude nationale. J'aimerais remercier particulièrement Monsieur le Professeur Roland Asmar, pour m'avoir mise sur la piste de ce sujet de recherche si passionnant, et Madame le Docteur Mirna Chahine pour m'avoir apporté ses conseils.

L'équipe de l'école doctorale (particulièrement Madame Claire Jousseume et Madame Silvia Pradère) et l'équipe de l'I2MC (surtout Monsieur Sébastien Mortier).

Madame Lisa Baglieri pour sa sympathie et son efficacité dans l'organisation et la résolution des problèmes administratifs.

L'Université Paul Sabatier pour m'avoir permis de réaliser ce projet.

L'Université Libanaise pour l'éducation et la bourse qu'elle m'a accordées; j'en serais à toujours reconnaissante.

J'aimerais aussi remercier tout particulièrement :

Mes parents, Georges et Nina, qui ont su me soutenir, me supporter, m'encourager, me guider et même m'aider... pendant toute la durée de ma thèse et plus particulièrement durant les derniers mois de rédaction qui n'ont pas toujours été des plus agréables. Cette thèse et moi vous devons beaucoup. Merci.

Ma sœur, Elsa, et mon frère, Mark, malgré la distance (qu'on finira peut-être un jour par réduire), je suis confiante que rien ne changera entre nous. Durant ces quelques années, vos vies ont aussi connu des changements importants. Je suis tellement fière de vous deux.

Marana, merci pour avoir toujours su me changer les idées, me divertir, me faire éclater de rire et me débaucher quand cette thèse me sortait par les yeux.

Tania et Limar, merci pour avoir été là lorsque j'avais besoin de vous, pour les bons moments passés ensemble qui m'ont permis d'oublier momentanément le travail. Vous avez toujours su comment me remonter le moral et me distraire.

Mon beau-frère Julien et ma cousine Yara, vous avez contribué à égayer mon séjour en France.

Je remercie également toutes les personnes qui m'ont permis de m'échapper de temps en temps dans des soirées, sorties ou autres, notamment Azar, Abdo, Alain, Joelle et bien d'autres.

Bernard et Hélène, merci pour votre accueil si généreux.

Ainsi que toutes les autres personnes croisées à Toulouse au cours de ces trois années de thèse et qui sont devenues de vrais amis, notamment Bernard, Marie-Lou, Anthony, Sabina, Sirena et Elias. Merci pour m'avoir facilité mes séjours, mais également pour les nombreux bons moments passés ensemble.

L'aventure de la thèse s'arrête ici. Ces derniers mots ferment un chapitre de trois ans de ma vie passés à étudier, travailler, mais aussi m'amuser, profiter de la vie et voyager. Dès demain, une nouvelle aventure commencera, mais avant cela je profite de ces dernières lignes pour remercier ceux que j'ai oublié et qui n'en sont pas moins importants.

À Toulouse, où j'ai vécu d'inoubliables moments.

À mes parents, ma sœur, mon frère.

Résumé

Ce travail a pour objectifs de déterminer la prévalence des maladies coronariennes (MC) au Liban, de décrire le profil des personnes qui en souffrent, d'explorer la tendance de l'hypertension artérielle (HTA), du diabète et de la dyslipidémie à se regrouper chez les mêmes individus, et enfin d'évaluer le contrôle de l'HTA. Une étude transversale fut menée au niveau national. Un échantillon de 1515 individus fut choisi. Des données sur les caractéristiques sociodémographiques, sur les facteurs de risque (FDR) les plus importants de la MC et l'histoire médicale des participants furent collectées. Le clustering des FDR biologiques (FDRbio) fut examiné par la méthode du ratio de cas observés sur les cas attendus. Notre travail a révélé une MC prématurée avec une prévalence de 13.4%, a confirmé la pertinence des FDR classiques dans la population libanaise, a montré que les FDRbio se regroupent plus fréquemment qu'attendu et a révélé un contrôle insuffisant de l'HTA.

Abstract

This thesis aims to determine the prevalence of coronary heart diseases (CHD) in Lebanon, to describe the profile of people who suffer from it, to explore the tendency of hypertension, diabetes, and dyslipidemia to cluster in the same individuals beyond what could be attributed to chance, and finally to evaluate the control of high blood pressure. A national cross-sectional study was conducted by choosing a sample of 1515 individuals. We collected data on sociodemographic characteristics of the participants, their medical history and the most important risk factors (RFs) for CHD. The clustering of biological RFs (bioRFs) was assessed using the observed to expected ratio method. Our work revealed premature CHD with a prevalence of 13.4%, confirmed the relevance of classic RFs of CHD and their applicability to the Lebanese population, showed that bioRFs cluster more often than expected, and revealed an insufficient control of hypertension.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| I. REVUE DE LA LITTÉRATURE | 12 |
| I.1 MALADIES CORONARIENNES | 13 |
| I.1.1 Histoire | 13 |
| I.1.1.1 <i>L'émergence des maladies coronariennes</i> | 13 |
| I.1.1.2 <i>L'évolution des connaissances</i> | 13 |
| I.2 ATHÉROSCLÉROSE | 13 |
| I.2.1 Définition | 13 |
| I.2.2 Physiopathologie | 15 |
| I.2.3 Évolution de la plaque | 17 |
| I.3 TYPES DE MALADIES CARDIO-VASCULAIRES | 17 |
| I.3.1 Cardiopathies ischémiques ou maladies coronariennes | 17 |
| I.3.2 Accidents vasculaires cérébraux | 18 |
| I.3.3 Maladies de l'aorte et des artères | 19 |
| I.3.4 Cardiopathies congénitales | 19 |
| I.3.5 Cardiopathies rhumatismales | 19 |
| I.3.6 Cardiomyopathies | 19 |
| I.3.7 Arythmies cardiaques | 20 |
| I.4 ÉPIDÉMIOLOGIE DES MALADIES CORONARIENNES | 20 |
| I.4.1 Évolution de l'épidémiologie des maladies coronariennes | 21 |
| I.4.2 Études épidémiologiques internationales | 22 |
| I.4.2.1 <i>Le projet Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA)</i> | 22 |
| I.4.2.2 <i>L'étude INTERHEART</i> | 22 |
| I.4.2.3 <i>L'étude Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE)</i> | 23 |
| I.4.2.4 <i>L'étude Nippon-Honolulu-San Francisco (Ni-Hon-San)</i> | 23 |
| I.5 FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES | 23 |
| I.5.1 Facteurs de risque non-comportementaux | 24 |
| I.5.1.1 <i>Hypertension</i> | 24 |
| I.5.1.2 <i>Dyslipidémie</i> | 26 |
| I.5.1.3 <i>Diabète</i> | 27 |
| I.5.1.4 <i>Âge et sexe</i> | 28 |
| I.5.1.5 <i>Histoire familiale</i> | 29 |
| I.5.2 Facteurs de risque comportementaux | 30 |

| | | |
|--|--|------------------|
| <i>I.5.2.1</i> | <i>Surcharge pondérale</i> | <i>30</i> |
| <i>I.5.2.2</i> | <i>Tabagisme</i> | <i>32</i> |
| <i>I.5.2.3</i> | <i>Inactivité physique</i> | <i>33</i> |
| <i>I.5.2.4</i> | <i>L'alimentation</i> | <i>34</i> |
| <i>I.5.2.5</i> | <i>Le stress psychologique</i> | <i>35</i> |
| <i>I.5.3</i> | <i>La co-occurrence des facteurs de risque cardiovasculaires</i> | <i>36</i> |
| <u>II. INTRODUCTION ET OBJECTIFS</u> | | <u>38</u> |
| II.1 | INTRODUCTION | 39 |
| II.2 | OBJECTIFS | 42 |
| <u>III. MÉTHODES</u> | | <u>44</u> |
| III.1 | CONCEPTION DE L'ÉTUDE | 45 |
| III.2 | PROCÉDURE | 45 |
| III.3 | CALCUL DE LA TAILLE DE L'ÉCHANTILLON | 45 |
| III.4 | QUESTIONNAIRE | 45 |
| III.4.1 | Volets | 46 |
| III.4.2 | Mesures effectuées | 46 |
| III.5 | DÉFINITIONS | 47 |
| III.5.1 | Définitions des facteurs de risque non-comportementaux | 47 |
| III.5.2 | Définitions des facteurs de risque comportementaux | 48 |
| III.5.3 | Définitions des maladies coronariennes | 49 |
| III.6 | SAISIE DES DONNÉES | 49 |
| <u>IV. RÉSULTATS</u> | | <u>51</u> |
| IV.1 | PRÉVALENCE ET CORRÉLATS DES MALADIES CORONARIENNES : PREMIÈRE ÉTUDE NATIONALE DU LIBAN. | 52 |
| IV.2 | LE CLUSTERING DE L'HYPERTENSION, DU DIABÈTE ET DE LA DYSLIPIDÉMIE AU LIBAN. | 64 |
| IV.3 | PRÉDICTEURS DE LA PRESSION ARTÉRIELLE NON-CONTRÔLÉE CHEZ LES HYPERTENDUS TRAITÉS : PREMIÈRE ÉTUDE NATIONALE DU LIBAN. | 88 |
| <u>V. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES</u> | | <u>98</u> |

| | | |
|-----------------|---|------------|
| V.1 | MALADIES CORONARIENNES ET CORRÉLATS | 99 |
| V.2 | CLUSTERING DES FACTEURS DE RISQUE BIOLOGIQUES | 100 |
| V.3 | HYPERTENSION ARTÉRIELLE NON-CONTRÔLÉE | 102 |
| V.4 | FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE | 103 |
| V.5 | APPLICATION EN SANTÉ PUBLIQUE | 106 |
| VI. | RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 110 |
| VII. | ANNEXES | 146 |
| ANNEXE 1 | LA DISTRIBUTION DES FACTEURS DE RISQUE SELON L'ÂGE ET LE SEXE | 147 |
| ANNEXE 2 | LA PRÉVALENCE DE FUMEURS ACTUELS SELON LE NOMBRE DE FACTEURS DE RISQUE BIOLOGIQUES ET DE LA PRÉSENCE DE MALADIE CORONARIENNE | 148 |
| ANNEXE 3 | LE QUESTIONNAIRE | 149 |
| ANNEXE 4 | PAPIER : PREVALENCE OF STROKE SYMPTOMS AMONG STROKE-FREE RESIDENTS: FIRST NATIONAL DATA FROM LEBANON | 156 |

Abréviations

| | |
|------------|--|
| ANOVA | Analyse des variances |
| AVC | Accident vasculaire cérébral |
| AVP | Années de vie perdues |
| BDS-22 | 22-item Beirut Distress Scale |
| CHD | Coronary heart disease |
| CI | Confidence interval |
| DALY | Disability-adjusted life-years |
| FDR | Facteur de risque |
| FDRbio | Facteur de risque biologique |
| HTA | Hypertension artérielle |
| IC 95% | Intervalle de confiance à 95% |
| ICP | Interventions coronariennes percutanées |
| IDM | Infarctus du myocarde |
| IMC | Indice de masse corporelle |
| JNC7 | Septième version du Joint National Committee |
| JNC8 | Huitième version du Joint National Committee |
| LMDS | Lebanese Mediterranean Diet Score |
| MONICA | Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease |
| MC | Maladies coronariennes |
| MCV | Maladies cardiovasculaires |
| MD | Mediterranean diet |
| MET | Metabolic equivalent of task |
| MetS | Metabolic syndrome |
| MMAS-8 | 8-item Medication Morisky Adherence Scale |
| NHANES | National Health and Nutrition Examination Survey |
| Ni-Hon-San | Nippon-Honolulu-San Francisco |
| NO | Monoxide d'azote |
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| PA | Pression artérielle |
| PAD | Pression artérielle diastolique |
| PAF | Population attributable fraction |
| PAS | Pression artérielle systolique |
| POR | Prevalence odds ratios |
| PURE | Prospective Urban Rural Epidemiology |
| RAP | Risque attribuable dans la population |
| RCa | Rapport de côtes ajusté |
| RCBG | Random capillary blood glucose |
| RF | Risk factors |
| RTH | Rapport taille-hanche |
| SD | Standard deviation |
| TIA | Transient ischemic attack |
| YLD | Years lived with disability |
| YLL | Years of life lost |

I. Revue de la littérature

I.1 Maladies coronariennes

I.1.1 Histoire

I.1.1.1 L'émergence des maladies coronariennes

Dans les 18^{ème} et 19^{ème} siècles, les connaissances médicales étaient basées sur l'observation clinique et la dissection anatomique. La science cardiovasculaire émergea durant l'ère physiologique qui suivit, vers la fin du 19^{ème} siècle et le début du 20^{ème} siècle. Cette science commença en Europe puis en Amérique du Nord. Au bout du 19^{ème} siècle, les physiologistes cardiovasculaires ont remarqué que l'occlusion des artères coronaires chez le chien entraînait le « frissonnement » des ventricules et était rapidement fatale.(1,2) En 1879, le pathologiste Ludvig Hektoen conclut que l'infarctus du myocarde (IDM) était causé par une thrombose coronarienne « secondaire à des changements sclérotiques au niveau des coronaires ».(3)

I.1.1.2 L'évolution des connaissances

La possibilité d'accéder aux tissus vasculaires et cardiaques a rapidement abouti au développement de modèles animaux concernant les maladies vasculaires, ainsi qu'au développement d'études cliniques chez les hommes. Deux axes d'investigations ont forgé le domaine de la biologie vasculaire dans les années 70 et 80: les observations qui ont montré que la rupture ou l'érosion d'une plaque athéromateuse entraînaient une occlusion thrombotique qui engendre un IDM aigu,(4) et ceux qui ont montré que le monoxyde d'azote (NO) était un vasodilatateur physiologique.(5–7) Suite à ces découvertes, des investigations commencèrent aux niveaux cellulaire et moléculaire, pour arriver à l'étude des gènes qui codent les facteurs de croissance, les enzymes, d'autres protéines, et les ARN responsables du développement normal ou anormal des vaisseaux.

En se basant sur toutes ces études, nous savons maintenant que l'athérosclérose est une inflammation chronique des artères, qui se développe au cours des années en réponse aux effets biologiques des facteurs de risque (FDR).(5,8,9)

I.2 Athérosclérose

I.2.1 Définition

L'athérosclérose est caractérisée par la formation de plaques au niveau de la paroi des artères de gros et moyen calibre. L'athérosclérose apparaît lors du changement qualitatif de l'endothélium accompagnant le vieillissement des vaisseaux. Ces plaques sont composées de dépôts graisseux riches en cholestérol (athéro provient du grec 'athéré' pour 'bouillie'), enchâssés dans une gangue fibreuse solide ('scléros' signifiant 'dur' en grec).(10) L'évolution de la plaque d'athérome se fait au cours des années et reste longtemps cliniquement silencieuse. Les premières manifestations de l'athérosclérose sont liées à l'épaississement de la paroi qui accompagne la progression de la plaque, responsable du rétrécissement local du diamètre artériel (Figure 1). Ceci engendre une diminution du débit sanguin en aval de la lésion qui est à l'origine de douleurs (angines de poitrine) correspondant à un manque de nutriments et d'oxygène arrivant au muscle cardiaque. Les angines de poitrine peuvent être suivies d'un phénomène plus grave : l'IDM, provoqué lors de l'oblitération d'un vaisseau par un caillot sanguin, le thrombus, qui se forme suite à l'érosion ou à la rupture de la plaque. Cet infarctus correspond à la mort cellulaire myocardique due à une ischémie prolongée.(11)

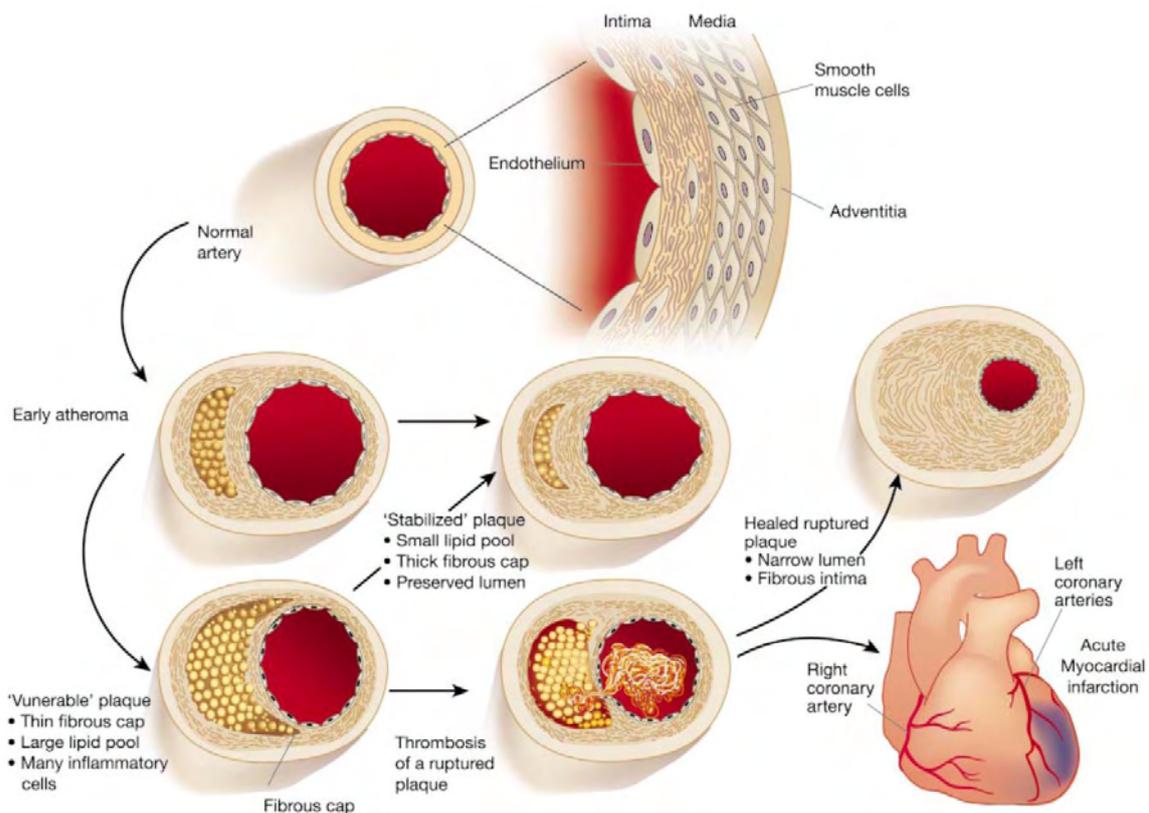


Figure 1 Évolution de la plaque d'athérome et conséquences, selon Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature. 2002 Dec 19;420(6917):868–74.(12)

I.2.2 Physiopathologie

Au départ, la théorie de l'athérogenèse était dominée par le rôle des lipides vu les fortes corrélations existantes entre l'hypercholestérolémie et l'apparition des plaques.(13) L'intérêt s'est ensuite déplacé vers l'implication des facteurs de croissance et la prolifération des cellules musculaires lisses à l'origine de la sténose.(14) Ce n'est qu'à la fin des années 80 que la plaque fut visualisée comme un amas de débris lipidiques enrobés dans une capsule de cellules musculaires lisses en prolifération. Depuis, l'évolution des connaissances sur les cellules immunitaires a cédé la place à une théorie inflammatoire de l'athérogenèse.(15)

Nous savons maintenant que l'athérogenèse commence par un dysfonctionnement endothélial dû à l'âge principalement. Ce dysfonctionnement est aggravé par la présence de FDR (hypercholestérolémie, diabète, hypertension, tabagisme,...) ainsi que certains agents infectieux ou toxines, qui vont agir sur le NO et provoquer une augmentation de la perméabilité endothéliale. Les lipoprotéines de basse densité (ou LDL pour low density lipoprotein en anglais) pro-athérogènes profitent de ces conditions afin de passer dans le sous-endothelium (16) où elles restent piégées (17) et deviennent oxydées. Ceci est accompagné par la formation de produits dérivés et l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales qui permettent le recrutement des leucocytes sur le site de lésion.(18) Une fois dans l'intima, les monocytes se multiplient et acquièrent un phénotype macrophagique. Les lymphocytes T passent aussi la barrière endothéliale, et sont ensuite stimulés par les antigènes présents dans l'intima, dont les LDL oxydées. Les macrophages formés phagocytent les LDL oxydées. De ce fait les macrophages se surchargent en cholestérol et se transforment en cellules spumeuses qui s'accumulent dans la paroi (19) pour former les stries graisseuses caractéristiques des lésions précoces de l'athérosclérose. Ces stries graisseuses sont déjà présentes en grand nombre chez les jeunes adultes où elles sont asymptomatiques, et peuvent évoluer en plaque d'athérome ou disparaître. Les cellules spumeuses et les lymphocytes T produisent des cytokines pro-inflammatoires. Les lymphocytes T sécrètent aussi des cytokines anti-inflammatoires.(20) Il en résulte la présence d'une réaction inflammatoire locale qui induit la progression de la lésion, notamment par l'arrivée continue de nouveaux monocytes qui se transforment en cellules spumeuses riches en lipides. Ces lipides se regroupent alors au centre de la plaque pour former un amas appelé « cœur lipidique ». En parallèle de la formation des stries graisseuses et du cœur lipidique, les cellules musculaires lisses de la media migrent vers l'intima où elles prolifèrent et

synthétisent de la matrice extracellulaire et du collagène qui permettent la formation d'une chape fibreuse autour du cœur lipidique afin d'isoler le centre de la plaque de la circulation générale.(21)

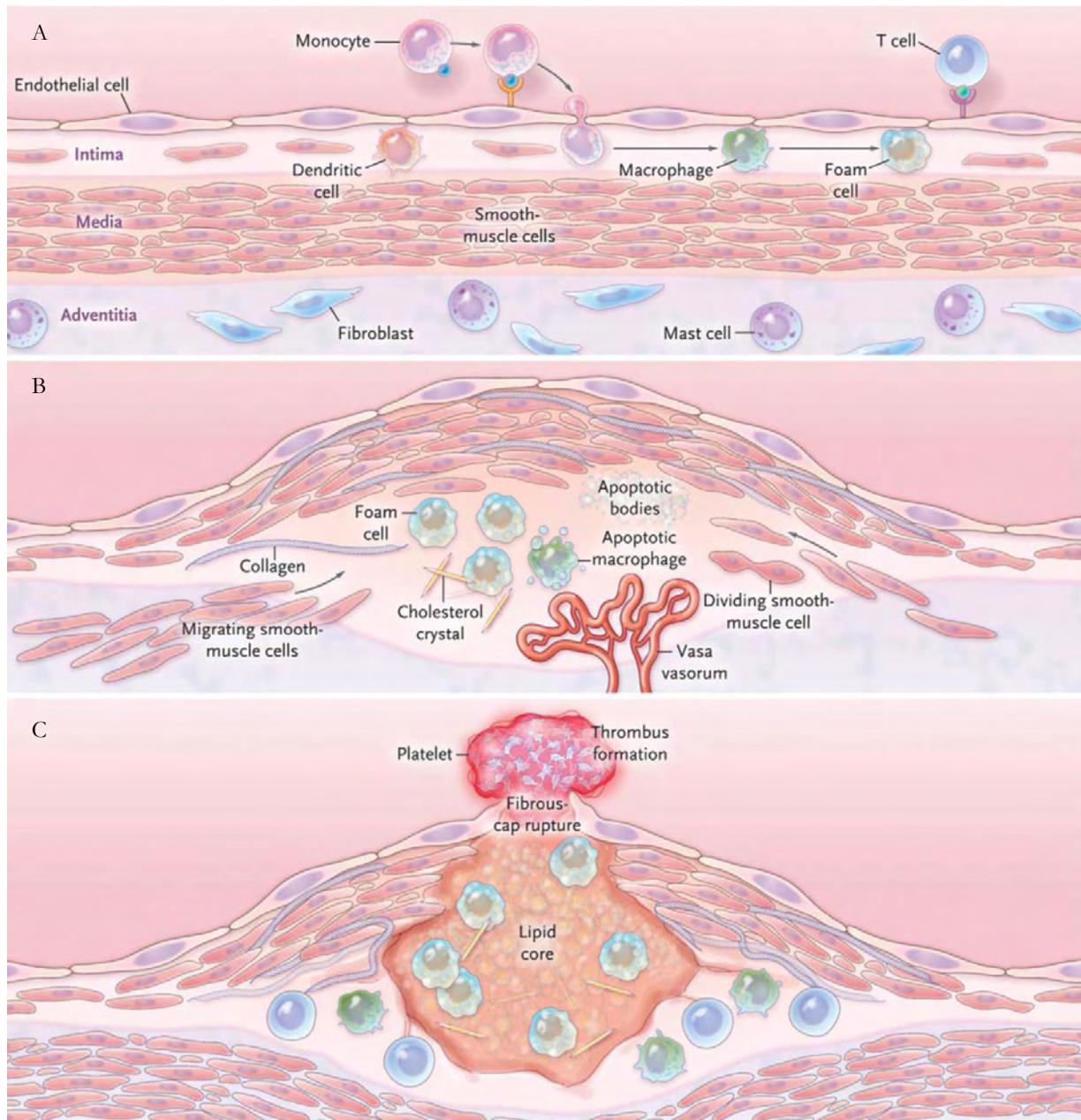


Figure 2 Étapes de la formation de la plaque d'athérome. A : Suite au changement de perméabilité de l'endothélium, des LDL passent dans le sous-endothélium où elles sont piégées et oxydées. Cette oxydation provoque l'arrivée de monocytes qui vont internaliser les LDL oxydées en se transformant en cellules sumeuses. B : Ces dernières s'accumulent et forment le cœur lipidique. Ceci entraîne aussi la migration et la prolifération des cellules musculaires lisses qui viennent alors recouvrir le cœur lipidique pour former la chape fibreuse. C : Toutefois, la perturbation de la plaque, rupture ou érosion, expose les composés pro-thrombotiques au contenu sanguin entraînant ainsi un thrombus ou des micro-thrombi. Selon Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. N Engl J Med. 2012 Jan 5;366(1):54–63.(22)

I.2.3 Évolution de la plaque

Début silencieux : La plaque se développe longtemps sans altérer le calibre vasculaire, parce que le vaisseau s'adapte par un remodelage, un élargissement compensatoire. Mais quand la masse intimale dépasse 40 % de la surface de la paroi, ce remodelage n'est plus suffisant pour contenir la plaque, et son développement continue vers la lumière du vaisseau entraînant alors son rétrécissement. Une plaque est dite stable lorsque le cœur lipidique est peu étendu, et que la chape fibreuse qui l'entoure est épaisse n'entame pas le diamètre du vaisseau. De telles plaques sont cliniquement silencieuses. En effet, l'intégralité de l'endothélium permet le maintien de sa fonction thrombo-résistante. Aussi, l'intégrité de la chape fibreuse protège de la mise en contact du sang avec le cœur lipidique prothrombogène.

Complications cliniques: Lorsque le cœur lipidique occupe plus de 40 % du volume de la plaque, les cytokines pro-inflammatoires vont stimuler l'activité de protéases matricielles et l'apoptose des cellules musculaires lisses, tandis que d'autres cytokines comme l'interféron- γ inhibent la production de collagène, résultant en l'amincissement de la chape fibreuse.(23) D'autre part, quand le diamètre du vaisseau se rétrécit, les forces de frottement qui s'exercent sur la paroi agressent l'endothélium.(24) Une plaque instable est caractérisée par un endothélium fragilisé et une chape fibreuse fine.(25) La rupture de plaque expose le matériel lipidique, fortement thrombogène, au sang, ce qui active les plaquettes, génère la thrombine et la formation d'un thrombus.(26,27) L'érosion de l'endothélium sans rupture de plaque peut également mener à la formation de micro-thrombi en raison des propriétés pro-coagulantes des cellules endothéliales en apoptose.(28) Le thrombus est à l'origine des complications majeures de l'athérosclérose, notamment l'infarctus et les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Cependant, toute rupture de plaque n'aboutit pas nécessairement à une obstruction car un système de fibrinolyse permet de dissoudre les caillots formés.

I.3 Types de maladies cardio-vasculaires

I.3.1 Cardiopathies ischémiques ou maladies coronariennes

L'athérosclérose coronarienne est la cause la plus fréquente de cardiopathie ischémique qui se présente cliniquement sous l'une des formes suivantes : angor stable, ischémie silencieuse,

angor instable, IDM, insuffisance cardiaque et mort subite.(29) La douleur angineuse est causée par une insuffisance du débit coronaire face aux besoins en oxygène du myocarde. Typiquement, elle est médiosternale, rétrosternale, constrictive à type de poids ou de serrement. Cette douleur peut aussi irradier, le plus souvent dans le bras gauche, le poignet gauche ou la mâchoire.(30,31)

L'angor stable : c'est la manifestation la plus commune de la cardiopathie ischémique et la manifestation initiale chez la moitié des patients. L'angor stable est une douleur angineuse, déclenchée par l'effort, et qui disparaît à l'arrêt de l'effort.

Les syndromes coronariens aigus représentent un continuum de situations cliniques secondaires à une ischémie myocardique aiguë s'étendant de l'angor instable à l'IDM. La nomination vient du phénomène physiopathologique commun qui est représenté par un événement brusque : la rupture ou l'érosion de la plaque d'athérome coronaire, la thrombose surajoutée (ou hémorragie sous la plaque), l'embolisation distale secondaire,(32,33) ou aussi causé par à un vasospasme coronarien.(34,35)

L'angor instable : L'angor instable survient de façon plus irrégulière, même parfois au repos. Les angors instables exposent à un risque d'IDM dans 3% à 7% des cas à 1 mois, d'où sa gravité.(36,37)

L'IDM : Il correspond à une nécrose myocardique, due à une ischémie plus ou moins prolongée. L'IDM peut résulter en une mort subite.(31)

I.3.2 Accidents vasculaires cérébraux

Sous le terme d'AVC est regroupé un ensemble de pathologies vasculaires cérébrales d'origine artérielle ou veineuse : a) les accidents ischémiques (80%) qui peuvent être transitoires (accident ischémique transitoire) ou constitués (infarctus cérébraux); b) les accidents hémorragiques (20%); les thrombophlébites cérébrales (rares). L'accident ischémique transitoire se définit comme un épisode transitoire de dysfonction neurologique dû à une ischémie focale cérébrale ou rétinienne, sans preuve d'infarctus aigu. L'infarctus cérébral peut être transitoire ou permanent, mais il est toujours associé à la présence d'un infarctus cérébral.(38)

I.3.3 Maladies de l'aorte et des artères

Les maladies les plus importantes dans cette catégorie sont l'hypertension et l'artériopathie périphérique. L'artériopathie périphérique est une maladie artérielle occlusive des membres inférieurs, d'origine athéromateuse. La majorité des patients atteints d'artériopathie périphérique sont asymptomatiques. Toutefois, quand les plaques athéromateuses sont suffisamment développées ou si un thrombus se forme à leur surface, des manifestations cliniques peuvent apparaître, telles que la claudication intermittente, la douleur de repos ou la nécrose.(39)

I.3.4 Cardiopathies congénitales

Les cardiopathies congénitales ont été définies comme étant : des anomalies structurelles importantes du cœur et des gros vaisseaux intrathoraciques qui a ou qui pourrait potentiellement avoir un impact fonctionnel.(40) Elles sont dues à un développement anormal in utero. La prévalence de telles maladies est de 9.1 pour 1000 naissances vivantes. Les malformations congénitales les plus fréquentes sont : défaut septal ventriculaire, défaut septal auriculaire, persistance du canal artériel.(41)

I.3.5 Cardiopathies rhumatismales

La cardiopathie rhumatismale est une séquelle de l'atteinte cardiaque inflammatoire dont l'origine est un rhumatisme articulaire aigu, réaction auto-immune qui survient après une infection pharyngée à *Streptococcus pyogenes*. Elle se manifeste par des fuites et/ou des sténoses des valves cardiaques.(42) La cardiopathie rhumatismale touche encore entre 15 et 20 millions de personnes dans le monde, pour la plupart des enfants et des adultes jeunes vivant dans des pays en voie de développement.(43)

I.3.6 Cardiomyopathies

Les cardiomyopathies rassemblent un groupe hétérogène de processus pathologiques qui partagent une caractéristique commune : leur capacité à diminuer la fonction myocardique de façon significative.(44) Les myocardiopathies sont donc des maladies du myocarde ayant pour conséquence une dysfonction cardiaque allant de formes asymptomatiques à des formes cliniques graves d'insuffisance cardiaque progressive, d'arythmies, voire de morts subites.(45)

I.3.7 Arythmies cardiaques

Les arythmies cardiaques sont des changements anormaux et généralement symptomatiques du rythme cardiaque. Ces troubles du rythme peuvent être une accélération (tachycardie) ou un ralentissement (bradycardie) du rythme cardiaque, mais aussi l'arythmie peut être régulière ou irrégulière. La fibrillation auriculaire est l'arythmie la plus courante ; elle survient en cas d'affections de causes très diverses.(46) La prévalence de la fibrillation auriculaire gagne de l'importance avec le vieillissement des populations,(47) en raison de l'augmentation de son incidence avec l'âge.(46) Les séquelles les plus dangereuses de cette maladie comprennent l'AVC, l'insuffisance cardiaque, et la démence.(48)

Dans le reste du manuscrit nous nous intéresserons aux maladies coronariennes (MC) uniquement, incluant les angors, les IDM, les interventions coronariennes percutanées (ICP) et les pontages aortocoronariens.

I.4 Épidémiologie des maladies coronariennes

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont responsables de plus de 17 millions de décès par an (soit 30% des décès), dont 80% surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Ces chiffres sont censés augmenter à 23,6 millions de décès en 2030.(49) Les cardiopathies ischémiques à elles seules étaient la cause de 7 millions des décès de 2010, ce qui constitue un accroissement de 35% par rapport aux chiffres de 1990.(50) Débutant dans les années 80, l'étude de l'organisation mondiale de la santé (OMS) sur la charge mondiale de morbidité « Global Burden of Disease Study » a fourni des estimations de la charge de 235 causes de décès (50) et de la charge de maladies attribuable à 67 FDR différents dans 21 régions du monde.(51) La charge de la MC était la plus élevée dans les pays occidentaux durant la majeure partie du 20ème siècle; cependant, actuellement la charge la plus importante est en Asie et au Moyen-Orient.(49)

L'IDM, l'angine de poitrine et la mort subite d'origine coronarienne sont les manifestations cliniques majeures de la MC, qui peut aussi inclure dans sa définition, quand il s'agit d'étude épidémiologique, les procédures utilisées dans le but de traiter cette maladie, notamment le pontage aortocoronarien ou l'ICP (y compris l'angioplastie et le stenting ou la pose d'endoprothèse).(52)

I.4.1 Évolution de l'épidémiologie des maladies coronariennes

Les premiers grands efforts organisés de l'étude des maladies cardiovasculaires en utilisant des approches épidémiologiques ont commencé dans les années 1940. En 1946, avant que le champ de l'épidémiologie cardiovasculaire n'existe, les premières études prospectives de MC ont été lancées au Minnesota, États-Unis.(53) Les méthodes utilisées dans ces études ont mené au développement de la célèbre étude des sept pays : « Seven Countries Study ».(54) Cette étude a culminé avec la participation de 12,763 hommes âgés de 40-59 ans, à travers 16 cohortes réparties sur sept pays. La « Seven Countries Study » a mis en évidence que les taux de crise cardiaque et d'AVC étaient directement liés au niveau des taux de cholestérol total, tant sur le niveau populationnel qu'individuel, et que cette relation était consistante à travers les différentes cultures.(55)

La planification de l'étude Framingham, considérée comme l'étude épidémiologique séminale de la MC, commença en 1947 par le « National Heart Institute » (prédécesseur du National Heart, Lung, and Blood Institute; NHLBI).(56) Le recrutement de la cohorte initiale, constituée de 5209 participants âgés de 30 à 62 ans, a débuté en 1948. La cohorte était sujette à des examens physiques bisannuels et des évaluations des FDR. Les participants étaient aussi surveillés quant à l'occurrence de MC ou d'événements cardiovasculaires. Les différences concernant la MC liées au sexe et à l'âge, ainsi que l'implication clinique de l'élévation de la pression artérielle (PA), des taux de cholestérol, et de la surcharge pondérale dans la prédiction de la MC ont été reportés pour la première fois en 1957.(57)

L'étude de Framingham a largement contribué à l'identification de la plupart des facteurs qui sont associés à un risque accru de MC. En 1961, le directeur de l'étude William B. Kannel a attribué à ces facteurs le terme « facteurs de risque » qu'il a créé, et qui a été adopté et appliqué dans les nombreux domaines de la médecine depuis.(58) Au cours des deux premières années de l'étude, des papiers importants furent publiés documentant le rôle du cholestérol sérique,(59) du tabagisme (60) et de l'hypertension (61) comme facteurs prédictifs de la MC. La prise de conscience accrue des FDR majeurs de la MC, initialement identifiés l'étude Framingham et puis par d'autres chercheurs, a poussé à l'instauration d'initiatives contre le tabagisme, l'hypertension et l'hypercholestérolémie dans les années 1960, 1970, et 1980 respectivement. L'étude de Framingham a ensuite montré une relation inverse entre le niveau de lipoprotéines de haute densité (ou HDL pour high density lipoprotein en anglais) et

le risque de MC,(62) ainsi que l'importante relation entre le diabète et ces maladies. Le diabète fut associé avec un risque de MC et de maladies cardiovasculaires plus élevé chez les femmes par rapport aux hommes.(63,64) L'étude de Framingham était la première aussi à démontrer que les FDR sont souvent présents en clusters chez une même personne, et que le nombre de FDR présents simultanément est directement lié à l'incidence de la MC.(58,65) Ainsi, le concept de l'évaluation du risque global de MC en se basant sur plusieurs variables fut créé.(65) L'étude de Framingham a eu beaucoup de contributions dans le domaine de la cardiologie préventive.(66)

I.4.2 Études épidémiologiques internationales

I.4.2.1 Le projet Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA)

Le projet MONICA est la plus grande et l'une des études les plus importantes sur l'incidence internationale des MC et des maladies cardiovasculaires.(67) Ce projet a été développé par l'OMS pour mesurer l'incidence et les déterminants des MC et des AVC fatals ou non sur une période de 10 ans auprès de diverses populations. Ce projet inclut une population totale de plus de 15 millions d'hommes et de femmes de 25-64 ans. Les trois principales publications du projet MONICA étaient axées sur les tendances en matière de survie et de taux d'évènements coronariens,(68) ainsi que sur la contribution des changements dans les FDR classiques à ces tendances de taux d'évènements coronariens,(69) et la contribution des variations en terme de soins coronariens à la survie, aux taux d'évènements coronariens, et à la mortalité coronarienne.(70) Cette étude a aussi apporté l'évolution des tendances des FDR pendant cette période de 10 ans parmi 38 populations réparties sur 21 pays.(71,72)

I.4.2.2 L'étude INTERHEART

Une autre étude importante qui nous a aidés à comprendre les différences en ce qui concerne l'étiologie des MC entre les populations est l'étude INTERHEART,(73) dirigée par le Canada, et qui est une étude cas-témoins internationale des FDR d'IDM. Cette étude avait pour but l'exploration de l'association entre un large éventail de FDR et l'IDM aigu au sein de différentes populations ethniques ou géographiques couvrant 52 pays de l'Afrique, de l'Asie, de l'Australie, de l'Europe, du Moyen-Orient, et de l'Amérique du Nord et du Sud, et l'évaluation de l'importance relative de ces FDR dans ces populations. Ainsi, 12,461 patients

ayant déjà souffert d'un IDM aigu et 9,459 contrôles appariés pour l'âge et le sexe et n'ayant pas de maladie cardiaque ont été recrutés pour l'étude. Neuf FDR (apolipoprotéine B, apolipoprotéine A-I, le tabagisme actuel, le diabète, l'hypertension, l'obésité abdominale, les facteurs de stress psychosociaux, le manque d'exercice et la consommation excessive d'alcool) ont été associés à l'IDM aigu, avec des risques plus ou moins cohérents quels que soient la région, l'ethnie, ou le sexe.(73,74)

I.4.2.3 L'étude Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE)

Se fondant sur l'expérience de l'étude INTERHEART, les mêmes investigateurs se sont lancés dans l'étude PURE en 2002.(75) Leur but était d'examiner les influences sociétales sur les comportements liés aux styles de vie, sur les FDR cardiovasculaires, et sur l'incidence des maladies chroniques non transmissibles. En Mars 2009, 139 506 personnes ont été recrutées dans 600 communautés au sein de 17 pays à revenus faible, intermédiaire et élevé. L'étude PURE a montré de faibles prévalences de comportements correspondant à un style de vie sain quel que soit le niveau du revenu du pays; une prévalence particulièrement faible, accompagnée de très faibles taux de consommation de médicaments cardioprotecteurs en prévention secondaire, a été trouvée dans les pays à revenu faible.(76,77)

I.4.2.4 L'étude Nippon-Honolulu-San Francisco (Ni-Hon-San)

Bien qu'elle soit plus petite que les trois études précédentes, l'étude Ni-Hon-San (78) était une importante « expérience naturelle » dans l'épidémiologie des MC. Cette enquête menée dans les années 1960 consistait en une évaluation transversale de la MC chez des hommes japonais âgés de 45 à 69 ans immigrants à Hawaï et en Californie, et des hommes japonais de la même tranche d'âge mais vivant au Japon. Ce que cette étude a apporté de nouveau est que les modifications du mode de vie associées à l'acculturation peuvent potentiellement affecter le risque de maladies cardiovasculaires. En effet, les japonais vivant aux États-Unis avaient des taux de cholestérol et de mortalité coronarienne plus élevés que ceux des hommes qui sont restés au Japon, discriminant ainsi l'adoption du mode de vie américain.(78,79)

I.5 Facteurs de risque cardiovasculaires

Actuellement, il est bien établi que l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le diabète, la surcharge pondérale, et le tabagisme sont les principaux facteurs causaux de la MC.(65,80–

84). La fraction étiologique du risque dans la population (en anglais : population attributable fraction (PAF))¹ des FDR majeurs de la maladie coronarienne sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 La fraction étiologique du risque des facteurs majeurs de la maladie coronarienne au monde et dans la région du Moyen-Orient et Afrique du Nord

| | Monde | | Moyen-Orient et Afrique du Nord | |
|---|------------------------------|---|---------------------------------|---|
| | PAF (en %) pour la mortalité | PAF (en %) pour la charge de la maladie | PAF (en %) pour la mortalité | PAF (en %) pour la charge de la maladie |
| Hypertension | 47 | 45 | 48 | 45 |
| Hypercholestérolémie | 45 | 48 | 47 | 51 |
| Tabagisme | 12 | 17 | 11 | 15 |
| Surcharge pondérale | 15 | 18 | 22 | 26 |
| Alcool | 1 | 2 | 0 | 0 |
| Inactivité physique | 19 | 21 | 20 | 21 |
| Consommation insuffisante de fruits et de légumes | 25 | 28 | 21 | 24 |
| Pollution de l'air | 3 | 2 | – | – |
| Joint PAF | 79 | 80 | – | – |

Source: Ezzati M et al. Comparative Quantification of Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Risk Factors. In: Global Burden of Disease and Risk Factors. 2006.(88)
Note: le diabète était considéré comme une maladie dans l'analyse, la cause pour laquelle il ne figure pas parmi les facteurs pris en considération.

I.5.1 Facteurs de risque non-comportementaux

I.5.1.1 Hypertension

La huitième version du Joint National Committee (JNC8) (89) a défini l'hypertension comme étant une PA \geq 140/90 mmHg. L'hypertension est un FDR majeur de l'athérosclérose (90) et le facteur de risque principal de mortalité à l'échelle mondiale.(91)

¹ La fraction étiologique du risque dans la population fournit une mesure épidémiologique du pourcentage de cas potentiellement évitables dans la population, si un facteur de risque donné pouvait être totalement éliminé,(85,86) en supposant que la relation est causale et que l'effet de l'exposition est complètement réversible. Ainsi, la fraction étiologique du risque dans la population est particulièrement importante dans le cas de maladies multifactorielles, car il indique le facteur qui, une fois éliminé, aurait le plus grand impact sur la réduction de la maladie. (86) Cette fraction est calculée en utilisant le risque relatif et la prévalence.(87)

L'hypertension favorise l'athérosclérose par l'intermédiaire de différents processus.(92) En présence d'hypertension, il existe simultanément une demande accrue en oxygène par le myocarde et une diminution du flux sanguin coronaire qui irrigue le myocarde. En effet, l'hypertension chronique entraîne une hypertrophie cardiaque qui constitue en lui-même un facteur de risque indépendant de l'IDM. Cette hypertrophie est associée à une augmentation de la demande en oxygène conduisant au développement de nouveaux vaisseaux artériels (les collatéraux) pour fournir cet excès de demande au myocarde. Cette circulation collatérale est plus exposée à l'ischémie et à l'infarctus.(93) Chez les personnes qui développent une hypertension ou une pré-hypertension à un âge précoce, la tension exercée sur la paroi vasculaire mène à l'amincissement, la fragmentation et la rupture des fibres d'élastine, ainsi que l'augmentation du dépôt de collagène dans les artères, ce qui entraîne une diminution de la compliance de ces vaisseaux. En plus de ces anomalies structurelles, le dysfonctionnement endothélial, qui se développe naturellement avec l'âge et accentué en présence d'hypertension, contribue à l'accroissement de la rigidité artérielle, accompagné d'un élargissement de la pression pulsée.(94) La pression artérielle systolique (PAS) augmente donc, mais la pression artérielle diastolique (PAD) diminue, réduisant ainsi la pression de perfusion coronaire, ce qui pourrait engendrer une ischémie, même en absence d'occlusion.(93) Chez les patients hypertendus, une hyperactivité du système sympathique peut aussi favoriser l'athérosclérose puisque cette hyperactivité contribue en elle-même à un risque plus élevé de mort subite, de spasme coronarien, et de thrombose coronarienne.(95) L'hypertension est aussi caractérisée par des anomalies hémorhéologiques tel l'hyperviscosité.(96) Enfin, l'un des principaux facteurs conduisant à l'apparition de l'athérosclérose chez un patient hypertendu est le stress mécanique exercé sur les vaisseaux. Ce stress est de 3 types : contrainte de cisaillement, pression transmurale, et le stress exercé sur la paroi du vaisseau.(97)

Les preuves épidémiologiques :

L'étude Framingham a montré que l'hypertension artérielle (HTA) était directement associée à un risque cardiovasculaire, qu'elle soit labile ou pas.(98,99) En outre, il a été aussi reporté que l'hypertension systolique isolée était un puissant facteur prédictif de maladies cardiovasculaires.(90) Plus important encore, de nombreuses études épidémiologiques ont démontré que la PAS et la PAD ont une association continue, indépendante, graduelle et positive avec le risque cardiovasculaire.(100–103) Pour les personnes âgées de 40 à 70 ans,

pour chaque incrément de 20 mm Hg de la pression systolique ou 10 mm Hg de la pression diastolique, le risque de MCV double, et cela est vrai sur toute la gamme de valeurs de PA allant de 115/75 à 185/115 mm Hg.(104) Toutefois, il existe un changement de l'importance relative de la PAS et la PAD avec l'âge; le PAD est le facteur prédictif principal du risque de MC chez les personnes ayant moins de 50 ans, tandis qu'au-dessus de 60 ans, la PAS est plus importante.(105) D'autre part, dans les essais cliniques, les traitements antihypertenseurs ont été associés à une réduction de 35% à 40% de l'incidence de l'AVC; de 20% à 25% de celle de l'IDM; et plus de 50% de l'incidence de l'insuffisance cardiaque.(106)

I.5.1.2 Dyslipidémie

LDL : L'accumulation de particules de LDL dans la matrice sous-endothéliale est une étape importante dans le développement de l'athérosclérose.(10) Ces particules de LDL subissent des modifications telles que l'oxydation, la glycosylation et l'agrégation, avant la formation des cellules spumeuses.(107)

HDL : Les particules de HDL reçoivent le cholestérol accumulé par les cellules périphériques et le transportent vers les cellules hépatiques pour être excrété.(108) De plus, les particules de HDL ont des capacités anti-inflammatoires, anti-thrombotiques et antiathérogènes,(10,109) et elles stimulent la synthèse de l'oxyde nitrique par l'endothélium.(110)

Triglycérides : Il existe des preuves que les voies médiées par les triglycérides ont un effet causal sur le développement de la MC.(111) L'hypertriglycéridémie pourrait affecter la coagulation et la fibrinolyse.(112)

Apolipoprotéines : Les concentrations sériques d'apolipoprotéines A-I et d'apolipoprotéines B sont fortement corrélées avec les concentrations de HDL et de lipoprotéines athérogènes circulantes respectivement.(109,113,114) Le rapport apolipoprotéines B / apolipoprotéines A-I montre le rapport des particules athérogènes et athéroprotectrices donnant ainsi une estimation de la tendance au développement de l'athérosclérose.(113)

Les preuves épidémiologiques

Avant le début des études épidémiologiques, il existait déjà quelques preuves que le cholestérol total et l'athérosclérose étaient associés. Ceci était basé sur des observations animales et cliniques. Cette association fut ensuite confirmée par les études épidémiologiques

qui ont montré une forte relation entre le cholestérol total sérique et le risque cardiovasculaire,(115–118) ainsi que le fait que les changements de niveau de cholestérol, suite à des interventions ou autre, étaient associés à un changement d'incidence de MCV.(78,119,120) Ces résultats ont été confirmés lorsque les particules de LDL ont été également associées aux MCV.(121,122) Les études épidémiologiques ont même montré que le niveau de LDL chez les jeunes adultes pourrait prédire le développement de MCV plus tard dans la vie, ce qui soutient la théorie qui mène à considérer la relation entre le LDL et les MCV comme étant un processus continu qui commence tôt dans la vie.(123,124) Entre temps, d'autres études ont commencé à mettre en évidence le fait que les personnes ayant des niveaux de HDL élevés étaient moins susceptibles d'avoir une MC que les personnes ayant de faibles niveaux de HDL.(120,121) L'HDL fut accepté comme étant un facteur protecteur contre l'athérosclérose suite aux publications de la « Cooperative Lipoprotein Study » (125) et de l'étude Framingham.(126) Par conséquent, l'augmentation du taux de HDL est devenue une stratégie thérapeutique acceptée afin de diminuer le taux d'incidence de la MC.(127–129) Le rôle des triglycérides comme un facteur de risque indépendant de MC a toujours été controversée,(130) bien que certains résultats cohérents ont été présentés.(112)

I.5.1.3 Diabète

Nous allons uniquement nous intéresser au diabète de type II qui représente 90-95% de tous les cas de diabète.(131) Le diabète induit l'athérosclérose via des anomalies métaboliques telles que l'hyperglycémie, l'augmentation des acides gras libres et la résistance à l'insuline.(132) Dans un contexte diabétique, l'hyperglycémie, la signalisation altérée de l'insuline, l'augmentation du taux d'espèces réactives de l'oxygène, l'inflammation et l'activation des protéines kinases C pourraient conduire à la diminution de la biodisponibilité du NO,(133) et rentrent aussi dans la pathogenèse d'autres dysfonctionnements endothéliaux qui représentent le début de l'athérogenèse.(134,135) Le risque de maladie cardiovasculaire chez l'adulte est augmenté en fonction du temps d'exposition à l'insulino-résistance,(136,137) montrant aussi que l'athérosclérose est un processus continu qui débute plus ou moins tôt, et se manifeste ultérieurement.

Les preuves épidémiologiques

Le diabète est associé à une augmentation de 2 à 3 fois du risque de développement de MCV,(138) cette augmentation étant plus élevée chez les femmes que chez les

hommes.(73,139) Aussi, le diabète cause-t-il un risque de décès dû à une MC plus important chez les femmes que chez les hommes.(140) Même chez les personnes non-diabétiques, une relation non linéaire a été trouvée entre une glycémie à jeun élevée et le risque de MCV.(141)

I.5.1.4 Âge et sexe

Le vieillissement est associé à des changements structurels et fonctionnels de la paroi des vaisseaux,(142) qui se traduisent en une diminution de l'élasticité vasculaire et une augmentation de la rigidité artérielle. En raison de cette rigidité artérielle, la PAS augmente, ce qui accroît la charge de travail du ventricule gauche et résultant en son hypertrophie.(143) D'autre part, cette rigidité mène à la diminution de la PAD, conduisant à une altération de la perfusion coronaire.(144) Le vieillissement est aussi associé naturellement à une dysfonction endothéliale progressive chez les humains normaux, et cela semble se produire plus tôt chez les hommes que chez les femmes.(145) En fait, il a été remarqué que les hommes ont un risque plus élevé de MC que les femmes, en particulier chez les plus jeunes.(146) Cette apparition d'événements cardiovasculaires plus tardive chez les femmes est cohérente à travers multiples données épidémiologiques qui montrent que l'âge médian de l'occurrence d'un IDM chez les femmes dépasse d'environ une dizaine d'années celui des hommes.(147) Par contre, l'incidence de MC augmente considérablement après la ménopause chez les femmes,(148) s'élevant alors plus rapidement que chez les hommes du même âge.(149–153)

Plusieurs explications sont possibles :

- Les différences en termes d'hormones avec l'âge: Le fait que cet avantage féminin soit observé à l'échelle mondiale, dans des populations ayant des profils de risque et des modes de vie très variés, soutient la présence d'un trait cardioprotecteur intrinsèque chez les femmes, le candidat évident étant l'œstrogène. En effet, les mécanismes bénéfiques potentiels de l'œstrogène comprennent la régulation positive des gènes cardioprotecteurs, et l'activation des voies de l'oxyde nitrique et des hormones natriurétiques.(154) Les œstrogènes ont aussi un effet régulateur sur plusieurs facteurs métaboliques, tels que les lipides, les glucides, les marqueurs de l'inflammation et le système de coagulation.(155,156) Bien que l'effet des androgènes sur le système cardiovasculaire ait été moins largement étudié, quelques preuves suggèrent qu'il pourrait jouer un rôle dans les différences observées entre les sexes, probablement en exerçant un effet suppresseur sur le système des peptides

natriurétiques,(157) et en favorisant une résistance à l'insuline et un profil lipidique pro-athérogène.(156)

- Les différences en termes de FDR avec l'âge : Bien que les hormones sexuelles offrent une explication attrayante pour les différences entre les sexes, ces différences pourraient être dues à la variation de l'effet des FDR et de leur prévalence avec l'âge. Il est connu que divers FDR comportementaux tels que le tabagisme, la consommation excessive d'alcool ou les mauvaises habitudes alimentaires ont tendance à s'accumuler chez les jeunes hommes.(158) Il est également possible que les différents gènes responsables de la régulation de la résistance à l'insuline et de la distribution de la graisse corporelle prédisposent préférentiellement les hommes aux maladies vasculaires.(159,160) Cependant, la transition vers la ménopause est associée à une aggravation du profil de risque de coronaropathies.(161,162) En effet, l'obésité centrale est plus fréquente après la ménopause, et elle est accompagnée par une accumulation des composants du syndrome métabolique d'une façon plus importante que chez les hommes du même âge.(161) De plus, cette incidence accrue de surcharge pondérale est accompagnée d'une prévalence plus élevée de diabète de type II; ceci contribue au fait que les femmes diabétiques aient un risque de complications cardiovasculaires et coronariennes plus élevé que les hommes diabétiques.(140,163–167) En outre, les femmes diabétiques ont un risque de co-occurrence d'autres FDR plus élevé par rapport aux hommes diabétiques.(168,169) La PAS augmente plus brusquement chez les femmes après la ménopause par rapport aux hommes, et cela peut être lié à la baisse du niveau des œstrogènes.(170,171) Après la ménopause, il ya aussi augmentation de l'activité sympathique, du système rénine-angiotensine, et de l'activité de la rénine plasmatique.(161) Au-dessus de 65 ans, le taux moyen de LDL est plus élevé chez les femmes par rapport aux hommes. L'étude de Framingham a aussi conclu que de faibles taux de HDL sont accompagnés d'un risque plus élevé de MC chez les femmes.(59) On a aussi trouvé, qu'après la ménopause, la composition de la plaque athéromateuse change, la rendant plus vulnérable.(161)

I.5.1.5 Histoire familiale

Des études antérieures ont montré qu'il existe plusieurs loci qui affectent le risque de MCV.(172–177) Les 30 loci associés à la MC semblent actuellement expliquer environ 10% uniquement du risque génétique de la MC.(176) Les interactions gène-environnement

semblent influencer le développement de MCV significativement.(178) Dans une revue, les résultats ont démontré la présence de preuves cohérentes indiquant qu'avoir des antécédents familiaux de MC constituait un facteur prédictif indépendant de la maladie précoce ou subclinique, évaluée par différents marqueurs.(179) L'histoire familiale de MC prématurées pourrait donc jouer un rôle important dans le dépistage de la maladie dans une population asymptomatique, permettant de sélectionner des sous-groupes qui pourraient bénéficier de thérapies préventives plus précoces, afin de tenter d'éviter les manifestations cliniques de la maladie.

Les preuves épidémiologiques

Avoir un antécédent familial de MC, surtout quand il est prématuré, semble constituer un facteur de risque indépendant et puissant pour le développement de cette maladie.(180–184)

I.5.2 Facteurs de risque comportementaux

Jusque là, nous nous sommes centrés la dyslipidémie, l'hypertension et le diabète, mais pas sur les causes sous-jacentes : les mauvaises habitudes alimentaires, l'activité physique insuffisante, l'adiposité, le tabagisme, ... En raison des effets pléiotropiques du style de vie, le traitement pharmacologique de l'hypertension, de la dyslipidémie et du diabète et ne traite que de manière incomplète les conséquences néfastes de ces habitudes de vie malsaines. Ainsi, les patients souffrant d'hypertension, de taux élevés de cholestérol ou de diabète et qui sont sous traitement médicamenteux restent à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires que les personnes qui ne possèdent pas ces conditions. En outre, les habitudes de vie malsaines continuent à augmenter le risque cardiovasculaire même parmi les personnes recevant un traitement médicamenteux.(185) Plus de 70% des événements cardiovasculaires, de 80% des événements coronariens, et de 90% des nouveaux cas de diabète semblent être attribuables à quelques facteurs comportementaux.(186,187) Pour la plupart de ces facteurs, le changement d'un seul comportement a un impact considérable sur la santé. Cet impact est augmenté quand le changement touche deux comportements ou plus.(188)

I.5.2.1 Surcharge pondérale

L'obésité est un phénotype très complexe et hétérogène. L'obésité est généralement définie par un excès de graisse corporelle et est le plus souvent estimée par un ratio du poids sur la

taille; l'indice anthropométrique le plus couramment utilisé est l'indice de masse corporelle (IMC), exprimée en kilogrammes par mètre carré.(189) De nombreuses organisations ont proposé de définir différents statuts pondéraux à partir de l'IMC : sous-poids, poids normal, surpoids, et plusieurs grades d'obésité.(190,191) Il a été noté par la suite que des individus ayant une même surcharge pondérale, présentant une même quantité de graisse corporelle, pourraient néanmoins être caractérisés par des profils de risque nettement différents.(192) Grâce à des techniques d'imagerie telles que la tomodensitométrie, il s'est avéré que le sous-groupe de patients obèses qui présentent des anomalies métaboliques est formé de ceux qui sont caractérisées par un excès de tissu adipeux viscéral abdominal, alors que les patients obèses qui ont un profil métabolique « normal » sont ceux qui ont plutôt une obésité sous-cutanée accompagnée par de faibles taux de tissu adipeux viscéral.(192) Le tissu adipeux agit comme une réserve d'énergie, mais aussi un organe endocrine très important. La graisse viscérale et la graisse épigardique sont fortement associées au développement des maladies cardiovasculaires, contrairement à la graisse sous-cutanée.(193) Le tissu adipeux sécrète des adipocytokines qui ont des effets multiples sur le profil métabolique et les processus immunologiques.(194,195) Par conséquent, l'excès de graisse au niveau abdominal peut causer des troubles métaboliques et des maladies cardiovasculaires.(193,196,197) L'obésité et l'obésité abdominale sont les aspects fondamentaux de la résistance à l'insuline.(137) En plus des changements métaboliques, diverses adaptations de la structure et de la fonction cardiaque se produisent comme conséquence de l'excès de graisse.(191)

Les preuves épidémiologiques

L'obésité a été associée avec multiples comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires,(198,199) la MC,(200) le diabète,(201) et l'hypertension.(202) L'obésité semble accélérer la progression de la MC.(203) Le surpoids et l'obésité sont associés à une augmentation de la mortalité toutes causes tandis que celle-ci est la plus faible pour des niveaux d'IMC compris entre 20 et 24.9.(204) Pourtant, certaines études ont trouvé que les personnes en surpoids (IMC = 25-30) ont des risques de mortalité similaires à ceux des sujets ayant un poids normal.(205–208) Il a été suggéré que le rapport taille-hanche (RTH) est un meilleur prédicteur de risque cardiovasculaire, car il comprend une mesure de la circonférence des hanches, qui est inversement associée à l'hyperglycémie, la dyslipidémie, le diabète, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires, et la mort.(209–212) Bien que le RTH semble avoir un avantage sur le tour de taille, le RTH est plus difficile à mesurer et

moins fiable. Récemment, l'étude INTERHEART a montré que le RTH et le tour de taille sont positivement associés avec le risque d'IDM et que la force de cette association diffère significativement d'un groupe ethnique à l'autre.(213) Une augmentation d'un centimètre de tour de taille est associée à une augmentation de 2% de risque d'une éventuelle maladie cardiovasculaire, selon une méta-régression des résultats d'études prospectives.(214) La prévention et le contrôle du surpoids et de l'obésité chez les adultes et les enfants est devenu un élément clé dans la prévention des maladies cardio-vasculaires.

I.5.2.2 Tabagisme

Cigarette : Le tabagisme est un facteur de risque modifiable majeur pour les maladies cardiovasculaires, y compris la MC.(215) Les mécanismes par lesquels la cigarette provoque le développement d'une maladie cardiovasculaire sont multiples et sont synergiques. Ces mécanismes comprennent la thrombose, le dysfonctionnement endothélial, le stress oxydatif, l'athérosclérose, et des effets hémodynamiques. Ces effets augmentent la probabilité d'un événement aigu et contribuent au développement progressif de la MC chez les fumeurs actifs ou passifs.(216–221) De plus, le tabagisme pourrait causer une résistance à l'insuline,(222) et il a été associé à des niveaux supérieurs de cholestérol sérique.(223) Fumer semble agir en synergie avec d'autres FDR dans la favorisation de l'athérosclérose.(224)

Les preuves épidémiologiques

Avant l'étude Framingham, le tabagisme n'était pas considéré comme un facteur de risque significatif de maladie cardiaque; l'American Heart Association avait même publié un rapport en 1956 indiquant l'absence de preuves suffisantes pour conclure d'une relation de causalité entre le tabagisme et la MC.(225) L'étude de Framingham a ensuite démontré que les fumeurs étaient à un risque accru d'IDM ou de mort subite.(60) Il est désormais évident que le tabagisme est impliqué dans l'étiologie des maladies cardiovasculaires telles que la coronaropathie, l'anévrisme de l'aorte, les AVC et les maladies vasculaires périphériques.(226) Les études épidémiologiques internationales comme l'étude INTERHEART,(73) l'étude MONICA (227) et les International Studies of Infarct Survival (ISIS) (228) ont trouvé que les fumeurs sont à risque accru de maladies cardiovasculaires par rapport aux non-fumeurs. En outre, il existe une relation dose-effet entre le risque de coronaropathie et le tabagisme.(229) Il est aussi argumenté que le nombre de paquets-années de tabagisme, et non pas le fait d'être un fumeur actuel ou un ex-fumeur, est associée avec la

progression de l'athérosclérose, ce qui suggère que certains effets néfastes du tabagisme peuvent être cumulatifs et irréversibles.(230)

Narguilé : La narguilé semble causer un dysfonctionnement endothélial plus important que celui causé par la cigarette.(231) La première publication concernant les effets à long terme de la narguilé sur les maladies cardiovasculaires était un résumé qui a trouvé une augmentation du risque de MC chez les personnes qui ont déjà fumé de la narguilé mais pas chez les fumeurs actuels de narguilé.(232) Plusieurs études transversales,(233–236) prospectives (237) et cas-témoins (238) ont étudié l'association depuis. L'usage de narguilé a été significativement associé aux maladies cardiaques,(234) à une mortalité plus élevée suite à un syndrome coronarien aigu et à des taux plus élevés de récurrence d'ischémie par rapport aux fumeurs de cigarettes.(233) Néanmoins, certaines études ont trouvé qu'être un fumeur exclusif de narguilé est uniquement faiblement associé à une élévation de PA et de fréquence cardiaque,(239) d'autres n'ont trouvé aucune association.(240,241) Une étude libanaise faite dans les hôpitaux a trouvé que la narguilé est associée avec des sténoses sévères (>70%), mais pas à des sténoses plus faibles.(236) Une autre étude faite au Liban n'a pas trouvé d'association significative entre la consommation de narguilé et la présence de maladies cardiovasculaires.(242)

I.5.2.3 Inactivité physique

L'activité physique augmente le niveau d'HDL, diminue les niveaux de LDL et de triglycérides, diminue la PA, améliore l'homéostasie glycémique à jeun et post-prandiale, stimule et maintient la perte de poids, améliore le bien-être psychologique, et probablement réduit l'inflammation, améliore la fonction endothéliale, et facilite le sevrage tabagique.(243–246)

Les preuves épidémiologiques

Depuis la première étude publiée par Morris et al. en 1953,(247) de nombreuses études épidémiologiques ont confirmé l'association entre l'inactivité physique et la MC. Le risque relatif de décès à cause d'une MC chez les individus sédentaires vs les individus actifs est de 1.9.(248) Une étude a conclu que les différences en terme de FDR expliquent en grande partie (59%) l'association inverse entre l'activité physique et la MC. En effet, il a été trouvé que la plus grande contribution dans la réduction du risque venait des biomarqueurs

inflammatoires/hémostatiques (32,6%), suivis par la PA (27,1%), l'indice de masse corporelle (10,1%), et de l'HbA1c/diabète (8,9%).(249) Dans les politiques de prévention, la recommandation de l'exercice physique est devenue un élément primordial chez les adultes,(250,251) et les enfants.(252) Une revue systématique et méta-analyse de 33 études sur l'activité physique (n = 883,372 participants) a rapporté des réductions de risque de mortalité cardiovasculaire de 30% à 50% et de mortalité de toutes causes de 20% à 50%.(253) De nombreuses études ont également suggéré que l'augmentation de la capacité cardiorespiratoire, exprimée en équivalents métaboliques (ou metabolic equivalent of task (MET) avec 1 MET = 3,5 ml d'O₂/kg/min), réduit considérablement le risque de maladies cardiovasculaires et améliore considérablement le pronostic.(254) En effet, le risque diminue parallèlement à l'augmentation de l'exercice physique, mais cette diminution est plus importante pour les exercices d'endurance cardiorespiratoire.(255) Chaque augmentation d'un MET de la capacité d'exercice est accompagnée d'une réduction de 15% de mortalité cardiovasculaire, ce qui dépasse l'avantage conféré par l'aspirine à faible dose, les statines, les bêtabloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine suite à un IDM.(256,257) En effet, une méta-analyse récente comparant l'efficacité du traitement par l'exercice sur la mortalité en prévention secondaire de la MC vs le traitement par des médicaments a rapporté des avantages similaires.(258)

I.5.2.4 L'alimentation

Le risque cardiovasculaire est également influencé par la diète; des essais randomisés ont montré que les habitudes alimentaires affectent les autres FDR cardiovasculaires.(259–263) Une revue systématique a constaté qu'il existe une relation causale entre les pratiques alimentaires et la MC. Certains aliments sont cardioprotecteurs (les légumes, les noix et les habitudes alimentaires "méditerranéens"), et d'autres aliments ont des effets néfastes (les acides gras trans et les aliments ayant un indice glycémique élevé) sur la santé coronarienne.(264) Des études relativement récentes ont montré que la diminution de la consommation de viande rouge (265) ou de l'adoption d'un régime végétarien sont associés à un risque de mortalité plus faible.(266) Des analyses contemporaines ont également montré que même des réductions modestes de consommation de sel peuvent diminuer sensiblement l'occurrence de futurs événements cardiovasculaires et les frais médicaux associés.(267) Bien que certaines études épidémiologiques, des essais interventionnels contrôlés et des revues systématiques, ont démontré les effets cardioprotecteurs de la consommation d'acides gras

oméga-3, provenant de sources marines ou via des suppléments,(268–271) d'autres analyses n'ont rapporté aucun avantage cardioprotecteur supplémentaire.(272,273) Le régime méditerranéen consiste en un apport élevé de légumes, légumineuses, fruits, noix, grains complets, fromage ou yaourt, du poisson et des acides gras mono-insaturés. Une étude multicentrique faite en Espagne a divisé les individus à haut risque cardiovasculaire en deux groupes aléatoirement : le premier a reçu un régime méditerranéen avec une supplémentation en huile d'olive extra-vierge ou de noix, et le second a uniquement reçu des conseils pour la réduction de consommation de graisse alimentaire. Ceux qui ont été assigné au groupe recevant le régime méditerranéen ont manifesté une incidence d'événements cardiovasculaires majeurs réduite d'environ 31% par rapport à leurs contrôles.(274) Une revue (264) a réalisé une évaluation systématique de la présence d'une association valide entre l'alimentation et la MC en utilisant les directives de Bradford Hill. Seul le régime méditerranéen a été significativement associé à la baisse des MC dans les essais randomisés, et a fait preuve d'une causalité dans les études de cohorte; ces résultats étaient consistants avec les critères de Bradford Hill.(275,276) Ces études, et bien d'autres,(277) suggèrent que l'amélioration des pratiques alimentaires peut entraîner une réduction considérable des événements cardiovasculaires et de leur réoccurrence.

I.5.2.5 Le stress psychologique

Le stress psychologique provoque des changements au niveau de l'équilibre sympathique-parasympathique et l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ce qui pourrait affecter négativement le système cardio-vasculaire de façon aiguë – en causant un IDM, une dysfonction ventriculaire gauche, ou des troubles du rythme – ou chronique – en accélérant le processus d'athérosclérose.(278) L'élucidation des mécanismes par lesquels le stress chronique conduit à une morbidité cardiovasculaire est cependant difficile. Bien qu'il existe des voies physiologiques à travers lesquelles le stress chronique pourrait potentialiser les maladies cardiovasculaires (comme l'élévation de la PA), des changements de comportement pourraient également accompagner le stress psychologique chronique et jouer un rôle dans le développement des effets cardiovasculaires (exemple : la non-conformité médicale, le tabagisme, la sédentarité, et une alimentation malsaine).(279) Néanmoins, il existe une association cohérente entre le stress chronique émotionnel ou psychosocial et l'athérosclérose coronarienne (et les FDR de l'athérosclérose), et ces relations persistent même après ajustement pour les variables confondantes, y compris les variables de style de vie. Ceci

suggère, mais ne prouve pas, que le stress lui-même contribue à la morbidité cardiovasculaire dans la population générale. De plus, les composants du syndrome métabolique ainsi que le syndrome lui-même ont été associés au stress psychologique chronique, y compris la dépression, l'anxiété chronique, le stress lié au travail, et la privation de sommeil.(280–285) En effet, le risque de développer un syndrome métabolique ou le diabète est augmenté chez les patients présentant des symptômes de stress psychologiques chroniques.(286,287) Mais cette élévation du risque pourrait être due aux modifications des habitudes de vie ou à l'obésité qui accompagnent généralement le stress.(288)

I.5.3 La co-occurrence des facteurs de risque cardiovasculaires

La présence simultanée fréquente de l'obésité, l'hyperlipidémie, le diabète et l'hypertension a été décrite pour la première fois dans les années 60.(289) Cette association fut ensuite soulignée à la fin des années 70 par des chercheurs allemands, notamment Haller et ses collègues.(290) Ils ont inventé le terme « syndrome métabolique » et ont suggéré son association avec l'athérosclérose. En 1991, Ferrannini et al.(291) ont trouvé ce même regroupement d'anomalies et ont déclaré que ce syndrome cardiovasculaire et métabolique pourrait être causé par une résistance à l'insuline. Ils ont aussi conclu que la nomination de « syndrome de résistance à l'insuline » était un nom approprié pour cette condition. À peu près à la même époque, Reaven (292,293) a également constaté que la résistance à l'insuline était la cause de ces anomalies. Il n'avait cependant pas inclus initialement l'obésité abdominale dans le syndrome auquel il a conféré le terme de « syndrome X ». Il semble que le syndrome métabolique, le syndrome de résistance à l'insuline, et le syndrome X se réfèrent tous au même regroupement de FDR associés à l'athérosclérose et aux MC. Plusieurs définitions ont été suggérées afin d'identifier le syndrome métabolique. Les premières définitions soulignaient le rôle indépendant de la résistance à l'insuline, et la considéraient comme étant le composant sous-jacent du syndrome métabolique.(294,295) Cependant, les définitions plus récentes du National Cholesterol Education Program,(84) de sa version révisée (296) et de la Fédération Internationale du Diabète (297,298) soulignent l'obésité centrale en tant que composante inhérente du syndrome.

La physiopathologie de ce syndrome reste soumise à débat.(299) La résistance à l'insuline progresse vers l'hyperinsulinémie et d'hyperglycémie, déclenchant ainsi une vasoconstriction périphérique et une rétention de sodium. La production hépatique de lipoprotéines de très

faible densité augmente également, conduisant à une hypertriglycéridémie, un faible taux de HDL, des taux élevés d'apolipoprotéine B et de LDL. Ceci augmente le risque d'athérosclérose. En raison de ces déséquilibres lipidiques, les personnes atteintes du syndrome métabolique présentent généralement un état prothrombotique et pro-inflammatoire.(299–301) De plus, l'excès de graisse au niveau abdominal, associé au syndrome métabolique, agit essentiellement à travers les médiateurs sécrétés par les adiponectines.(193,196,197) Cette co-occurrence de diabète, d'hypertension et de dyslipidémie peut aussi être due à des facteurs environnementaux, à un terrain génétique favorisant, ou à l'activation de voies qui favorisent le développement des trois FDR métaboliques.(302)

Nous savons maintenant que la présence simultanée de multiples FDR confère un risque accru de MC. De nombreuses études cherchant à déterminer la nature additive ou multiplicative de l'effet de l'association des FDR cardiovasculaires sur le risque d'éventuels événements ischémiques ont été menées.(303,304) Les résultats les plus récents semblent être en faveur d'un effet synergique plutôt que l'addition de l'effet des FDR individuels.(305,306)

II. Introduction et objectifs

II.1 Introduction

En 2010, la cardiopathie ischémique a été la principale cause de mortalité dans le monde.(307) Les projections ont révélé que la mortalité causée par cette maladie va augmenter au Moyen-Orient d'une façon plus importante que dans les autres régions.(308,309) Toutefois, de nombreux patients qui souffrent d'infarctus aigu du myocarde survivent, et de nombreux adultes vivent avec des symptômes invalidants liés à la MC.(307) Par conséquent, la mesure de la charge de la cardiopathie ischémique nécessite l'estimation de la prévalence de la MC non fatale. Au Liban, les maladies cardiaques constituent la principale cause de mortalité, responsables de 22% à 26% des décès du pays.(310–312) Une revue de la littérature a révélé qu'il n'existe aucune étude sur la prévalence des MC au Liban ; pourtant, cette prévalence devrait être élevée. En effet, le Liban, tout comme d'autres pays de la région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord, est sujette à une urbanisation rapide, une croissance économique et une modernisation. Ceci a entraîné un changement défavorable des habitudes alimentaires et, par la suite, une augmentation alarmante des maladies liées à la nutrition.(313) Nasreddine L et al.(314) ont trouvé que la transition vers un régime athérogène à être accompagnée par une augmentation inquiétante des FDR cardio-vasculaires liés à la nutrition: la prévalence d'obésité a augmenté d'une façon importante, accompagnée par une augmentation parallèle de la prévalence de l'hypertension, du diabète et de l'hyperlipidémie. En outre, une étude réalisée au Liban a montré que la consanguinité augmente de manière significative la précocité de la MC;(315) or les mariages consanguins constituent une large part des mariages au Liban.(316)

Selon l'analyse systématique la plus récente de la Global Burden of Disease, les fractions standardisées de décès, d'années de vie corrigées de l'incapacité (DALY), d'années de vie perdues (AVP) et d'années vécues avec une incapacité (AVI) attribuables aux FDR pour les maladies cardiovasculaires sont les plus importantes.(317) Quoique la prévalence des FDR cardiovasculaires a diminué dans certains pays développés, la prévalence est en augmentation dans les pays en développement,(318) et plus particulièrement dans le Moyen-Orient où cette prévalence est élevée.(319) L'étude INTERHEART du Moyen-Orient a révélé que le risque attribuable dans la population (RAP) des neuf principaux FDR de l'IDM aigu est plus important dans le Moyen-Orient (97,5%) par rapport au reste du monde (90,4%).(320) Il existe uniquement quelques données sur la prévalence de certains FDR cardiovasculaires au Liban. Presque toutes les études de prévalence trouvées sont dépassées,(321,322) menées

dans des contextes de soins de première ligne.(323,324) ou dont la méthode de recrutement ne permet pas de constituer un échantillon représentatif de la population libanaise.(325) Une étude libanaise récente, dont les participants avaient 21 ans et plus, a trouvé que 35,9% étaient hypertendus, et 30% avaient une pré-hypertension.(326) Cette étude a suggéré une hypothèse pour expliquer la prévalence élevée d'hypertension: la situation politique instable et les différents conflits qui ont eu lieu dans les dernières années. En fait, de nombreuses études ont démontré l'importance de l'exposition au stress, notamment la guerre et la terreur, sur l'hypertension.(327) Le stress a été également lié au diabète.(328) Hirbli et al.(325) ont rapporté une prévalence de 15,8% dans la région du Grand Beyrouth en 2005. La prévalence de l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie étaient de 36,9% et de 35,3%, respectivement, dans un échantillon d'âges compris entre 18 et 65 ans.(323) Le tabagisme est également largement répandu au Liban. Sa prévalence a été estimée à 53,6% chez les adultes libanais.(329) Chez les personnes ayant 40 ans ou plus, la prévalence de personnes ayant déjà fumé des cigarettes a atteint 58,7% chez les hommes contre 42,9% chez les femmes; la prévalence de personnes ayant déjà fumé des narguilés était de 6,9% et 6,7% chez les hommes et chez les femmes respectivement.(330) La pathogenèse de la maladie étant multifactorielle, l'étude de l'association de la MC avec les FDR socio-économiques, liés au mode de vie et classiques est primordial afin d'adopter des stratégies de prévention efficaces en agissant sur les causes fondamentales, permettant ainsi une réduction significative de l'incidence et la prévalence de MC.(331) Deux études ont tenté de dresser le profil des personnes les plus à risque de MC au Liban; l'une était centrée sur les FDRbio,(332) et l'autre sur la relation entre le niveau socio-économique et les maladies cardiaques.(333)

D'habitude, les personnes qui développent une MC possèdent plus d'un seul FDR.(334) L'hypertension, le diabète et la dyslipidémie sont considérés être les principaux FDR de la MC en raison de leur relation indépendante et temporelle avec son développement.(65,308) Il a été remarqué que ces FDR tendent à être présents chez les mêmes individus.(335) L'effet d'une association entre différents FDR cardiovasculaires est synergique et multiplicatif, amplifiant le risque de tout FDR individuel.(305,306) Cela a poussé les panels d'experts à recommander le traitement simultané de différents facteurs afin de réduire le risque de MC.(89,336) Bien que cette approche a été utilisée cliniquement, le degré d'association de ces FDR n'a pas encore bien été élaboré.

Une étude réalisée en 2004 au Liban a montré que parmi les participants hypertendus, 23,9% étaient diabétiques, 38,1% avaient une hyperlipidémie et 9,1% étaient à la fois diabétique et avaient une hyperlipidémie.(337) Un autre papier a montré des prévalences plus élevées d'hyperlipidémie et d'hypertension chez les participants diabétiques par rapport aux non-diabétiques.(338) Aussi, le diabète était deux fois plus fréquent chez les patients souffrant d'hypertension essentielle que dans la population générale.(339) Sibai et al. a estimé la prévalence du syndrome métabolique à 31,2% au Liban.(323) L'accumulation de ces FDR chez une même personne pourrait être coincidentelle (une simple *co-occurrence*) ou elle pourrait être due à un *clustering* (défini par un nombre de personnes n'ayant aucun FDR ou ayant plusieurs FDR supérieur au nombre prédit par les règles de probabilité (340,341)). Cependant, l'étude de la simple co-occurrence des FDRbio n'est pas suffisante; en effet il serait intéressant de voir si ces FDR sont soumis à un clustering puisque cette analyse contribuerait à la conception de meilleures interventions communautaires.(342)

L'HTA est le principal facteur de risque des maladies cardiovasculaires et d'AVC.(343) Une méta-analyse des données individuelles de 61 études prospectives, qui comprend en tout un million d'adultes, a montré que le risque cardiovasculaire augmente d'une façon continue et systématique avec la PA, et cela à partir de niveaux aussi bas que 115/75 mmHg.(344) En outre, une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés a démontré que le traitement de l'HTA réduit de 30% le risque d'AVC, de 10% à 20% le risque de MC, de 40% à 50% le risque d'insuffisance cardiaque congestive, et de 10% le taux de mortalité.(345) Des audits menés chez des patients souffrant d'HTA de 20 pays ont montré un contrôle de PA insuffisant, malgré la disponibilité de traitements antihypertenseurs efficaces et de lignes directrices bien établies.(346) La prévalence de l'HTA non-contrôlée diffère d'un pays à l'autre.(347) Aux États-Unis, l'analyse des données du National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2010 a indiqué que plus de 45% des personnes traitées avaient une PA non-contrôlée au seuil de 140/90 mm Hg.(348) En Europe, le contrôle de la PA a atteint 40%, 30%, 28%, 19% et 21% chez les patients traités en Angleterre, en Allemagne, en Italie, en Espagne et en Suède respectivement au seuil de 140/90 mm Hg.(347) D'une façon similaire, cette prévalence a atteint 39.6% et 37% chez les patients traités en Jordanie et en Arabie Saoudite respectivement.(349,350) Deux études récentes ont évalué le contrôle de la PA dans la population libanaise. Dans la première, Matar et al. ont estimé la prévalence d'hypertension non-contrôlée à 46% chez les personnes traitées; mais la population étudiée

n'était pas représentative de la population libanaise, et ils n'ont pas pu identifier les prédicteurs de l'HTA non-contrôlée.(351) D'autre part, l'étude I-PREDICT (352) a révélé que le diabète est associé à une hypertension non-contrôlée tandis que les prédicteurs d'un bon contrôle étaient le contrôle précoce de la tension artérielle et la prescription d'un traitement d'association dès le départ; cependant, les participants de cette étude étaient des patients de cliniques externes d'hôpitaux ou de cliniques privées, donc non représentatifs de la population libanaise. Le contrôle de la PA est potentiellement affecté par plusieurs facteurs dont l'âge, les comorbidités, l'observance du traitement, la bonne prise en charge et l'adoption de saines habitudes de vie. Cependant, l'OMS et la septième version du Joint National Committee (JNC7) ont identifié la non-compliance à la thérapie prescrite comme étant l'un des principaux facteurs qui contribuent au non-contrôle de la PA.(353,354) En outre, le rapport du JNC7 suggère que la PAS est le principal facteur de risque des maladies cardiovasculaires et d'AVC après 50 ans et représente la plupart des cas d'HTA non-contrôlée chez les personnes de 60 ans et plus. En revanche la PAD est un facteur de risque plus puissant que la PAS jusqu'à 50 ans.(354) Les 2 études précédentes menées au Liban (351,352) n'abordent pas la relation entre l'âge et la PA non-contrôlée et n'ont pas évalué l'observance du traitement chez les individus traités.

II.2 Objectifs

Notre but principal était d'estimer la prévalence de la MC au Liban. L'hypertension, le diabète et la dyslipidémie étant considérés être les principaux FDR de la MC,(65,308) nous avons décidé d'évaluer leur co-occurrence et éventuellement la présence d'un clustering de ces FDR. D'autre part, l'HTA étant le facteur de risque des maladies cardiovasculaires le plus important (343) et présentant la prévalence la plus élevée parmi les FDRbio, nous avons décidé d'identifier les facteurs associés à la PA non-contrôlée.

À cette fin, nos travaux de thèse auront trois objectifs qui seront présentés sous forme de trois articles scientifiques.

1. Prévalence et corrélats des maladies coronariennes : première étude nationale du Liban.

Objectifs : déterminer la prévalence nationale des MC basée sur la population chez les libanais âgés de 40 ans et plus, et construire le profil des personnes vivant avec une MC, en utilisant des facteurs sociaux, comportementaux et biologiques, afin de fournir une image plus holistique de la charge de cette maladie. Cela permettra le développement de services de santé plus efficaces et plus ciblés.

2. Le clustering de l'hypertension, du diabète et de la dyslipidémie au Liban.

Objectifs : explorer la tendance de l'hypertension, du diabète, de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie à se regrouper dans les mêmes individus au-delà de ce qui pourrait être imputable au hasard, et déterminer les facteurs associés à la présence des clusters.

3. Prédicteurs de la PA non-contrôlée chez les hypertendus traités : première étude nationale du Liban.

Objectifs: évaluer les facteurs sociodémographiques, autodéclarés et cliniques qui prédisent le non-contrôle de la PAS et de la PAD chez les individus hypertendus et traités.

III. Méthodes

III.1 Conception de l'étude

Nous avons mené une étude transversale descriptive entre Septembre 2013 et Octobre 2014, en choisissant un échantillon en grappe à deux degrés à partir de tout le territoire libanais. Nous avons recruté des résidents libanais âgés de 40 ans et plus; les individus souffrants de troubles mentaux ont été exclus. 7% des personnes interrogées ont refusé de participer à l'étude.

III.2 Procédure

Nous avons sélectionné, d'une manière aléatoire, 100 circonscriptions à partir de la liste des circonscriptions du Liban (villes, villages et communes). Les représentants de l'autorité locale ont fourni la liste des habitants des circonscriptions choisies. A l'aide d'un logiciel informatique, nous avons sélectionné, à partir de chaque circonscription et d'une manière aléatoire 15 résidents âgés de 40 ans et plus. Après avoir donné un consentement éclairé, les participants étaient reçus par des enquêteurs formés pour un entretien en face-à-face.

III.3 Calcul de la taille de l'échantillon

Pour calculer la taille minimale de l'échantillon, nous nous sommes basés sur la prévalence de l'HTA (43.1%) rapportée parmi les individus âgés de 50 ans et plus (Ministry of Public Health Non-communicable Diseases and Behavioral Risk Factor Survey 2009). Un échantillon aléatoire simple de 600 participants était nécessaire pour mesurer la prévalence des MC au Liban, dans une population adulte âgée de 40 ans et plus, tout en prenant compte d'une marge d'erreur de 4% et d'un niveau de confiance de 95%. Nous avons multiplié par deux la taille de l'échantillon aléatoire simple obtenu pour tenir compte de la méthode d'échantillonnage (l'effet de grappe). Ainsi, la taille minimale requise était de 1200 participants.

III.4 Questionnaire

III.4.1 Volets

Le questionnaire est composé de plusieurs volets (Annexe 3) :

- Informations socio-démographiques : âge, sexe, statut marital, éducation, profession et lieu de résidence.
- Informations sur les antécédents de maladies cardiovasculaires
- Le *Rosa Angina Questionnaire* (355,356) qui permet de capturer la présence d'angor chez les participants.
- Informations sur les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires
- Informations sur les maladies chroniques et les traitements médicamenteux.
- Informations sur les habitudes alimentaires en utilisant le *Lebanese Mediterranean Diet Score (LMDS)*, un questionnaire développé et validé pour la population libanaise, permettant l'estimation du degré d'adhésion à un régime alimentaire méditerranéen adapté au contexte libanais.(357)
- Informations sur la consommation d'alcool et sur l'activité physique.(358,359)
- Informations sur la consommation de tabac: le type, la dose et la durée du tabagisme.
- Questionnaire vérifiant le statut indemne d'AVC (*Questionnaire for verifying stroke -free status*). (360,361)
- Informations sur l'adhésion à un traitement en utilisant le questionnaire *8-item Medication Morisky Adherence Scale (MMAS-8)*.(362)
- Informations sur la détresse psychologique en utilisant le *22-item Beirut Distress Scale (BDS-22)*,(363) une échelle développée et validée pour la population libanaise.

III.4.2 Mesures effectuées

Les mesures anthropométriques : Les mesures du poids (en kg) et de la taille (en m) ont été effectuées à pieds nus ou avec des chaussettes. La mesure du tour de taille (en cm) reflétant l'obésité abdominale a été effectuée au niveau du ventre nu, à mi-distance entre la dernière côte et la crête iliaque, après que le patient expire en position debout, sans chaussures et avec les deux pieds touchant et les bras pendants librement. Le ruban de mesure est placé perpendiculairement à l'axe longitudinal du corps et horizontalement par rapport au sol. Il est appliqué avec une tension suffisante pour être adapté à la surface de mesure.(364) L'IMC a été calculé en divisant le poids en Kg sur la taille au carré (m²).

Mesure de la PA : La mesure de la PA a été effectuée à deux reprises, à la main droite,(365) et à dix minutes d'intervalle alors que le patient était assis depuis au moins 15 minutes. La mesure a été faite à l'aide de l'Omron® M6 Comfort, un tensiomètre électronique validé.(366)

Mesure de la glycémie : La glycémie capillaire aléatoire (367) a été mesurée en utilisant Accu-Check® Performa (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Allemagne).

III.5 Définitions

III.5.1 Définitions des facteurs de risque non-comportementaux

Hypertension artérielle: nous avons considéré un individu comme hypertendu si la PAS moyenne des deux mesures était ≥ 140 mmHg et/ou la PAD moyenne était ≥ 90 mmHg ou si l'individu reçoit un médicament anti-hypertenseur.(368) Les personnes qui ont déclaré avoir été diagnostiqué avec une hypertension ont été aussi considérées comme étant hypertendues.(369)

HTA non-contrôlée : Cette définition ne s'applique qu'aux patients recevant un médicament anti-hypertenseur. Les seuils choisis pour la classification du contrôle de la tension artérielle étaient basés sur le huitième rapport du JNC8.(16) Les patients sous traitement anti-hypertenseur ayant une PAS ≥ 140 mm Hg étaient considérés comme ayant une PAS non-contrôlée ; ceux ayant une PAD moyenne ≥ 90 mm Hg étaient considérés comme ayant une PAD non-contrôlée ; et ceux ayant soit une PAS ≥ 140 mm Hg soit une PAD ≥ 90 mm Hg étaient considérés comme ayant une PA non-contrôlée.

Diabète: Une personne était considérée diabétique si elle déclarait avoir été diagnostiquée avec, ou si elle déclarait l'utilisation de médicaments pour le contrôle de la glycémie, ou si elle avait une glycémie capillaire aléatoire > 200 mg/dl.(367)

Dyslipidémie: Nous avons demandé aux participants s'ils avaient une hypercholestérolémie ou une hypertriglycéridémie diagnostiquée. Les réponses furent ensuite contre-vérifiées avec des résultats de tests de laboratoire ou les médicaments qui leur sont prescrits lorsque cela était possible.

On note que dans ce manuscrit, le terme “*facteurs de risque biologiques*” (FDRbio) regroupera hypertension, diabète, hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie.

Histoire familiale de maladies cardiovasculaires prématurées: Elle était considérée présente quand un parent de premier degré avait manifesté une MC, fatale ou non, avant l’âge de :

- 55 ans dans le cas d’un père ou d’un frère
- 65 ans dans le cas d’une mère ou d’une sœur.(336,354)

III.5.2 Définitions des facteurs de risque comportementaux

Fumeur actuel : une personne qui a consommé du tabac (cigarette et/ou narguilé) dans les 12 derniers mois. Cette définition inclue aussi les personnes ayant cessé de fumer durant l’année écoulée.(369)

Ancien fumeur : une personne qui a arrêté de fumer il y a plus d’un an.(369)

Il est argumenté que le nombre de paquets-années de tabagisme, et non pas le fait d’être un fumeur actuel ou un ex-fumeur, est associée avec la progression de l’athérosclérose.(230)

D’où pour toute personne, fumeuse actuelle ou ancienne tabagique, nous avons quantifié la dose de tabac cumulée à travers les années de tabagisme:

- Nous avons calculé la dose de cigarettes accumulée durant les années en multipliant le nombre moyen de paquets fumés / jour par la durée correspondante (en paquets * années);
- Nous avons aussi calculé la dose de narguilé cumulée en multipliant le nombre moyen de narguilés fumés / semaine par la durée correspondante (en narguilé * années).(370)

Les classes d’obésité : nous avons adopté la classification suivante: poids normal: $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$; surpoids: $25 \text{ kg/m}^2 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$; obésité: $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.(190)

Toutefois, nous avons préféré l’utilisation de l’obésité abdominale qui est associée plus fortement avec les événements cardiovasculaires que l’IMC.(371)

L’inactivité physique: l’activité physique englobe notamment les activités récréatives ou les loisirs, les déplacements, les activités professionnelles, les tâches ménagères, le jeu, les sports ou l’exercice planifié, dans le contexte quotidien, familial ou communautaire. Pour mesurer l’inactivité physique, des questions sur le type et la fréquence d’exercice furent posées. Pour chaque activité, nous avons attribué la valeur de l’équivalent métabolique (MET) correspondante, à partir desquelles une catégorisation a été faite en activité à: intensité légère (1.6-2.9 MET), intensité modérée (3-5.9 MET), et intensité vigoureuse (≥ 6 MET) en se

basant sur la dernière version du « Compendium of Physical Activities ». (359) Une personne est considérée comme physiquement active si elle pratique au moins, au cours de la semaine, 150 minutes d'activité d'intensité légère ou modérée, ou au moins 75 minutes d'activité d'intensité vigoureuse, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité légère, modérée et vigoureuse. (358)

Le stress: pour déterminer le degré de stress, nous avons utilisé le *BDS-22* qui est composé de 22 items. Les scores possibles varient entre 0 et 66 (66 correspond à une détresse psychologique maximale). (363)

Les habitudes alimentaires: nous avons utilisé le *LMDS* dont les valeurs possibles varient de 0 à 52 (52 représentant l'adhérence la plus élevée à une diète méditerranéenne). (357)

III.5.3 Définitions des maladies coronariennes

IDM : participants ayant déclaré avoir déjà souffert d'un IDM. (52,372)

ICP : participants ayant déclaré avoir déjà subi une ICP. (52,372)

Pontage aortocoronarien : participants ayant déclaré avoir déjà subi un pontage aortocoronarien. (52,372)

Angor : la présence d'angor a été décidée en se basant sur le Rose Angina Questionnaire (355) : une douleur ou une gêne au niveau de la poitrine qui est provoquée par un effort, qui peut être ressentie à n'importe quel niveau du sternum, au niveau de la partie antérieure gauche de la poitrine ou au niveau du bras gauche, qui force la personne à ralentir ou à s'arrêter, et qui disparaît dans les 10 min qui suivent. (355,356)

MC: les participants ayant déclaré avoir déjà souffert d'un IDM, ou ayant déjà subi une ICP, un pontage aortocoronarien ou ceux ayant été classifiés comme souffrant d'angor selon le Rose Angina Questionnaire étaient considérés comme des patients ayant une MC. (52)

III.6 Saisie des données

Nous avons réalisé la saisie des données et l'analyse statistique sur SPSS, version 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Deux personnes ont fait une vérification de la qualité des questionnaires; ensuite un audit supplémentaire a été fait sur 5% des questionnaires, choisis

aléatoirement. Nous avons effectué une pondération à partir des chiffres publiés par le ministère des affaires sociales et l'administration centrale des statistiques en 2007.(373) Les variables de redressement portent sur l'âge, le sexe et le lieu de résidence. L'effet de grappe a été pris en considération selon Rumeau-Roquette et collaborateurs.(374)

IV. Résultats

IV.1 Prévalence et corrélats des maladies coronariennes : première étude nationale du Liban.

Contexte : L'épidémie de la MC est en croissance au Liban, comme dans la plupart des pays à faible revenu et à revenu intermédiaire. Bien qu'il existe quelques données sur la prévalence de certains FDR cardio-vasculaires, la recherche dans la littérature disponible a révélé qu'aucune étude sur la prévalence des cardiopathies coronariennes n'a été réalisée au Liban. En outre, la pathogenèse de la maladie étant multifactorielle, pour obtenir une réduction significative de l'incidence et de la prévalence des MC, il est primordial d'adopter des stratégies de prévention efficaces en agissant sur les causes fondamentales de ses FDR.(331) Il est donc intéressant de décrire le profil des individus qui souffrent de MC, puisque ceci nous aidera à l'adoption de stratégies de prévention ciblées sur les personnes qui sont le plus à risque de développer une MC.

Objectif : Déterminer la prévalence nationale des MC basée sur la population chez les libanais âgés de 40 ans et plus, et construire le profil des personnes vivant avec une MC, en utilisant des facteurs sociaux, comportementaux et biologiques, afin de fournir une image plus holistique de la charge de cette maladie. Cela permettra le développement de services de santé plus efficaces et plus ciblés.

Méthodes : La conception de l'étude, la description du questionnaire, la collecte des données, les définitions et la saisie des données furent décrites au préalable. Les participants ayant des informations manquantes concernant la présence de MC ont été retirés de l'analyse. La prévalence des MC fut calculée avant et après standardisation à la population standard de l'OMS.(375) En effet, la prévalence avant l'ajustement donne les vraies valeurs de la population Libanaise, l'échantillon étant représentatif; et la prévalence standardisée permettra de situer les prévalences trouvées au Liban en permettant la comparaison avec d'autres populations n'ayant pas nécessairement la même distribution d'âges. Les données qui ont une distribution normale ont été exprimées en moyenne et écart type; le test t de Student et le test d'analyse des variances (ANOVA) ont été utilisés pour comparer les moyennes de deux groupes ou de plus de deux groupes, respectivement. Les variables qui ne suivent pas de distribution normale ont été exprimées en médiane et écart interquartile, et le test de Mann-Whitney a été utilisé pour la comparaison. D'autre part, les variables catégorielles furent exprimées en pourcentages munis d'intervalles de confiance à 95% (IC 95%), et le test du

chi-carré de Pearson a été utilisé pour les comparaisons de pourcentages en bivarié. Une analyse bivariée a été faite afin de déterminer l'association des différentes caractéristiques socio-démographiques, des FDR comportementaux ou biologiques avec la présence de MC. Nous avons ensuite effectué des analyses multivariées en utilisant des modèles de régression logistique incluant les variables sélectionnées. Trois régressions multivariées ont été faites; le premier modèle comprenait les variables socio-démographiques, le second a ajouté les FDR comportementaux, tandis que le troisième a combiné les FDRbio aux variables incluses dans les modèles précédents.

Prevalence and correlates of coronary heart disease: first population-based study in Lebanon

This article was published in the following Dove Press journal:
Vascular Health and Risk Management
17 February 2016
Number of times this article has been viewed

Rouba Karen Zeidan¹
Rita Farah²
Mirna N Chahine³
Roland Asmar³
Hassan Hosseini^{4,5}
Pascale Salameh^{6,7}
Atul Pathak⁸

¹Doctoral School of Biology Health and Biotechnologies, Toulouse III University, Toulouse; ²Doctoral School of Life and Health Sciences, Paris-Est University, Creteil, France; ³Foundation-Medical Research Institutes, F-MRI®, Beirut, Lebanon; ⁴Department of Neurology, Henri Mondor Hospital AP-HP, EA 4391, Nerve Excitability and Therapeutics, Université Paris-Est, Creteil, France; ⁵School of Pharmacy, Lebanese American University, Byblos; ⁷Laboratory of Clinical and Epidemiology Research, Faculty of Pharmacy, Lebanese University, Hadath, Lebanon; ⁶Department of Cardiovascular Medicine, Hypertension, Risk Factors and Heart Failure Unit, Clinique Pasteur, Toulouse, France

Background: Lebanon is experiencing a growing epidemic of coronary heart diseases (CHDs), as most low- and middle-income countries currently are. However, this growth can be attenuated if effective preventive strategies are adopted.

Purpose: To provide the first national population-based prevalence of CHD and to describe the profile of Lebanese adults with prevalent CHD.

Methods: We carried out a cross-sectional study using a multistage cluster sample across Lebanon. We interviewed residents aged 40 years and older using a questionnaire that captured the presence of CHDs and their risk factors (RFs).

Results: Our study showed that 13.4% of the Lebanese population aged ≥ 40 years suffer from a prevalent CHD. CHD seemed to appear more prematurely than in developed countries, and males seemed to be more subject to CHD than females until a certain age. CHD was associated with older age, male sex, a lower economic situation, hypercholesterolemia, hypertension, having a family history of premature cardiovascular diseases, and suffering from diabetes. However, smoking and waist circumference did not seem to have an independent effect on CHD, but rather an effect mediated by biological RFs.

Conclusion: This is the first nationwide endeavor conducted in Lebanon to assess the prevalence of CHD. This study also confirms the relevance of the classic RFs of CHD and their applicability to the Lebanese population, thus allowing for prevention strategies.

Keywords: coronary heart disease, correlates, epidemiology, prevalence, risk factors

Introduction

In 2010, ischemic heart disease was the leading cause of mortality worldwide.¹ Projections reveal that ischemic heart disease mortality in the Middle Eastern countries will increase at a higher rate compared to the other regions.^{2,3} However, many acute myocardial infarction (MI) patients do survive, and many adults live with disabling symptoms related to coronary heart disease (CHD).¹ Therefore, measuring the burden of CHD requires estimating nonfatal CHD prevalence.

Furthermore, the disease pathogenesis being multifactorial, studying the association of CHD with societal, lifestyle, and classic risk factors (RFs) in different settings is primordial to adopt effective preventive strategies by acting on the core causes, allowing for a significant reduction in the incidence and prevalence of CHD.⁴ However, local data to inform health policy are inadequate in the Eastern Mediterranean region. Specifically in Lebanon, a lack of nationally representative data on the epidemiology of CHD has been reported.⁵ In fact, a review of the literature reveals that no study on the prevalence of CHD in Lebanon has been carried out. As for the profiling of

Correspondence: Rouba Karen Zeidan
Apt 104, 4 Avenue des Herbettes, 31400
Toulouse, France
Tel +961 3 197 567
Email roubakaren@gmail.com

submit your manuscript | www.dovepress.com

Dovepress

97252

Vascular Health and Risk Management 2016:12 1–10

© 2016 Zeidan et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <https://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing the work you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

people at risk of CHD, two studies were found; one focused on biological RFs,⁶ while the other explored socioeconomic disparities in heart disease.⁷

Our study was thus designed to determine a national population-based CHD prevalence in Lebanese people aged 40 years and older and to construct the profile of people living with CHD, using social, behavioral, and biological factors, in order to provide a more holistic image of the burden. This will allow more efficient and targeted health services.

Methods

Study design and population

The methodology presented in this paper has been previously described elsewhere.⁸ The data for this study were collected through a cross-sectional study, carried out between September 2013 and October 2014, using a multistage cluster sample across Lebanon. One hundred circumscriptions were randomly selected from the list of circumscriptions in Lebanon. From the list of dwellers provided by the local authorities, the selection of residents aged ≥ 40 years was done using a software program to ensure randomness. Data were gathered from a face-to-face interview from participants who provided an oral and written consent. The Institutional Review Board (IRB) of the Lebanese University waived the need for ethical approval since this is an observational study with no traceability of subjects. Individuals with learning disabilities or psychiatric disorders were excluded.

Sample size

Sample size was initially calculated to measure the prevalence of cardiovascular RFs. We used Epi Info™ (Center for Disease Control, Atlanta, GA, USA. Available from: <http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/>). Since no other figure was available, we used the prevalence of hypertension (43.1% among individuals aged ≥ 50 years) as the reference;⁹ after taking into account a worst acceptable result of $\pm 4\%$ difference with the aforementioned prevalence and a 95% confidence interval (CI) as well as the two-stage sampling design, a minimal sample size of 1,200 was required in a population over 40 years of age.

Data collection

The first section of the questionnaire captured the sociodemographic characteristics of the participants. We also asked about educational level, income, and the number of people per household to evaluate the economic situation of participants. This was followed by a second section where information about the presence of CHD was collected. Then, the presence of the main CHD RFs was assessed.

Measurements

Anthropometric measurements included weight (in kg), height (in m), and waist circumference (WC) (in cm). Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured twice following a standardized protocol using an electronic automatic validated device, the Omron® M6 Comfort (Omron®, Kyoto, Japan).¹⁰ Random capillary blood glucose (RCBG) was also measured using Accu-Check® Performa (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). All measurements were performed by trained medical students. The body mass index (BMI) was then calculated by dividing weight in kilograms by height in meters squared, and was divided into three categories: normal weight ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$), overweight ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$), and obese ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

CHD definitions

Participants who reported having suffered from a previous MI or having had percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass graft (CABG) were considered MI-, PCI-, or CABG-positive, respectively. Angina was defined using the “definite angina” definition of the Rosa Angina Questionnaire.¹¹ To establish the lifetime prevalence of a CHD, prevalence of MI, angina pectoris, PCI, or CABG was summarized.

Behavioral RF definitions

To capture insufficient physical activity, type and frequency of exercise were self-reported. For each activity, we assigned the corresponding metabolic equivalent (MET) value, then a categorization into light-intensity (1.6–2.9 METs), moderate-intensity (3–5.9 METs), and vigorous-intensity (≥ 6 METs) activities was done based on the updated Compendium of Physical Activities.¹² Insufficient physical activity was defined based on the World Health Organization (WHO) recommendations as less than 150 minutes of light- or moderate-intensity exercise/week and less than 75 minutes of vigorous-intensity exercise/week.¹³ Current smokers were defined as individuals who smoked cigarette and/or waterpipe in the previous 12 months and those who had quit within the past year. Participants who had quit more than a year earlier were considered former smokers.¹⁴ For ever-smokers, cumulative dosing of cigarettes was calculated as the average number of daily packs multiplied by the corresponding duration of smoking (pack \times years), while that of waterpipe was calculated as the mean number of weekly waterpipes multiplied by the duration of smoking (waterpipe \times years).¹⁵ To assess psychological distress, we used a scale that was developed and

validated in Lebanon, the Beirut Distress Scale (BDS-22). Possible scores range from 0 to 66 (maximum psychological distress).¹⁶ Dietary habits were assessed using the Lebanese Mediterranean Diet Score, a dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a Mediterranean diet (MD) adapted to the Lebanese context, ranging from 0 to 52 (maximal adherence).¹⁷

Biological RF definitions

Hypertension was defined as having an average SBP of ≥ 140 mmHg or an average DBP of ≥ 90 mmHg or as current use of blood pressure-lowering medication.¹⁸ People who reported having hypertension were also considered hypertensive.¹⁴ Diabetes was defined as the composite of self-reported diabetes, RCBG >11.11 mmol/L, or self-reported medication use for glucose control.¹⁹ Participants were asked if they suffered from hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia. Their answers were double-checked with laboratory test results or medication when available. A family history of premature cardiovascular disease (CVD) was defined as a first-degree relative having manifested any CVD before the age of 55 years for males and 65 years for females.^{20,21}

Statistical analysis

Two independent observers double-checked the quality of the questionnaires; an additional audit was performed on a randomized 5% of the questionnaires. To adjust for the Lebanese population, we performed weighting based on the figures published by the Lebanese Ministry of Social Affairs and the Central Administration of Statistics, taking into account sex, age, and dwelling region.²² Age standardization was then done using the WHO standard population.²³ All analyses were done using SPSS, version 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Cluster effect was taken into account, according to the method described by Rumeau-Rouquette et al,²⁴ and we used the SPSS features that take into account this sampling design. Participants with missing information concerning the presence of CHD were removed from the analysis. For normally distributed data, description was done using the mean and standard deviation (SD), while Student's *t*-test was used to compare mean between two groups and more than two groups, respectively. For continuous data that were not normally distributed, the median and the interquartile range were used for description, and the Mann–Whitney test was used for comparison. As for categorical variables, we used percentages with 95% CIs and the Pearson chi-square test. *P*-trends were calculated to measure the prevalence trends across the different age

groups. A bivariate analysis measuring the association of the different sociodemographic characteristics, and behavioral and biological RFs with the presence or absence of CHD was done. We then performed multivariate analyses using logistic regression models only including selected variables, all of which had a *P*-value ≤ 0.2 in the bivariate analysis. A *P*-value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

The demographic characteristics of the sample are shown in Table 1.

Prevalence of CHD

CHD prevalences adjusted to the Lebanese population are presented in Table 2. The overall prevalence of MI, angina, PCI, and CABG was 6% (4.9–7.4), 5.7% (4.6–7.0), 6.6% (5.4–8.1), and 3.9% (3.0–5.0), respectively. These prevalences were markedly different based on the sex of the person, males being more prone to CHD in general. However, in the age group of 70+, the differences in prevalence between sexes were insignificant. Without stratifying by sex, an increase in prevalence was observed with advancing age for all CHD (all *P*-trend values were <0.05). The lifetime prevalence of MI ranged from 2.9%

Table 1 Characteristics of the study participants

| Characteristics | Study participants (n=1,362) |
|--|------------------------------|
| Age, in years, median (IQR) | 54 (46–65) |
| Age groups | |
| 40–50 years | 506 (37.2) |
| 50–60 years | 351 (25.8) |
| 60–70 years | 234 (17.2) |
| ≥ 70 years | 270 (19.8) |
| Sex | |
| Males | 674 (49.4) |
| Females | 689 (50.6) |
| Region type | |
| Urban | 733 (55.6) |
| Rural | 587 (44.4) |
| Marital status | |
| Married | 1,064 (78.6) |
| Single/widowed/divorced | 290 (21.4) |
| Work status | |
| Working | 704 (51.7) |
| Not working | 539 (39.6) |
| Retired | 118 (8.7) |
| Education level | |
| Complementary level or less | 678 (50.3) |
| Secondary level or more | 671 (49.7) |
| Income for each person of the household (in Lebanese pounds), median \pm (IQR) | 375,000 (187,500–750,000) |

Note: Data are presented as n (percentage) unless indicated otherwise.

Abbreviation: IQR, interquartile range.

(1.8–4.7) in 40–49-year-old group to 9.2% (6.4–13.1) in 70+ year-old group. In females, prevalence at 2.2% (1.4–3.5) was less than the quarter of that in males at 10.1% (8.0–12.5) and prevalence was less than 0.4% (0.1–2.0) below age 50. Also, less than 1% of males and females below the age of 50 had undergone a CABG, while almost one in ten in the age of 70+ had done the procedure. In females, prevalence of any CHD at 9.0% (7.1–11.4) was about half as high as that in males (17.8% [15.1–20.9]). Almost one-quarter of Lebanese aged 70+ had at least one manifestation of CHD (Table 2). Figure 1 shows the prevalence of CHD after standardization was done using the WHO world standard population²³ and shows an overall prevalence of 12.3% (10.8–14.1).

Association of RFs and CHD

Bivariate analysis

Table 3 shows the distribution of sociodemographic factors, and behavioral and biological RFs for people with and

without prevalent CHD. The associated crude odds ratios (ORs) are also presented. CHD was more common with every higher age group. It was also more prevalent in males (OR =2.25, 95% CI =1.62–3.13) and in retired when compared to working subjects (OR =3.59, 95% CI =2.28–5.56). CHD was also more prevalent in participants with a lower education (OR =1.67, 95% CI =1.21–2.30) and with a lower income per person of the household (OR =1.81, 95% CI =1.29–2.53). Regarding risky behaviors, there were more previous smokers in the CHD-positive group (22.4% vs 11.6% in the CHD-free group). Additionally, participants with a lifetime of 30 cigarette-pack-years or more were 2.39 times more likely to be in the CHD group in comparison with nonsmokers. In this study, obesity and abdominal obesity were found to be more common among the CHD group; also, all biological RFs were significantly and markedly more prevalent in the CHD group. The median SBP and RCBG values were higher among subjects with CHD ($P < 0.001$), but

Table 2 Age- and sex-specific CHD prevalence adjusted for the Lebanese population

| Coronary heart diseases | 40–49 years % (95% CI) | 50–59 years % (95% CI) | 60–69 years % (95% CI) | ≥70 years % (95% CI) | Total % (95% CI) |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------|
| MI | | | | | |
| Male | 5.7 (3.4–9.3) | 12.8 (8.7–18.4) | 12.3 (7.6–19.3) | 12.3 (7.9–18.6) | 10.1 (8.0–12.5) |
| Female | 0.4 (0.1–2.0) | 2.1 (0.8–5.3) | 1.7 (0.5–5.9) | 6.2 (3.3–11.3) | 2.2 (1.4–3.5) |
| <i>P</i> (χ^2) | <0.001 | <0.001 | 0.001 | 0.069 | <0.001 |
| Overall | 2.9 (1.8–4.7) | 7.3 (5.0–10.4) | 7.0 (4.4–11.0) | 9.2 (6.4–13.1) | 6.0 (4.9–7.4) |
| <i>P</i> trend | <0.001 | | | | |
| Angina | | | | | |
| Male | 5.7 (3.4–9.3) | 8.4 (5.2–13.2) | 11.2 (6.8–17.9) | 9.7 (5.8–15.9) | 8.2 (6.4–10.5) |
| Female | 1.8 (0.8–4.2) | 3.9 (1.9–7.8) | 4.0 (1.7–9.1) | 4.7 (2.3–9.4) | 3.3 (2.2–4.9) |
| <i>P</i> (χ^2) | 0.021 | 0.071 | 0.033 | 0.104 | <0.001 |
| Overall | 3.7 (2.4–5.7) | 6.2 (4.2–9.2) | 7.6 (4.9–11.6) | 7.1 (4.6–10.7) | 5.7 (4.6–7.0) |
| <i>P</i> trend | 0.012 | | | | |
| PCI | | | | | |
| Male | 1.2 (0.4–3.6) | 12.3 (8.3–17.9) | 17.6 (11.8–25.5) | 11.6 (7.4–17.9) | 9.2 (7.2–11.6) |
| Female | 1.5 (0.6–3.8) | 1.6 (0.6–4.6) | 5.0 (2.3–10.6) | 11.8 (7.5–18.1) | 4.2 (3.0–5.9) |
| <i>P</i> (χ^2) | 0.794 | <0.001 | 0.002 | 0.966 | <0.001 |
| Overall | 1.4 (0.7–2.8) | 6.8 (4.7–9.9) | 11.3 (7.9–16.0) | 11.7 (8.5–15.9) | 6.6 (5.4–8.1) |
| <i>P</i> trend | <0.001 | | | | |
| CABG | | | | | |
| Male | 0.8 (0.2–2.9) | 6.7 (3.9–11.4) | 5.1 (2.4–10.7) | 13.7 (9.0–20.2) | 5.8 (4.3–7.8) |
| Female | 0 | 0.5 (0.1–3.0) | 3.3 (1.3–8.1) | 6.8 (3.6–12.5) | 2.0 (1.2–3.3) |
| <i>P</i> (χ^2) | 0.141 | 0.001 | 0.476 | 0.061 | <0.001 |
| Overall | 0.4 (0.1–1.4) | 3.6 (2.1–6.0) | 4.1 (2.3–7.5) | 10.4 (7.4–14.6) | 3.9 (3.0–5.0) |
| <i>P</i> trend | <0.001 | | | | |
| Any CHD | | | | | |
| Male | 7 (4.4–11.0) | 22.7 (17.2–29.5) | 22.9 (16.2–31.2) | 26.3 (19.6–34.2) | 17.8 (15.1–20.9) |
| Female | 3.4 (1.8–6.4) | 6.9 (4.0–11.6) | 12.0 (7.3–19.1) | 20.3 (14.3–27.9) | 9.0 (7.1–11.4) |
| <i>P</i> (χ^2) | 0.066 | <0.001 | 0.027 | 0.246 | <0.001 |
| Overall | 5.1 (3.5–7.4) | 14.8 (11.5–18.9) | 17.4 (13.1–22.8) | 23.3 (18.7–28.7) | 13.4 (11.7–15.3) |
| <i>P</i> trend | <0.001 | | | | |

Abbreviations: CHD, coronary heart disease; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass graft; CI, confidence interval.

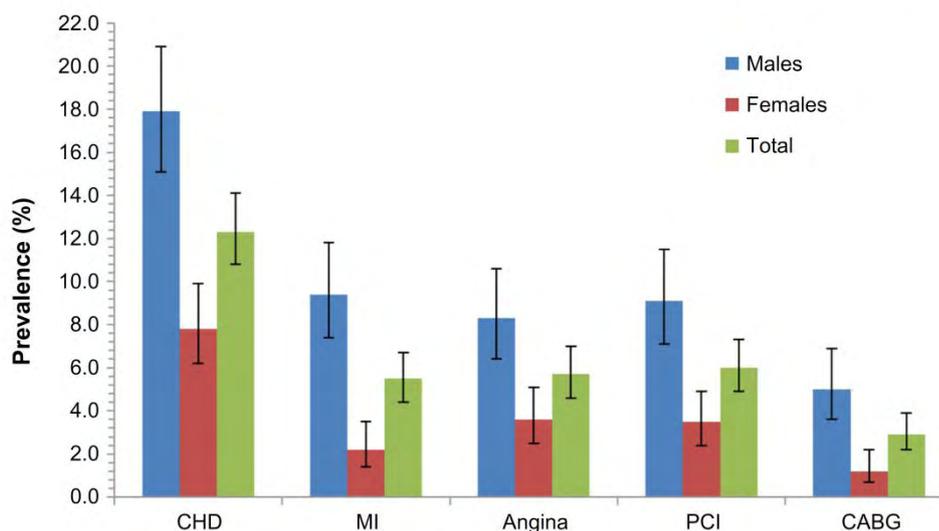


Figure 1 Prevalence estimates of CHD, adjusted to the WHO world standard population.

Note: The error bars represent the 95% CI.

Abbreviations: CHD, coronary heart disease; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass graft; CI, confidence interval; WHO, World Health Organization.

the median DBP values were not ($P=0.130$). No significant differences were found in regard to physical activity, distress, or adherence to an MD.

Multivariate analysis

Three multivariate regressions are shown in Table 4; the first model includes sociodemographic information, the second also adds behavioral RFs, while the third combines the biological RFs with the aforementioned variables. Model 1 shows that participants with CHD were older and more likely to be males, retired, and less advantaged. Model 2 showed the same effect of age, sex, retirement, and income. It also showed that CHD-positive participants were almost twice more likely to have accumulated more than 30 cigarette-pack-years, and more likely to suffer from abdominal obesity. The last model showed the overall profile of participants living with CHD. Age, sex, and economic situation remained significant, but lifestyle factors were replaced by biological factors: hypercholesterolemia seemed to have the most prominent effect (adjusted odds ratio [aOR] =5.22, 95% CI =2.99–9.13), followed by hypertension (aOR =2.64, 95% CI =1.36–5.11), having a family history of premature CVD (aOR =2.36, 95% CI =1.18–4.72), and suffering from diabetes (aOR =2.19, 95% CI =1.18–4.07).

Discussion

This paper is the first to investigate the prevalence of CHD among Lebanese aged 40 years and above, and to examine the

association of CHD with sociodemographics, and behavioral and health-related characteristics.

Prevalence of CHD

The prevalence of CHDs increased with age and were markedly more abundant in males. However, significant differences between sexes disappeared with older age. This pattern likely reflects unequal distributions of CVD RFs between sexes up to a certain age. In fact, a trend was noticed in our data of females having lower biological RFs, while this advantage leveled off with age (results not shown), a trend that has been found in larger works.^{25–27}

Studies measuring the burden of CHD mostly report CHD incidence, whereas only few report CHD prevalence. Also, most studies include different age ranges, and often report only an overall prevalence without the presentation of age-specific rates. The overall prevalence of MI was similar to the one found in Jordanian²⁸ and German studies,²⁹ which measured the prevalence of prior MI in adults over 40. In the German population having a substantially higher proportion of people in the age group of ≥ 60 years (27.6% vs 11.5% in Lebanon and 5.4% in Jordan),³⁰ the similarity in prevalence rates suggests an earlier onset of CHD in Middle Eastern countries. Furthermore, when comparing age-specific prevalences of MI and angina, prevalences of MI were higher than recent reports from the UK in all age groups for males and females, but angina seemed to be more prevalent in Lebanon in the younger age groups.³¹ On the other hand,

Table 3 Differences in sociodemographic characteristics, and lifestyle and biological RFs according to coronary heart disease status

| Variables | CHD – (n=1179)% | CHD + (n=182)% | P-value | OR (95% CI) | Significance level |
|--|---------------------|---------------------|---------|------------------|--------------------|
| Age, in years, median (IQR) | 53 (45–63) | 61 (54–74) | <0.001 | 1.04 (1.03–1.06) | * |
| Age categories | | | <0.001 | | |
| 40–50 years | 40.7 | 14.3 | | 1 | |
| 50–60 years | 25.4 | 28.6 | | 3.24 (1.98–5.29) | * |
| 60–70 years | 16.4 | 22.5 | | 3.93 (2.34–6.61) | * |
| ≥70 years | 17.6 | 34.6 | | 5.59 (3.44–9.08) | * |
| Male (vs female) | 46.8 | 66.5 | <0.001 | 2.25 (1.62–3.13) | * |
| Rural (vs urban) | 43.7 | 49.4 | 0.165 | 1.26 (0.91–1.73) | |
| Single/widowed/divorced (vs married) | 21.6 | 20.6 | 0.762 | 0.94 (0.64–1.39) | |
| Work status | | | <0.001 | | |
| Working | 53.0 | 43.4 | | 1 | |
| Not working | 40.1 | 36.3 | | 1.10 (0.78–1.56) | |
| Retired | 6.9 | 20.3 | | 3.59 (2.28–5.65) | * |
| Lower than secondary level | 48.0 | 60.7 | 0.002 | 1.67 (1.21–2.30) | ** |
| Income/person of the household lower than the first quartile of the sample | 25.8 | 38.6 | <0.001 | 1.81 (1.29–2.53) | * |
| Smoking status | | | 0.001 | | |
| Never smoker | 39.4 | 34.1 | | 1 | |
| Previous smoker | 11.6 | 22.4 | | 2.19 (1.39–3.45) | * |
| Current smoker | 49.0 | 43.5 | | 1.01 (0.70–1.46) | |
| Cigarette smoking | | | <0.001 | | |
| Non-cigarette smoker | 53.5 | 41.7 | | 1 | |
| 0.1–14.9 cigarette-pack-years | 17.7 | 13.1 | | 0.94 (0.56–1.56) | |
| 15–29.9 cigarette-pack-years | 9.3 | 8.9 | | 1.22 (0.67–2.23) | |
| ≥30 cigarette-pack-years | 19.5 | 36.3 | | 2.39 (1.64–3.49) | * |
| Waterpipe smoking | | | 0.482 | | |
| Non-waterpipe smoker | 80.2 | 83.6 | | 1 | |
| 0.1–19.9 WP-years | 8.9 | 5.5 | | 0.57 (0.28–1.17) | |
| 20–39.9 WP-years | 3.0 | 3.6 | | 1.25 (0.53–2.95) | |
| ≥40 WP-years | 7.9 | 7.3 | | 0.87 (0.46–1.64) | |
| BDS-22, median (IQR) | 4.0 (1.0–10.0) | 4.0 (1.0–11.7) | 0.954 | 1.01 (1.00–1.03) | |
| LMDS, m ± SD | 31.8±4.1 | 32.5±4.2 | 0.071 | 1.04 (1.00–1.08) | |
| Insufficient physical activity | 70.9 | 74.0 | 0.407 | 1.17 (0.81–1.68) | |
| BMI, median (IQR) | 27.27 (24.34–30.23) | 28.37 (25.51–31.46) | 0.002 | 1.05 (1.02–1.08) | ** |
| BMI categories | | | 0.079 | | |
| Normal weight | 30.9 | 23.0 | | 1 | |
| Overweight | 42.5 | 45.4 | | 1.44 (0.97–2.14) | |
| Obese | 26.7 | 31.7 | | 1.61 (1.05–2.47) | *** |
| WC, m ± SD | 94.8±15.5 | 102.0±16.0 | <0.001 | 1.03 (1.02–1.04) | * |
| Hypertension | 39.4 | 81.3 | <0.001 | 6.69 (4.53–9.89) | * |
| SBP, median (IQR) | 12.75 (11.30–14.00) | 13.75 (12.00–14.50) | <0.001 | 1.15 (1.06–1.24) | * |
| DBP, median (IQR) | 8 (7–8.5) | 7.75 (7–8.5) | 0.130 | 0.96 (0.83–1.10) | |
| Diabetes | 14.6 | 42.6 | <0.001 | 4.35 (3.11–6.08) | * |
| RCBG, median (IQR) | 110 (97–131) | 126 (102–161.88) | <0.001 | 1.01 (1.00–1.01) | * |
| Hypercholesterolemia | 24.0 | 58.7 | <0.001 | 4.50 (3.18–6.38) | * |
| Hypertriglyceridemia | 17.8 | 44.6 | <0.001 | 3.72 (2.59–5.33) | * |
| Family history of premature CVD | 13.2 | 21.0 | 0.006 | 1.75 (1.17–2.61) | ** |

Notes: *≤0.001, **≤0.01, ***≤0.05.

Abbreviations: CHD, coronary heart disease; OR, crude odds ratio; CI, confidence interval; IQR, interquartile range; BDS-22, Beirut Distress Scale; LMDS, Lebanese Mediterranean Diet Score; BMI, body mass index; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; RCBG, random capillary blood glucose; CVD, cardiovascular disease; RFs, risk factors; WP, waterpipe; m, mean; SD, standard deviation.

Table 4 Profile of patients with prevalent CHD

| Variables | Model 1 ^a aOR (95% CI) | Significance level | Model 2 ^b aOR (95% CI) | Significance level | Model 3 ^c aOR (95% CI) | Significance level |
|--|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Age, years | 1.04 (1.02–1.05) | * | 1.04 (1.02–1.06) | * | 1.05 (1.02–1.08) | * |
| Male | 2.32 (1.49–3.61) | * | 2.23 (1.20–4.15) | ** | 4.69 (2.49–8.83) | * |
| Rural vs urban | – | | – | | – | |
| Work status | | | | | | |
| Working | 1 | | 1 | | – | |
| Not working | 1.10 (0.67–1.81) | | 1.38 (0.71–2.69) | | – | |
| Retired | 2.30 (1.37–3.85) | *** | 2.81 (1.45–5.45) | *** | – | |
| Lower than secondary level | – | | – | | – | |
| Income/person of the household lower than the first quartile of the sample | 1.75 (1.21–2.54) | *** | 1.73 (0.07–2.78) | ** | 2.21 (1.26–3.90) | *** |
| Cigarette smoking | | | | | | |
| Non-cigarette smoker | – | | 1 | | – | |
| 0.1–14.9 cigarette-pack-years | – | | 1.08 (0.55–2.14) | | – | |
| 15–29.9 cigarette-pack-years | – | | 1.09 (0.45–2.63) | | – | |
| ≥30 cigarette-pack-years | – | | 2.02 (1.19–3.44) | *** | – | |
| BDS-22 | – | | – | | – | |
| LMDS | – | | – | | – | |
| WC | – | | 1.04 (1.02–1.05) | * | – | |
| BMI | – | | – | | – | |
| Hypertension | – | | – | | 2.64 (1.36–5.11) | *** |
| Diabetes | – | | – | | 2.19 (1.18–4.05) | ** |
| Hypercholesterolemia | – | | – | | 5.20 (2.97–9.07) | * |
| Hypertriglyceridemia | – | | – | | – | |
| Family history of premature CVD | – | | – | | 2.36 (1.18–4.71) | ** |

Notes: ^aRegression Model 1 included sociodemographic factors: age, sex, region type, marital status, work status, education level, income for each person of the household. ^bRegression Model 2 included variables entered in Model 1, plus lifestyle factors: cigarette-pack-years, BDS-22, LMDS, WC, BMI. ^cRegression Model 3 included variables entered in Model 2, plus biological factors: hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, family history of premature CVD. * ≤ 0.001 , ** ≤ 0.05 , *** ≤ 0.01 . **Abbreviations:** CHD, coronary heart disease; aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; BDS-22, Beirut Distress Scale; LMDS, Lebanese Mediterranean Diet Score; WC, waist circumference; BMI, body mass index; CVD, cardiovascular disease.

when comparing to the prevalences in the USA, Lebanese males had higher MI prevalences until the age of 80.³² This prematurity in the onset of CHD in the Middle East was well established in the INTERHEART study.³³

Association of socioeconomic status and CHD

Age and male sex have long been linked with CHD. In our study, these two variables showed significant results in all multivariate models. Another Lebanese study on the socioeconomic disparities in heart disease also found male sex and older age to be nonmodifiable independent RFs.⁷ Rural and urban living did not seem to influence CHD. This could be explained by the small size of the Lebanese territory, the displacements of the Lebanese population, and modernization. Other studies showed only minor influence of habitat location on self-reported morbidity.³⁴ On the other hand, retirement increased the odds of belonging to the CHD group, even after adjusting for age. In fact, retirement has been linked to an increase in CVD.³⁵ Lower socioeconomic status remained in the multivariate analysis as in other studies from non-Western

countries.^{7,28,36} The persistence of the income level even after adjustment for the biological RFs suggests an independent effect of socioeconomic status on CHD.

Association of behavioral RFs and CHD

In the bivariate analysis, previous smoking, but not current smoking, was associated with CHD; this was previously seen in another local study⁷ and indicates that the presence of CHD might have been an incentive for smoking cessation. Also, we found that accumulating more than 30 cigarette-pack-years over the years put people more at risk of CHD compared to nonsmokers, but no effect was found in waterpipe smokers. Although waterpipe smoking has been linked to CVD, a Lebanese study showed that heavy waterpipe smoking only increased the odds of having severe stenosis.³⁷ The cigarette's impact remained significant when entered in the multivariate analysis of behavioral RFs, along with WC, but both disappeared from the model when biological RFs were added, showing that the effects of these lifestyle RFs on CHD were probably mediated through biological RFs. BMI did not persist in the multivariate analysis, although

WC did; same results were found in a large study, which concluded that obesity-related health risk is explained by WC.³⁸ Moreover, in the bivariate analysis, better adherence to an MD and higher distress scores were mildly associated with CHD, suggesting a diet modification in CHD patients, and supporting the important role of psychological distress as an RF in the Middle Eastern populations.³⁹

Association of biological RFs and CHD

All biological RFs were strongly associated with CHD in the bivariate analysis. While SBP gave significant results, DBP did not. In fact, systolic hypertension is more common and more strongly associated with cardiovascular complications than diastolic hypertension; it is also more difficult to treat.⁴⁰ This was noticed in our sample where the prevalence of uncontrolled DBP (24.9%, 95% CI =21.9%–27.9%) was significantly lower than that of SBP (43.1%, 95% CI =39.7%–46.5%). Our final multivariate regression model confirms the relevance of the classic biological RFs in Lebanon after adjustment for sociodemographics and lifestyle RFs. They appeared to be strongly associated with CHD except for hypertriglyceridemia; this could be explained by the strong clustering of hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia in our sample. Finally, family history of premature CVD seemed to be an important independent predictor of CHD.⁶

In Lebanon, primary health care centers receive mostly the underprivileged who seem to be more prone to CHD. Our results should thus encourage the incorporation of care managers into the primary health care centers, whose role would be to support physicians in the management of patients with CVD RFs; this intervention is feasible and has proven its efficacy in improving health behaviors and reaching better compliance with care recommendations, consequently improving clinical indicators and achieving better results.⁴¹

The results of this study should be interpreted in light of the following strengths and limitations. The strengths of this study include the generalizability of its conclusions conferred by the sample size and the representativeness of the study sample, making it the first study to report a national estimate for CHD prevalence. Moreover, the questionnaire captured several aspects allowing us to explore the relationship of CHD with demographics, socioeconomics, and behavioral and health-related factors. Nevertheless, the study has some limitations that ought to be reported. The cross-sectional nature of this study limits the assessment of temporality and therefore causality. Nonetheless, a temporal relationship is plausible for associations such as family history, age, sex,

and education level. Also, the population-based setting of this study does not allow the measurement of asymptomatic CHD prevalence. Possible misclassification bias could have been introduced since data concerning CHD and most RFs were self-reported. Yet, a previous study suggested the reliability and validity of the reporting of heart disease in the Lebanese population.⁴² Also, the Rosa Angina score was used to determine angina prevalence, and two measurements of BP and one measurement of RCBG were done. Finally, excessive alcohol consumption could not be accounted for in this study as it is believed that alcohol would be largely underreported for religious reasons.

Conclusion

This study was the first nationwide endeavor to investigate CHD prevalence and to construct the profile of Lebanese adults who should be targeted for secondary prevention. CHD seemed to appear more prematurely than in Western populations and seemed to be more prevalent in males. This study also confirms the relevance of the classic RFs of CHD and their applicability to the Lebanese population. Our findings suggest that targeted interventions aiming to reduce these classic RFs should be conducted to decrease the burden of CHD, especially in economically disadvantaged people.

Acknowledgments

The Foundation thanks all employees and students who participated in data collection and implementation of this study, particularly in isolated rural areas despite the political and security situation. Grateful thanks and recognition to Dr Ghada Al Sayed for her involvement and coordination.

The following medical students are acknowledged; Abdel Majid Abdel Kader, Abeer Shbaro, Alaa Mesri, Alamir Nouredine Alayoubi, Ali Ibrahim, Ali Jaafar, Amal Younes, Amani Chahine, Baraah Nachar, Elia Awad, Elias Assaf, Farah Assi, Farah Mansour, Faten Mansouri, Fatima Al Atab, Hasan Farhat, Hasan Joumaa, Hussein Yassin, Iman Jaafar, Imtissal Krayem, Inaam Issa, Issa Harmouche, Joyce Saliba, Khoulood Hassan, Laila Tabash, Lama Labaki, Lama Mortada, Layal Baddour, Liliane Issa, Loujayne Osman, Malak Hasan, Manal Ghandour, Mariam Abboud, Mariam Fakih, Maritta Khawand, Marwa Harakeh, Maryam Sinno, Mhammad Darwich, Mohamad Ayoub, Mohammad Khodor, Mona Fakih, Narjes Jaafar, Norma Dahdah, Nour Labaki, Nour Mahdi, Omar El Mawas, Oula Mesri, Patrick Sarkis, Rana Kandar, Rasheed BouDiab, Richard Bedran, Rima El

Baset, Rita Daher, Samar Siblani, Shahah Hashem, Souad BouHarb, Widad Chami, Wissam Yassin, Younes Mahmoud, Youness Hassan, Zainah Majed, Zeina Nasser.

The study was conducted in 60/100 circumscriptions as independent study by the Foundation-Medical Research Institutes (F-MRI®) as sole sponsor with its own human, technical, and financial supports.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2197–2223.
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104(22):2746–2753.
- Okrainec K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J*. 2004;148(1):7–15.
- Cheng A, Braunstein JB, Dennison C, Nass C, Blumenthal RS. Reducing global risk for cardiovascular disease: using lifestyle changes and pharmacotherapy. *Clin Cardiol*. 2002;25(5):205–212.
- Almahmeed W, Arnaout MS, Chettaoui R, et al. Coronary artery disease in Africa and the Middle East. *Ther Clin Risk Manag*. 2012;8:65–72.
- Abchee A, Puzantian H, Azar ST, et al. Predictors of coronary artery disease in the Lebanese population. *Thromb Res*. 2006;117(6):631–637.
- Ramahi T, Khawaja M, Abu-Rmeileh N, Abdulrahim S. Socio-economic disparities in heart disease in the Republic of Lebanon: findings from a population-based study. *Heart Asia*. 2010;2(1):67–72.
- Farah R, Zeidan RK, Chahine MN, et al. Prevalence of stroke symptoms among stroke-free residents: first national data from Lebanon. *Int J Stroke*. 2015;10(Suppl A100):83–88.
- Sibai AM, Tohme RA, Mahfoud Z, Chaaya M, Hwalla N. *Non-Communicable Diseases and Behavioral Risk Factor Survey: Comparison of Estimates Based on Cell Phone Interviews with Face to Face Interviews*. Beirut, Lebanon: WHO Lebanon office; 2009.
- O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21(5):821–848.
- Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Organ*. 1962;27:645–658.
- Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, et al. 2011 Compendium of physical activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1575–1581.
- World Health Organization. *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. Geneva: World Health Organization; 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305057/>. Accessed September 20, 2015.
- McGorrian C, Yusuf S, Islam S, et al. Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. *Eur Heart J*. 2011;32(5):581–589.
- Joseph S, Pascale S, Georges K, Mirna W. Cigarette and waterpipe smoking decrease respiratory quality of life in adults: results from a national cross-sectional study. *Pulm Med*. 2012;2012:868294.
- Barbour B, Saadeh N, Salameh PR. Psychological distress in Lebanese young adults: constructing the screening tool “BDS-22”. *Int J Cult Ment Health*. 2012;5(2):94–108.
- Issa C, Jomaa L, Salamé J, et al. Females are more adherent to Lebanese Mediterranean diet than males among university students. *Asian Pac J Health Sci*. 2014;1(4):345–353.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001;358(9294):1682–1686.
- Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med*. 2002;136(8):575–581.
- 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.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206–1252.
- Central Administration of Statistics, Ministry of Social Affairs. Population. Available from: <http://www.cas.gov.lb/index.php/demographic-and-social-en/population-en>. Accessed December 31, 2015.
- Ahmad O, Boschi-Pinto C, Lopez A, Murray C, Lozano R, Inoue M. *Age Standardization of Rates: A New WHO Standard*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001. Available from: <http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf>. Accessed September 1, 2015.
- Rumeau-Rouquette C, Breart G, Padieu R. *Methods in Epidemiology: Sampling, Investigations, and Analysis*. Paris, France: Flammarion; 1985.
- Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14,786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999;99(9):1165–1172.
- DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26(1):61–69.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–223.
- Nsour M, Mahfoud Z, Kanaan MN, Balbeissi A. Prevalence and predictors of nonfatal myocardial infarction in Jordan. *East Mediterr Health J*. 2008;14(4):818–830.
- Göbwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40–79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5–6):650–655.
- United Nations. *World Population Prospects; The 2015 Revision; Key Findings and Advance Tables. 2015*. New York, NY: United Nations, 2015. Available from: http://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/Key_Findings_WPP_2015.pdf. Accessed December 31, 2015.
- Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Williams J, Rayner M, Townsend N. The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014. *Heart*. 2015;101(15):1182–1189.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29–e322.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, 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):937–952.
- Sabbah I, Vuitton D-A, Droubi N, Sabbah S, Mercier M. Morbidity and associated factors in rural and urban populations of South Lebanon: a cross-sectional community-based study of self-reported health in 2000. *Trop Med Int Health*. 2007;12(8):907–919.
- Olesen K, Rugulies R, Rod NH, Bonde JP. Does retirement reduce the risk of myocardial infarction? A prospective registry linkage study of 617 511 Danish workers. *Int J Epidemiol*. 2014;43(1):160–167.

36. Reddy KS. Cardiovascular disease in non-Western countries. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2438–2440.
37. Sibai AM, Tohme RA, Almedawar MM, et al. Lifetime cumulative exposure to waterpipe smoking is associated with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014;234(2):454–460.
38. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):379–384.
39. Gehani AA, Al-Hinai AT, Zubaid M, et al. Association of risk factors with acute myocardial infarction in Middle Eastern countries: the INTERHEART Middle East study. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(4):400–410.
40. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000;36(4):594–599.
41. Ciccone MM, Aquilino A, Cortese F, et al. Feasibility and effectiveness of a disease and care management model in the primary health care system for patients with heart failure and diabetes (Project Leonardo). *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:297–305.
42. Halabi S, Zurayk H, Awaida R, Darwish M, Saab B. Reliability and validity of self and proxy reporting of morbidity data: a case study from Beirut, Lebanon. *Int J Epidemiol*. 1992;21(3):607–612.

Vascular Health and Risk Management

Publish your work in this journal

Vascular Health and Risk Management is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and risk management, focusing on concise rapid reporting of clinical studies on the processes involved in the maintenance of vascular health; the monitoring, prevention and treatment of vascular disease and its sequelae; and the involvement of

metabolic disorders, particularly diabetes. This journal is indexed on PubMed Central and MedLine. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/vascular-health-and-risk-management-journal>

Dovepress

Principaux constats

Cette étude nationale était la première à investiguer la prévalence de MC au Liban et à construire le profil des adultes qui devraient être ciblés pour la prévention secondaire. L'analyse a montré que 13.4% (11.7-15.3) de la population libanaise âgée de plus de 40 ans souffrent d'une MC. La prévalence globale d'IDM, d'angor, d'ICP et de pontage aortocoronarien étaient de 6% (4.9-7.4), 5.7% (4.6-7.0), 6.6% (5.4-8.1) and 3.9% (3.0-5.0), respectivement. En comparant les prévalences ajustées à celles d'autres populations, les MC semblaient apparaître plus précocement au Liban par rapport aux pays développés. La prévalence augmentait aussi avec l'âge, et était plus importante chez les hommes jusqu'à l'âge de 60 ou 70 ans.

D'autre part, nos résultats suggèrent que le statut socio-économique a un effet sur la MC indépendamment des autres FDR. Cette étude confirme aussi la pertinence des FDR classiques de la MC (ie. tabagisme, tour de taille, HTA, diabète et dyslipidémie) et leur applicabilité à la population libanaise. Le tabagisme et le tour de taille étaient associés significativement à la MC avant l'introduction de FDRbio dans le modèle; ceci suggère que les effets du tabagisme et de l'obésité abdominale soient attribuables, en grande partie, aux FDRbio qu'ils pourraient entraîner.

Les résultats encourageraient le développement d'interventions ciblant la réduction des FDR classiques afin de diminuer la charge de la MC, en privilégiant les interventions au niveau des centres de soins primaires qui reçoivent en majorité les personnes de niveau économique faible.

IV.2 Le clustering de l'hypertension, du diabète et de la dyslipidémie au Liban.

Contexte : Le premier article a montré les caractéristiques des personnes souffrant de MC. Les FDRbio ont montré les associations les plus importantes. L'hypertension, le diabète et la dyslipidémie sont considérés être les principaux FDR de la MC en raison de leur effet indépendant et temporel sur le développement de la maladie.(65,308) Il a été remarqué que ces FDR se manifestent de façon concomitante chez l'individu,(335) et la présence d'une association de ces FDR est synergique et multiplicative.(305,306) Seuls quelques papiers ont

étudié le regroupement des FDR cardiovasculaires métaboliques au-delà de ce qui pourrait être expliqué par le hasard.(334,376–380) Toutefois, aucune de ces études n'a pris en compte le regroupement des quatre FDRbio pris en compte dans cet article, et les 16 combinaisons possibles qui en découlent. Savoir si les FDR forment des clusters et déterminer le profil des personnes les plus touchées par ces associations peuvent aider les professionnels de santé dans la conception de stratégies d'intervention plus efficaces.

Objectif : explorer la tendance de l'hypertension, du diabète, de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie à se regrouper dans les mêmes individus au-delà de ce qui pourrait être imputable au hasard, et déterminer les facteurs associés à la présence des clusters.

Méthodes : Les participants ayant des informations manquantes concernant la présence de l'hypertension, de diabète, d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie ont été retirés de l'analyse. Les données qui ont une distribution normale ont été exprimées en moyenne et écart type; le test t de Student fut utilisé pour comparer les moyennes de deux groupes. Les variables qui ne suivent pas de distribution normale ont été exprimées en médiane et écart interquartile, et le test de Mann-Whitney a été utilisé pour la comparaison. D'autre part, les variables catégorielles furent exprimées en pourcentages munis d'IC 95%, et le test du chi-carré de Pearson a été utilisé. Ensuite, nous avons évalué le clustering des FDRbio.

Le terme de « co-occurrence » des FDR fait référence à la présence simultanée de deux ou plus FDR chez un même individu.(340) La méthode la plus répandue pour l'évaluation de la co-occurrence des FDR est par le calcul d'un index de FDR multiples.(381) Cette méthode consiste en la dichotomisation de chaque FDR, et chaque individu est alors donné un score de 0 (en cas d'absence du FDR concerné) ou de 1 (en cas de présence du FDR concerné). Ces scores individuels sont ensuite additionnés afin de donner un index de FDR multiples allant de 0 (indiquant l'absence de FDR) à X (indiquant la présence des X FDR).(381)

Le terme de « clustering » fait référence à un nombre de personnes n'ayant soit aucun FDR, soit multiples FDR plus important que celui prédit par les règles de probabilité.(340,341) Ce terme implique la présence d'un élément sous-jacent commun au développement de ces FDR.(340) Différentes méthodes ont été utilisées dans la littérature pour décrire ce clustering.(382) Les méthodes les plus utilisées et leurs objectifs respectifs sont présentés dans le tableau 2. Le choix de la méthode dépend donc de l'objectif de l'étude. Seule la méthode du ratio observé/attendu peut faire ce que nous voulions ici: mesurer le degré de

clustering au-delà du hasard de toutes les combinaisons possibles des quatre FDRbio. Cette méthode, qui a été largement utilisée à cette fin,(334,376–380,383) consiste en la mesure de la prévalence de chaque combinaison de FDR possible et sa comparaison avec l'occurrence attendue, mesurée en supposant l'indépendance des FDR. Le clustering a donc été évalué par le calcul des ratios de prévalence observée / prévalence attendue pour les 16 combinaisons possibles des quatre

Tableau 2 Méthodes d'évaluation du clustering de multiples facteurs de risque et leurs objectifs

| Méthodes | Objectifs |
|---|--|
| L'analyse discriminante | Évaluer la contribution de chaque variable (ou FDR) à l'index global de FDR (384) |
| La régression logistique | Étudier l'association de paires de FDR, en prenant l'un des FDR comme variable dépendante et l'autre comme variable indépendante |
| L'analyse de cluster | Classifier les individus en groupes selon leur profil de FDR. Cette classification pourra ensuite aider à la détermination des caractéristiques communes des individus appartenant au même groupe, et leurs dissimilarités avec les individus des autres groupes.(385) |
| L'analyse factorielle | Explorer l'association des FDR entre eux, et les résumer par la suite sous forme de « facteurs » ou groupes de variables (FDR) qui sont les plus corrélées entre elles, et diffèrent des variables appartenant aux autres facteurs.(385) |
| La méthode probabiliste (ou la méthode du ratio de la prévalence observée / la prévalence attendue) | Identifier les associations qui traduisent le clustering des FDR au vrai sens du mot : l'occurrence de ces combinaisons de FDR d'une façon plus importante qu'attendu (qui ne peut être expliquée par le hasard mais par une force qui est responsable de la co-occurrence). Cette méthode permet donc de quantifier les co-occurrences et d'identifier les FDR qui forment des clusters.(386) |

FDR. Les probabilités attendues ont donc été calculées en multipliant la prévalence individuelle de chaque FDR. Par exemple, supposons que les 4 FDRbio ont les prévalences suivantes : hypertension = 46.2%, diabète = 18.7%, hypercholestérolémie = 29.0% et hypertriglycéridémie = 22.4%; la prévalence attendue de la présence d'hypertension et de diabète et l'absence d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie sera de : $0.462 \times 0.187 \times (1-0.290) \times (1-0.224) = 0.047$ soit 4.7%. Un IC 95% a été ensuite calculé pour chaque ratio en supposant une distribution de Poisson et en utilisant l'approximation de Byar, en accord avec Breslow et Day.(387) Tout ratio étant significativement supérieur à 1 indiquait la présence d'un clustering. Nous avons aussi utilisé la méthode des régressions logistiques pour

étudier l'association de chaque paire de FDR. Deux autres régressions logistiques multivariées ont été utilisées pour identifier les variables associées au regroupement des FDR. Les variables indépendantes étaient les différentes caractéristiques socio-démographiques et comportementales, tandis que les variables dépendantes étaient la présence de ≥ 1 FDR vs. aucun FDR et ≥ 3 FDR vs. ≤ 2 FDR. Nous avons finalement calculé la prévalence de la MC chez les personnes ayant zéro, un, deux, trois et quatre FDR.

International Journal of Public Health
Clustering of hypertension, diabetes and dyslipidemia in Lebanon
 --Manuscript Draft--

| | |
|--|---|
| Manuscript Number: | IJPH-D-16-00124 |
| Full Title: | Clustering of hypertension, diabetes and dyslipidemia in Lebanon |
| Article Type: | Original article |
| Keywords: | Clustering; hypertension; diabetes; hypercholesterolemia; hypertriglyceridemia; cardiovascular risk factors. |
| Corresponding Author: | Rouba Karen Zeidan Toulouse, FRANCE |
| Corresponding Author Secondary Information: | |
| Corresponding Author's Institution: | |
| Corresponding Author's Secondary Institution: | |
| First Author: | Rouba Karen Zeidan |
| First Author Secondary Information: | |
| Order of Authors: | Rouba Karen Zeidan Rita FARAH Atul Pathak Mirna CHAHINE Roland ASMAR Ramez CHAHINE Hassan HOSSEINI Pascale SALAMEH |
| Order of Authors Secondary Information: | |
| Funding Information: | |
| Abstract: | <p>Objectives: We aimed to evaluate the clustering of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia, beyond chance, in all possible combinations, and to find correlates of clustering in Lebanese who were 40 years of age or older.</p> <p>Methods: We included 1289 participants from a nationally representative cross-sectional survey. Clustering was evaluated by calculating observed/expected prevalence ratios.</p> <p>Results: Prevalences of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia were 46.2%, 18.7%, 29.0% and 22.4% respectively. Diabetes was more strongly associated with hypertension and hypercholesterolemia in women. Clusters of three or four risk factors occurred at 1.7 and 8 times the rate expected by chance respectively. Clustering seemed to be stronger in women, although co-occurrence was more frequent in men. Having multiple risk factors was associated with age, smoking, waist size, psychological distress and family history of premature coronary heart disease.</p> <p>Conclusions: Findings suggest that these factors do cluster more frequently than expected by chance. Individuals with one or two risk factors are at risk of having additional undetected risk factors, which puts them at a higher risk for developing coronary heart diseases.</p> |

Clustering of hypertension, diabetes and dyslipidemia in Lebanon

R. K. Zeidan, Researcher^{*1,2}, R. Farah, Researcher^{*3}, A. Pathak, Director⁴, M. N. Chahine, Researcher⁵, PhD, R. Asmar, Professor⁵, MD, PhD, R. Chahine, Professor⁶, PhD, H. Hosseini, Professor⁸, P. Salameh, Director^{9,10}.

1 Toulouse III University, Doctoral School of Biology Health and Biotechnologies, Toulouse, France

2 Inserm/UPS UMR 1048 - Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Toulouse, France

3 Paris-Est University, Doctoral School of Life and Health sciences, Creteil, France

4 Department of Cardiovascular Medicine, Hypertension, Risk Factors and Heart Failure Unit, Clinique Pasteur, Toulouse, France

5 Foundation-Medical Research Institutes, F-MRI®, Beirut, Lebanon

6 Faculty of Medical Sciences, Lebanese University, Beirut, Lebanon

7 Department of Neurology, Henri Mondor Hospital AP-HP, Creteil, France

8 EA 4391, Excitabilité nerveuse et thérapeutique, Université Paris-Est, Creteil, France

9 School of Pharmacy, Lebanese American University, Byblos, Lebanon

10 Laboratory of Clinical and Epidemiology Research, Faculty of Pharmacy, Lebanese University, Hadath, Lebanon

* These authors contributed equally to this work

Abstract

Objectives: We aimed to evaluate the clustering of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia, beyond chance, in all possible combinations, and to find correlates of clustering in Lebanese who were 40 years of age or older.

Methods: We included 1289 participants from a nationally representative cross-sectional survey. Clustering was evaluated by calculating observed/expected prevalence ratios.

Results: Prevalences of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia were 46.2%, 18.7%, 29.0% and 22.4% respectively. Diabetes was more strongly associated with hypertension and hypercholesterolemia in women. Clusters of three or four risk factors occurred at 1.7 and 8 times the rate expected by chance respectively. Clustering seemed to be stronger in women, although co-occurrence was more frequent in men. Having multiple risk factors was associated with age, smoking, waist size, psychological distress and family history of premature coronary heart disease.

Conclusions: Findings suggest that these factors do cluster more frequently than expected by chance. Individuals with one or two risk factors are at risk of having additional undetected risk factors, which puts them at a higher risk for developing coronary heart diseases.

Keywords

Clustering, hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, cardiovascular risk factors

Introduction

Although the prevalence of cardiovascular risk factors (RFs) has decreased in some developed countries, the prevalence has been increasing in developing countries, and more particularly in the Middle-East where it has been found to be high (Motlagh et al. 2009). According to the most recent systematic analysis of the Global Burden of Disease, cardiovascular diseases have the highest age-standardized PAF of all risk factors regarding deaths, years of life lost (YLLs), years lived with disability (YLDs) and disability-adjusted life-years (DALYs) in 2013. Cardiovascular diseases were also found to be dominated by metabolic risks (GBD 2013 Risk Factors Collaborators et al. 2015). Hypertension, diabetes and dyslipidemia are considered major RFs to coronary heart disease (CHD) because of their independent and temporal relationship to its development (Yusuf et al. 2001). It has been found that these RFs have a tendency to co-occur in the same individuals (Kannel 2000). The effect of an association between different cardiovascular RFs is synergistic and multiplicative, amplifying the risk of the individual risk factors (Golden et al. 2002; Graham et al. 2007). In Lebanon, a study done in 2004 showed that among the hypertensive respondents, 23.9% were diabetic, 38.1% were hyperlipidaemic and 9.1% were both diabetic and hyperlipidaemic (Tohme et al. 2005). Also, Sibai et al estimated the prevalence of metabolic syndrome (MetS) to 31.2% (Sibai et al. 2008). The accumulation of such risk factors in a single person could be the result of coincidence (simple co-occurrence) or clustering (i.e., having a number of persons with either no risk factor or many risk factors that is greater than the number predicted from probability rules (Ebrahim 2004; Kivimäki et al. 2007)). Studying the mere co-occurrence of these RFs is not sufficient; in fact, determining whether these RFs are subject to clustering and determining the profile of the most affected can help health professionals in designing more effective intervention strategies. Thus our aim was to explore the tendency of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia to cluster in the same individuals beyond what could be explained by mere coincidence, and to determine factors associated with such clustering.

Methods

Study design and population

Data was collected cross-sectionally between September 2013 and October 2014, using a multistage cluster sample across Lebanon. 100 circumscriptions were selected randomly from the list of circumscriptions. The selection of residents aged 40 years and more was then done randomly from the list of dwellers provided by the local authorities. Data was gathered from a face-to-face interview with participants who provided an oral and written consent. The Institutional Review Board (IRB) of the Lebanese University waived the need for ethical approval since this is an observational study with no traceability of subjects. We only excluded individuals with learning disabilities or psychiatric disorders. For more methodological details, refer to Farah et al (Farah et al. 2015).

Sample size

Sample size was calculated using Epi Info™ (Center for Disease Control, Atlanta, GA, USA. Available from: <http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/>). We used the prevalence of hypertension of a previous study (43.1% among individuals aged 50 years and above) as the reference (Sibai et al. 2009); after taking into account a worst acceptable result of $\pm 4\%$ difference with the above-mentioned prevalence and a 95% confidence interval (CI) as well as the two-stage sampling design, a minimal sample size of 1200 was required in the Lebanese population of over 40 years of age.

Data collection

The first section of the questionnaire captured the socio-demographic characteristics of the participants. Then the presence of the main behavioral and biological CHD RFs was assessed. Anthropometric measurements included weight, height, and waist circumference. Blood pressure was measured twice and random capillary blood glucose (RCBG) once. For further details on measurements done, refer to Zeidan et al (Zeidan et al. 2016).

Behavioral RFs definitions

Insufficient physical activity was defined as less than 150 min of light or moderate intensity exercise/week and less than 75 min of vigorous intensity exercise/week based on the World Health Organization recommendations (WHO 2010). Smoking was divided into ever

cigarette smokers and ever waterpipe smokers. “Ever smokers” combined current smokers, defined as individuals who smoked cigarette or waterpipe in the previous 12 months, and former smokers, defined as participants who had quit more than a year earlier (McGorrian et al. 2011). The Beirut Distress Scale (BDS-22), a scale that was developed and validated in Lebanon, was used to assess psychological distress. Possible scores range from 0 to 66 (maximum psychological distress) (Barbour et al. 2012). Dietary habits were assessed using the Lebanese Mediterranean Diet Score (LMDS), a dietary intake questionnaire that is adapted to the Lebanese context; scores range from 0 to 52 (maximal adherence to a Mediterranean diet (MD)) (Issa et al. 2014).

Biological RFs definitions

The four biological RFs (bioRFs) were defined as follows. Hypertension was defined as having an average systolic blood pressure of ≥ 140 mm Hg or an average diastolic blood pressure of ≥ 90 mm Hg or as current use of blood pressure-lowering medication (Vasan et al. 2001). People who reported having hypertension were also considered as hypertensive. Diabetes was defined as the composite of an RCBG exceeding 11.11 mmol/l, or self-reported diabetes or medication use for glucose control (Qiao et al. 1995). Participants were also asked whether they suffered from hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia. Their responses were double checked with laboratory test results or medication when available. A family history of premature CHD was defined as a first degree relative, parent or sibling, having manifested any CHD before the age of 55 for men and 65 for women (Chobanian et al. 2003).

CHD definition

To establish the lifetime prevalence of a CHD, participants who reported having suffered from a previous myocardial infarction, having had a percutaneous coronary intervention or a coronary artery bypass graft, or being classified as having a ‘definite angina’ by the Rosa Angina Questionnaire (Rose 1962), were considered as CHD-positive.

Statistical analysis

Two independent observers double-checked the quality of the questionnaires; also, an additional inspection was performed on randomized 5% of the questionnaires. A weighting of the data was done based on the figures published by the Lebanese Ministry of Social Affairs and the Central Administration of Statistics, taking into account gender, age, and dwelling

region (Ministry of Social Affairs). All analyses were done using SPSS, version 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Cluster effect of sampling type was taken into account, according to Rumeau-Rouquette and collaborators (Rumeau-Rouquette et al. 1985), and we used the SPSS features that take into account this sampling design. Participants with missing information concerning the presence of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia were removed from the analysis. Description was done using the mean and standard deviation (SD) or the median and the interquartile range for normally and non-normally distributed data respectively. Student's t-test was used to compare means between two groups, and the Mann-Whitney test was used to compare rank sums. As for categorical variables, we used percentages with 95% confidence intervals and the Pearson chi-square test.

The possible clustering of bioRFs was defined according to observed and expected prevalence, and was also done for men and women separately. The expected probability of all possible combinations was calculated, assuming the independence of the different RFs, as the product of the individual prevalence of each component. For example, supposing that the four RFs have the following prevalences: hypertension = 46.2%; diabetes = 18.7%; hypercholesterolemia = 29.0% and hypertriglyceridemia = 22.4%, then the expected prevalence of having hypertension and diabetes, without having neither hypercholesterolemia nor hypertriglyceridemia, would be: $0.462 \times 0.187 \times (1 - 0.290) \times (1 - 0.224) = 0.047$ (4.7%), and so forth. Combinations presenting an actual prevalence which is higher than the expected one will mean that there is a tendency for these risk factors to cluster. To evaluate this tendency, we calculated the observed-to-expected (O/E) ratios. A 95% confidence interval was also calculated assuming a Poisson distribution and using the Byar's approximation, as described by Breslow and Day (Breslow and Day 1987). O/E ratios significantly higher than 1 are indicative of clustering. Prevalence odds ratios (PORs) were calculated to study the association of two RFs after adjusting for age. To identify population subgroups with the greatest probability of factor clustering, two backward logistic regression models were built. The independent variables were the different socio-demographic characteristics and behavioral RFs, while the dependent variables were chosen as to determine factors associated with clustering. Therefore, the number of co-occurring bioRFs was divided using two cut-points: having at least one bioRF vs none, and having three or four RFs vs less. Variables with a p-value ≤ 0.2 in the bivariate analysis were included in the models. A P value ≤ 0.05

was considered statistically significant. We finally calculated the prevalence of CHD categorized by the presence of zero, one, two, three and four RFs.

Results

Table 1 shows the socio-demographic characteristics of the study sample and the frequency of behavioral and biological factors presented individually. The study involved 1289 adults, 48.3% (623) males and 51.7% (666) females, with a median age of 55 (46-65). The most frequent biological risk factor was hypertension 46.2%, followed by hypercholesterolemia 29.0%, hypertriglyceridemia 22.4%, and diabetes 18.7%. Men seemed to have significantly higher bioRF prevalences, except for hypercholesterolemia.

The different combinations of RFs are shown in Table 2. Absence of RFs was reported in 491 (38.1%) of the examinees, whereas one RF was present in 366 (28.4%) participants, two and three RFs in 223 (17.3%) and 147 (11.4%) participants respectively, and 4 RFs were present in 62 (4.8%) participants. A proportion of 33.5% of the population had at least two bioRFs and more than a quarter (16.2%) had at least three coexisting conditions. Having only one or two bioRFs was less prevalent than what would be expected if the RFs were independent ($O/E = 0.7$, 95% CI 0.6-0.7 and $O/E = 0.7$, 95% CI 0.6-0.8), leaving place to relatively healthy people on one hand (zero bioRF), and on the other heavily affected people (three to four bioRFs) (Table 2). In fact, participants who have no bioRF presented O/E ratios of 1.5 in men and 1.6 in women; this indicates a 50% increase in men and a 60% in women with no bioRF over what would be expected if the RFs were independent. Similarly, the frequency of those with 3 or 4 bioRFs is increased beyond that expected, occurring at 1.7 and 8 times the rate expected by chance, respectively. The same conclusions were drawn from the analysis performed for the male and female population separately, although women seemed to have higher levels of clustering: having three and four RFs were found to be 2.1 and 12.5 times more frequent than expected respectively, vs 1.5 and 6 times in men; the differences in ratios between sexes were significant ($p < 0.001$). All RFs were associated together, even after adjusting for age (Table 3). The combination of hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia showed the strongest association ($POR=26.68$, 95%CI: 18.90–37.68). However, after stratification for sex, males lost the significance of the association between diabetes and dyslipidemia; also, the strength of the association between diabetes and

hypertension was significantly higher in women (POR=8.75, 95%CI: 5.18–14.72 in females vs POR=2.90, 95%CI: 1.92–4.38 in males, $p=0.001$).

Age seemed to have a large impact on the development of bioRFs, with each year increasing the odds of having at least one bioRF by 10% (adjusted odds ratio (AOR) = 1.10, 95%CI 1.08-1.12) (Table 4). Also, having ever smoked cigarettes or waterpipe increased the risk by 1.7 times. For each year of increase in age and each centimeter of increase in waist size, we expect to see about 4% increase in the odds of having multiple RFs. waterpipe smoking and having a family history of premature CHD also raised the risk of having three bioRFs or more (AOR = 1.90, 95%CI 1.08-3.33 and AOR = 1.74, 95%CI 1.00-3.05 respectively).

Finally, the risk of CHD seemed to increase with the accumulation of biological factors (Figure 1). Respondents with zero, one, two, three, and four RFs had CHD prevalences of 1.20% (95% CI: 0.56%-2.64%), 10.10% (95% CI: 7.31%-13.77%), 22.70% (95% CI: 17.44%-29.05%), 27.07% (95% CI: 20.24%-35.18%) and 51.11% (95% CI: 37.00%-65.04%) respectively.

Discussion

Results of this paper show that hypertension, diabetes, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia do cluster more frequently than can be explained by chance. A tendency of these RFs to appear in the same people has been found (Kannel 2000). While a lot of research focused on the association between the MetS and cardiovascular diseases (CVDs), and the prevalence of MetS, only few papers studied the clustering beyond chance of the metabolic RFs (Schmidt et al. 1996; Wilson et al. 1999; Sprecher and Pearce 2000; Aizawa et al. 2006). This kind of analysis is performed for the first time to our knowledge for all 16 possible combinations of the four major bioRFs in a general population. The representativeness of the sample allows the extrapolation of our results to the Lebanese population aged 40 and more.

In our sample, hypertension had the highest prevalence, followed by hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and diabetes. These RFs were more important in men except for hypercholesterolemia. It was found that these RFs occurred in isolation in only 28.4% of the time. In fact, our results show that the presence of one RF increased the likelihood of the

presence of the other three RFs. There is evidence indicating that diuretics and beta-blockers may be linked to the development of diabetes mellitus (Padwal and Laupacis 2004) and dyslipidemia (Kasiske et al. 1995). To check whether this is the case, we selected hypertensive patients and checked whether being on diuretics or beta-blockers increased the odds of being diabetic or dyslipidemic using logistic regressions. Results were not significant (not shown here), indicating that the association between hypertension and diabetes or dyslipidemia were not due to the effect of the anti-hypertensive drugs. The most important associations were found between hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia in both sexes. Although diabetes and hypertriglyceridemia have been associated together in the general population (Taskinen 2003), in our sample this seemed to be true amongst women but not amongst men. Similarly, previous studies have found stronger links between these two RFs in women (Walden et al. 1984; Juutilainen et al. 2004).

To prove that the bioRFs are actually clustering, we analyzed the prevalence of the combinations using a methodology based on a probability assumption. Combinations of three or more of these components were found more frequently than coincidental phenomenon in the subjects from the general population. This was true for the whole sample, as well as after stratification by sex. It was also noticed that the frequency of those without any of the RFs is substantially higher than expected, meaning that the absence of RFs also does cluster in the same participants. However, having one or two RFs was observed in less than expected by chance; this should encourage physicians to carry out further examinations on patients with a history of one or two RFs, as they have high chances of having one or two additional bioRFs.

Men showed a higher co-occurrence of bioRFs manifested by higher observed prevalences of multiple risk factors; however women seemed to have a higher risk of clustering, which was represented by higher O/E ratios. In fact, when we analyzed the association of each pair of risk factors, diabetes was more strongly associated with hypertension, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia in women, as well as hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. Other studies evaluating the clustering of risk factors within the MetS also found a stronger clustering in women (Sprecher and Pearce 2000). A meta-analysis evaluating the risk of fatal CHD associated with diabetes found that diabetes may induce a more unfavorable cardiovascular risk profile among women, who showed significantly higher levels of blood pressure and lipids than men with diabetes (Huxley et al. 2006). This is also consistent with results of other studies (Walden et al. 1984; Juutilainen et al. 2004; Gordon et

al. 2010). The higher co-occurrence in men could simply be due to their higher prevalences of individual RFs.

Age and waist size increased the odds of having at least one of the four RFs studied and of the co-occurrence of three to four of them. Each unit of increase in waist circumference seemed to increase the risk of manifesting a co-occurrence of RFs by 4%; this supports the important role visceral obesity has been proved to have in the aggregation of RFs within the MetS (Després 2012). Not smoking increased the odds of being bioRF-free, and ever having been a waterpipe smoker almost doubled the risk of having three to four RFs. Smoking has been associated to MetS in a meta-analysis (Sun et al. 2012). A lower psychological stress score was associated with not having any bioRF, and a higher score appeared to increase the risk of multiple bioRFs. A recent review revealed a general support of the association between chronic psychosocial stress and the development of MetS (Bergmann et al. 2014). Factors retained in the models describing the profile of people with at least one risk factor and with three to four of them were almost the same, indicating that factors retained (ie. age, smoking, stress and waist size) seem to be determining factors of either being bioRF-free or suffering from a clustering of multiple RFs. In addition, having a family history of premature CHD also seemed to increase the odds of having several RFs, supporting the possible role of genetic factors in the pathogenesis of the MetS (Groop 2000). A higher adherence to a Mediterranean diet was associated to having more than one RF, but this does not exclude the effect of diet on the clustering of RFs. Some studies have found adherence to a MD to be associated with a lower risk of clustering of RFs (Sánchez-Taínta et al. 2008). Our result is probably caused by the cross-sectional nature of the study and a likely behavioral modification due to the diagnosis of the RFs.

Finally, our results also showed a clear increase in the prevalence of CHD with the number of RFs. Because of the large prevalence of CHD in patients with 3 or more risk factors in the general population, a substantial fraction of coronary events could be attributed to clusters of metabolically related bioRFs. Research about the additivity or multiplicity of the effect of co-occurring cardiovascular RFs on the risk of future ischemic events has been extensive; most results seemed to support a synergistic effect rather than the addition of the effect of the individual RFs (Golden et al. 2002; Graham et al. 2007).

Limitations of this study

The cross-sectional nature of this study limits the assessment of temporality, which prohibits conclusions on the effects of behavioral factors. Also, the duration of the biological RFs could not be accounted for. Possible misclassification bias could have been introduced since definitions of RFs had a self-reported composite. However, BP and RCBG were measured, and the use of anti-hypertensive and the use of anti-diabetic drugs were added to the definitions of hypertension and diabetes to reduce the under-reporting. Also, self-reporting of dyslipidemia was double-checked with laboratory test results or medication when available.

Conclusion

The major bioRFs seldom occur in isolation, tending instead to cluster with the other 2 or 3 RFs beyond expectations. The findings reflect the existence of common pathophysiological mechanisms and interactions. Although co-occurrence was more frequently observed in men, the excess risk seemed greater in women. When confronted with one or two bioRFs, screening for the other linked RFs would appear mandatory, especially in women. The study also supports the role of age, visceral adiposity, smoking, stress and genetics in this aggregation.

Acknowledgments

The Foundation-Medical Research Institutes (F-MRI®) thanks all employees and students who participated in data collection and implementation of this study particularly in isolated rural areas despite the political and security situation. Grateful thanks and recognition to Dr Ghada Al Sayed for her involvement and coordination.

Abdel Majid Abdel Kader, Abeer Shbaro, Alaa Mesri, Alamir Nouredine Alayoubi, Ali Ibrahim, Ali Jaafar, Amal Younes, Amani Chahine, Baraah Nachar, Elia Awad, Elias Assaf, Farah Assi , Farah Mansour, Faten Mansouri , Fatima Al Atab, Hasan Farhat, Hasan Joumaa, Hussein Yassin, Iman Jaafar, Imtissal Krayem, Inaam Issa, Issa Harmouche, Joyce Saliba, Khoulood Hassan, Laila Tabash, Lama Labaki, Lama Mortada, Layal Baddour, Liliane Issa, Loujayne Osman, Malak Hasan, Manal Ghandour, Mariam Abboud, Mariam Fakih, Maritta Khawand, Marwa Harakeh, Maryam Sinno, Mhammad Darwich, Mohamad Ayoub, Mohammad Khodor, Mona Fakih, Narjes Jaafar, Norma Dahdah, Nour Labaki, Nour Mahdi, Omar El Mawas, Oula Mesri, Patrick Sarkis, Rana Kandar, Rasheed BouDiab, Richard Bedran, Rima El Baset, Rita Daher, Samar Siblani, Shahah Hashem, Souad BouHarb, Widad Chami, Wissam Yassin, Younes Mahmoud, Youness Hassan, Zainah Majed, Zeina Nasser

Funding

The study was conducted in 60/100 circumscriptions as independent study by the Foundation-Medical Research Institutes (F-MRI®) as sole sponsor with its own human, technical and financial supports.

Disclosure

No conflicts of interest.

References

- Aizawa Y, Kamimura N, Watanabe H, Aizawa Y, Makiyama Y, et al (2006) Cardiovascular risk factors are really linked in the metabolic syndrome: this phenomenon suggests clustering rather than coincidence. *Int J Cardiol* 109:213–218. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.06.007
- Barbour B, Saadeh N, Salameh PR (2012) Psychological distress in Lebanese young adults: constructing the screening tool “BDS-22.” *Int J Cult Ment Health* 5:94–108. doi: 10.1080/17542863.2011.563043
- Bergmann N, Gyntelberg F, Faber J (2014) The appraisal of chronic stress and the development of the metabolic syndrome: a systematic review of prospective cohort studies. *Endocr Connect* 3:R55–80. doi: 10.1530/EC-14-0031
- Breslow NE, Day NE (1987) *Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies.* IARC Sci Publ 1–406.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, et al (2003) Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42:1206–1252. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2
- Després J-P (2012) Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease An Update. *Circulation* 126:1301–1313. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264
- Ebrahim S (2004) Clustering of risk factors and social class in childhood and adulthood in British women’s heart and health study: cross sectional analysis. *BMJ* 328:861–0. doi: 10.1136/bmj.38034.702836.55
- Farah R, Zeidan RK, Chahine MN, Asmar R, Chahine R, et al (2015) Prevalence of stroke symptoms among stroke-free residents: first national data from Lebanon. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc* 10 Suppl A100:83–88. doi: 10.1111/ijs.12563
- GBD 2013 Risk Factors Collaborators, Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, et al (2015) Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond Engl.* doi: 10.1016/S0140-6736(15)00128-2
- Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, et al (2002) Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 51:3069–3076.
- Gordon L, Ragoobirsingh D, Morrison EYA, Choo-Kang E, McGrowder D, et al (2010) Lipid Profile of Type 2 Diabetic and Hypertensive Patients in the Jamaican Population. *J Lab Physicians* 2:25–30. doi: 10.4103/0974-2727.66709
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, et al (2007) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol* 14 Suppl 2:E1–40. doi: 10.1097/01.hjr.0000277984.31558.c4

- Groop L (2000) Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 83 (suppl 1):S39–S48.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M (2006) Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 332:73–78. doi: 10.1136/bmj.38678.389583.7C
- Issa C, Jomaa L, Salamé J, Waked M, Barbour B, et al (2014) Females are more adherent to Lebanese Mediterranean Diet than males among university students.
- Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, et al (2004) Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 27:2898–2904.
- Kannel WB (2000) Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 13:3S–10S.
- Kasiske BL, Ma JZ, Kalil RS, Louis TA (1995) Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 122:133–141.
- Kivimäki M, Lawlor DA, Davey Smith G, Kouvonen A, Virtanen M, et al (2007) Socioeconomic position, co-occurrence of behavior-related risk factors, and coronary heart disease: the Finnish Public Sector study. *Am J Public Health* 97:874–879. doi: 10.2105/AJPH.2005.078691
- McGorrian C, Yusuf S, Islam S, Jung H, Rangarajan S, et al (2011) Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. *Eur Heart J* 32:581–589. doi: 10.1093/eurheartj/ehq448
- Ministry of Social Affairs Central Administration of Statistics – Population. <http://www.cas.gov.lb/index.php/demographic-and-social-en/population-en>.
- Motlagh B, O'Donnell M, Yusuf S (2009) Prevalence of cardiovascular risk factors in the Middle East: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol* 16:268–280. doi: 10.1097/HJR.0b013e328322ca1b
- Padwal R, Laupacis A (2004) Antihypertensive therapy and incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 27:247–255.
- Qiao Q, Keinänen-Kiukaanniemi S, Rajala U, Uusimäki A, Kivelä SL (1995) Random capillary whole blood glucose test as a screening test for diabetes mellitus in a middle-aged population. *Scand J Clin Lab Invest* 55:3–8.
- Rose GA (1962) The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Organ* 27:645–658.
- Rumeau-Rouquette C, Breart G, Padiou R (1985) *Methods in Epidemiology: Sampling, Investigations, and Analysis*. Flammarion, Paris, France
- Sánchez-Taínta A, Estruch R, Bulló M, Corella D, Gómez-Gracia E, et al (2008) Adherence to a Mediterranean-type diet and reduced prevalence of clustered cardiovascular risk factors in a cohort of 3,204 high-risk patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15:589–593. doi: 10.1097/HJR.0b013e328308ba61
- Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf P, Brancati FL, et al (1996) Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and

- overall obesity in a general population. *Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Metabolism* 45:699–706.
- Sibai A-M, Obeid O, Batal M, Adra N, Khoury DE, et al (2008) Prevalence and correlates of metabolic syndrome in an adult Lebanese population. *CVD Prev Control* 3:83–90. doi: 10.1016/j.precon.2007.06.002
- Sibai AM, Tohme RA, Mahfoud Z, Chaaya M, Hwalla N (2009) Non-communicable diseases and behavioral risk factor survey: comparison of estimates based on cell phone interviews with face to face interviews. WHO Lebanon office. Beirut, Lebanon
- Sprecher DL, Pearce GL (2000) How deadly is the “deadly quartet”? A post-CABG evaluation. *J Am Coll Cardiol* 36:1159–1165.
- Sun K, Liu J, Ning G (2012) Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *PloS One* 7:e47791. doi: 10.1371/journal.pone.0047791
- Taskinen M-R (2003) Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 46:733–749. doi: 10.1007/s00125-003-1111-y
- Tohme RA, Jurjus AR, Estephan A (2005) The prevalence of hypertension and its association with other cardiovascular disease risk factors in a representative sample of the Lebanese population. *J Hum Hypertens* 19:861–868. doi: 10.1038/sj.jhh.1001909
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D (2001) Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet Lond Engl* 358:1682–1686. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06710-1
- Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, Beach KW, Strandness E (1984) Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med* 311:953–959. doi: 10.1056/NEJM198410113111505
- WHO (2010) *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. World Health Organization, Geneva
- Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D’Agostino RB (1999) Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 159:1104–1109.
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S (2001) Global burden of cardiovascular diseases: Part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 104:2746–2753.
- Zeidan RK, Farah R, Chahine MN, Asmar R, Hosseini H, et al (2016) Prevalence and correlates of coronary heart disease: first population-based study in Lebanon. *Vasc Health Risk Manag* [Accepted].

Table 1. Characteristics of the study population by sex.

| | Study participants | Male | Female | p |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|--------|
| | (n=1289) | (n=623) | (n=666) | |
| | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> | <i>n (%)</i> | |
| Age, in years, <i>median (IQR)</i> | 55 (46-65) | 55 (46-65) | 54 (46-65) | 0.837 |
| Region type | | | | 0.052 |
| Urban | 701 (56.0) | 355 (58.8) | 346 (53.3) | |
| Rural | 552 (42.8) | 249 (41.2) | 303 (46.7) | |
| Marital status | | | | <0.001 |
| Married | 1001 (78.2) | 519 (83.8) | 482 (72.8) | |
| Single/Widowed/divorced | 279 (21.8) | 100 (16.2) | 180 (27.2) | |
| Work status | | | | <0.001 |
| Working | 664 (51.5) | 465 (74.6) | 199 (29.9) | |
| Jobless | 513 (39.8) | 72 (11.6) | 441 (66.3) | |
| Retired | 111 (8.6) | 86 (13.8) | 25 (3.8) | |
| Education level | | | | 0.164 |
| Complementary level or less | 666 (52.1) | 335 (54.1) | 331 (50.2) | |
| Secondary level or more | 612 (47.9) | 284 (45.9) | 328 (49.8) | |
| Income for each person of the household (in 1k Lebanese pounds), <i>median ± (IQR)</i> | 375.0 (187.5-750.0) | 375.0 (187.5-750.0) | 375.0 (187.5-750.0) | 0.017 |
| Ever cigarette smoking | 620 (50.0) | 370 (60.9) | 250 (39.5) | <0.001 |
| Ever waterpipe smoking | 233 (19.9) | 133 (23.8) | 100 (16.3) | 0.001 |
| BDS-22, <i>median (IQR)</i> | 4.0 (1.0-10.0) | 3.0 (0-9.0) | 5.0 (1.2-10.0) | <0.001 |
| LMDS, <i>m±SD</i> | 32.0 ± 4.3 | 32.1 ± 4.0 | 31.9 ± 4.6 | 0.502 |
| Insufficient physical activity | 894 (72.2) | 433 (71.7) | 461 (72.8) | 0.655 |
| Waist size, <i>m±SD</i> | 96.1 ± 15.4 | 99.8 ± 13.8 | 92.7 ± 15.9 | <0.001 |
| Family history of premature CHD | 173 (14.1) | 82 (13.6) | 91 (14.4) | 0.686 |
| Hypertension | 596 (46.2) | 312 (50.1) | 284 (42.6) | 0.007 |
| Diabetes | 241 (18.7) | 132 (21.2) | 109 (16.4) | 0.027 |
| Hypercholesterolemia | 374 (29.0) | 190 (30.5) | 184 (27.6) | 0.257 |
| Hypertriglyceridemia | 289 (22.4) | 168 (27.0) | 121 (18.2) | <0.001 |
| Coronary heart diseases | 145 (12.0) | 106 (17.9) | 39 (6.4) | <0.001 |

IQR: interquartile range; BDS-22: Beirut Distress Scale; LMDS: Lebanese Mediterranean Diet Score; CHD: coronary heart disease.

Continuous variables are presented as mean ± standard deviation or median (interquartile range).

Table 2. Clustering of biological risk factors, stratified by sex.

| No. of bioRFs | HTN | D | HChol | HTrig | Total | | | Male | | | Female | | | | | |
|---------------|-----|---|-------|-------|-------------|-------------|-----------------------|------|-------------|-------------|----------------------|----|-------------|-------------|------------------------|----|
| | | | | | O | E | O/E (95%CI) | O | E | O/E (95%CI) | O | E | O/E (95%CI) | | | |
| 0 | - | - | - | - | 38.1 | 24.3 | 1.6 (1.4-1.7) | * | 30.9 | 20.0 | 1.5 (1.3-1.8) | * | 44.9 | 28.4 | 1.6 (1.4-1.8) | * |
| 1 | + | - | - | - | 38.1 | 24.3 | 1.6 (1.4-1.7) | * | 30.9 | 20.0 | 1.5 (1.3-1.8) | * | 44.9 | 28.4 | 1.6 (1.4-1.8) | * |
| 1 | - | + | - | - | 18.9 | 20.6 | 0.9 (0.8-1.0) | | 19.8 | 20.1 | 1.0 (0.8-1.2) | | 18.2 | 21.1 | 0.9 (0.7-1.0) | |
| 1 | - | - | + | - | 3.5 | 5.5 | 0.6 (0.5-0.8) | ** | 5.5 | 5.4 | 1.0 (0.7-1.4) | | 1.5 | 5.6 | 0.3 (0.1-0.5) | ** |
| 1 | - | - | - | + | 3.7 | 9.8 | 0.4 (0.3-0.5) | ** | 3.8 | 8.8 | 0.4 (0.3-0.6) | ** | 3.6 | 10.8 | 0.3 (0.2-0.5) | ** |
| 1 | - | - | - | + | 2.4 | 6.8 | 0.3 (0.2-0.5) | ** | 3.7 | 7.4 | 0.5 (0.3-0.8) | ** | 1.1 | 6.3 | 0.2 (0.1-0.3) | ** |
| 2 | + | + | - | - | 28.4 | 42.7 | 0.7 (0.6-0.7) | ** | 32.8 | 41.6 | 0.8 (0.7-0.9) | ** | 24.3 | 43.8 | 0.6 (0.5-0.6) | ** |
| 2 | + | - | + | - | 6.3 | 4.7 | 1.3 (1.1-1.6) | * | 6.7 | 5.4 | 1.3 (0.9-1.7) | | 5.8 | 4.1 | 1.4 (1.0-1.9) | * |
| 2 | + | - | + | - | 3.8 | 8.4 | 0.5 (0.3-0.6) | ** | 3.7 | 8.8 | 0.4 (0.3-0.6) | ** | 4.0 | 8.0 | 0.5 (0.3-0.7) | ** |
| 2 | + | - | - | + | 1.5 | 6.0 | 0.2 (0.1-0.4) | ** | 2.2 | 7.4 | 0.3 (0.2-0.5) | ** | 0.9 | 4.7 | 0.2 (0.1-0.4) | ** |
| 2 | - | + | + | - | 0.4 | 2.2 | 0.2 (0.1-0.4) | ** | 0.3 | 2.4 | 0.1 (0.0-0.5) | ** | 0.6 | 2.1 | 0.3 (0.1-0.7) | ** |
| 2 | - | + | - | + | 0.2 | 1.6 | 0.1 (0.0-0.4) | ** | 0.2 | 2.0 | 0.1 (0.0-0.5) | ** | 0.1 | 1.2 | 0.1 (0.0-0.6) | ** |
| 2 | - | - | + | + | 5.1 | 2.8 | 1.8 (1.4-2.3) | * | 5.1 | 3.2 | 1.6 (1.1-2.3) | * | 5.0 | 2.4 | 2.1 (1.4-2.9) | * |
| 3 | + | + | + | - | 17.3 | 25.8 | 0.7 (0.6-0.8) | ** | 18.3 | 29.1 | 0.6 (0.5-0.8) | ** | 16.3 | 22.6 | 0.7 (0.6-0.9) | ** |
| 3 | + | + | - | + | 2.9 | 2.0 | 1.5 (1.0-2.0) | * | 2.4 | 2.4 | 1.0 (0.6-1.7) | | 3.3 | 1.6 | 2.1 (1.3-3.2) | * |
| 3 | + | + | - | + | 0.2 | 1.4 | 0.1 (0.0-0.5) | ** | 0.4 | 2.0 | 0.2 (0.0-0.7) | ** | 0.0 | 0.9 | 0.0 | |
| 3 | + | - | + | + | 7.8 | 2.5 | 3.1 (2.6-3.8) | * | 9.7 | 3.2 | 3.0 (2.3-3.8) | * | 6.1 | 1.8 | 3.4 (2.4-4.6) | * |
| 3 | - | + | + | + | 0.5 | 0.7 | 0.8 (0.3-1.6) | | 0.3 | 0.9 | 0.3 (0.0-1.3) | | 0.7 | 0.5 | 1.5 (0.4-3.5) | |
| 4 | + | + | + | + | 11.4 | 6.5 | 1.7 (1.5-2.0) | * | 12.8 | 8.4 | 1.5 (1.2-1.9) | * | 10.1 | 4.8 | 2.1 (1.6-2.7) | * |
| | | | | | 4.8 | 0.6 | 8.0 (6.1-10.2) | * | 5.2 | 0.9 | 6.0 (4.1-8.5) | * | 4.4 | 0.4 | 12.5 (8.4-17.9) | * |
| | | | | | 4.8 | 0.6 | 8.0 (6.1-10.2) | * | 5.2 | 0.9 | 6.0 (4.1-8.5) | * | 4.4 | 0.4 | 12.5 (8.4-17.9) | * |

bioRFs: biological risk factors ; HTN: hypertension; D: diabetes; HChol: hypercholesterolemia; HTTrig: hypertriglyceridemia; O: observed prevalence; E: expected prevalence; O/E: ratio of observed/expected prevalence; CI: confidence interval; - : risk factor absent; + : risk factor present.
 * Significantly more prevalent than expected; ** Significantly less prevalent than expected.

Table 3. Prevalence odds ratios for each couple of biological risk factors.

| Combination of risk factors | Adjusted for age POR ^a (95% CI) |
|---|---|
| Total | |
| HTN - D | 4.18 (2.96-5.99)* |
| HTN - HChol | 2.70 (2.05-3.55)* |
| HTN - HTrig | 2.54 (1.93-3.33)* |
| D - HChol | 2.22 (1.65-2.98)* |
| D - HTrig | 1.53 (1.11-2.10)** |
| HChol - HTrig | 26.68 (18.90-37.68)* |
| Men | |
| HTN - D | 2.90 (1.92-4.38) * |
| HTN - HChol | 2.69 (1.85-3.93) * |
| HTN - HTrig | 2.31 (1.60-3.34) * |
| D - HChol | 1.48 (0.99-2.23) |
| D - HTrig | 1.16 (0.76-1.78) |
| HChol - HTrig | 24.18 (14.89-39.28) * |
| Women | |
| HTN - D | 8.74 (5.18-14.72) * |
| HTN - HChol | 2.65 (1.75-3.99) * |
| HTN - HTrig | 1.75 (1.09-2.81) *** |
| D - HChol | 3.44 (2.22-5.33) * |
| D - HTrig | 1.95 (1.21-3.15) ** |
| HChol - HTrig | 44.71 (24.05-83.14) * |
| POR: Prevalence odds ratios, HTN: hypertension; D: diabetes; HChol: hypercholesterolemia; HTrig: hypertriglyceridemia; CI: confidence interval. | |
| ^a PORs are adjusted for age. | |
| * $p \leq 0.001$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.05$. | |

Table 4. Logistic regressions of having at least one biological risk factor and three to four biological risk factors.

| | ≥ one bioRF vs no bioRF AOR (95%CI) | ≥ three bioRFs vs ≤ 2 bioRF AOR (95%CI) |
|---------------------------------|--|--|
| Age | 1.10 (1.08-1.12)* | 1.04 (1.02-1.06)* |
| Family history of premature CHD | - | 1.74 (1.00-3.05) |
| Ever cigarette smoker | 1.75 (1.23-2.50)* | - |
| Ever waterpipe smoker | 1.73 (1.23-2.73)* | 1.90 (1.08-3.33)* |
| BDS-22 | 1.03 (1.00-1.05)* | 1.03 (1.00-1.05)* |
| LMDS | 1.06 (1.02-1.11)* | - |
| Waist size | 1.03 (1.02-1.05)* | 1.04 (1.02-1.05)* |

bioRFs: biological risk factors; AOR: adjusted odds ratio; CI: confidence interval; BDS-22: Beirut Distress Scale; LMDS: Lebanese Mediterranean Diet Score; CHD: coronary heart disease.
 Socio-demographic factors were not retained in the models.
 * $p \leq 0.05$.

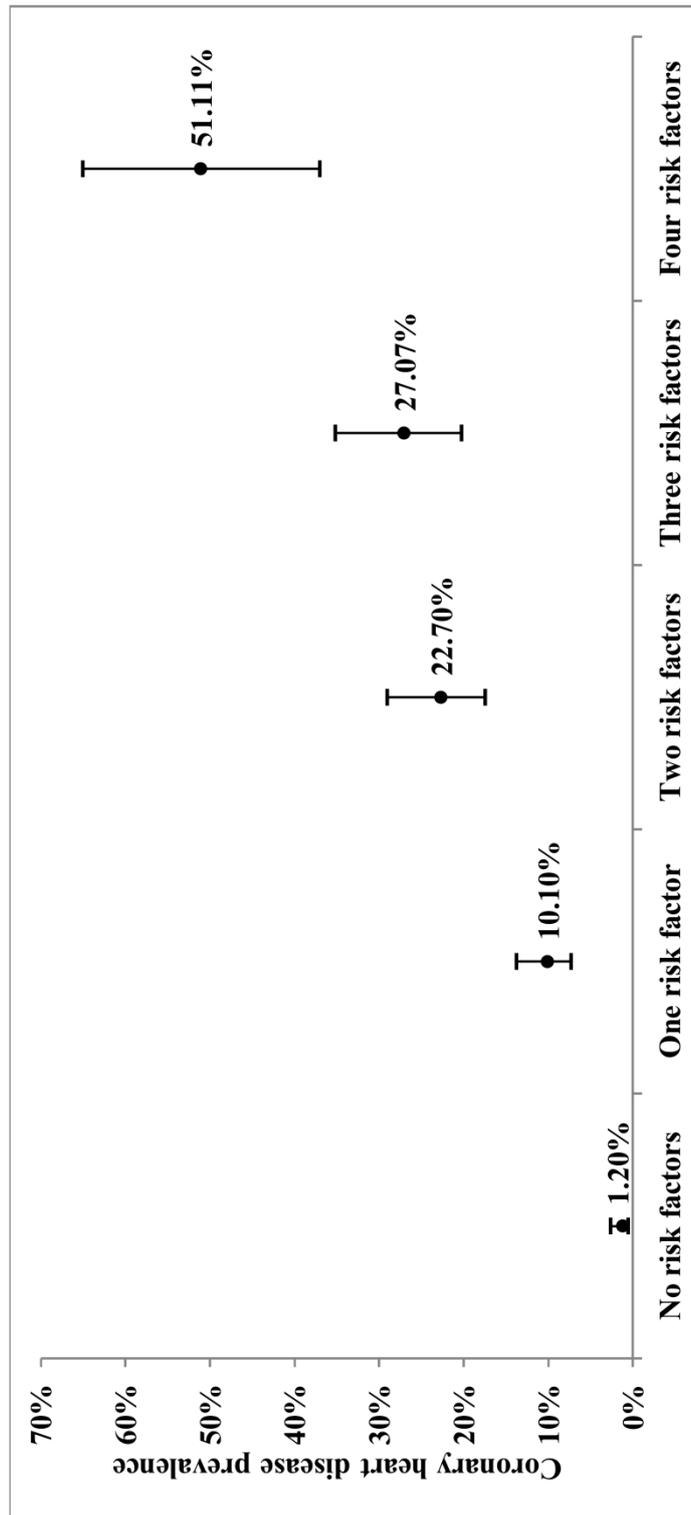


Fig1 Coronary heart disease prevalence by the number of risk factors

The error bars represent the 95% confidence interval.

Principaux constats

Ce type d'analyse est effectué pour la première fois pour toutes les combinaisons possibles de l'hypertension, du diabète, de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie au niveau de la population générale. L'hypertension avait la prévalence la plus élevée (46.2%), suivie par l'hypercholestérolémie (29.0%), l'hypertriglycéridémie (22.4%) et le diabète (18.7%). Ces FDR, à l'exception de l'hypercholestérolémie, étaient plus abondants chez les hommes.

Les associations les plus importantes se trouvaient entre l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie chez les deux sexes. 38.1% des participants ne présentaient aucun facteur de risque, tandis que 28.4%, 17.3%, 11.%, et 4.8% avaient 1, 2, 3, et 4 FDR, respectivement. Les résultats suggèrent que ces FDR se regroupent plus fréquemment qu'attendu, la co-occurrence ne pouvant donc pas être expliquée par simple hasard. En effet, le nombre de personnes n'ayant aucun FDR et ayant trois ou quatre FDR était plus important que le nombre prédit par les règles de probabilité; de plus, le nombre de personnes ayant un ou deux FDR était plus faible que celui prédit.

Ceci était aussi vrai après stratification selon le sexe. La co-occurrence était plus importante chez les hommes, manifestée par des prévalences observées de FDR multiples plus élevées; par contre, le clustering semblait plus intense chez les femmes qui avaient des ratios de nombre observé/nombre prédit plus importants. La co-occurrence plus élevée chez les hommes semble être due tout simplement à leurs prévalences plus élevées de FDR individuels. Aussi, le diabète était-il plus fortement associé à l'hypertension et l'hypercholestérolémie chez les femmes. Nos résultats soutiennent aussi le rôle de l'âge, de l'adiposité viscérale, du tabagisme, à la détresse psychologique et de l'hérédité dans l'agrégation de ces FDR. Enfin, nous avons remarqué l'augmentation de la prévalence de MC avec le nombre de FDRbio présents.

IV.3 Prédicteurs de la pression artérielle non-contrôlée chez les hypertendus traités : première étude nationale du Liban.

Contexte : D'après l'article 2, le FDRbio le plus prévalent est l'HTA. L'HTA est aussi un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires et d'AVC.(343) En outre, une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés a démontré que le traitement de l'HTA réduit de 30% le

risque d'AVC, de 10% à 20% le risque de MC, de 40% à 50% le risque d'insuffisance cardiaque congestive, et de 10% le taux de mortalité.(388) Par conséquent, le contrôle adéquat de l'hypertension est d'une importance majeure en santé publique. Toutefois, les patients hypertendus ont montré un contrôle insuffisant de leur PA, malgré la disponibilité de traitements antihypertenseurs efficaces et de lignes directrices bien établies.(346–348,389,350)

Objectif : évaluer les facteurs sociodémographiques, autodéclarés et cliniques qui prédisent le non-contrôle de la PAS et de la PAD chez individus hypertendus traités.

Méthodes : L'analyse dans cette partie a été limitée aux 562 participants hypertendus et qui prennent des médicaments antihypertenseurs. Nous avons testé la cohérence interne du questionnaire MMAS-8 (362) en calculant l'alpha de Cronbach. Nous avons ensuite utilisé les moyennes (munies d'écart-types) pour les variables continues ayant une distribution normale, les médianes (munies d'écarts interquartiles) pour les variables continues non distribuées normalement et les pourcentages pour décrire les variables catégorielles. Les variables étudiées étaient la PA, la PAS et la PAD non-contrôlées. Nous avons testé les associations bivariées en utilisant le test chi carré de Pearson pour les variables catégorielles. Nous avons effectué ensuite des analyses multivariées, en utilisant des modèles de régression logistique, pour évaluer les prédicteurs potentiels de PA, PAS et PAD non-contrôlées sur tout l'échantillon. Nous avons ensuite refait les analyses multivariées pour chaque sexe pris séparément. Les variables explicatives étaient divisées en facteurs sociodémographiques, FDR cardiovasculaires et l'observance du traitement.

Predictors of Uncontrolled Blood Pressure in Treated Hypertensive Individuals: First Population-Based Study in Lebanon

Rita Farah, PharmD, MPH;^{1,2,*} Rouba Karen Zeidan, PharmD, MPH;^{3,*} Mirna N. Chahine, PhD;⁴ Roland Asmar, MD;⁴ Ramez Chahine, PhD;⁵ Pascale Salameh, PharmD, MPH, PhD;^{6,7} Atul Pathak, MD, PhD;⁸ Hassan Hosseini, MD, PhD^{2,9}

From the Doctoral School of Life and Health Sciences, Paris-Est University;¹ EA 4391, Excitabilité Nerveuse et Thérapeutique, Université Paris-Est, Creteil;² Doctoral School of Biology Health and Biotechnologies, Toulouse III University, Toulouse, France;³ Foundation-Medical Research Institutes, F-MRI[®], Beirut;⁴ Faculty of Medical Sciences, Lebanese University, Hadath;⁵ School of Pharmacy, Lebanese American University, Byblos;⁶ Laboratory of Clinical and Epidemiology Research, Faculty of Pharmacy, Lebanese University, Hadath, Lebanon;⁷ Department of Cardiovascular Medicine, Hypertension, Risk Factors and Heart Failure Unit, Clinique Pasteur, Toulouse;⁸ and Department of Neurology, Henri Mondor Hospital AP-HP, Creteil, France⁹

Arterial hypertension is a leading risk factor for cardiovascular disease and stroke. This study aimed to assess the predictors of uncontrolled systolic and diastolic blood pressure (BP) in Lebanon among treated hypertensive individuals. The authors included 562 participants 40 years and older. The potential predictors included sociodemographic characteristics, self-reported health information, and medication adherence. Prevalence of uncontrolled systolic and diastolic BP reached 43.1% and 24.9%, respectively. Independent predictors of uncontrolled systolic BP were

older age, male sex, and low and medium medication adherence level. Predictors of uncontrolled diastolic BP were younger age, obesity, and low medication adherence level. Married individuals and patients taking statins had better diastolic BP control. Uncontrolled BP is a major public health problem in Lebanon. The authors identified low adherence as a major modifiable risk factor for systolic and diastolic BP control and obesity as a major modifiable risk factor for diastolic BP control. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;1–7. © 2016 Wiley Periodicals, Inc.

Arterial hypertension (AH) is a leading risk factor for cardiovascular disease (CVD) and stroke.¹ Approximately 30% of the general population has AH, and this proportion increases to two thirds in older individuals.²

A meta-analysis of 61 prospective studies including one million adults showed that the cardiovascular risk increases continuously and consistently without evidence of a threshold, down to blood pressures (BPs) as low as 115/75 mm Hg.³

Audits conducted in patients with AH showed insufficient BP control, despite availability of effective antihypertensive treatments and guidelines.⁴ The prevalence of uncontrolled AH varies between countries.⁵ In the United States, analysis of data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2010 indicated that more than 45% of treated individuals did not have their BP controlled at the 140/90 mm Hg threshold.⁶ Meanwhile, within Europe, BP control reached 40%, 30%, 28%, 19%, and 21% among treated patients in England, Germany, Italy, Spain, and Sweden, respectively.⁵ Similarly, within the Middle East, BP control reached 34.4% and 37% among treated patients in Jordan and Saudi Arabia, respectively.^{7,8}

Two recent studies evaluated BP control in the Lebanese population. On one hand, Matar and

colleagues⁹ reported a prevalence of 46% of uncontrolled BP in treated individuals; however, their study population was not representative of the whole population and they could not identify any predictor of uncontrolled BP. On the other hand, the I-PREDICT¹⁰ study found that diabetes was associated with uncontrolled BP while predictors of good BP control were the early control of BP and the prescription of combination therapy at baseline; however, participants in this study were outpatients from hospitals and private clinics, thus they are not representative of the Lebanese population.

Both studies conducted in Lebanon^{9,10} did not tackle the relationship between advancing age and uncontrolled BP and did not assess medication adherence in treated hypertensive individuals. Furthermore, the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)¹¹ suggests that systolic BP (SBP) is the main risk factor for CVD and stroke after 50 years of age and accounts for most cases of uncontrolled AH in individuals 60 years and older. In contrast, diastolic BP (DBP) is a more potent CVD risk factor than SBP until age 50.¹¹

Thus, the aim of our study was to assess sociodemographic, self-reported, and clinical predictors of uncontrolled SBP and DBP among treated hypertensive individuals in a nationally representative sample of the Lebanese population.

METHODS

Study Design and Population

In the framework of the study assessing the prevalence of CVDs and their risk factors among Lebanese

Rita Farah and Rouba Karen Zeidan are coauthors of the manuscript.

Address for correspondence: Rita Farah, PharmD, MPH, Doctoral School of Life and Health Sciences, Paris-Est University, 94010 Creteil, France
E-mail: rita.farah@univ-paris-est.fr

Manuscript received: September 12, 2015; **revised:** November 11, 2015; **accepted:** November 15, 2015
DOI: 10.1111/jch.12775

residents, we carried out a cross-sectional study between September 2013 and October 2014 using a multistage cluster sample across Lebanon. We randomly selected 100 circumscriptions from the list of circumscriptions in Lebanon (villages, towns, and cities). Then, using a software program, we randomly selected residents aged 40 years and older from the list of dwellers provided by the local authority. After providing oral and written consent, participants underwent a face-to-face interview. A total of 1515 individuals were enrolled. Analysis in this study was limited to 562 participants who had been diagnosed with AH by a physician and were taking antihypertensive medications.

Data Collection

The following self-reported data were collected: sociodemographic characteristics (eg, age, sex, educational level, marital status), history of heart disease, smoking status, frequency and duration of physical activity, medication use for BP and glucose control, and lipid-lowering medication.

Medication Adherence

We measured medication adherence using the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). The MMAS-8 was designed to facilitate identification of barriers and behaviors associated with adherence to hypertensive medication.¹² MMAS-8 is a self-report questionnaire with eight questions (items). Response choices are yes/no for items 1 through 7 and a five-point Likert response scale for the last item. The total score on the MMAS-8 can range from 0 to 8, with scores of <6, 6 to <8, and 8 reflecting low, medium, and high adherence, respectively.

Following the method recommended by the World Health Organization, we translated the MMAS-8 into Arabic, and independently back-translated it into English by two translators to verify and solve any translation inconsistencies. We then tested the translated version in a group of 20 patients with AH to check for understanding of the questions in accordance with its original meaning and no inconsistencies were revealed.

Measurements

Trained medical students performed the measurements. Anthropometric measurements included weight (kg) and height (m). Body mass index (BMI) was calculated by dividing weight in kilograms by height in square meters. BMI was categorized into three classes: normal weight (BMI <25 kg/m²), overweight (25 kg/m² ≤ BMI <30 kg/m²), and obese (BMI ≥30 kg/m²). We measured SBP and DBP twice following a standardized protocol using an electronic automatic validated device (Omron M6 Comfort; Omron, Kyoto, Japan).¹³ Individuals underwent random capillary blood glucose (RCBG)¹⁴ using Accu-Check Performa (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

BP Control Cut-Points

All cut-points for uncontrolled BP, SBP, and DBP were based on the Eighth Joint National Committee (JNC 8).¹⁵ Patients with mean SBP ≥140 mm Hg were considered to have uncontrolled SBP and patients with mean DBP ≥90 mm Hg were considered to have uncontrolled DBP. Uncontrolled BP was defined as SBP ≥140 mm Hg and/or DBP ≥90 mm Hg.

Clinical and Self-Reported Predictors Definitions

Diabetes was defined as RCBG >200 mg/dL or self-reported medication use for glucose control.¹⁶ We defined current smokers as individuals who smoked tobacco in the previous 12 months, and we included those who had quit within the past year. We defined history of heart disease as any self-reported history of myocardial infarction, stenting, angioplasty, or coronary artery bypass graft. We considered individuals as physically active if they were regularly involved in moderate-intensity physical activity for at least 150 minutes per week or vigorous-intensity physical activity for 75 minutes at least per week.¹⁷

Statistical Analysis

Before statistical analysis, two independent observers double-checked the quality control of the questionnaires; we performed an additional audit on a random selection of 5% of the questionnaires. We analyzed data using SPSS version 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY). We tested for the internal consistency of the MMAS-8 by calculating Cronbach's alpha.¹⁸ The item-total correlation values ranged from 0.42 to 0.62 for the eight items composing the MMAS-8. The internal consistency (Cronbach's alpha reliability) was 0.77. We used means with standard deviations to describe normally distributed variables, medians with interquartile ranges to describe non-normally distributed variables, and percentages with counts to describe categorical variables. The outcome variables were uncontrolled SBP and DBP. We tested univariate associations using the Pearson chi-square (χ^2) test for categorical variables. We performed multivariable analyses using logistic regression models in backward likelihood ratio methods to evaluate potential predictors of systolic and diastolic uncontrolled BP, taking into account potential confounding variables. We assessed the predictors of uncontrolled SBP and DBP in the whole sample and then by sex to account for a potential modifier effect. The potential predictive factors included sociodemographic characteristics, known cardiovascular risk factors, and medication adherence. A *P* value <.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Sample Description

Table I shows the basic characteristics of the study population. The median age of the participants was

63.7 years (interquartile range, 55–74; minimum, 40; maximum, 91), half were female, and 19.5% had a university degree. Slightly more than one third of participants were obese, 37.3% had diabetes mellitus, and 40.4% were taking statins. The mean SBP for the study population was 135 ± 19 mm Hg (minimum, 70; maximum, 200), and the mean DBP was 80 ± 14 mm Hg (minimum, 50; maximum, 130). The prevalence of uncontrolled BP was 51.1% (95% confidence interval [CI], 47.7%–54.5%). SBP and DBP prevalence reached 43.1% (95% CI, 39.7%–46.5%) and 24.9% (95% CI, 21.9%–27.9%), respectively. Approximately one in five participants were considered poorly adherent, with 47% ($n=52$) of poorly adherent participants having uncontrolled SBP and 35% ($n=39$) having uncontrolled DBP.

Regarding the number of antihypertensive drugs used, 48.6% of individuals were taking monotherapy, 25.8% were taking dual therapy, and 9.8% were taking three or more antihypertensive medications (Table I).

Multivariable Analyses of the Total Sample

Multivariable logistic regression indicated that age 55 years and older, male sex (adjusted odds ratio [adjOR], 1.96; 95% CI, 1.22–3.13), low (adjOR, 2.22; 95% CI, 1.20–4.10) and medium (adjOR, 2.41; 95% CI, 1.44–4.03) medication adherence level, and treatment with three or more antihypertensive drugs were significantly and independently associated with uncontrolled SBP (Table II). We also found that age younger than 55 years, obesity (adjOR, 2.44; 95% CI, 1.20–4.94), and low medication adherence (adjOR, 1.93; 95% CI, 1.03–3.61) were significantly and independently associated with uncontrolled DBP, whereas being married (adjOR, 0.58; 95% CI, 0.34–0.99) and taking statins (adjOR, 0.61; 95% CI, 0.37–0.99) were associated with better DBP control (Table II).

Multivariable Analyses by Sex

Older age was associated with uncontrolled SBP and controlled DBP in both men and women (Table III and Table IV). Low medication adherence was associated with uncontrolled DBP in men, while in women, low and medium levels of adherence were associated with uncontrolled SBP and DBP. Furthermore, in women, obesity was associated with uncontrolled DBP and diabetes with better DBP control (Table III and Table IV).

DISCUSSION

Our study has shown that half of treated hypertensive patients have uncontrolled AH, one in four has uncontrolled DBP, and 43% have uncontrolled SBP.

Older age, male sex, lower medication adherence level, and a combination of three or more antihypertensive drugs were independent and positive predictors of uncontrolled SBP. Predictors of uncontrolled DBP were younger age, living alone, obesity, lower medication adherence level, and use of statins (protective).

TABLE I. Characteristics of Study Participants^a

| Characteristics | Study Participants (n=562) |
|--|----------------------------|
| Sex | |
| Female, No. (%) | 282 (50.2) |
| Age, median (IQR), y | 63.7 (55–74) |
| Educational level, No. (%) | |
| High school or less | 444 (79.0) |
| University degree | 110 (19.5) |
| Missing data | 8 (1.5) |
| Marital status, No. (%) | |
| Married | 423 (75.2) |
| Single/divorced/widowed | 138 (24.6) |
| Missing data | 1 (0.02) |
| History of heart disease | 138 (24.5) |
| History of stroke/TIA | 45 (8.0) |
| Diabetes mellitus | 210 (37.3) |
| Current smoking | 247 (43.9) |
| BMI class, No. (%) | |
| Normal weight | 113 (20.0) |
| Overweight | 231 (41.1) |
| Obese | 201 (35.8) |
| Missing data | 17 (3.1) |
| Regular physical activity | 120 (21.3) |
| Antihypertensive drugs, No. (%) | |
| 1 | 273 (48.6) |
| 2 | 145 (25.8) |
| ≥3 | 55 (9.8) |
| Missing data | 89 (15.8) |
| Lipid-lowering medication (statins) | 227 (40.4) |
| Medication adherence level, No. (%) | |
| Low | 111 (19.8) |
| Medium | 208 (36.9) |
| High | 201 (35.7) |
| Missing data | 42 (7.6) |
| Uncontrolled SBP | 242 (43.1) |
| Uncontrolled DBP | 140 (24.9) |

Abbreviations: BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; IQR, interquartile range; SBP, systolic blood pressure; TIA, transient ischemic attack. ^aTotals do not sum to the sample size as a result of missing data.

Comparison With Other Countries

Comparison of our results with other studies assessing the prevalence of uncontrolled BP is difficult because of differences in methodology and sampling. Matar and colleagues⁹ reported that uncontrolled BP reached 46% in treated hypertensive Lebanese adults (21 years and older). In neighboring countries, uncontrolled BP prevalence was higher and reached 60% in Jordan, 63% in Saudi Arabia, and 93.5% in Turkey.^{7,8,19} Treated AH remains insufficiently controlled, even in high-income countries such as the United States (60%)²⁰ and Japan (40%).²¹

Predictors of Uncontrolled SBP and DBP of Either Sex

Our findings suggest that individuals 55 years and older are at increased risk for uncontrolled SBP levels,

TABLE II. Logistic Regression: Predictors of Uncontrolled SBP, DBP, and BP

| Variables | Uncontrolled SBP AdjOR (95% CI) | Uncontrolled DBP AdjOR (95% CI) | Uncontrolled BP AdjOR (95% CI) |
|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Age (quartile), y | | | |
| 55–64 vs <55 | 1.88 (1.01–3.55) | 0.66 (0.35–1.23) | |
| 65–73 vs <55 | 1.85 (1.04–3.32) | 0.50 (0.26–0.98) | |
| ≥74 vs <55 | 2.43 (1.19–4.92) | 0.23 (0.11–0.51) | |
| Sex | | | |
| Male vs female | 1.96 (1.22–3.12) | | 1.61 (1.08–2.44) |
| Marital status | | | |
| Married vs single/widowed/divorced | | 0.58 (0.34–0.99) | |
| Medication adherence level | | | |
| Low vs high | 2.22 (1.20–4.10) | 1.93 (1.03–3.61) | 2.09 (1.23–3.56) |
| Medium vs high | 2.41 (1.44–4.03) | 1.06 (0.61–1.86) | 1.60 (1.02–2.49) |
| Antihypertensive drugs, No. | | | |
| One vs three or four | 0.63 (0.31–1.27) | | 0.52 (0.28–0.97) |
| Two vs three or four | 0.45 (0.21–0.93) | | 0.41 (0.21–0.80) |
| BMI class | | | |
| Overweight vs normal weight | | 1.27 (0.62–2.61) | |
| Obese vs normal weight | | 2.44 (1.20–4.94) | |
| Diabetes | | 0.62 (0.36–1.06) | |
| Lipid-lowering medication (statins) | – | 0.61 (0.37–0.99) | |

Abbreviations: AdjOR, adjusted odds ratio; BMI, body mass index; BP, blood pressure; CI, confidence interval; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure. Estimates in bold indicate significance ($P < .05$).

TABLE III. Logistic Regression: Predictors of Uncontrolled SBP, DBP, and BP Among Men

| Variables | Uncontrolled SBP AdjOR (95% CI) | Uncontrolled DBP AdjOR (95% CI) | Uncontrolled BP AdjOR (95% CI) |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Age (quartile), y | | | |
| 55–64 vs <55 | 2.48 (1.45–4.24) | 0.51 (0.21–1.23) | |
| 65–73 vs <55 | 2.03 (1.13–3.65) | 0.24 (0.09–0.66) | |
| ≥74 vs <55 | 1.49 (0.80–2.80) | 0.22 (0.08–0.62) | |
| Marital status | | | |
| Married vs single/widowed/divorced | 1.74 (0.98–3.10) | 2.23 (0.93–5.63) | 3.66 (1.52–8.81) |
| Medication adherence level | | | |
| Low vs high | | 1.41 (1.24–3.21) | |
| Medium vs high | | 0.50 (0.23–1.09) | |
| Antihypertensive drugs, No. | | | |
| One vs three or four | | | 0.57 (0.44–0.97) |
| Two vs three or four | | | 0.44 (0.24–0.82) |
| BMI classes | | | |
| Overweight vs normal weight | – | | |
| Obese vs normal weight | – | | |
| Diabetes | – | | 0.36 (0.20–0.66) |

Abbreviations: AdjOR, adjusted odds ratio; BMI, body mass index; BP, blood pressure; CI, confidence interval; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure. Estimates in bold indicate significance ($P < .05$).

whereas younger individuals are more likely to experience uncontrolled DBP levels. Similar findings have been reported in other studies that investigated the predictors of uncontrolled AH and the relationship between SBP and DBP control and the risk of coronary heart disease.²² The hemodynamic patterns of age-related changes in BP have been explored by Franklin and colleagues.²³ They attributed the continuous rise in SBP

throughout life, coupled with an early rise and late fall (after the age of 50) in DBP, to large artery stiffness.²³

We found that male sex was an independent predictor of uncontrolled SBP after adjusting for age, medication adherence, and cardiovascular risk factors. Our finding is consistent with several studies of ambulatory practices.^{24,25} Nevertheless, data on the association of sex with BP control have been conflicting. In fact, other

TABLE IV. Logistic Regression: Predictors of Uncontrolled SBP, DBP, and BP Among Women

| Variables | Uncontrolled SBP AdjOR (95% CI) | Uncontrolled DBP AdjOR (95% CI) | Uncontrolled BP AdjOR (95% CI) |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Age (quartile), y | | | |
| 55–64 vs <55 | 3.47 (1.95–6.19) | 0.80 (0.40–2.10) | |
| 65–73 vs <55 | 2.07 (1.06–4.05) | 1.47 (0.54–4.04) | |
| ≥74 vs <55 | 4.95 (2.68–9.12) | 0.22 (0.05–0.92) | |
| Marital status | | | |
| Married vs single/widowed/divorced | | | |
| Medication adherence level | | | |
| Low vs high | 1.78 (1.07–2.95) | 2.14 (1.10–3.95) | 5.6 (2.51–12.52) |
| Medium vs high | 1.88 (1.17–3.05) | 1.25 (0.87–1.81) | 2.98 (1.48–6.02) |
| Antihypertensive drugs, No. | | | |
| One vs three or four | | | 0.52 (0.13–0.81) |
| Two vs three or four | | | 0.41 (0.21–0.80) |
| BMI classes | | | |
| Overweight vs normal weight | – | 0.56 (0.17–1.79) | |
| Obese vs normal weight | – | 2.27 (0.72–7.21) | |
| Diabetes | – | 0.20 (0.08–0.50) | 0.34 (0.18–0.65) |

Abbreviations: AdjOR, adjusted odds ratio; BMI, body mass index; BP, blood pressure; CI, confidence interval; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure. Estimates in bold indicate significance ($P < .05$).

studies have reported either no difference²⁶ or better control in men.²⁷

Being married was a predictor of good DBP control. A similar study conducted by Morgado and colleagues²⁸ reported a positive association between married status and good BP control.

In the present study, low medication adherence was associated with uncontrolled SBP and DBP. This is in agreement with most of the existing evidence.²² The Combination Pill of Losartan Potassium and Hydrochlorothiazide for Improvement of Medication Compliance Trial (COMFORT)²⁹ demonstrated that patients with a relatively low adherence rate (<90%) showed significantly higher systolic and diastolic BP compared with those with a perfect adherence rate (100%) over a 6-month treatment period.

Results from the national US population-based Reasons for Geographic and Racial Disparities in Stroke (REGARDS) cohort study³⁰ showed that each level of worsening medication adherence was associated with significant and increasing odds of uncontrolled BP (≥140/90 mm Hg). Furthermore, studies demonstrated that low adherence to antihypertensive therapy is associated with increased risk of stroke and other cardiovascular events.^{31,32} Given the high prevalence of AH in Lebanon, the increased risk of stroke and cardiovascular events resulting from uncontrolled BP could have important public health implications.

While several studies have demonstrated the association of obesity with uncontrolled BP,^{33,34} others have not found a significant association.^{22,28} We found obesity to be associated with uncontrolled DBP but not uncontrolled SBP.

We also found that individuals treated with three or more antihypertensive drugs were more likely to have

uncontrolled SBP compared with those taking dual combination therapy. Although this measure has some intrinsic limitation caused by the study design, the observed relationship could be explained by the fact that individuals whose BP is more difficult to control are likely to be treated with multiple antihypertensive drugs.²⁶

Moreover, we observed a gap between guideline recommendations and practice, since 58% of participants with uncontrolled hypertension were receiving monotherapy. Guidelines promote early dual combination treatment.² This gap might partially explain our results. Furthermore, the I-PREDICT study¹⁰ demonstrated poor agreement between Lebanese doctors' perceptions on BP control status and the guidelines.

We found a trend for diabetes to be associated with better DBP control. Although it did not reach statistical significance, this positive relationship could be explained by the more aggressive treatment for diabetic patients. Furthermore, we defined BP control based on the JNC 8 report (SBP <140 mm Hg; DBP <90 mm Hg). In fact, JNC 7 guidelines set a lower BP goal for diabetic hypertensive patients (<130/80 mm Hg),¹² and these low BP goals are difficult to achieve, especially in patients with diabetes. This explains the positive association between diabetes and poor BP control in studies using a lower cutoff value for diabetic patients.¹¹

Our study findings showed that the use of statins was negatively associated with uncontrolled DBP.³⁴ This could be explained by the ability of statins to activate endothelial nitric oxide synthase and improve endothelial function and flow-mediated vasodilation.³⁵

Predictors of Uncontrolled SBP and DBP by Sex

We sought to further assess the potential sex modification effect on the predictors of uncontrolled SBP and

DBP. After adjusting for age, being married, nonobesity, and taking statins were no longer predictors of DBP control in both men and women. The latter findings might be explained by a lack of the study power. The number of hypertensive drugs and presence of diabetes were not kept in the final predictive model of uncontrolled SBP and DBP, respectively. Nevertheless, they were kept in the final predictive model of uncontrolled BP in both men and women. Low adherence was associated with low SBP and DBP control in women, while low adherence was associated with only low DBP control in men.

STUDY STRENGTHS AND LIMITATIONS

Our study has several strengths, such as the population-based approach, the nationally representative sample, and the random selection of participants. To our knowledge, this is the first study to identify, in real-life settings, the predictors of SBP and DBP control in treated hypertensive Lebanese residents. It is known, that in clinical trials, BP control in treated hypertensive patients is not always reflected in the real-life setting of clinical practice.³⁶ Therefore, we think our study reflects an adequate BP control rate in treated hypertensive patients in Lebanon.

Furthermore, all BP measurements were conducted at the study patients' homes, which is associated with minimal white-coat AH effect.

This study also has limitations. A potential information bias is expected as a result of several reasons. We assessed medication adherence using a self-report instrument because assessing medication adherence by pharmacy fill/refill data or electronically monitored prescription is not available in Lebanon. Furthermore, patients might have provided socially desirable responses resulting in a classification bias regarding the true prevalence of low medication adherence. This might have underestimated the association with poor BP control. However, the Morisky scale is a well-validated instrument that has been extensively used in assessing antihypertensive medication adherence, and a recent study demonstrated its high concordance with antihypertensive medication pharmacy fill/refill data.³⁷ We met the participants on one occasion and collected two BP readings. However, many major studies aiming to assess determinants of uncontrolled AH based their conclusions on BP measurements at one occasion,^{5,22,26} and it was demonstrated that measurements made within a single session have strong predictive power for CVD.³

Although our study showed interesting results, there are still other factors that could be responsible of residual confounding. We did not collect data on patients' use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, salt intake, patients' access to healthcare, therapeutic inertia, patient-physician relationship, and patients' knowledge of their target BP. We suggest future studies to take these factors into account.

CONCLUSIONS

AH control can be challenging to achieve, with barriers attributed to patients and healthcare providers. Our findings from a national sample of treated hypertensive individuals provide further evidence that uncontrolled BP is a major problem in Lebanon. Older patients should be targeted for greater attention to SBP control. Our study identified low medication adherence as a major modifiable risk factor associated with poor SBP and DBP control. Furthermore, obesity was associated with poor DBP control. Future studies assessing the determinants of medication adherence as well as the patient-physician relationship are warranted to better understand the predictors of uncontrolled AH in the Lebanese population.

Acknowledgments: The Foundation thanks all employees and students who participated in data collection and implementation of this study, particularly in isolated rural areas despite the political and security situation. Grateful thanks and recognition to Dr Ghada Al Sayed for her involvement and coordination. Abdel Majid AbdelKader, Abeer Shbaro, Alaa Mesri, AlamirNoureddine Alayoubi, Ali Ibrahim, Ali Jaafar, Amal Younes, Amani Chahine, Baraah Nachar, EliaAwad, Elias Assaf, Farah Assi, Farah Mansour, Faten Mansouri, Fatima Al Atab, Hasan Farhat, Hasan Joumaa, Hussein Yassin, Iman Jaafar, Imtissal Krayem, Inaam Issa, IssaHarmouche, Joyce Saliba, Khouloud Hassan, LailaTabash, Lama Labaki, Lama Mortada, Layal Baddour, Liliane Issa, Loujayne Osman, Malak Hasan, Manal Ghandour, Mariam Abboud, Mariam Fakh, Maritta Khawand, Marwa Harakeh, Maryam Sinno, Mhammad Darwich, Mohamad Ayoub, Mohammad Khodor, Mona Fakh, Narjes Jaafar, Norma Dahdah, Nour Labaki, Nour Mahdi, Omar El Mawas, Oula Mesri, Patrick Sarkis, Rana Kandar, Rasheed BouDiab, Richard Bedran, Rima El Baset, Rita Daher, Samar Siblani, Shahah Hashem, Souad BouHarb, Widad Chami, WisamYassin, Younes Mahmoud, Youness Hassan, Zainah Majed, and Zeina Nasser.

Author Contributions: RF and RKZ performed the study in 40/100 circumscriptions, participated in designing the questionnaire, performed data cleaning, and equally participated in the statistical analysis, drafting, and correcting the manuscript according to other authors suggestions. PS participated in designing the questionnaire and performed the sampling strategy and sample size calculation. PS also supervised and corrected the study analysis plan, the statistical analysis, and the manuscript writing. RC supervised the data collection in 40 circumscriptions and corrected the manuscript. MNC and RA contributed to finalizing the design of the study, performing the study in 60/100 circumscriptions, entering the data, and reviewing the statistical analysis report and manuscript. HH participated in designing the questionnaire, supervised the study analysis plan, and corrected the manuscript.

Funding: The study was conducted in 60/100 circumscriptions as independent study by the Foundation-Medical Research Institutes (F-MRI®) as sole sponsor with its own human, technical, and financial supports.

Competing Interests: None.

References

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;80:2224-2260.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-1187.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-1913.
4. Ikeda N, Sapienza D, Guerrero R, et al. Control of hypertension with medication: a comparative analysis of national surveys in 20 countries. *Bull World Health Organ*. 2014;92:10-19C.

5. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004;43:10–17.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: awareness and treatment of uncontrolled hypertension among adults—United States, 2003–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:703–709.
7. Jaddou HY, Baticha AM, Khader YS, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control, and associated factors: results from a national survey, Jordan. *Int J Hypertens*. 2011;2011:828797.
8. Saeed AA, Al-Hamdan NA, Bahnassy AA, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among Saudi adult population: a national survey. *Int J Hypertens*. 2011;2011:174135.
9. Matar D, Frangieh AH, Abouassi S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Lebanon. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17:381–388.
10. Mallat SG, Samra S, Younes F, Sawaya MT. Identifying predictors of blood pressure control in the Lebanese population—a national, multicentric survey—I-PREDICT. *BMC Public Health*. 2014;14:1142.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252.
12. Norman SA, Marconi KM, Schezel GW, et al. Beliefs, social normative influences, and compliance with antihypertensive medication. *Am J Prev Med*. 1985;1:10–17.
13. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21:821–848.
14. Qiao Q, Keinanen-Kiukaanniemi S, Rajala U, et al. Random capillary whole blood glucose test as a screening test for diabetes mellitus in a middle-aged population. *Scand J Soc Med*. 1995;55:3–8.
15. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507.
16. Howard VJ, McClure LA, Meschia JF, et al. High prevalence of stroke symptoms among persons without a diagnosis of stroke or transient ischemic attack in a general population: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1952–1958.
17. WHO. Global recommendations on physical activity for health [Internet]. WHO. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/en/>. Accessed January 19, 2015.
18. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951;16:297–333.
19. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the patent study) in 2003. *J Hypertens*. 2005;23:1817–1823.
20. Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among United States adults with hypertension: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation*. 2012;126:2105–2114.
21. Ohkubo T, Obara T, Funahashi J, et al. Control of blood pressure as measured at home and office, and comparison with physicians' assessment of control among treated hypertensive patients in Japan: first report of the Japan Home versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation (J-HOME) study. *Hypertens Res*. 2004;27:755–763.
22. Dave GJ, Bibeau DL, Schulz MR, et al. Predictors of uncontrolled hypertension in the Stroke Belt. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15:562–569.
23. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96:308–315.
24. Alexander M, Tekawa I, Hunkeler E, et al. Evaluating hypertension control in a managed care setting. *Arch Intern Med*. 1999;159:2673–2677.
25. Ornstein SM, Nietert PJ, Dickerson LM. Hypertension management and control in primary care: a study of 20 practices in 14 states. *Pharmacotherapy*. 2004;24:500–507.
26. Knight EL, Bohn RL, Wang PS, et al. Predictors of uncontrolled hypertension in ambulatory patients. *Hypertension*. 2001;38:809–814.
27. Hicks LS, Fairchild DG, Horng MS, et al. Determinants of JNC VI guideline adherence, intensity of drug therapy, and blood pressure control by race and ethnicity. *Hypertension*. 2004;44:429–434.
28. Morgado M, Rolo S, Macedo AF, et al. Predictors of uncontrolled hypertension and antihypertensive medication nonadherence. *J Cardiovasc Dis Res*. 2010;1:196–202.
29. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, et al. Impact of antihypertensive medication adherence on blood pressure control in hypertension: the COMFORT study. *OJM*. 2013;106:909–914.
30. Cummings DM, Letter AJ, Howard G, et al. Medication adherence and stroke/TIA risk in treated hypertensives: results from the REGARDS study. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7:363–369.
31. Esposti LD, Saragoni S, Benemei S, et al. Adherence to antihypertensive medications and health outcomes among newly treated hypertensive patients. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2011;3:47–54.
32. Papp R, Csaszar A, Paulik E, Balogh S. Correlations between prescription of anti-hypertensive medication and mortality due to stroke. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:15.
33. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to 9 prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4:393–404.
34. Wang TJ, Vasan RS. Epidemiology of uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation*. 2005;112:1651–1662.
35. John S, Schneider MP, Delles C, et al. Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients. *Am Heart J*. 2005;149:473.
36. Ferrari P, Hess L, Pechere-Bertschi A, et al. Reasons for not intensifying antihypertensive treatment (RIAT): a primary care antihypertensive intervention study. *J Hypertens*. 2004;22:1221–1229.
37. Krousel-Wood M, Islam T, Webber LS, et al. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Manag Care*. 2009;15:59–66.

Principaux constats

Nos résultats montrent que la moitié (51.1%) des patients hypertendus et sous traitement anti-hypertenseur médicamenteux présentent une PA non-contrôlée, un sur quatre (24.9%) ont une PAD non-contrôlée, et 43% une PAS non-contrôlée. Environ une personne sur cinq avait une mauvaise compliance au traitement; 47% parmi eux souffraient de PAS non-contrôlée et 35% de PAD non-contrôlée. L'âge avancé, le sexe masculin, une insuffisante adhérence au traitement, et la prise de trois médicaments anti-hypertenseurs ou plus étaient des prédicteurs indépendants d'une PAS non-contrôlée. D'autre part, les prédicteurs d'une PAD non-contrôlée étaient l'âge plus jeune, l'obésité et la faible observance du traitement. Par contre la prise de statines et le fait d'être marié semblaient être protecteurs, associés à un meilleur contrôle de PAD.

De plus, nous avons remarqué qu'il existe un écart entre les recommandations et la pratique, avec 58% des participants présentant une PA non-contrôlée recevant uniquement une monothérapie. Nous avons aussi pensé à stratifier l'analyse selon le sexe.

Après ajustement pour l'âge, le statut marital, l'obésité, et la prise de statine étaient retirés du modèle expliquant le contrôle de la PAD chez les hommes et chez les femmes. Ceci pourrait être expliqué par un manque de puissance. De plus, le nombre de médicaments antihypertenseurs et le diabète ne rentraient pas dans les modèles de PAS non-contrôlée; toutefois, ils rentraient dans le modèle final de la prédiction de PA non-contrôlée. Bien que notre étude possède d'intéressants résultats, il reste des facteurs de confusion résiduelle. Nos résultats fournissent des preuves que la PA non-contrôlée est un problème majeur de santé publique au Liban. Les patients âgés devraient être ciblés pour un meilleur contrôle de la PAS, et l'observance du traitement et l'obésité doivent être abordées dans toute intervention visant à améliorer le contrôle de la PA.

V. Conclusions et perspectives

V.1 Maladies coronariennes et corrélats

La comparaison de la prévalence de la MC à celles des populations occidentales (390),(391),(392) a montré une apparition plus précoce de cette maladie au Liban. Cette prématurité d'apparition au Moyen-Orient a bien été établie dans l'étude INTERHEART.(73) Les prévalences des MC augmentaient avec l'âge et étaient nettement plus élevées chez les hommes. Cependant, les différences significatives entre les sexes ont disparu avec l'âge. En effet, le vieillissement est aussi associé naturellement à une dysfonction endothéliale progressive chez les humains normaux, et cela semble se produire plus tôt chez les hommes que chez les femmes.(145) En fait, il a été remarqué que les hommes ont un risque plus élevé de MC que les femmes, en particulier chez les plus jeunes.(146) Cette apparition d'événements cardiovasculaires plus tardive chez les femmes est cohérente à travers multiples données épidémiologiques qui montrent que l'âge médian de l'occurrence d'un IDM chez les femmes dépasse d'environ une dizaine d'années celui des hommes.(147) Ceci pourrait être dû à des distributions inégales de FDR entre les sexes jusqu'à un certain âge. En fait, la tendance des femmes à présenter des prévalences plus faibles de FDRbio a été remarquée dans notre échantillon; toutefois, cet avantage s'est atténué avec l'âge, devenant insignifiant à l'âge de 60 ou 70 ans (Annexe 1). Cette même tendance a été démontrée dans d'autres larges études.(393–395) Le statut socio-économique semble aussi avoir un effet indépendant sur la MC, ce qui est en concordance avec les résultats d'autres études en provenance de pays non-occidentaux.(333,396,397)

Le tabagisme à la cigarette et le tour de taille semblent avoir un effet sur les MC, mais ils ont été retirés du modèle lorsque les FDRbio ont été ajoutés. Ceci montre que ces FDR comportementaux agissent sur la MC probablement à travers les FDRbio. Une analyse de 58 études prospectives a montré que l'IMC, le tour de taille et le RTH, n'améliorent pas davantage la prédiction du risque de maladies cardiovasculaires si l'information sur la PAS, le diabète, et les lipides est disponible.(398) En effet, dans notre échantillon, le tabagisme et le tour de taille sont deux prédicteurs de la présence concomitante de trois ou quatre FDRbio, après ajustement des données socio-démographiques.

La PAS a donné des résultats significatifs, au contraire de la PAD. En fait, l'hypertension systolique est plus fréquente et plus fortement associée à des complications cardiovasculaires que l'hypertension diastolique; elle est aussi plus difficile à traiter.(399) En outre, la PAD a

fait preuve d'être un facteur de risque cardiovasculaire plus puissant que la PAS uniquement jusqu'à l'âge de 50 ans.(354) Dans notre échantillon, la prévalence de PAD non-contrôlée était nettement inférieure à celle de la PAS non-contrôlée. Lorsque l'âge a été dichotomisé en utilisant la valeur seuil de 55, les individus de 55 ans et plus étaient à un risque plus élevé d'avoir une PAS non-contrôlée alors que les personnes plus jeunes étaient plus susceptibles d'avoir une PAD non-contrôlée. Ceci est en phase avec les résultats cités ci-dessus.(354)

Notre modèle final de régression confirme la pertinence des FDRbio classiques au Liban après ajustement des données sociodémographiques et des FDR liés au mode de vie. Ils semblaient être fortement associés à la MC, avec l'exception de l'hypertriglycéridémie; cela pourrait être expliqué par la forte association trouvée entre l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie dans notre échantillon. Enfin, les antécédents familiaux des MC prématurées semblaient être un prédicteur indépendant important des MC.(332)

V.2 Clustering des facteurs de risque biologiques

Dans notre échantillon, l'hypertension avait la prévalence la plus élevée parmi les Libanais de plus de 40 ans, suivie par l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie et le diabète. Ces FDR étaient plus prévalents chez les hommes, sauf pour l'hypercholestérolémie. Nos résultats montrent que la présence d'un FDR augmente la probabilité de la présence des trois autres. L'association la plus importante a été constatée entre l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie chez les deux sexes. Bien que le diabète et l'hypertriglycéridémie aient été associés dans la population générale,(400) dans notre échantillon cela semblait être vrai chez les femmes mais pas chez les hommes. Des études antérieures ont trouvé des liens plus forts entre ces deux FDR chez les femmes.(169,401) Nous avons aussi trouvé que le diabète est plus fortement associé à l'hypertension, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie chez les femmes, ce qui est cohérent avec les résultats de nombreuses études.(140,401,402)

Les résultats de cette étude renforcent l'hypothèse que l'hypertension, le diabète et la dyslipidémie sont soumis à un clustering, une co-occurrence plus fréquente que celle prévue par le hasard ; ceci reflète l'existence d'un mécanisme physiopathologique commun qui conduit ces facteurs à se regrouper. Jusqu'à présent, le facteur-clé responsable de ce clustering n'est pas encore déterminé, pourtant l'obésité viscérale et la résistance à l'insuline

joueraient des rôles importants.(403) En effet, l'obésité abdominale favorise la résistance à l'insuline qui est accompagnée d'une hyperinsulinémie et une régulation négative de l'activité de la lipoprotéine lipase. Ceci conduit au développement d'une dyslipidémie caractérisée principalement par des taux élevés de triglycérides et des taux réduits de HDL. Ce dérèglement de taux lipidiques est souvent associé à un changement de LDL en particules plus petites et plus denses. La résistance à l'insuline pourrait aussi entraîner une intolérance au glucose, et éventuellement à un diabète de type II.(334) D'après Reaven et al,(404) l'hyperinsulinémie provenant de la résistance à l'insuline, stimulerait le système nerveux sympathique. Cela aurait des conséquences cardiaques, vasculaires et rénales qui pourraient contribuer à la pathogenèse de l'hypertension.(404)

Bien que les hommes présentent des prévalences observées de FDR multiples plus importantes que celles des femmes, celles-ci semblent avoir un risque plus élevé de clustering de ces FDRbio, représenté par des valeurs de ratio de prévalences observées / prévalences prévues supérieures. Une autre étude évaluant le clustering des facteurs inclus dans le syndrome métabolique a également trouvé une association plus importante chez les femmes. (377) De plus, une méta-analyse qui a évalué le risque de MC fatale associée au diabète a constaté que le diabète peut induire un profil de risque cardiovasculaire plus défavorable chez les femmes qui ont montré des niveaux de PA et de lipides significativement plus élevés que ceux des hommes diabétiques.(140) La co-occurrence supérieure chez les hommes semble donc être simplement due aux prévalences supérieures des FDR individuels qui augmentent les prévalences prédites et diminuent les ratios de prévalences observées / prévalences prévues.

Ces résultats nous laissent supposer une forte prévalence de syndrome métabolique chez les libanais âgés de 40 ans et plus, et une prévalence observée plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Ceci est en concordance avec les résultats de Sibai et al.(323) Une autre étude a montré que les répondants libanais hypertendus avaient une tendance à être également diabétiques, hyperlipidémiques ou les deux. Cependant, ces co-occurrences étaient plus fréquentes chez les femmes.(337)

Le clustering des FDRbio semblait augmenter avec l'âge, le tabagisme, le stress, le tour de taille et des antécédents familiaux de MC prématurée. Une revue récente a révélé un soutien général de l'association entre le stress psychosocial chronique et le développement du

syndrome métabolique.(287) Dans une méta-analyse,(405) le tabagisme a également été associé au syndrome métabolique. Chaque unité d'augmentation du tour de taille semble augmenter de 4% le risque d'avoir trois ou quatre FDRbio; cela appuie le rôle important que l'obésité viscérale joue dans le regroupement des FDR au sein du syndrome métabolique.(406,407) De même, avoir une histoire familiale de MC prématurées semble augmenter les chances d'avoir multiples FDRbio, ce qui soutient le rôle possible des facteurs génétiques dans la pathogenèse du syndrome métabolique.(408) L'adhésion à un régime alimentaire de style méditerranéen était associée à la présence d'un FDR au moins ; ce résultat est probablement dû à la nature transversale de l'étude et à une modification du comportement suite au diagnostic des FDRbio chez les participants. La plupart des résultats récents semblent favorables à un effet synergique plutôt qu'à un effet simplement additif dans le cas de la présence de plusieurs FDRbio.(305,306) Nos résultats montrent une prévalence de MC élevée chez les participants ayant trois et quatre FDR montrant qu'une fraction importante des évènements coronariens de la population générale pourrait être attribuée à la présence simultanée de FDRbio.

V.3 Hypertension artérielle non-contrôlée

Dans notre échantillon, l'hypertension avait la prévalence la plus élevée. Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés a démontré que le traitement de la tension artérielle réduit de 30% le risque d'AVC, de 10% à 20% le risque de MC, de 40% à 50% le risque d'insuffisance cardiaque congestive et de 10% la mortalité.(345) Compte tenu de la forte prévalence d'HTA au Liban, l'augmentation du risque résultant d'une PA non-contrôlée pourrait avoir d'importantes répercussions sur la santé publique.

Notre étude a montré que la moitié des patients hypertendus traités ont une HTA incontrôlée, un sur quatre a une PAD non-contrôlée et 43% ont une PAS non-contrôlée. Comme anticipé, l'âge avancé était un prédicteur de PAS non-contrôlée, alors que le jeune âge était un facteur prédictif de PAD non-contrôlée. Des résultats similaires ont été signalés dans d'autres études qui avaient investigué les prédicteurs de l'HTA non-contrôlée et la relation entre le contrôle de la PAS et de la PAD avec le risque de MC.(409) Nous avons constaté que le sexe féminin était un prédicteur important du contrôle de PAS après ajustement pour l'âge, l'adhésion au traitement et les FDR cardiovasculaires. Ce résultat est conforme aux conclusions de

plusieurs études sur les pratiques de soins ambulatoires.(410,411) Cela pourrait aussi expliquer, en partie, la prévalence plus élevée de la MC chez les hommes libanais. Notre étude a démontré une relation inverse significative entre les niveaux inférieurs de compliance au traitement et le contrôle de la PAS et de la PAD. Ceci est en accord avec la plupart des preuves existantes.(409) En outre, des études ont démontré que la faible adhérence au traitement antihypertenseur est associée à un risque accru d'AVC et d'autres événements cardiovasculaires.(412,413) Bien que plusieurs études aient montré une association entre l'obésité et la PA non-contrôlée,(345,414) d'autres n'ont pas trouvé une association significative.(409,415) Nous avons remarqué que l'obésité était associée à une PAD non-contrôlée mais pas à une PAS non-contrôlée. Nous avons également constaté que les personnes traitées avec ≥ 3 médicaments antihypertenseurs étaient plus susceptibles d'avoir une PAS incontrôlée par rapport à ceux qui sont sous bithérapie. Bien que cette mesure ait une certaine limitation intrinsèque en raison de la conception de l'étude (une personne qui a récemment changé de thérapie passant d'une monothérapie à une bithérapie sera considérée comme recevant une bithérapie, tout comme une personne qui reçoit une bithérapie depuis plusieurs années), la relation observée pourrait être expliquée par le fait que les personnes dont la PA est plus difficile à contrôler sont susceptibles d'être traitées avec une combinaison de 3 médicaments antihypertenseurs.(416) Nous avons trouvé que le diabète tend à être associé à un meilleur contrôle de PAD. Bien qu'elle n'ait pas atteint le niveau de signification, cette relation positive résulterait d'un traitement plus agressif d'hypertension chez les patients diabétiques. Les résultats de notre étude ont montré aussi que l'utilisation des statines était associée à un meilleur contrôle de PAD. Ceci est en accord avec les résultats d'un large essai randomisé, à double insu et contrôlé contre placebo visant à évaluer l'effet des statines sur la PA qui a rapporté que les statines ont abaissé les pressions artérielles systoliques et diastoliques chez les individus hypertendus, normotendus et chez les personnes ne recevant pas de médicaments antihypertenseurs.(417) En outre, après avoir arrêté l'administration des statines, la différence de PA entre les groupes de statine et de placebo avait disparu. L'effet des statines sur la PA a été expliqué par la capacité des statines à activer la synthèse du monoxyde d'azote endothélial et d'améliorer la fonction endothéliale et la vasodilatation médiée par le flux.(418)

V.4 Forces et limites de l'étude

Les forces de cette étude comprennent la généralisation de ses conclusions conférée par la taille de l'échantillon, l'approche basée sur la population, la représentativité de l'échantillon de l'étude et la sélection aléatoire des participants. Notre étude a été réalisée en « vie réelle »; les avantages de ce type d'études ont été largement détaillés dans un papier récent.(419) En outre, le questionnaire a capturé différents aspects qui nous ont permis d'explorer les corrélats de la MC, du clustering des FDR, et de la PA non-contrôlée en utilisant les caractéristiques démographiques, socio-économiques, comportementales et liées à la santé. À notre connaissance, cette étude est la première à calculer la prévalence de la MC, à étudier le clustering des FDRbio au-delà du hasard, et la première étude visant à identifier, dans le contexte de « vie réelle », les prédicteurs du contrôle de PA, PAS et PAD chez les libanais hypertensifs recevant un traitement anti-hypertenseur.

Néanmoins, l'étude comporte certaines limites qui doivent être signalées. Du fait de la nature transversale de cette étude, l'évaluation de la temporalité et donc de la causalité ne sont pas possibles. Toutefois, une relation temporelle est plausible pour des associations telles que les antécédents familiaux, l'âge, le sexe, le niveau d'éducation... Un biais d'information potentiel peut être prévu pour plusieurs raisons. Tout d'abord, l'étude étant basée sur la population, il nous était impossible de détecter la prévalence de MC silencieuses, surtout chez les femmes qui ont plus tendance à avoir des symptômes atypiques.(420,421) Un biais de classification est aussi possible à cause des composantes auto-déclarées incluses dans les définitions des MC et la plupart des FDR. Pourtant, une étude précédente a suggéré la fiabilité et la validité de la déclaration de maladies cardiaques dans la population libanaise.(372) En outre, le score Rosa Angina a été utilisé pour déterminer la prévalence d'angor. Aussi, la glycémie capillaire aléatoire et l'utilisation de médicaments antidiabétiques ont été ajoutées à la définition du diabète afin de réduire la sous-déclaration. Nous avons aussi vérifié l'auto-déclaration de la dyslipidémie en examinant les résultats de tests de laboratoire ou les médicaments pris par le participant lorsqu'ils étaient disponibles. L'utilisation de médicaments anti-hypertenseurs a également été ajoutée à la définition de l'hypertension pour réduire le sous-signalment. Nous avons rencontré les participants à une occasion et recueilli deux lectures de la PA. Cependant, les mesures de tension artérielle prises à un moment donné de la journée ne reflètent pas nécessairement la vraie PA d'un sujet.(366) Toutefois, plusieurs études importantes, dont le but était d'évaluer les principaux déterminants de l'HTA non-contrôlée, ont basé leurs conclusions sur des mesures de PA à une occasion uniquement,(347,409,422) et il a été

démontré que les mesures effectuées en une seule session ont un fort pouvoir prédictif de survenue de maladies cardiovasculaires.(344) De plus, toutes les mesures de PA ont été menées à domicile, ce qui est associé à un minimum d'effet blouse blanche. Nous avons évalué l'observance du traitement en utilisant un instrument d'auto-évaluation parce que l'évaluation de cette observance en se basant sur les données de remplissage/recharge de pharmacie ou sur des prescriptions surveillées électroniquement est impossible au Liban. Par ailleurs, les patients pourraient avoir fourni des réponses socialement désirables entraînant ainsi un biais de classification concernant la prévalence réelle de mauvaise observance du traitement. Ceci pourrait avoir sous-estimé l'association de l'observance avec la PAD non-contrôlée. Cependant, l'échelle Morisky est un instrument bien validé qui a largement été utilisé dans l'évaluation de l'observance du traitement antihypertenseur et une étude récente a démontré sa grande concordance avec les données de remplissage/recharge de pharmacie.(423)

Bien que notre étude ait montré des résultats intéressants, il reste des facteurs qui pourraient être responsables de confusion résiduelle. L'effet de la consommation d'alcool légère, modérée et lourde (424) ne pouvait pas être pris en compte dans cette étude, car cette consommation serait largement sous-déclarée pour des raisons religieuses. Les données sur des facteurs supplémentaires qui pourraient influencer le contrôle de la PA tels que de la prise de médicaments anti-inflammatoires (non-)stéroïdiens, la consommation de sel, l'accès des patients aux soins de santé, la relation médecin-patient et les connaissances des patients concernant leur tension artérielle idéale n'ont pas été recueillis. Nous suggérons de futures études prenant en compte ces facteurs de confusion résiduelle.

V.5 Application en santé publique

Nombreuses études épidémiologiques longitudinales ont permis de mieux comprendre l'histoire naturelle et les FDR associés au développement et au pronostic de la MC, et ont fourni la base pour des études interventionnelles et des essais cliniques visant les préventions primordiale, primaire, ou secondaire de la MC. La prévention primordiale vise à la prévention des FDR de maladies cardiovasculaires, comme l'hypertension, l'obésité et la dyslipidémie. La prévention primaire est centrée sur la modification de ces facteurs et bien d'autres FDR connus, et vise à prévenir les manifestations cliniques de la maladie cardiovasculaire, telles l'IDM et l'AVC. Enfin, la prévention secondaire se concentre sur les personnes qui ont déjà des manifestations de maladies cardiovasculaires, mais chez qui le contrôle agressif des FDR peut avoir un effet majeur sur la prévention des récives de la maladie.(52) Nombreux essais cliniques inclus dans plusieurs grandes méta-analyses (344,425–429) ont démontré l'efficacité des interventions à la fois dans la prévention primaire et secondaire. En outre, les effets de l'activité physique (430) ainsi que l'alimentation, telle que la consommation de fruits et de légumes,(431) et l'adhérence à un régime méditerranéen,(432) ont été résumés dans des revues systématiques. Ceux-ci et bien d'autres essais cliniques et méta-analyses ont fourni une base solide pour les directives de prévention des maladies cardiovasculaires.(426,433,434)

La MC semblait apparaître plus prématurément dans la population libanaise que dans les populations occidentales. Ceci suggère la nécessité du renforcement des programmes de préventions primordiale et primaire au Liban. De plus, la modification de style de vie apporte des avantages clairs suite à un évènement coronarien et est recommandée dans la prévention secondaire.(306,434–436) Les études ont montré que s'abstenir de fumer diminue le risque d'un évènement coronarien récurrent et de mortalité toute-cause d'à peu près 45-55%.(436–438) Nos résultats ont montré que 48.5% (IC 95% : 41.0%-56.1%) des personnes souffrant de MC fument toujours (Annexe 2), un chiffre très élevé comparé à 15% aux États-Unis,(436) et 21% dans les 9 pays européens participant à l'étude EUROASPIRE.(439) Vu ce pourcentage alarmant, ainsi que la prévalence élevée de fumeurs actuels à multiples FDR (Annexe 2), il est d'une priorité majeure de mettre l'accent sur le sevrage tabagique afin de réduire la survenue de MC récurrentes ainsi que le risque de mortalité chez les individus ayant des FDRbio et chez ceux qui sont déjà atteints de coronaropathie. Une méta-analyse de 11 essais randomisés étudiant l'efficacité des programmes d'exercices de réadaptation suite à un

évènement coronarien, a montré que faire une activité physique régulièrement est associé à une réduction significative de 28% de mortalité de toutes causes et à une réduction possible de récurrence de 24%.(440) Dans leur nouvelles directives de prévention secondaire, l'AHA/ACCF recommande une réduction initiale de 5-10% du poids corporel afin de réduire les FDR cardiovasculaires associés à l'obésité (ex : hypertension), et d'aboutir ensuite à un IMC compris entre 18.5 et 24.9 kg/m² et un tour de taille \leq 88 cm pour les femmes et \leq 102 cm pour les hommes.(434) Dans notre échantillon, 45.4% et 31.7% des participants ayant une MC étaient en surpoids et obèses respectivement, et 74% étaient insuffisamment actifs. Tout cela montre que les modifications de style de vie suite à la manifestation de la MC sont insuffisantes, reflétant la nécessité de la mise en place de programmes de réadaptation cardiaque appropriés.(441) Cette étude confirme également la pertinence des FDRbio classiques de la MC et leur applicabilité à la population libanaise. Nos résultats suggèrent que des interventions ciblées visant à réduire ces FDR classiques devraient être menées pour réduire le fardeau de la MC, surtout chez les personnes économiquement défavorisées.

Il a été prouvé que l'analyse du clustering des FDR contribue à la conception de meilleures interventions de santé.(342) Les taux observés de cluster de trois ou quatre FDRbio sont 1.7 et 8 fois plus importants que les taux attendus, respectivement, montrant que ce regroupement n'est pas uniquement dû au hasard. Nous avons également remarqué que le nombre de personnes n'ayant aucun FDR excède le chiffre attendu, ce qui signifie que l'absence d'un FDR augmente la chance de l'absence d'autres FDR, et donc que l'absence de FDRbio est aussi soumise à un effet de cluster. Cependant, avoir un ou deux FDR semble être plus rare que prévu par simple hasard; donc si un patient a un ou deux FDRbio, il devrait être examiné pour les autres, puisqu'il y a de fortes chances qu'il ait un ou deux FDRbio supplémentaires, surtout si le patient est une femme. La réduction de poids et d'autres interventions visant à améliorer la résistance à l'insuline devraient être envisagées afin de corriger les autres FDR associés et de réduire leur potentiel athérogénique.(334)

D'autre part, compte tenu des fortes prévalences d'HTA et de non-adhérence au traitement au Liban, les évènements cardiovasculaires résultant de la PA non-contrôlée pourraient avoir d'importantes répercussions sur la santé publique. De plus, nous avons observé un écart entre les recommandations et les pratiques cliniques, puisque 58% des participants souffrant d'hypertension non-contrôlée recevaient une monothérapie, alors que les lignes directrices recommandent l'instauration d'une bithérapie dans ce cas. En fait, deux tiers des patients,

même ceux ayant une HTA grade I ou II, ne pourront atteindre une PA contrôlée qu'en obtenant une association d'au moins deux principes actifs.(416,442) Le contrôle de l'HTA peut être difficile à atteindre, avec des contraintes qui peuvent être attribuées aux patients et aux prestataires de soins. Notre étude a identifié l'obésité et une faible observance du traitement comme étant les principaux FDR modifiables associés à l'hypertension non-contrôlée. De futures études évaluant les déterminants de la compliance au traitement, ainsi que la relation médecin-patient, pourraient être utiles pour mieux établir les facteurs prédictifs de l'hypertension non-contrôlée dans la population libanaise. En fait, certaines études ont examiné l'effet des interventions dont le but est d'améliorer l'observance du patient et l'adhésion du médecin aux directives cliniques du traitement de l'hypertension. Les interventions ciblant les patients ont souligné l'importance des initiatives d'éducation,(443–447) de l'amélioration de l'accessibilité financière des services de santé,(448) de la surveillance électronique des médicaments, et de la mise en place d'un système de rappel de médication.(446,449,450) La plupart de ces études ont conclu à une amélioration du contrôle de la PA, mais un biais de publication pourrait avoir contribué à la prédominance des études favorables trouvées dans la littérature.(345) Toutefois, même des niveaux élevés de compliance au traitement ne garantissent pas des taux élevés de contrôle de PA parce que les médecins hésitent à faire des changements de médication.(451) Il existe peu d'études qui évaluent l'efficacité des interventions ciblant les médecins en terme de contrôle de PA.(452–454)

Principales recommandations

Il est nécessaire de renforcer les programmes de préventions primordiale et primaire, en insistant sur la modification du style de vie, en particulier le tabagisme, l'activité sportive et la réduction du poids et du tour de taille. Ces modifications devraient aussi être davantage encouragées dans la prévention secondaire en mettant en place des programmes de réadaptation cardiaque. D'autre part, si un patient a un ou deux FDRbio, il devrait être examiné pour les autres, puisqu'il y a de fortes chances qu'il ait un ou deux FDRbio supplémentaires, surtout si le patient est une femme.

Il faut aussi insister sur l'importance d'une bonne observance du traitement et de la perte de poids, chez les patients obèses ou en surpoids, pour le contrôle de la PA. Chez les patients

plus âgés, l'attention devrait être dirigée vers le contrôle de la PAS; par contre, chez les plus jeunes, il faut mieux prendre en charge la PAD.

Futurs projets intéressants

Afin de compléter les résultats de ce travail, il serait intéressant de faire une étude longitudinale qui servira à déterminer l'effet du clustering des FDRbio sur la MC et sa mortalité. D'autre part, nous pourrions aussi étudier le clustering des FDR comportementaux et les prédicteurs de ce regroupement d'habitudes malsaines. En fait, l'étude de ce regroupement est important parce qu'elle peut servir au développement de stratégies de prévention en ciblant les sujets ayant différentes habitudes malsaines simultanément.(455,456) Plusieurs études ont montré que les mauvaises habitudes comportementales ont une tendance à se regrouper dans les mêmes individus,(456–462) et peuvent avoir des effets multiplicateurs sur le risque de maladie et mortalité toutes causes.(463,464) L'exploration de ce clustering de FDR comportementaux serait plus intéressante chez les jeunes; ceci aiderait à la prédiction du futur fardeau de la MC et d'identifier des cibles pour les programmes de prévention précoces.(465,466)

Par ailleurs, nous avons choisi à évaluer le contrôle de la PA parce que l'HTA était le FDRbio le plus prévalent, ce qui confère à son contrôle un impact appréciable sur la charge de la MC. Il serait aussi appréciable de mener de futures études dans le but de décrire et d'évaluer le diabète, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycémie non-contrôlés au Liban. D'éventuelles études évaluant les déterminants de la compliance au traitement pourraient aussi être utiles.

VI. Références bibliographiques

1. McWilliam JA. Cardiac Failure and Sudden Death. *Br Med J*. 1889 Jan 5;1(1462):6–8.
2. Porter WT. On the Results of Ligation of the Coronary Arteries. *J Physiol*. 1893 Sep;15(3):121–248.1.
3. Hektoen L. Embolism of the left coronary artery; sudden death. *Med Newsl (Lond)*. 1892;61:121.
4. Davies MJ, Woolf N, Robertson WB. Pathology of acute myocardial infarction with particular reference to occlusive coronary thrombi. *Br Heart J*. 1976 Jul;38(7):659–64.
5. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980 Nov 27;288(5789):373–6.
6. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987 Dec;84(24):9265–9.
7. Rapoport RM, Draznin MB, Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. *Nature*. 1983 Nov 10;306(5939):174–6.
8. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *N Engl J Med*. 1986 Feb 20;314(8):488–500.
9. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993 Apr 29;362(6423):801–9.
10. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000 Sep 14;407(6801):233–41.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, White HD, Simoons ML, Chaitman BR, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 16;60(16):1581–98.
12. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002 Dec 19;420(6917):868–74.
13. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science*. 1976 Sep 17;193(4258):1094–100.
14. Pietilä K, Nikkari T. Role of the arterial smooth muscle cell in the pathogenesis of atherosclerosis. *Med Biol*. 1983 Feb;61(1):31–44.
15. Lusinskas FW, Cybulsky MI, Kiely JM, Peckins CS, Davis VM, Gimbrone MA. Cytokine-activated human endothelial monolayers support enhanced neutrophil transmigration via a mechanism involving both endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol*. 1991 Mar 1;146(5):1617–25.
16. Nielsen LB. Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1996 Jun;123(1-2):1–15.
17. Borén J, Olin K, Lee I, Chait A, Wight TN, Innerarity TL. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects

- proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J Clin Invest*. 1998 Jun 15;101(12):2658–64.
18. Navab M, Van Lenten BJ, Reddy ST, Fogelman AM. High-density lipoprotein and the dynamics of atherosclerotic lesions. *Circulation*. 2001 Nov 13;104(20):2386–7.
 19. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPAR γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*. 1998 Apr 17;93(2):241–52.
 20. Li Y, Schwabe RF, DeVries-Seimon T, Yao PM, Gerbod-Giannone M-C, Tall AR, et al. Free cholesterol-loaded macrophages are an abundant source of tumor necrosis factor- α and interleukin-6: model of NF- κ B- and map kinase-dependent inflammation in advanced atherosclerosis. *J Biol Chem*. 2005 Jun 10;280(23):21763–72.
 21. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J*. 1993 Jan;69(1 Suppl):S30–7.
 22. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2012 Jan 5;366(1):54–63.
 23. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*. 2001 Sep;16(5):285–92.
 24. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest*. 2005 Jan;85(1):9–23.
 25. Mallat Z, Tedgui A. Apoptosis in the vasculature: mechanisms and functional importance. *Br J Pharmacol*. 2000 Jul;130(5):947–62.
 26. Taubman MB, Fallon JT, Schechter AD, Giesen P, Mendlowitz M, Fyfe BS, et al. Tissue factor in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 1997 Jul;78(1):200–4.
 27. Wang TY, Ohman EM. Infarctus du myocarde. In: *Médecine interne de Netter* [Internet]. Elsevier; 2011 [cited 2015 Nov 2]. p. 213–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294709517000293>
 28. Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, Nakamura S, Ogawa H, Libby P. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Jul;24(7):1309–14.
 29. Bertrand M. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2000 Sep 1;21(17):1406–32.
 30. Thauinat O. Athérosclérose, hypertension, thrombose. Paris: Med-line éd.; 2003. 159-226 p.
 31. Amarenco P. Athérombose. Montrouge, France: JL, J. Libbey Eurotext; 2001. 2 p.

32. Antman E, Bassand J-P, Klein W, Ohman M, Lopez Sendon JL, Rydén L, et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000 Sep;36(3):959–69.
33. Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2001 Jul 17;104(3):365–72.
34. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, et al. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation*. 1982 Jun 1;65(7):1299–306.
35. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-Term Follow-Up of Patients With Mild Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction. *Circulation*. 2000 Mar 7;101(9):948–54.
36. Wéber S. Prise en charge d'une première douleur thoracique spontanément résolutive. *Rev Prat*. 2000;50(1):17–21.
37. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation*. 1989 Aug 1;80(2):410–4.
38. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009 Jun 1;40(6):2276–93.
39. Périard D, Hayoz D, Mazzolai L. Traitement médicamenteux de l'artériopathie périphérique. *Rev Med Suisse*. 2009;5:312–5.
40. Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital Heart Disease in 56,109 Births Incidence and Natural History. *Circulation*. 1971 Mar 1;43(3):323–32.
41. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, et al. Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Nov 15;58(21):2241–7.
42. Mirabel M, Ferreira B, Sidi D, Lachaud M, Jouven X, Marijon E. Rhumatisme articulaire aigu: Perspectives. *médecine/sciences*. 2012 Jun;28(6-7):633–8.
43. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *The Lancet Infectious Diseases*. 2005 Nov;5(11):685–94.
44. Franz W-M, Müller OJ, Katus HA. Cardiomyopathies: from genetics to the prospect of treatment. *The Lancet*. 2001 Nov 10;358(9293):1627–37.

45. Laissy JP, Dacher JN, Sebban V, Vignaux O. Cardiomyopathies. *Journal de Radiologie*. 2004 May;85(5):611–3.
46. Sheahan RG. Arythmies cardiaques. In: *Médecine interne de Netter* [Internet]. Elsevier; 2011 [cited 2015 Nov 1]. p. 284–95. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294709517000360>
47. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. *Circulation*. 2006 Jul 11;114(2):119–25.
48. Magnani JW, Rienstra M, Lin H, Sinner MF, Lubitz SA, McManus DD, et al. Atrial Fibrillation Current Knowledge and Future Directions in Epidemiology and Genomics. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1982–93.
49. Mendis S, Puska P, Norrving B, World Health Organization, World Heart Federation, World Stroke Organization, editors. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Geneva: World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization; 2011. 155 p.
50. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012 Dec;380(9859):2095–128.
51. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012 Dec;380(9859):2224–60.
52. Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature Reviews Cardiology*. 2014 Mar 25;11(5):276–89.
53. Keys A, Taylor HL, Blackburn H, Brozek J, Anderson JT, Simonson E. Coronary Heart Disease among Minnesota Business and Professional Men Followed Fifteen Years. *Circulation*. 1963 Sep 1;28(3):381–95.
54. Feinleib M. Seven countries: A multivariate analysis of death and coronary heart disease. *JAMA*. 1981 Feb 6;245(5):511–2.
55. Epstein FH. Cardiovascular Disease Epidemiology A Journey From the Past Into the Future. *Circulation*. 1996 May 1;93(9):1755–64.
56. Wong ND, Levy D. Legacy of the Framingham Heart Study: Rationale, Design, Initial Findings, and Implications. *Global Heart*. 2013 Mar;8(1):3–9.
57. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health Nations Health*. 1957 Apr;47(4 Pt 2):4–24.

58. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961 Jul;55:33–50.
59. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1971 Jan;74(1):1–12.
60. Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, Heslin AS, Kahn HA. Cigarette smoking and coronary heart disease. Combined experience of the Albany and Framingham studies. *N Engl J Med.* 1962 Apr 19;266:796–801.
61. Kagan A, Gordon T, Kannel WB, Dawber TR. Proceedings of the Council for High Blood Pressure Research. American Heart Association, NY. 1959;53–81.
62. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA.* 1986 Nov 28;256(20):2835–8.
63. Qazi MU, Malik S. Diabetes and Cardiovascular Disease: Original Insights from the Framingham Heart Study. *Glob Heart.* 2013 Mar 1;8(1):43–8.
64. Fox CS, Pencina MJ, Meigs JB, Vasan RS, Levitzky YS, D'Agostino RB. Trends in the incidence of type 2 diabetes mellitus from the 1970s to the 1990s: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2006 Jun 27;113(25):2914–8.
65. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998 May 12;97(18):1837–47.
66. Kannel WB. Sixty years of preventive cardiology: a Framingham perspective. *Clin Cardiol.* 2011 Jun;34(6):342–3.
67. WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(2):105–14.
68. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet.* 1999 May 8;353(9164):1547–57.
69. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolonen H, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet.* 2000 Feb 26;355(9205):675–87.
70. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mähönen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates,

- and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000 Feb 26;355(9205):688–700.
71. Evans A, Tolonen H, Hense HW, Ferrario M, Sans S, Kuulasmaa K, et al. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *Int J Epidemiol*. 2001 Oct;30 Suppl 1:S35–40.
 72. Luepker RV. WHO MONICA Project: What Have We Learned and Where to Go from Here? *Public Health Reviews*. 2012;33(2):373–96.
 73. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11;364(9438):937–52.
 74. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11;364(9438):953–62.
 75. Teo K, Chow CK, Vaz M, Rangarajan S, Yusuf S, PURE Investigators-Writing Group. The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study: examining the impact of societal influences on chronic noncommunicable diseases in low-, middle-, and high-income countries. *Am Heart J*. 2009 Jul;158(1):1–7.e1.
 76. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011 Oct 1;378(9798):1231–43.
 77. Teo K, Lear S, Islam S, Mony P, Dehghan M, Li W, et al. Prevalence of a healthy lifestyle among individuals with cardiovascular disease in high-, middle- and low-income countries: The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *JAMA*. 2013 Apr 17;309(15):1613–21.
 78. Worth RM, Kato H, Rhoads GG, Kagan K, Syme SL. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: mortality. *Am J Epidemiol*. 1975 Dec;102(6):481–90.
 79. Sekikawa A, Horiuchi BY, Edmundowicz D, Ueshima H, Curb JD, Sutton-Tyrrell K, et al. A “natural experiment” in cardiovascular epidemiology in the early 21st century. *Heart*. 2003 Mar;89(3):255–7.
 80. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999 Sep 28;100(13):1481–92.
 81. Pasternak RC, Grundy SM, Levy D, Thompson PD. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Apr;27(5):978–90.

82. Stamler J, Dyer AR, Shekelle RB, Neaton J, Stamler R. Relationship of baseline major risk factors to coronary and all-cause mortality, and to longevity: findings from long-term follow-up of Chicago cohorts. *Cardiology*. 1993;82(2-3):191–222.
83. Report of Inter-Society Commission for Heart Disease Resources. Prevention of Cardiovascular Disease. Primary prevention of the atherosclerotic diseases. *Circulation*. 1970 Dec;42(6):A55–95.
84. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486–97.
85. Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health*. 1998 Jan;88(1):15–9.
86. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 776 p.
87. D’Agostino RB, Kannel WB. Multivariable Evaluation of Candidates for Cardiovascular Disease. In: *Essential Cardiology: Principles and Practice*. Springer Science & Business Media; 2013. p. 1.
88. Ezzati M, Hoorn SV, Lopez AD, Danaei G, Rodgers A, Mathers CD, et al. Comparative Quantification of Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Risk Factors. In: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ, editors. *Global Burden of Disease and Risk Factors* [Internet]. Washington (DC): World Bank; 2006 [cited 2015 Dec 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11813/>
89. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):507.
90. Kannel WB, Dawber TR, McGee DL. Perspectives on systolic hypertension. The Framingham study. *Circulation*. 1980 Jun;61(6):1179–82.
91. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002 Nov 2;360(9343):1347–60.
92. Chobanian AV, Alexander RW. Exacerbation of atherosclerosis by hypertension. Potential mechanisms and clinical implications. *Arch Intern Med*. 1996 Sep 23;156(17):1952–6.
93. Casiglia E, Mazza A, Tikhonoff V, Pavei A, Privato G, Schenal N, et al. Weak effect of hypertension and other classic risk factors in the elderly who have already paid their toll. *J Hum Hypertens*. 2002 Jan;16(1):21–31.
94. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997 Jul 1;96(1):308–15.

95. Julius S. Corcoran Lecture. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension*. 1993 Jun;21(6 Pt 2):886–93.
96. Lip GY, Felmeden DC, Li-Saw-Hee FL, Beevers DG. Hypertensive heart disease. A complex syndrome or a hypertensive “cardiomyopathy”? *Eur Heart J*. 2000 Oct;21(20):1653–65.
97. Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med*. 1994 Oct 20;331(16):1097–8.
98. Kannel WB, Sorlie P, Gordon T. Labile hypertension: a faulty concept? The Framingham study. *Circulation*. 1980 Jun;61(6):1183–7.
99. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O’Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001 Nov 1;345(18):1291–7.
100. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med*. 1993 Mar 8;153(5):598–615.
101. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996 May 22;275(20):1571–6.
102. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med*. 2000 Jan 6;342(1):1–8.
103. O’Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, Ajani U, Manson JE, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation*. 1997 Mar 4;95(5):1132–7.
104. Lewington S, Clarke 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. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903–13.
105. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1245–9.
106. Neal B, MacMahon S, Chapman N, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists’ Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists’ Collaboration. *Lancet*. 2000 Dec 9;356(9246):1955–64.
107. Pentikäinen MO, Oörni K, Ala-Korpela M, Kovanen PT. Modified LDL - trigger of atherosclerosis and inflammation in the arterial intima. *J Intern Med*. 2000 Mar;247(3):359–70.

108. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res.* 1984 Oct;25(10):1017–58.
109. Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, Fogelman AM. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2011 Apr;8(4):222–32.
110. Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R, Future Forum Editorial Board. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis.* 2003 Jun;168(2):195–211.
111. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet.* 2010 May 8;375(9726):1634–9.
112. Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol.* 2000 Nov 1;86(9):943–9.
113. Walldius G, Jungner I, Aastveit AH, Holme I, Furberg CD, Sniderman AD. The apoB/apoA-I ratio is better than the cholesterol ratios to estimate the balance between plasma proatherogenic and antiatherogenic lipoproteins and to predict coronary risk. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(12):1355–63.
114. Srivastava RA, Srivastava N. High density lipoprotein, apolipoprotein A-I, and coronary artery disease. *Mol Cell Biochem.* 2000 Jun;209(1-2):131–44.
115. The pooling project research group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. *J Chronic Dis.* 1978 Apr;31(4):201–306.
116. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA.* 1986 Nov 28;256(20):2823–8.
117. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med.* 1984 Mar;13(2):141–54.
118. Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA.* 1987 Apr 24;257(16):2176–80.
119. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA.* 1984 Jan 20;251(3):365–74.
120. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ.* 1994 Feb 5;308(6925):367–72.
121. Gofman JW, Young W, Tandy R. Ischemic heart disease, atherosclerosis, and longevity. *Circulation.* 1966 Oct;34(4):679–97.

122. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1979 Jan;90(1):85–91.
123. Klag MJ, Ford DE, Mead LA, He J, Whelton PK, Liang KY, et al. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1993 Feb 4;328(5):313–8.
124. Stamler J, Daviglius ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA.* 2000 Jul 19;284(3):311–8.
125. Barr DP, Russ EM, Eder HA. Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions. *Am J Med.* 1951 Oct;11(4):480–93.
126. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation.* 1977 May;55(5):767–72.
127. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation.* 1989 Jan;79(1):8–15.
128. Rahilly-Tierney CR, Spiro A, Vokonas P, Gaziano JM. Relation between high-density lipoprotein cholesterol and survival to age 85 years in men (from the VA normative aging study). *Am J Cardiol.* 2011 Apr 15;107(8):1173–7.
129. Muntner P, Lee F, Astor BC. Association of high-density lipoprotein cholesterol with coronary heart disease risk across categories of low-density lipoprotein cholesterol: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Med Sci.* 2011 Mar;341(3):173–80.
130. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation.* 2007 Jan 30;115(4):450–8.
131. Di Marzio D, Mohn A, de Martino M, Chiarelli F. Macroangiopathy in adults and children with diabetes: risk factors (part 2). *Horm Metab Res.* 2006 Nov;38(11):706–20.
132. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation.* 2003 Sep 23;108(12):1527–32.
133. Endemann DH, Schiffrin EL. Nitric oxide, oxidative excess, and vascular complications of diabetes mellitus. *Curr Hypertens Rep.* 2004 Apr;6(2):85–9.
134. Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab.* 2011 Nov 2;14(5):575–85.
135. Reusch JEB, Wang CCL. Cardiovascular disease in diabetes: where does glucose fit in? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;96(8):2367–76.

136. Barker DJP. The developmental origins of insulin resistance. *Horm Res.* 2005;64 Suppl 3:2–7.
137. Halpern A, Mancini MC, Magalhães MEC, Fisberg M, Radominski R, Bertolami MC, et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:55.
138. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA.* 2004 Nov 24;292(20):2495–9.
139. Goldschmid MG, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Wingard DL, Cohn BA, Herman WH. Dyslipidemia and ischemic heart disease mortality among men and women with diabetes. *Circulation.* 1994 Mar;89(3):991–7.
140. 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 Jan 12;332(7533):73–8.
141. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010 Jun 26;375(9733):2215–22.
142. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation.* 1983 Jul;68(1):50–8.
143. Westerhof N, O'Rourke MF. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. *J Hypertens.* 1995 Sep;13(9):943–52.
144. Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol.* 1993 May;21(6):1497–506.
145. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Aug;24(2):471–6.
146. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet.* 1999 Jan 9;353(9147):89–92.
147. Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J.* 2008 Apr;29(7):932–40.
148. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1978 Aug;89(2):157–61.
149. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1976 Oct;85(4):447–52.

150. Kalin MF, Zumoff B. Sex hormones and coronary disease: a review of the clinical studies. *Steroids*. 1990 Aug;55(8):330–52.
151. Witteman JC, Moerman CJ, Westendorp IC. Myth of the menopause paradox. *Lancet*. 1998 Aug 1;352(9125):407.
152. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, Colditz GA, Johnson M, Manson JE, et al. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 1999 May 24;159(10):1061–6.
153. Joakimsen O, Bønaa KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis: The Tromsø Study. *J Clin Epidemiol*. 2000 May;53(5):525–30.
154. Bhupathy P, Haines CD, Leinwand LA. Influence of sex hormones and phytoestrogens on heart disease in men and women. *Womens Health (Lond Engl)*. 2010 Jan;6(1):77–95.
155. Sutton-Tyrrell K, Lassila HC, Meilahn E, Bunker C, Matthews KA, Kuller LH. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke*. 1998 Jun;29(6):1116–21.
156. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. *Gend Med*. 2007;4 Suppl B:S162–77.
157. Lam CSP, Cheng S, Choong K, Larson MG, Murabito JM, Newton-Cheh C, et al. Influence of sex and hormone status on circulating natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug 2;58(6):618–26.
158. Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M, Juolevi A, Männistö S, Sundvall J, et al. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol*. 2010 Apr;39(2):504–18.
159. Charchar FJ, Tomaszewski M, Strahorn P, Champagne B, Dominiczak AF. Y is there a risk to being male? *Trends Endocrinol Metab*. 2003 Jun;14(4):163–8.
160. McCarthy JJ. Gene by sex interaction in the etiology of coronary heart disease and the preceding metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007 Feb;17(2):153–61.
161. Maas AHEM, Appelman YEA. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J*. 2010 Dec;18(12):598–602.
162. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1989 Sep 7;321(10):641–6.
163. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA*. 1988 Dec 16;260(23):3456–60.
164. Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA*. 1991 Feb 6;265(5):627–31.

165. Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med.* 1998 Mar 23;158(6):617–21.
166. 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. *N Engl J Med.* 1998 Jul 23;339(4):229–34.
167. Donahue RP, Goldberg RJ, Chen Z, Gore JM, Alpert JS. The influence of sex and diabetes mellitus on survival following acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *J Clin Epidemiol.* 1993 Mar;46(3):245–52.
168. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2002 Aug 12;162(15):1737–45.
169. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, Beach KW, Strandness E. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Engl J Med.* 1984 Oct 11;311(15):953–9.
170. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res.* 2002 Feb 15;53(3):688–708.
171. Barton M, Meyer MR. Postmenopausal hypertension: mechanisms and therapy. *Hypertension.* 2009 Jul;54(1):11–8.
172. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2007 Aug 2;357(5):443–53.
173. Roberts R. A customized genetic approach to the number one killer: coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 2008 Nov;23(6):629–33.
174. Coronary Artery Disease Consortium, Samani NJ, Deloukas P, Erdmann J, Hengstenberg C, Kuulasmaa K, et al. Large scale association analysis of novel genetic loci for coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 May;29(5):774–80.
175. Roberts R, Wells GA, Stewart AFR, Dandona S, Chen L. The genome-wide association study--a new era for common polygenic disorders. *J Cardiovasc Transl Res.* 2010 Jun;3(3):173–82.
176. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, Reilly MP, Assimes TL, Holm H, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2011 Apr;43(4):333–8.
177. Coronary Artery Disease (C4D) Genetics Consortium. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2011 Apr;43(4):339–44.
178. Ordovás JM, Robertson R, Cléirigh EN. Gene-gene and gene-environment interactions defining lipid-related traits. *Curr Opin Lipidol.* 2011 Apr;22(2):129–36.

179. Pandey AK, Pandey S, Blaha MJ, Agatston A, Feldman T, Ozner M, et al. Family history of coronary heart disease and markers of subclinical cardiovascular disease: where do we stand? *Atherosclerosis*. 2013 Jun;228(2):285–94.
180. Younger J. Family history is important in estimating coronary risk. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):448.
181. Lloyd-Jones DM, Nam B-H, D’Agostino RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004 May 12;291(18):2204–11.
182. Parikh NI, Hwang S-J, Larson MG, Cupples LA, Fox CS, Manders ES, et al. Parental occurrence of premature cardiovascular disease predicts increased coronary artery and abdominal aortic calcification in the Framingham Offspring and Third Generation cohorts. *Circulation*. 2007 Sep 25;116(13):1473–81.
183. Lloyd-Jones DM, Dyer AR, Wang R, Daviglius ML, Greenland P. Risk factor burden in middle age and lifetime risks for cardiovascular and non-cardiovascular death (Chicago Heart Association Detection Project in Industry). *Am J Cardiol*. 2007 Feb 15;99(4):535–40.
184. Pandey AK, Blaha MJ, Sharma K, Rivera J, Budoff MJ, Blankstein R, et al. Family history of coronary heart disease and the incidence and progression of coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2014 Feb;232(2):369–76.
185. Chiuve SE, McCullough ML, Sacks FM, Rimm EB. Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications. *Circulation*. 2006 Jul 11;114(2):160–7.
186. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med*. 2000 Jul 6;343(1):16–22.
187. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):790–7.
188. Mozaffarian D, Wilson PWF, Kannel WB. Beyond Established and Novel Risk Factors Lifestyle Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2008 Jun 10;117(23):3031–8.
189. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis*. 1972 Jul 1;25(6):329–43.
190. World Health Organization, editor. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. WHO technical report series. Geneva: World Health Organization; 2000. 253 p. (WHO technical report series).
191. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease

- from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):898–918.
192. Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis*. 1990 Aug;10(4):497–511.
193. Bulcão C, Ferreira SRG, Giuffrida FMA, Ribeiro-Filho FF. The new adipose tissue and adipocytokines. *Curr Diabetes Rev*. 2006 Feb;2(1):19–28.
194. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):911–9; quiz 920.
195. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Mar 25;316(2):129–39.
196. Kralisch S, Sommer G, Deckert CM, Linke A, Bluher M, Stumvoll M, et al. Adipokines in diabetes and cardiovascular diseases. *Minerva Endocrinol*. 2007 Sep;32(3):161–71.
197. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard J-P. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*. 2008 Feb;34(1):2–11.
198. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002 Sep 9;162(16):1867–72.
199. Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2002 Nov;4(6):448–53.
200. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983 May;67(5):968–77.
201. Eckel RH, Kahn R, Robertson RM, Rizza RA. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2006 Jul;29(7):1697–9.
202. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA*. 1978 Oct 6;240(15):1607–10.
203. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*. 2002 Jun 11;105(23):2712–8.
204. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2;363(23):2211–9.
205. McGee DL, Diverse Populations Collaboration. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol*. 2005 Feb;15(2):87–97.

206. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*. 2006 Aug 24;355(8):763–78.
207. Berraho M, Nejari C, Raheison C, El Achhab Y, Tachfouti N, Serhier Z, et al. Body mass index, disability, and 13-year mortality in older French adults. *J Aging Health*. 2010 Feb;22(1):68–83.
208. Flicker L, McCaul KA, Hankey GJ, Jamrozik K, Brown WJ, Byles JE, et al. Body mass index and survival in men and women aged 70 to 75. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Feb;58(2):234–41.
209. Seidell JC, Pérusse L, Després JP, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr*. 2001 Sep;74(3):315–21.
210. Lissner L, Björkelund C, Heitmann BL, Seidell JC, Bengtsson C. Larger hip circumference independently predicts health and longevity in a Swedish female cohort. *Obes Res*. 2001 Oct;9(10):644–6.
211. Okura T, Nakata Y, Yamabuki K, Tanaka K. Regional body composition changes exhibit opposing effects on coronary heart disease risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 May;24(5):923–9.
212. Heitmann BL, Frederiksen P, Lissner L. Hip circumference and cardiovascular morbidity and mortality in men and women. *Obes Res*. 2004 Mar;12(3):482–7.
213. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1640–9.
214. de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2007 Apr;28(7):850–6.
215. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9):3243–7.
216. Campisi R, Czernin J, Schöder H, Sayre JW, Marengo FD, Phelps ME, et al. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity. *Circulation*. 1998 Jul 14;98(2):119–25.
217. Fusegawa Y, Goto S, Handa S, Kawada T, Ando Y. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res*. 1999 Mar 15;93(6):271–8.
218. Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007 Oct;5(4):276–92.

-
219. Armani C, Landini L, Leone A. Molecular and biochemical changes of the cardiovascular system due to smoking exposure. *Curr Pharm Des.* 2009;15(10):1038–53.
220. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation.* 2005 May 24;111(20):2684–98.
221. Flouris AD, Vardavas CI, Metsios GS, Tsatsakis AM, Koutedakis Y. Biological evidence for the acute health effects of secondhand smoke exposure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010 Jan;298(1):L3–12.
222. Kendall DM, Sobel BE, Coulston AM, Peters Harmel AL, McLean BK, Peragallo-Dittko V, et al. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2003 Jun;14(4):335–48.
223. Muscat JE, Harris RE, Haley NJ, Wynder EL. Cigarette smoking and plasma cholesterol. *Am Heart J.* 1991 Jan;121(1 Pt 1):141–7.
224. Leone A. Relationship Between Cigarette Smoking and Other Coronary Risk Factors in Atherosclerosis: Risk of Cardiovascular Disease and Preventive Measures. *Current Pharmaceutical Design.* 2003 Nov 1;9(29):2417–23.
225. Cigarette Smoking and Cardiovascular Diseases: REPORT BY THE AMERICAN HEART ASSOCIATION. *Circulation.* 1960 Jul 1;22(1):160–6.
226. Wald NJ, Hackshaw AK. Cigarette smoking: an epidemiological overview. *Br Med Bull.* 1996 Jan;52(1):3–11.
227. Mähönen MS, McElduff P, Dobson AJ, Kuulasmaa KA, Evans AE, WHO MONICA Project. Current smoking and the risk of non-fatal myocardial infarction in the WHO MONICA Project populations. *Tob Control.* 2004 Sep;13(3):244–50.
228. Parish S, Collins R, Peto R, Youngman L, Barton J, Jayne K, et al. Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14,000 cases and 32,000 controls in the United Kingdom. The International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. *BMJ.* 1995 Aug 19;311(7003):471–7.
229. Prasad DS, Kabir Z, Dash AK, Das BC. Smoking and cardiovascular health: a review of the epidemiology, pathogenesis, prevention and control of tobacco. *Indian J Med Sci.* 2009 Nov;63(11):520–33.
230. Howard G. Cigarette Smoking and Progression of Atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA.* 1998 Jan 14;279(2):119.
231. Selim GM, Elia RZ, El Bohey AS, El Meniawy KA. Effect of shisha vs. cigarette smoking on endothelial function by brachial artery duplex ultrasonography: an observational study. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology [Internet].* 2013 Nov 27 [cited 2015 Nov 19]; Available from: <http://www.anakarder.com/eng/makale/2534/96/Full-Text>
232. Jabbour S, El-Roueiheb Z, Sibai AM. Nargileh (Water-Pipe) smoking and incident coronary heart disease: a case-control study. *Annals of Epidemiology.* 2003 Sep;13(8):570.

233. Al Suwaidi J, Al Habib K, Singh R, Hersi A, Al Nemer K, Asaad N, et al. Tobacco modalities used and outcome in patients with acute coronary syndrome: an observational report. *Postgrad Med J*. 2012 Oct;88(1044):566–74.
234. Islami F, Pourshams A, Vedanthan R, Poustchi H, Kamangar F, Golozar A, et al. Smoking water-pipe, chewing nass and prevalence of heart disease: a cross-sectional analysis of baseline data from the Golestan Cohort Study, Iran. *Heart*. 2013 Feb;99(4):272–8.
235. Selim GM, Fouad H, Ezzat S. Impact of shisha smoking on the extent of coronary artery disease in patients referred for coronary angiography. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013 Nov;13(7):647–54.
236. Sibai AM, Tohme RA, Almedawar MM, Itani T, Yassine SI, Nohra EA, et al. Lifetime cumulative exposure to waterpipe smoking is associated with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014 Jun;234(2):454–60.
237. Wu F, Chen Y, Parvez F, Segers S, Argos M, Islam T, et al. A prospective study of tobacco smoking and mortality in Bangladesh. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58516.
238. Mateen FJ, Carone M, Alam N, Streatfield PK, Black RE. A population-based case-control study of 1250 stroke deaths in rural Bangladesh. *Eur J Neurol*. 2012 Jul;19(7):999–1006.
239. Layoun N, Saleh N, Barbour B, Awada S, Rachidi S, Al-Hajje A, et al. Waterpipe effects on pulmonary function and cardiovascular indices: a comparison to cigarette smoking in real life situation. *Inhal Toxicol*. 2014 Aug;26(10):620–7.
240. Al-Safi SA, Ayoub NM, Albalas MA, Al-Doghim I, Aboul-Enein FH. Does shisha smoking affect blood pressure and heart rate? *Journal of Public Health*. 2009 Apr;17(2):121–6.
241. El-Zaatari ZM, Chami HA, Zaatari GS. Health effects associated with waterpipe smoking. *Tob Control*. 2015 Mar;24 Suppl 1:i31–43.
242. Nasser Z, Salameh P, Dakik H, Elias E, Abou Abbas L, Levê, et al. Outdoor Air Pollution and Cardiovascular Diseases in Lebanon: A Case-Control Study, Outdoor Air Pollution and Cardiovascular Diseases in Lebanon: A Case-Control Study. *Journal of Environmental and Public Health, Journal of Environmental and Public Health*. 2015 Jan 13;2015, 2015:e810846.
243. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 2003 Jun 24;107(24):3109–16.
244. Netz Y, Wu M-J, Becker BJ, Tenenbaum G. Physical activity and psychological well-being in advanced age: a meta-analysis of intervention studies. *Psychol Aging*. 2005 Jun;20(2):272–84.

245. Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol*. 2005 Sep;99(3):1193–204.
246. Taylor AH, Ussher MH, Faulkner G. The acute effects of exercise on cigarette cravings, withdrawal symptoms, affect and smoking behaviour: a systematic review. *Addiction*. 2007 Apr;102(4):534–43.
247. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet*. 1953 Nov 21;265(6795):1053–7.
248. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 1990 Oct;132(4):612–28.
249. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee I-M. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2007 Nov 6;116(19):2110–8.
250. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007 Aug 28;116(9):1081–93.
251. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007 Aug 28;116(9):1094–105.
252. Pate RR, Davis MG, Robinson TN, Stone EJ, McKenzie TL, Young JC, et al. Promoting physical activity in children and youth: a leadership role for schools: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Physical Activity Committee) in collaboration with the Councils on Cardiovascular Disease in the Young and Cardiovascular Nursing. *Circulation*. 2006 Sep 12;114(11):1214–24.
253. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008 Jun;15(3):239–46.
254. Kaminsky LA, Arena R, Beckie TM, Brubaker PH, Church TS, Forman DE, et al. The importance of cardiorespiratory fitness in the United States: the need for a national registry: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Feb 5;127(5):652–62.
255. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 May;33(5):754–61.
256. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009 May 20;301(19):2024–35.

257. Boden WE, Franklin BA, Wenger NK. Physical activity and structured exercise for patients with stable ischemic heart disease. *JAMA*. 2013 Jan 9;309(2):143–4.
258. Naci H, Ioannidis JPA. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. *BMJ*. 2013;347:f5577.
259. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001 Jan 4;344(1):3–10.
260. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA*. 2005 Nov 16;294(19):2455–64.
261. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 Jul 4;145(1):1–11.
262. Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2006 Apr 13;354(15):1601–13.
263. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006 Oct 18;296(15):1885–99.
264. Mentz A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009 Apr 13;169(7):659–69.
265. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Arch Intern Med*. 2012 Apr 9;172(7):555–63.
266. Crowe FL, Appleby PN, Travis RC, Key TJ. Risk of hospitalization or death from ischemic heart disease among British vegetarians and nonvegetarians: results from the EPIC-Oxford cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2013 Mar;97(3):597–603.
267. Coxson PG, Cook NR, Joffres M, Hong Y, Orenstein D, Schmidt SM, et al. Mortality benefits from US population-wide reduction in sodium consumption: projections from 3 modeling approaches. *Hypertension*. 2013 Mar;61(3):564–70.
268. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ, AHA Nutrition Committee. American Heart Association. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: new recommendations from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Feb 1;23(2):151–2.
269. Wang C, Harris WS, Chung M, Lichtenstein AH, Balk EM, Kupelnick B, et al. n–3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not α -linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jul 1;84(1):5–17.
270. Psota TL, Gebauer SK, Kris-Etherton P. Dietary omega-3 fatty acid intake and cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2006 Aug 21;98(4A):3i – 18i.

271. Mozaffarian D, Lemaitre RN, King IB, Song X, Huang H, Sacks FM, et al. Plasma phospholipid long-chain ω -3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013 Apr 2;158(7):515–25.
272. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012 Sep 12;308(10):1024–33.
273. Risk and Prevention Study Collaborative Group, Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, et al. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med.* 2013 May 9;368(19):1800–8.
274. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013 Apr 4;368(14):1279–90.
275. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003 Jun 26;348(26):2599–608.
276. Knoops KTB, de Groot LCPGM, Kromhout D, Perrin A-E, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA.* 2004 Sep 22;292(12):1433–9.
277. Dehghan M, Mente A, Teo KK, Gao P, Sleight P, Dagenais G, et al. Relationship between healthy diet and risk of cardiovascular disease among patients on drug therapies for secondary prevention: a prospective cohort study of 31 546 high-risk individuals from 40 countries. *Circulation.* 2012 Dec 4;126(23):2705–12.
278. Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress. *Lancet.* 2007 Sep 22;370(9592):1089–100.
279. Bonnet F, Irving K, Terra J-L, Nony P, Berthezène F, Moulin P. Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2005 Feb;178(2):339–44.
280. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999 Oct 23;354(9188):1435–9.
281. Rääkkönen K, Matthews KA, Kuller LH. Trajectory of psychological risk and incident hypertension in middle-aged women. *Hypertension.* 2001 Oct;38(4):798–802.
282. Rääkkönen K, Matthews KA, Kuller LH. The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metab Clin Exp.* 2002 Dec;51(12):1573–7.
283. Shimbo D, Child J, Davidson K, Geer E, Osende JI, Reddy S, et al. Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2002 Feb 1;89(3):331–3.
284. Golden SH, Williams JE, Ford DE, Yeh H-C, Paton Sanford C, Nieto FJ, et al. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care.* 2004 Feb;27(2):429–35.

-
285. Meyer CM, Armenian HK, Eaton WW, Ford DE. Incident hypertension associated with depression in the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. *J Affect Disord*. 2004 Dec;83(2-3):127–33.
286. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ*. 2006 Mar 4;332(7540):521–5.
287. Bergmann N, Gyntelberg F, Faber J. The appraisal of chronic stress and the development of the metabolic syndrome: a systematic review of prospective cohort studies. *Endocr Connect*. 2014 Jun;3(2):R55–80.
288. Brotman DJ, Walker E, Lauer MS, O'Brien RG. In search of fewer independent risk factors. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 24;165(2):138–45.
289. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipemia, diabete mellito e obesita' di medio grado. *Acta Diabetologica Latina*. 1967 Oct;4(4):572–90.
290. Haller H. Epidemiologie und assoziierte Risikofaktoren der Hyperlipoproteinämie [Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia]. *Z Gesamte Inn Med*. 1977 Apr 15;32(8):124–8.
291. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991 Jun;34(6):416–22.
292. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 1988 Dec 1;37(12):1595–607.
293. Reaven GM. Syndrome X. *Blood Press Suppl*. 1992;4:13–6.
294. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998 Jul;15(7):539–53.
295. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest*. 1997 Sep 1;100(5):1166–73.
296. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C, American Heart Association, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):433–8.
297. Zimmet P, M M Alberti KG, Serrano Ríos M. A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Rev Esp Cardiol*. 2005 Dec;58(12):1371–6.
298. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep 24;366(9491):1059–62.
299. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International

- Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640–5.
300. Festa A, D’Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):42–7.
301. Onat A, Can G, Hergenç G, Yazici M, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B predicts dyslipidemia, metabolic syndrome and, in women, hypertension and diabetes, independent of markers of central obesity and inflammation. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Jul;31(7):1119–25.
302. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 2014 [cited 2016 Jan 8];2014. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3966331/>
303. Silberberg JS. Estimating the benefits of cholesterol lowering: are risk factors for coronary heart disease multiplicative? *J Clin Epidemiol*. 1990;43(9):875–9.
304. Theodorson T. Cardiovascular risk and risk reduction: a review of recent literature. *J Family Community Med*. 1995 Jan;2(1):19–26.
305. Golden SH, Folsom AR, Coresh J, Sharrett AR, Szklo M, Brancati F. Risk factor groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2002 Oct;51(10):3069–76.
306. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Sep;14 Suppl 2:E1–40.
307. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2197–223.
308. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001 Nov 27;104(22):2746–53.
309. Okraïneç K, Banerjee DK, Eisenberg MJ. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J*. 2004 Jul;148(1):7–15.
310. Jabbour S, Yamout R, editors. *Public health in the Arab world*. Cambridge: Cambridge University Press; 2012. 502 p.

311. Ministry of Public Health Lebanon. National health statistics report in Lebanon [Internet]. 2012. Available from: <http://www.igsp.usj.edu.lb/docs/recherche/recueil12en.pdf>
312. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010 [Internet]. 2011. Available from: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf
313. Mehio Sibai A, Nasreddine L, Mokdad AH, Adra N, Tabet M, Hwalla N. Nutrition transition and cardiovascular disease risk factors in Middle East and North Africa countries: reviewing the evidence. *Ann Nutr Metab.* 2010;57(3-4):193–203.
314. Nasreddine L, Naja FA, Sibai A-M, Helou K, Adra N, Hwalla N. Trends in nutritional intakes and nutrition-related cardiovascular disease risk factors in Lebanon: the need for immediate action. *J Med Liban.* 2014 Jun;62(2):83–91.
315. Youhanna S, Platt DE, Rebeiz A, Lauridsen M, Deeb ME, Nasrallah A, et al. Parental consanguinity and family history of coronary artery disease strongly predict early stenosis. *Atherosclerosis.* 2010 Oct;212(2):559–63.
316. Khlaf M. Consanguineous marriage and reproduction in Beirut, Lebanon. *Am J Hum Genet.* 1988 Aug;43(2):188–96.
317. GBD 2013 Risk Factors Collaborators, Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, Bachman VF, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Sep 10;
318. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. 2011;vi + 55 pp.
319. Motlagh B, O'Donnell M, Yusuf S. Prevalence of cardiovascular risk factors in the Middle East: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009 Jun;16(3):268–80.
320. Gehani AA, Al-Hinai AT, Zubaid M, Almahmeed W, Hasani MRM, Yusufali AH, et al. Association of risk factors with acute myocardial infarction in Middle Eastern countries: the INTERHEART Middle East study. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Apr;21(4):400–10.
321. Hirbli KI, Gerges TA, Karam VJ, Saikaly JA. The estimation of the prevalence of diabetes mellitus in Lebanon. *J Med Liban.* 1992;40(1):22–30.
322. Hirbli KI, Aboujaoudé JH, Ghorra FS, Barakat-el-Khoury WM. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in Lebanon. *Diabete Metab.* 1990 Dec;16(6):479–83.
323. Sibai A-M, Obeid O, Batal M, Adra N, Khoury DE, Hwalla N. Prevalence and correlates of metabolic syndrome in an adult Lebanese population. *CVD Prevention and Control.* 2008 Apr;3(2):83–90.
324. Yamout R, Adib SM, Hamadeh R, Freidi A, Ammar W. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic users of the primary health care network in Lebanon, 2012–2013. *Prev Chronic Dis.* 2014;11:E120.

325. Hirbli KI, Jambeine MA, Slim HB, Barakat WM, Habis RJ, Francis ZM. Prevalence of diabetes in greater Beirut. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1262.
326. Matar D, Frangieh AH, Abouassi S, Bteich F, Saleh A, Salame E, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in Lebanon. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 May;17(5):381–8.
327. Pickering TG. Terror strikes the heart--September 11, 2001. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002 Feb;4(1):58–60.
328. Lloyd C, Smith J, Weinger K. Stress and Diabetes: A Review of the Links. *Diabetes Spectrum*. 2005 Apr 1;18(2):121–7.
329. Baddoura R, Wehbeh-Chidiac C. Prevalence of tobacco use among the adult Lebanese population. *East Mediterr Health J*. 2001 Sep;7(4-5):819–28.
330. Salameh P, Khayat G, Waked M. Lower prevalence of cigarette and waterpipe smoking, but a higher risk of waterpipe dependence in Lebanese adult women than in men. *Women Health*. 2012;52(2):135–50.
331. Cheng A, Braunstein JB, Dennison C, Nass C, Blumenthal RS. Reducing global risk for cardiovascular disease: using lifestyle changes and pharmacotherapy. *Clin Cardiol*. 2002 May;25(5):205–12.
332. Abchee A, Puzantian H, Azar ST, Shbaklo H, Nasrallah A, Sawaya FJ, et al. Predictors of coronary artery disease in the Lebanese population. *Thromb Res*. 2006;117(6):631–7.
333. Ramahi T, Khawaja M, Abu-Rmeileh N, Abdulrahim S. Socio-economic disparities in heart disease in the Republic of Lebanon: findings from a population-based study. *Heart Asia*. 2010 Jul 29;2(1):67–72.
334. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 1999 May 24;159(10):1104–9.
335. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 2000 Jan;13(1 Pt 2):3S – 10S.
336. 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 Dec 17;106(25):3143–421.
337. Tohme RA, Jurjus AR, Estephan A. The prevalence of hypertension and its association with other cardiovascular disease risk factors in a representative sample of the Lebanese population. *J Hum Hypertens*. 2005 Nov;19(11):861–8.
338. Costanian C, Bennett K, Hwalla N, Assaad S, Sibai AM. Prevalence, correlates and management of type 2 diabetes mellitus in Lebanon: findings from a national population-based study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Sep;105(3):408–15.

-
339. Chahoud J, Mrad J, Semaan A, Asmar R. Prevalence of diabetes mellitus among patients with essential arterial hypertension. *J Med Liban*. 2015 Jun;63(2):74–80.
340. Ebrahim S. Clustering of risk factors and social class in childhood and adulthood in British women's heart and health study: cross sectional analysis. *BMJ*. 2004 Apr 10;328(7444):861–0.
341. Kivimäki M, Lawlor DA, Davey Smith G, Kouvonen A, Virtanen M, Elovainio M, et al. Socioeconomic position, co-occurrence of behavior-related risk factors, and coronary heart disease: the Finnish Public Sector study. *Am J Public Health*. 2007 May;97(5):874–9.
342. Sobal J, Revicki D, DeForge BR. Patterns of interrelations among health-promotion behaviors. *Am J Prev Med*. 1992 Dec;8(6):351–9.
343. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2224–60.
344. Lewington S, Clarke 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. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903–13.
345. Wang TJ, Vasan RS. Epidemiology of Uncontrolled Hypertension in the United States. *Circulation*. 2005 Sep 13;112(11):1651–62.
346. Ikeda N, Sapienza D, Guerrero R, Aekplakorn W, Naghavi M, Mokdad AH, et al. Control of hypertension with medication: a comparative analysis of national surveys in 20 countries. *Bull World Health Organ*. 2014 Jan 1;92(1):10–9C.
347. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004 Jan;43(1):10–7.
348. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: awareness and treatment of uncontrolled hypertension among adults--United States, 2003-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Sep 7;61:703–9.
349. Jaddou HY, Batieha AM, Khader YS, Kanaan AH, El-Khateeb MS, Ajlouni KM. Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment and Control, and Associated Factors: Results from a National Survey, Jordan. *International Journal of Hypertension*. 2011;2011:1–8.
350. Saeed AA, Al-Hamdan NA, Bahnassy AA, Abdalla AM, Abbas MAF, Abuzaid LZ. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension among Saudi Adult Population: A National Survey. *International Journal of Hypertension*. 2011;2011:1–8.
351. Matar D, Frangieh AH, Abouassi S, Bteich F, Saleh A, Salame E, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Lebanon. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015 May;17(5):381–8.

352. Mallat SG, Samra S, Younes F, Sawaya M-T. Identifying predictors of blood pressure control in the Lebanese population - a national, multicentric survey – I-PREDICT. *BMC Public Health*. 2014;14(1):1142.
353. Sabate E. Adherence to Long-Term Therapies - Evidence for Action [Internet]. [cited 2015 Jul 13]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4883e/>
354. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec 1;42(6):1206–52.
355. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Organ*. 1962;27:645–58.
356. Rose G, McCartney P, Reid DD. Self-administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication. *Br J Prev Soc Med*. 1977 Mar;31(1):42–8.
357. Issa C, Jomaa L, Salamé J, Waked M, Barbour B, Zeidan N, et al. Females are more adherent to Lebanese Mediterranean Diet than males among university students. *Asian Pacific journal of health sciences*. 2014;
358. WHO. Global Recommendations on Physical Activity for Health [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 [cited 2015 Sep 20]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305057/>
359. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Aug;43(8):1575–81.
360. Meschia JF, Brott TG, Chukwudelunzu FE, Hardy J, Brown RD, Meissner I, et al. Verifying the stroke-free phenotype by structured telephone interview. *Stroke*. 2000 May;31(5):1076–80.
361. Jones WJ, Williams LS, Meschia JF. Validating the Questionnaire for Verifying Stroke-Free Status (QVSFS) by neurological history and examination. *Stroke*. 2001 Oct;32(10):2232–6.
362. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67–74.
363. Barbour B, Saadeh N, Salameh PR. Psychological distress in Lebanese young adults: constructing the screening tool “BDS-22.” *International Journal of Culture and Mental Health*. 2012 Aug;5(2):94–108.
364. WHO. STEPwise approach to surveillance (STEPS) [Internet]. Geneva; 2008b [cited 2015 Dec 14]. Available from: <http://www.who.int/chp/steps/en/>
365. WHO MONICA Project. MONICA Manual, Part III, Section 1: Population Survey Data Component [Internet]. 1998 [cited 2015 Dec 14]. Available from: <http://www.thl.fi/publications/monica/manual/part3/iii-1.htm>

366. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion J-M, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003 May;21(5):821–48.
367. Qiao Q, Keinänen-Kiukaanniemi S, Rajala U, Uusimäki A, Kivelä SL. Random capillary whole blood glucose test as a screening test for diabetes mellitus in a middle-aged population. *Scand J Clin Lab Invest*. 1995 Feb;55(1):3–8.
368. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001 Nov 17;358(9294):1682–6.
369. McGorrian C, Yusuf S, Islam S, Jung H, Rangarajan S, Avezum A, et al. Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. *Eur Heart J*. 2011 Mar;32(5):581–9.
370. Joseph S, Pascale S, Georges K, Mirna W. Cigarette and waterpipe smoking decrease respiratory quality of life in adults: results from a national cross-sectional study. *Pulm Med*. 2012;2012:868294.
371. Czernichow S, Kengne A-P, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obes Rev*. 2011 Sep;12(9):680–7.
372. Halabi S, Zurayk H, Awaida R, Darwish M, Saab B. Reliability and validity of self and proxy reporting of morbidity data: a case study from Beirut, Lebanon. *Int J Epidemiol*. 1992 Jun;21(3):607–12.
373. Ministry of Social Affairs. Central Administration of Statistics – Population [Internet]. Available from: <http://www.cas.gov.lb/index.php/demographic-and-social-en/population-en>
374. Rumeau-Rouquette C, Breart G, Padiou R. *Methods in Epidemiology: Sampling, Investigations, and Analysis*. Paris, France: Flammarion; 1985. 71–82 p.
375. Ahmad O, Boschi-Pinto C, Lopez A, Murray C, Lozano R, Inoue M. Age Standardization of Rates: A New WHO Standard. [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001 [cited 2015 Sep 1]. Available from: <http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf>
376. Thanopoulou A, Karamanos B, Angelico F, Assaad-Khalil S, Djordjevic P, Katsilambros N, et al. Epidemiological evidence for the non-random clustering of the components of the metabolic syndrome: multicentre study of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2006 Dec;60(12):1376–83.
377. Sprecher DL, Pearce GL. How deadly is the “deadly quartet”? A post-CABG evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Oct;36(4):1159–65.
378. Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf P, Brancati FL, Sharrett AR, et al. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association

- with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Metab Clin Exp.* 1996 Jun;45(6):699–706.
379. Parapid B, Ostojic MC, Lalic NM, Micic D, Damjanovic S, Bujanja D, et al. Risk factors clustering within the metabolic syndrome: a pattern or by chance? *Hellenic J Cardiol.* 2014 Apr;55(2):92–100.
380. Aizawa Y, Kamimura N, Watanabe H, Aizawa Y, Makiyama Y, Usuda Y, et al. Cardiovascular risk factors are really linked in the metabolic syndrome: this phenomenon suggests clustering rather than coincidence. *Int J Cardiol.* 2006 May 10;109(2):213–8.
381. Baruth M, Wilcox S, Egan BM, Dowda M, Laken M, Warren TY. Cardiovascular Disease Risk Factor Clustering among African American Adults. *Ethn Dis.* 2011;21(2):129–34.
382. Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hanco-Saavedra J, Poblador-Plou B, van den Akker M. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J Clin Epidemiol.* 2014 Mar;67(3):254–66.
383. Aizawa Y, Watanabe H, Aizawa Y, Fukunaga H, Watanabe S. Excess accumulation of risk factors in ischemic heart disease. *Jpn Heart J.* 2004 Sep;45(5):733–8.
384. Emmons KM, Marcus BH, Linnan L, Rossi JS, Abrams DB. Mechanisms in Multiple Risk Factor Interventions: Smoking, Physical-Activity, and Dietary-Fat Intake Among Manufacturing Workers. *Preventive Medicine.* 1994 Jul;23(4):481–9.
385. Hofstetter H, Dusseldorp E, van Empelen P, Paulussen TWGM. A primer on the use of cluster analysis or factor analysis to assess co-occurrence of risk behaviors. *Preventive Medicine.* 2014 Oct;67:141–6.
386. Wong A, Boshuizen HC, Schellevis FG, Kommer GJ, Polder JJ. Longitudinal administrative data can be used to examine multimorbidity, provided false discoveries are controlled for. *J Clin Epidemiol.* 2011 Oct;64(10):1109–17.
387. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies.* IARC Sci Publ. 1987;(82):1–406.
388. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA.* 2003 May 21;289(19):2534–44.
389. Jaddou HY, Batieha AM, Khader YS, Kanaan AH, El-Khateeb MS, Ajlouni KM. Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment and Control, and Associated Factors: Results from a National Survey, Jordan. *International Journal of Hypertension.* 2011;2011:1–8.
390. Gößwald A, Schienkewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013 May;56(5-6):650–5.

391. Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Williams J, Rayner M, Townsend N. The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014. *Heart*. 2015 Aug 1;101(15):1182–9.
392. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Jan 27;131(4):e29–322.
393. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999 Mar 9;99(9):1165–72.
394. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26(1):61–9.
395. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005 Jan 15;365(9455):217–23.
396. Nsour M, Mahfoud Z, Kanaan MN, Balbeissi A. Prevalence and predictors of nonfatal myocardial infarction in Jordan. *East Mediterr Health J*. 2008 Aug;14(4):818–30.
397. Reddy KS. Cardiovascular disease in non-Western countries. *N Engl J Med*. 2004 Jun 10;350(24):2438–40.
398. Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Wood AM, Pennells L, et al. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011 Mar 26;377(9771):1085–95.
399. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, O'Donnell CJ, Roccella EJ, Levy D. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension*. 2000 Oct;36(4):594–9.
400. Taskinen M-R. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia*. 2003 Jun;46(6):733–49.
401. Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care*. 2004 Dec;27(12):2898–904.
402. Howard BV, Cowan LD, Go O, Welty TK, Robbins DC, Lee ET. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. The Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21(8):1258–65.
403. Eckel RH, Alberti KGMM, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2010 Jan 16;375(9710):181–3.
404. Reaven GM, Chen Y-DI. Insulin Resistance, Its Consequences, and Coronary Heart Disease Must We Choose One Culprit? *Circulation*. 1996 May 15;93(10):1780–3.
405. Sun K, Liu J, Ning G. Active smoking and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies. *PLoS ONE*. 2012;7(10):e47791.

-
406. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 2005 Feb;28(2):385–90.
407. Schäfer K, Konstantinides SV. Update on the cardiovascular risk in obesity: endocrine and paracrine role of the adipose tissue. *Hellenic J Cardiol*. 2011 Aug;52(4):327–36.
408. Groop L. Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr*. 2000 Mar;83 (suppl 1):S39–48.
409. Dave GJ, Bibeau DL, Schulz MR, Aronson RE, Ivanov LL, Black A, et al. Predictors of uncontrolled hypertension in the Stroke Belt. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Aug;15(8):562–9.
410. Alexander M, Tekawa I, Hunkeler E, Fireman B, Rowell R, Selby JV, et al. Evaluating hypertension control in a managed care setting. *Arch Intern Med*. 1999 Dec 13;159(22):2673–7.
411. Ornstein SM, Nietert PJ, Dickerson LM. Hypertension management and control in primary care: a study of 20 practices in 14 states. *Pharmacotherapy*. 2004 Apr;24(4):500–7.
412. Degli Esposti L, Saragoni S, Benemei S, Batacchi P, Geppetti P, Di Bari M, et al. Adherence to antihypertensive medications and health outcomes among newly treated hypertensive patients. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2011;3:47–54.
413. Papp R, Csaszar A, Paulik E, Balogh S. Correlations between prescription of anti-hypertensive medication and mortality due to stroke. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:15.
414. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002 Dec;4(6):393–404.
415. Morgado M, Rolo S, Macedo AF, Pereira L, Castelo-Branco M. Predictors of uncontrolled hypertension and antihypertensive medication nonadherence. *J Cardiovasc Dis Res*. 2010 Oct;1(4):196–202.
416. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159–219.
417. Golomb BA, Dimsdale JE, White HL, Ritchie JB, Criqui MH. Reduction in blood pressure with statins: results from the UCSD Statin Study, a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2008 Apr 14;168(7):721–7.
418. John S, Schneider MP, Delles C, Jacobi J, Schmieder RE. Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients. *Am Heart J*. 2005 Mar;149(3):473.

419. Cohen AT, Goto S, Schreiber K, Torp-Pedersen C. Why do we need observational studies of everyday patients in the real-life setting? *European Heart Journal Supplements*. 2015 Jul;17(suppl D):D2–8.
420. Eastwood J-A, Doering LV. Gender differences in coronary artery disease. *J Cardiovasc Nurs*. 2005 Oct;20(5):340–51; quiz 352–3.
421. Gold LD, Krumholz HM. Gender differences in treatment of heart failure and acute myocardial infarction: a question of quality or epidemiology? *Cardiol Rev*. 2006 Aug;14(4):180–6.
422. Knight EL, Bohn RL, Wang PS, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Predictors of uncontrolled hypertension in ambulatory patients. *Hypertension*. 2001 Oct;38(4):809–14.
423. Krousel-Wood M, Islam T, Webber LS, Re RN, Morisky DE, Muntner P. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Manag Care*. 2009 Jan;15(1):59–66.
424. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:d671.
425. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012 Aug 11;380(9841):581–90.
426. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, 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 Jul 1;63(25 Pt B):2889–934.
427. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003 Nov 8;362(9395):1527–35.
428. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71–86.
429. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1849–60.
430. Li J, Siegrist J. Physical activity and risk of cardiovascular disease--a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2012 Feb;9(2):391–407.

431. Hartley L, Igbinedion E, Holmes J, Flowers N, Thorogood M, Clarke A, et al. Increased consumption of fruit and vegetables for the primary prevention of cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD009874.
432. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, et al. “Mediterranean” dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD009825.
433. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2007 May 29;115(21):2761–88.
434. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Nov 29;58(23):2432–46.
435. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation.* 2005 Jan 25;111(3):369–76.
436. Booth JN, Levitan EB, Brown TM, Farkouh ME, Safford MM, Muntner P. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol.* 2014 Jun 15;113(12):1933–40.
437. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, Smith NL, Lemaitre RN, Psaty BM. Smoking status and risk for recurrent coronary events after myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2002 Sep 17;137(6):494–500.
438. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA.* 2003 Jul 2;290(1):86–97.
439. EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet.* 2001 Mar 31;357(9261):995–1001.
440. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 2005 Nov 1;143(9):659–72.

-
441. Strid C, Lingfors H, Fridlund B, Mårtensson J. Lifestyle changes in coronary heart disease - Effects of cardiac rehabilitation programs with focus on intensity, duration and content - A systematic review. *Open Journal of Nursing*. 2012;02(04):420–30.
 442. Düsing R. Optimizing blood pressure control through the use of fixed combinations. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:321–5.
 443. Levine DM, Green LW, Deeds SG, Chwalow J, Russell RP, Finlay J. Health education for hypertensive patients. *JAMA*. 1979 Apr 20;241(16):1700–3.
 444. González-Fernández RA, Rivera M, Torres D, Quiles J, Jackson A. Usefulness of a systemic hypertension in-hospital educational program. *Am J Cardiol*. 1990 Jun 1;65(20):1384–6.
 445. Farquhar JW, Fortmann SP, Flora JA, Taylor CB, Haskell WL, Williams PT, et al. Effects of communitywide education on cardiovascular disease risk factors. The Stanford Five-City Project. *JAMA*. 1990 Jul 18;264(3):359–65.
 446. Sclar DA, Chin A, Skaer TL, Okamoto MP, Nakahiro RK, Gill MA. Effect of health education in promoting prescription refill compliance among patients with hypertension. *Clin Ther*. 1991 Aug;13(4):489–95.
 447. Hill MN, Bone LR, Hilton SC, Roary MC, Kelen GD, Levine DM. A clinical trial to improve high blood pressure care in young urban black men: recruitment, follow-up, and outcomes. *Am J Hypertens*. 1999 Jun;12(6):548–54.
 448. Keeler EB, Brook RH, Goldberg GA, Kamberg CJ, Newhouse JP. How free care reduced hypertension in the health insurance experiment. *JAMA*. 1985 Oct 11;254(14):1926–31.
 449. Takala J, Niemelä N, Rosti J, Sievers K. Improving compliance with therapeutic regimens in hypertensive patients in a community health center. *Circulation*. 1979 Mar;59(3):540–3.
 450. Foote A, Erfurt JC. Hypertension control at the work site. Comparison of screening and referral alone, referral and follow-up, and on-site treatment. *N Engl J Med*. 1983 Apr 7;308(14):809–13.
 451. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001 Nov 6;135(9):825–34.
 452. Barnett GO, Winickoff RN, Morgan MM, Zielstorff RD. A computer-based monitoring system for follow-up of elevated blood pressure. *Med Care*. 1983 Apr;21(4):400–9.
 453. Bogden PE, Abbott RD, Williamson P, Onopa JK, Koontz LM. Comparing standard care with a physician and pharmacist team approach for uncontrolled hypertension. *J Gen Intern Med*. 1998 Nov;13(11):740–5.
 454. Godley P, Nguyen A, Yokoyama K, Rohack J, Woodward B, Chiang T. Improving hypertension care in a large group-model MCO. *Am J Health Syst Pharm*. 2003 Mar 15;60(6):554–64.

-
455. Orleans CT. Addressing multiple behavioral health risks in primary care. Broadening the focus of health behavior change research and practice. *Am J Prev Med.* 2004 Aug;27(2 Suppl):1–3.
456. Galán I, Rodríguez-Artalejo F, Tobías A, Díez-Gañán L, Gandarillas A, Zorrilla B. Clustering of behavior-related risk factors and its association with subjective health. *Gac Sanit.* 2005 Oct;19(5):370–8.
457. Schuit AJ, van Loon AJM, Tijhuis M, Ocké M. Clustering of lifestyle risk factors in a general adult population. *Prev Med.* 2002 Sep;35(3):219–24.
458. Laaksonen M, Prättälä R, Karisto A. Patterns of unhealthy behaviour in Finland. *Eur J Public Health.* 2001 Sep;11(3):294–300.
459. Fine LJ, Philogene GS, Gramling R, Coups EJ, Sinha S. Prevalence of multiple chronic disease risk factors. 2001 National Health Interview Survey. *Am J Prev Med.* 2004 Aug;27(2 Suppl):18–24.
460. Pronk NP, Anderson LH, Crain AL, Martinson BC, O'Connor PJ, Sherwood NE, et al. Meeting recommendations for multiple healthy lifestyle factors. Prevalence, clustering, and predictors among adolescent, adult, and senior health plan members. *Am J Prev Med.* 2004 Aug;27(2 Suppl):25–33.
461. Chiolero A, Wietlisbach V, Ruffieux C, Paccaud F, Cornuz J. Clustering of risk behaviors with cigarette consumption: A population-based survey. *Prev Med.* 2006 May;42(5):348–53.
462. Costa E, Dias C, Oliveira L, Goncalves L. Clustering of behavioural risk factors in the Portuguese population: data from National Health Interview Survey. *Journal of Behavioral Health.* 2014;1.
463. Johansson SE, Sundquist J. Change in lifestyle factors and their influence on health status and all-cause mortality. *Int J Epidemiol.* 1999 Dec;28(6):1073–80.
464. Berrigan D, Dodd K, Troiano RP, Krebs-Smith SM, Barbash RB. Patterns of health behavior in U.S. adults. *Prev Med.* 2003 May;36(5):615–23.
465. Tercyak KP, Tyc VL. Opportunities and challenges in the prevention and control of cancer and other chronic diseases: children's diet and nutrition and weight and physical activity. *J Pediatr Psychol.* 2006 Sep;31(8):750–63.
466. Alamian A, Paradis G. Clustering of chronic disease behavioral risk factors in Canadian children and adolescents. *Prev Med.* 2009 May;48(5):493–9.

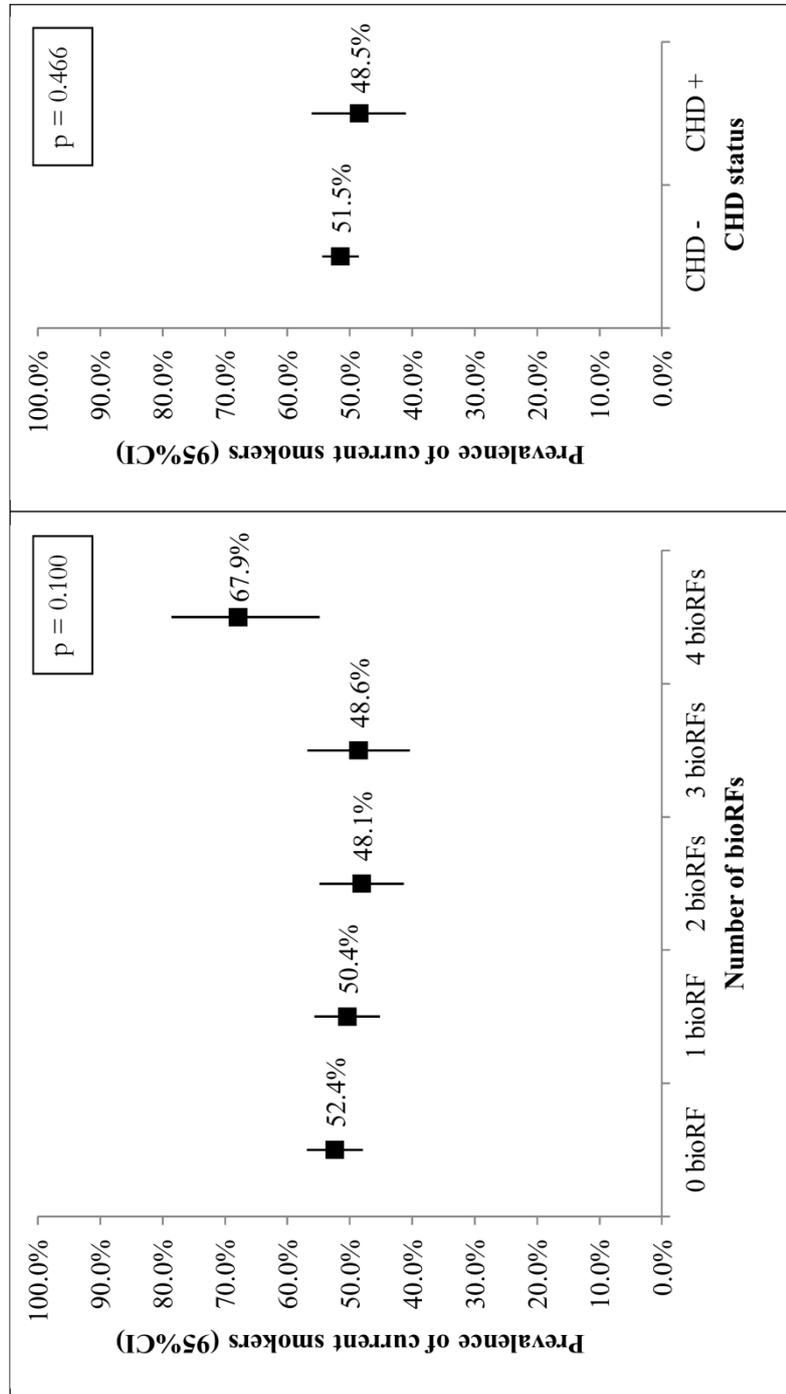
VII. Annexes

Annexe 1 La distribution des facteurs de risque selon l'âge et le sexe

La distribution des facteurs de risque selon l'âge et le sexe

| Risk Factors | 40-49 ans % | 50-59 ans % | 60-70 ans % | ≥ 70 ans % | Total % (IC 95%) |
|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|-------------------------|
| Hypertension | | | | | |
| Homme | 29.8 | 50.0 | 59.8 | 77.1 | 50.5 (46.9-54.1) |
| Femme | 14.2 | 37.3 | 74.8 | 79.6 | 44.1 (40.7-47.6) |
| $p (\chi^2)$ | <0.001 | 0.011 | 0.010 | 0.579 | 0.013 |
| Total | 21.7 | 43.6 | 67.3 | 78.4 | 47.2 (44.7-49.7) |
| $p trend$ | <0.001 | | | | |
| Diabète | | | | | |
| Homme | 16.7 | 26.0 | 26.7 | 26.1 | 22.9 (20.1-26.1) |
| Femme | 6.4 | 15.9 | 34.6 | 26.5 | 17.8 (15.3-20.7) |
| $p (\chi^2)$ | <0.001 | 0.013 | 0.166 | 0.931 | 0.013 |
| Total | 11.3 | 20.9 | 30.7 | 26.3 | 20.3 (18.4-22.4) |
| $p trend$ | <0.001 | | | | |
| Hypercholestérolémie | | | | | |
| Homme | 14.6 | 47 | 39.2 | 33.6 | 31.5 (28.0-35.2) |
| Femme | 12.3 | 35.6 | 46.2 | 38.2 | 29.4 (26.1-32.9) |
| $p (\chi^2)$ | 0.461 | 0.031 | 0.277 | 0.434 | 0.42 |
| Total | 13.4 | 41.2 | 42.6 | 36.1 | 30.4 (28.0-32.9) |
| $p trend$ | <0.001 | | | | |
| Hypertriglycéridémie | | | | | |
| Homme | 21.2 | 38.1 | 31.9 | 21.7 | 27.8 (24.4-31.4) |
| Femme | 4.5 | 22.8 | 28.0 | 27.3 | 17.9 (15.2-21.0) |
| $p (\chi^2)$ | <0.001 | 0.002 | 0.511 | 0.291 | <0.001 |
| Total | 12.5 | 30.4 | 29.9 | 24.7 | 22.7 (20.5-25.0) |
| $p trend$ | <0.001 | | | | |
| Fumeurs actuels | | | | | |
| Homme | 69.8 | 61.7 | 62.2 | 34.8 | 58.5 (54.7-62.3) |
| Femme | 38.4 | 46.8 | 35.6 | 24.7 | 37.2 (33.7-41.0) |
| $p (\chi^2)$ | <0.001 | 0.004 | <0.001 | 0.060 | <0.001 |
| Total | 52.8 | 54.2 | 50.0 | 29.5 | 47.6 (44.9-50.3) |
| $p trend$ | <0.001 | | | | |

Annexe 2 La prévalence de fumeurs actuels selon le nombre de facteurs de risque biologiques et de la présence de maladie coronarienne



La prévalence de fumeurs actuels selon le nombre de facteurs de risque biologiques et de la présence de maladie coronarienne

Annexe 3 Le questionnaire

The purpose of this survey is to study cardiovascular and cerebrovascular diseases throughout Lebanon. We kindly ask you to answer as honestly and accurately as you can. There are no right and wrong answers. The questionnaire is voluntary and the data collected is strictly confidential. You agree to take part in this survey by completing questions below. Thank you for your time.

I- General questions:

1. Age: years
2. Sex: Male Female
3. Marital status: Married Single Widow/Divorced
4. Educational level:
 - Primary or less
 - Elementary
 - Secondary
 - University
 - Masters
 - Doctorate
5. Do you work? Yes No Retired
 - If yes, what type of work?
6. Where do you live most days of the year? Governorate:.....
7. Is the region a: big city? village? in between?
 - How long have you lived in your current house? years
 - How many people live in your household (including you)?
8. Income of the house per month:
 - Less than 500,000 L.L.
 - 500,000 – 1,000,000 L.L.
 - 1,000,000 – 2,000,000 L.L.
 - 2,000,000 – 4,000,000 L.L.
 - more than 4,000,000 L.L.

II- Health status:

Cerebrovascular diseases:

9. Were you ever told by a physician that you had a stroke? No Yes
10. Were you ever told by a physician that you had a transient ischemic attack (TIA), ministroke, or transient ischemic attack? No Yes

If you answered “yes” on questions 9 or 10, please move to question 17

| | No | Yes |
|---|----|-----|
| 11. Have you ever had sudden painless weakness on one side of your body? | | |
| 12. Have you ever had sudden numbness or a dead feeling on one side of your body? | | |
| 13. Have you ever had sudden painless loss of vision in one or both eyes? | | |
| 14. Have you ever suddenly lost one half of your vision? | | |
| 15. Have you ever suddenly lost the ability to understand what people were saying? | | |
| 16. Have you ever suddenly lost the ability to express yourself verbally or in writing? | | |

If you had a stroke:

17. Type of stroke: Ischemic Hemorrhagic I don't know

18. How long did the symptoms persist?

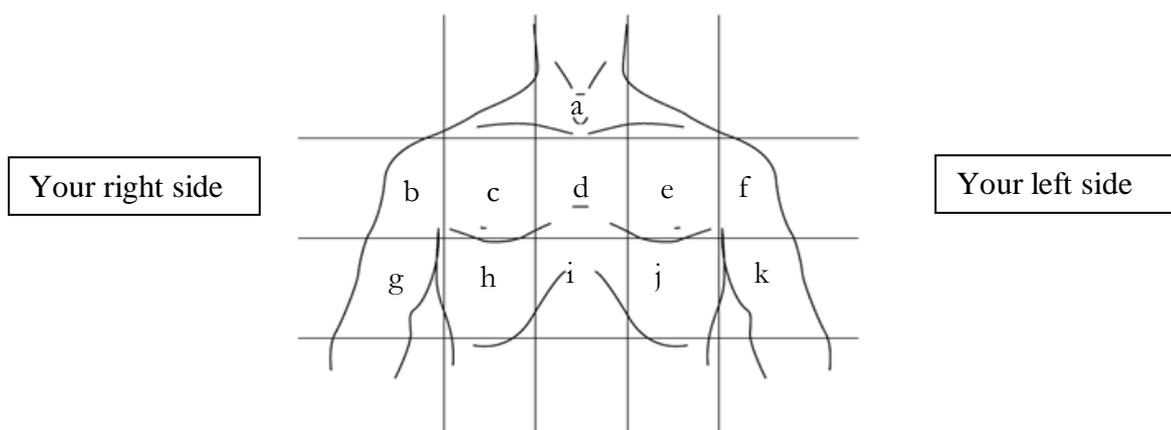
Less than 24 hours More than 24 hours

Cardiovascular diseases:

19. Do you ever have any pain or discomfort in your chest? No Yes

If “No”, move to question 26

20. Where do you get this pain or discomfort? Please mark X on the appropriate places



21. When you walk at an ordinary pace on the level, does this produce the pain? No Yes

Unable

22. No Yes Unable

If “no”, move to question 26

23. When you get any pain or discomfort in your chest on walking, what do you do?

Stop Slow down Continue at same pace Not applicable

24. Does the pain or discomfort in your chest go away if you stand still? No Yes

25. How long does it take to go away?

10 minutes or less More than 10 minutes

26. Have you ever had a severe pain in your chest lasting for half an hour or more? No
Yes

Personal cardiovascular history

| | No | Yes |
|--|----|-----|
| 27. Myocardial infarction | | |
| 27'. Angiography | | |
| 28. Stent | | |
| 29. Heart failure | | |
| 30. Coronary artery bypass graft surgery | | |
| 31. Pulmonary edema | | |
| 32. Extremity edema | | |
| 33. Renal failure | | |
| 34. Vascular obstruction | | |

Family History:

35. Did/Does any of your first-degree relatives (mother, father, sister, or brother) suffer from any coronary heart disease? No Yes

If yes, specify:

| Family relationship | Type of disease | Age at occurrence |
|---------------------|-----------------|-------------------|
| | | |
| | | |
| | | |

36. Did any of your first-degree relatives (mother, father, sister, or brother) have a stroke? No Yes

If yes, specify:

| Family relationship | Type of disease | Age at occurrence |
|---------------------|-----------------|-------------------|
| | | |
| | | |
| | | |

Chronic diseases:

| | No | Yes | Results of last tests done | Date | Put an X in case a test was not done |
|--------------------------|----|-----|----------------------------|------|--------------------------------------|
| 37. Hypertension | | | | | |
| 38. Diabetes | | | | | |
| 39. Hypercholesterolemia | | | | | |
| 40. Hypertriglyceridemia | | | | | |

| | | | | | |
|-----------|--|--|--|--|--|
| 41. Other | | | | | |
| | | | | | |

Do you suffer from:

42. Arthritis? No Yes

43. Psoriasis? No Yes

44. Depression? No Yes

45. Parodontitis? No Yes

46. Other:

47. How would you rate your health from 0 (very bad) to 10 (excellent)?

III. Medicine use:

48. Do you take any chronic medicine? No Yes

If “no”, move to section IV,

| Do you take: | No | Yes | If yes, specify the drug’s name |
|---|----|-----|---------------------------------|
| 49. Antihypertensive drugs | | | |
| 50. Anti-diabetic drugs | | | |
| 51. Cholesterol-lowering drugs | | | |
| 52. Anticoagulant or antiplatelet drugs | | | |
| 53. Others | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

| | No | Yes |
|--|----|-----|
| 54. Do you sometimes forget to take your medicine? | | |
| 55. People sometimes miss taking their medicines for reasons other than forgetting. Thinking over the past 2 weeks, were there any days when you did not take your medicine? | | |
| 56. Have you ever cut back or stopped taking your medicine without telling your doctor because you felt worse when you took it? | | |
| 57. When you travel or leave home, do you sometimes forget to bring along your medicine? | | |
| 58. Did you take all your medicines yesterday? | | |
| 59. When you feel like your symptoms are under control, do you | | |

| | | |
|--|--|--|
| sometimes stop taking your medicine? | | |
| 60. Taking medicine every day is a real inconvenience for some people. Do you ever feel hassled about sticking to your treatment plan? | | |

61. How often do you have difficulty remembering to take all your medicine?

- Never/rarely
 Once in a while
 Sometimes
 Usually
 All the time

IV- Cigarettes Smoking:

62. Are you a cigarette smoker? Yes and I still am I tried and quit No

If your answer is No, please move to the section number VII

63. If your answer is "Yes" or "I tried and quit", give the following details:

| Number of cigarettes per day | Number of years of smoking |
|------------------------------|----------------------------|
| | |
| | |
| | |
| | |

64. Age at smoking initiation:Year

65. If you quit smoking, since how many years you quit: Year

V- Waterpipe smoking:

66. Are you a water pipe smoker? Yes and I still am I tried and quit No

If your answer is No, please move to the section number VIII

67. If your answer is "Yes" or "I tried and quit", give the following details:

| Number of water pipe per day | Number of years of smoking |
|------------------------------|----------------------------|
| | |
| | |
| | |
| | |

68. Age at water pipe smoking initiation:Year

69. If you quit smoking water pipe, since how many years you quit: Year

VI- Questions about nutrition

| Types of food | Never | 2 times or less /week | 3-6 times /week | At least 1 time /day | At all meals |
|--|-------|-----------------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------|
| 70. Thyme man'ouche, cheese man'oucheh | | | | | |
| 71. Tabbouleh, fattouch, vegetables or salad (tomatoes, cucumber, lettuce.....). | | | | | |
| 72. Stew | | | | | |
| 73. Fast food (hamburger, cheeseburger, pizza) | | | | | |
| 74. French fries or other fried foods | | | | | |
| 75. Olive oil | | | | | |
| 76. Food with grains like beans, lentils or chickpeas | | | | | |
| 77. Fish or sea food | | | | | |
| 78. All kinds of meat (beef or chicken) | | | | | |
| 79. Processed meat (Mortadella, hot dog...) | | | | | |
| 80. White bread | | | | | |
| 81. Whole grain bread | | | | | |
| 82. Rice and pasta | | | | | |
| 83. Cooked vegetables (eggplant, squash....) | | | | | |
| 84. Fruits | | | | | |
| 85. Sweets (cake, ice cream, chocolate...) | | | | | |
| 86. Full fat milk and dairy products | | | | | |
| 87. Skimmed milk and dairy products | | | | | |
| 88. Soft drinks (Pepsi, Seven up, Cola...) | | | | | |
| 89. Fruit juice | | | | | |
| 90. Coffee, tea or Nescafe | | | | | |

Dietary Habits

| | Yes | No | Sometimes |
|---|-------|------------|-----------|
| 91. Do you eat more when you are nervous or when facing a problem | | | |
| 92. Do you follow a particular diet | | | |
| 93. Do you eat low-carb foods | | | |
| | A lot | Moderately | Little |
| 93'. Salt intake | | | |
| 93''. Drinking water | | | |

VII- Questions about physical activity

94. During the last 7 days, how much time did you spend sitting, excluding weekend days? (Include time spent at work, at home, while doing coursework, and during leisure time. This may include time spent sitting at a desk, visiting friends, reading or sitting or lying down to watch television.)

..... Hours per dayMinutes per day

95. How much time do you spend sitting during weekends?

.....Hours per dayMinutes per day

96. Do you practice any kind of sports regularly? No Yes

If yes: specify what kind of sports: Hours per week

VIII- Psychological distress (BDS-22)

| | Never | little | moderate | much |
|--|-------|--------|----------|------|
| 97. You feel despaired | | | | |
| 98. You think life has no meaning | | | | |
| 99. You feel empty | | | | |
| 100. You feel on the edge | | | | |
| 101. You feel you don't recognize yourself | | | | |
| 102. You isolate yourself | | | | |
| 103. You lost the desire to learn | | | | |
| 104. You lack enthusiasm | | | | |
| 105. I don't know what I want | | | | |
| 106. Your ideas are puzzled | | | | |
| 107. You have constipation or diarrhea | | | | |
| 108. You have stomach cramps | | | | |
| 109. You have stomach heartburn | | | | |
| 110. You find it difficult to relax | | | | |
| 111. You get angry for ridiculous reasons | | | | |
| 112. Your mood changes for tiny matters | | | | |
| 113. You are in a bad mood | | | | |
| 114. You have memory troubles | | | | |
| 115. You have difficulty concentrating | | | | |
| 116. You don't know what values to adopt | | | | |
| 117. You have panic attacks. | | | | |
| 118. You worry about little things | | | | |

Annexe 4 Papier : Prevalence of stroke symptoms among stroke-free residents: first national data from Lebanon

Research

Prevalence of stroke symptoms among stroke-free residents: first national data from Lebanon

Rita Farah^{1*}, Rouba Karen Zeidan², Mirna N. Chahine³, Roland Asmar³, Ramez Chahine⁴, Pascale Salameh^{5,6}, and Hassan Hosseini^{7,8}

Background Stroke symptoms are common among people without a history of stroke or transient ischemic attack. Reported stroke symptoms may represent stroke episodes that failed to reach the threshold for clinical diagnosis.

Aims This study aimed to assess in the Lebanese population the prevalence of self-reported stroke symptoms in a stroke- and transient ischemic attack-free population, and the association of these symptoms with major risk factors for stroke.

Methods We carried out a cross-sectional study using a multistage cluster sample across Lebanon. We interviewed residents aged 40 years and more. Stroke symptoms were assessed using the Questionnaire for Verifying Stroke-Free Status.

Results We included 1515 individuals (mean age was 57.2 ± 12.4 years, 783 women, 51.7%). Among 1460 participants stroke- and transient ischemic attack-free, 175 had experienced at least one stroke symptom (12.1%, 95% CI 9.9%–14.3%). Arterial hypertension (adjOR 4.37, 95% CI 2.68–7.12), history of heart disease (adjOR 3.34, 95% CI 2.00–5.56), current waterpipe smoking (adjOR 3.88, 95% CI 2.33–6.48), current and former cigarette smoking (adjOR 1.84, 95% CI 1.18–2.87 and adjOR 2.01, 95% CI 1.13–3.5, respectively), psychological distress (adjOR 1.04, 95% CI 1.02–1.05), the Mediterranean diet score (adjOR 0.87, 95% CI 0.76–0.99), and regular physical activity (adjOR 0.45, 95% CI 0.26–0.77) were independently associated with stroke symptoms.

Conclusions This is the first study conducted in the Middle East, assessing self-reported stroke symptoms among stroke-free residents. Our study showed that almost one in eight residents without a history of stroke or transient ischemic attack has had stroke symptoms. Major vascular risk factors

are associated with these symptoms, thus allowing for prevention strategies.

Key words: epidemiology, Lebanon, population-based, risk factors, stroke symptoms, stroke-free population

Introduction

Stroke is the second leading cause of death worldwide and a major cause of disability in survivors (1,2). Annually, 15 million people worldwide suffer a stroke (3). Nearly 5 million die and another 5 million are left permanently disabled (3).

Low- and middle-income countries have the largest burden of stroke, accounting for more than 85% of stroke deaths globally (4). The Middle East region is lacking data on the epidemiology of stroke (5). However, the little information available shows that stroke is gradually becoming a major health problem and it has been estimated that its current mortality will double by 2030 (6).

Lebanon is part of the Middle East stretching along the eastern shore of the Mediterranean Sea. The incidence of stroke in Lebanon has remained unstudied so far; nevertheless the prevalence of stroke risk factors such as hypertension, smoking and obesity is high (7,8).

Stroke symptoms are common among people without a prior diagnosis of stroke or transient ischemic attack (TIA) (9). Furthermore, it has been postulated that at least a part of reported stroke symptoms may represent stroke episodes that failed to reach the threshold for clinical diagnosis (9,10). This hypothesis is supported by several studies where silent infarctions were detected by head imaging in individuals without history of stroke or TIA (11,12). However, self-reported stroke symptoms are often neglected by patients due to insufficient knowledge of stroke symptoms, resulting in failure to seek medical care (13). Because of the high predictive ability of stroke symptoms for future stroke episodes, identifying individuals with a history of stroke symptoms may serve as a powerful tool in vascular prevention (10).

Few studies have evaluated stroke symptoms in an epidemiologic setting and none in the Middle East region. Two longitudinal studies conducted in the United States [the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) and the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)] and one longitudinal study conducted in two towns (Renfrew and Paisley) in Scotland showed a significant increase in stroke risk in individuals with stroke symptoms (10,14,15).

The aim of our study was to evaluate self-reported stroke symptoms in Lebanese residents without a previous diagnosis of stroke or TIA and the association of these symptoms with major stroke risk factors.

Correspondence: Rita Farah*, Doctoral School of Life and Health Sciences, Paris-Est University, Creteil, 94010, France.

E-mail: rita.farah@univ-paris-est.fr

¹Doctoral School of Life and Health Sciences, Paris-Est University, Creteil, France

²Doctoral School of Biology Health and Biotechnologies, Toulouse III University, Toulouse, France

³Foundation-Medical Research Institutes, F-MRI®, Beirut, Lebanon

⁴Faculty of Medical Sciences, Lebanese University, Beirut, Lebanon

⁵School of Pharmacy, Lebanese American University, Byblos, Lebanon

⁶Laboratory of Clinical and Epidemiology Research, Faculty of Pharmacy, Lebanese University, Beirut, Lebanon

⁷Department of Neurology, Henri Mondor Hospital, Creteil, France

⁸EA 4391, Excitabilité nerveuse et thérapeutique, Université Paris-Est, Creteil, France

Received: 10 March 2015; Accepted: 28 April 2015; Published online 14 July 2015

Conflict of interest: None declared.

Funding: The study was conducted in 60/100 circumscriptions as independent study by the Foundation-Medical Research Institutes (F-MRI®) as sole sponsor, with its own human, technical and financial supports.

DOI: 10.1111/j.12563

Methods

Study design and population

In the framework of the study assessing the prevalence of cardiovascular diseases and their risk factors among Lebanese residents, we carried out a cross-sectional study, between September 2013 and October 2014, using a multistage cluster sample across Lebanon (16). We randomly selected 100 circumscriptions from the list of circumscriptions in Lebanon (villages, towns, and cities). Then, using a software program, we randomly selected residents aged 40 years and more from the list of dwellers provided by the local authority. After providing an oral and written consent, participants underwent a face-to-face interview. We excluded individuals known to be suffering from mental disorders or learning disabilities.

Sample size

We initially calculated the sample size to measure the prevalence of cardiovascular diseases and their risk factors. We used Epi Info™ (Center for Disease Control, Atlanta, GA, USA. Available from <http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/>). A minimal sample size of $n = 1200$ was required to measure the prevalence of cardiovascular diseases in Lebanon, in an adult population aged 40 years and more. We used the prevalence of arterial hypertension (43.1% among individuals aged 50 years and above) as the reference (8); we took into account a worst acceptable result of $\pm 4\%$ difference with the above-mentioned prevalence and a 95% confidence interval (CI) as well as the two-stage sampling design.

Data collection

Questionnaire for Verifying Stroke-Free Status (QVSFS)

We assessed stroke symptoms using the QVSFS, a validated instrument for identification of stroke-free individuals in the general population (17,18). The QVSFS consists of eight items. The first two items reveal the history of physician-verified stroke and/or TIA. Items 3 to 8 were asked regarding stroke-like symptoms only if no history of stroke or TIA was reported. Answering yes to 1 or more symptoms vs. no to all symptoms was considered a positive stroke symptom history. Following the method recommended by the World Health Organization, we translated the QVSFS into Arabic and independently back-translated it into English by two translators to verify and solve any translation inconsistencies. We then pilot tested the questionnaire on a small group of individuals to eliminate any further inconsistencies.

Socio-demographic characteristics and risk factors

Of relevance to the current analysis, we collected the following self-reported data: sociodemographic characteristics (e.g. age, gender, educational level, marital status, region of dwelling), history of hypertension, medication use for glucose control, history of heart disease, cigarette and water-pipe smoking, frequency and duration of physical activity. We also assessed psychological distress using the Beirut Distress Scale (BDS-22), a scale that was developed and validated in the Lebanese population. The BDS-22 consisted of 22 items and had a four-point (0–3) Likert-type response format. Thus, the BDS-22 ranged from 0 to 66 (maximum psychological distress) (19).

We assessed dietary habits using a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet (MD). The questionnaire assessed the frequency of consumption for a typical serving of nine food items. Wine consumption was not accounted for in this study as it is believed that alcohol, if consumed, would be largely underreported because of religious ban on consumption. Thus, the MD score ranged from 0 to 8 (maximal adherence to MD) (20).

Measurements

Trained medical students performed the measurements. Anthropometric measurements included weight (in kg), height (in m), and waist circumference (WC) (in cm). The body mass index (BMI) was calculated by dividing weight in kilograms by height in meters squared. BMI was categorized into three classes: normal weight ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$), overweight ($25 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 30 \text{ kg/m}^2$), and obese ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$). WC cutoff points for abdominal obesity were 93.5 cm for men and 92.5 cm for women (21). We measured systolic and diastolic blood pressure twice following a standardized protocol using an electronic automatic validated device, the Omron® M6 Comfort (Omron®, Kyoto Japan) (22). Individuals underwent random capillary blood glucose (RCBG) using Accu-Check® Performa (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

Risk factors' definitions

We defined hypertension as the composite of self-reported history of hypertension or repeated measurements of ≥ 140 mmHg for systolic blood pressure or ≥ 90 mmHg for diastolic blood pressure (23). Diabetes was defined as RCBG greater than 200 mg/dl or self-reported medication use for glucose control (9). We defined current smokers as individuals who smoked tobacco in the previous 12 months and we included those who had quit within the past year. Former smokers were defined as those who had quit more than a year earlier. We defined history, of heart disease as any self-reported myocardial infarction, stenting, angioplasty or coronary artery bypass graft. We considered individuals as physically active if they were regularly involved in moderate-intensity physical activity for at least 150 min per week or vigorous-intensity physical activity for 75 min at least per week (24).

Statistical analysis

Before the statistical analysis, two independent observers double checked the quality control of the questionnaires; we performed an additional audit on randomized 5% of the questionnaires. We analyzed data using SPSS, version 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). We performed weighting according to the numbers published by the Lebanese Ministry of Social Affairs and the Central Administration of Statistics in 2007, taking into account gender, age, and dwelling region (25). Cluster effect was taken into account, according to Rumeau-Roquette and collaborators (26). We used the SPSS features that take into account this complex sampling design. We used means with standard deviations and percentages to describe continuous and categorical variables. We used the Pearson chi-square (χ^2) test for categorical variables and the Student's *t*-test to compare means between two groups. A *P* value < 0.05 was considered statistically significant. We performed multivariate analyses using logistic regression models.

We studied the association of one or more stroke symptoms with stroke risk factors in a stroke- and TIA-free population after adjustment for age and gender. Then, we assessed, in individuals reporting either a history of stroke/TIA events or stroke symptoms, the association with stroke risk factors adjusted for age and gender. We hypothesized that if stroke symptoms assessed alone or with stroke/TIA events are associated with the same risk factors, this would give strength to our analysis.

Results

Sample description

Table 1 summarizes the baseline socio-demographic characteristics of the study population. We included 1515 individuals with a mean age of 57.2 ± 12.4 years, 783 (51.7%) being women. Stroke and/or TIA events were self-reported by 55 individuals (3.6%, 95% CI 2.3%–4.9%). Among 1460 participants without self-reported stroke or TIA, 175 reported one or more stroke symptoms (12.1%, 95% CI 9.9%–14.3%). The most frequent symptoms were ‘a sudden painless weakness on one side of the body’ (6.1% of individuals) and ‘a sudden numbness or a dead feeling on one side of the body’ (4.6% of individuals). ‘A Sudden loss of ability to understand what people were saying’ and ‘a sudden loss of ability to express self verbally or in writing’ were reported by 3.5% and 3.2% of individuals, respectively. The least frequent symptoms were ‘a sudden painless loss of vision in one or both eyes’ (2.4% of individuals) and ‘a sudden loss of half of vision’ (1.4% of individuals).

Table 1 Characteristics of the study participants

| Characteristics | Study participants (<i>n</i> = 1515) |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| Gender | |
| Women | 783 (51.7%) |
| Age, in years | 57.2 (12.4) |
| Educational level | |
| Elementary education | 378 (24.9%) |
| Intermediate education | 379 (25.0%) |
| High school | 387 (25.5%) |
| College | 358 (23.6%) |
| Marital status | |
| Married | 1162 (76.7%) |
| Single | 144 (9.5%) |
| Widowed or divorced | 200 (13.2%) |
| Perceived general health status | |
| Excellent to very good | 942 (62.2%) |
| Good | 417 (27.5%) |
| Fair to poor | 81 (5.3%) |
| History of stroke/TIA | 55 (3.6%) |
| Arterial hypertension | 788 (52.0%) |
| Diabetes mellitus | 315 (20.8%) |
| History of heart disease | 171 (11.3%) |
| Current smoking | 710 (46.8%) |
| Abdominal obesity | 847 (55.9%) |
| Regular physical activity | 363 (24.0%) |
| BDS-22 | 11.56 (11.04) |
| Mediterranean Diet score | 3.89 (1.63) |

Data are presented as mean (standard deviation) or *n* (%) as indicated. BDS- 22, Beirut Distress Scale; TIA, transient ischemic attack.

Reporting one or more stroke symptoms: bivariate and multivariate analysis

In the bivariate and multivariate analyses, reporting one or more stroke symptoms was significantly associated with arterial hypertension [adjusted odds ratio (adjOR) 4.37, 95% CI 2.68–7.12], history of heart disease (adjOR 3.66, 95% CI 2.23–6.01), current waterpipe smoking (adjOR 3.88, 95% CI 2.02–5.39), current and former cigarette smoking (adjOR 1.84, 95% CI 1.18–2.87 and adjOR 2.01, 95% CI 1.13–3.57, respectively), and psychological distress (adjOR 1.04, 95% CI 1.02–1.05) (Table 2). In bivariate and multivariate analyses, individuals practicing a regular physical activity (adjOR 0.45, 95% CI 0.26–0.77) and following an MD (adjOR 0.87, 95% CI 0.76–0.99) were at lower risk of stroke symptoms (Table 2). In bivariate analysis, age, diabetes, obesity (BMI), and abdominal obesity were associated with stroke symptoms; however, after multivariate adjustment, these risk factors were not retained in the final model. In both bivariate and multivariate analyses, the presence of stroke symptoms was not associated with gender and educational level.

Reporting stroke/TIA events or stroke symptoms: multivariate analysis

In multivariate analysis, reporting stroke/TIA events or stroke symptoms was associated with arterial hypertension, history of heart disease, current waterpipe and cigarette smoking, psychological distress, and regular physical activity (protective) after adjustment for age and gender (Table 2).

Discussion

To our knowledge, this is the first, population-based study, conducted in Lebanon and the Middle East, assessing self-reported stroke symptoms in a population without a previous diagnosis of stroke or TIA as well as its relationship with major risk factors for stroke. Our study has shown that almost one in eight residents without a history of stroke or TIA has had stroke symptoms. We found a significant association between stroke symptoms and major modifiable vascular risk factors.

Our study has several strengths, such as the population-based approach, the national sample, and the random selection of participants. In addition, we evaluated stroke symptoms using a standardized questionnaire. We collected data in a standardized manner, with objective measures for risk factors when possible (RCBG, blood pressure, abdominal obesity, and BMI).

Our study has several potential limitations. The population of the present study is limited to adult aged over 40 years, thus our results cannot be extrapolated to the general population. We are aware that some stroke symptoms may be caused by conditions unrelated to cerebrovascular disease, such as migraines, seizures, cataract, or other conditions (10). This is consistent with the QVSFS validation studies that demonstrated high sensitivity but moderate specificity in identifying stroke-free individuals (18). Due to the study design, we were not able to further evaluate individuals who screened positive for stroke symptoms among persons without self-reported stroke or TIA by head imaging for evidence of prior cerebral infarction or alternative origin.

Table 2 Association of stroke symptoms and the combination of stroke symptoms and stroke/TIA events with risk factors of interest

| | Reporting stroke symptoms in a stroke-free population (n = 1460) | | Reporting stroke symptoms or a history of stroke/TIA (n = 1515) |
|--------------------------------|--|---|---|
| | Bivariate analysis OR (95% CI) | Multivariate analysis adjOR (95% CI) | Multivariate analysis adjOR (95% CI) |
| Gender | | | |
| Women | 0.91 (0.66–1.25) | – | 0.71 (0.49–1.04) |
| Age | 1.03 (1.02–1.05)* | 1.02 (1.00–1.03) | 1.02 (1.00–1.04) |
| Arterial hypertension | 6.90 (4.59–10.38)* | 4.37 (2.68–7.12)* | 4.49 (2.90–6.98)* |
| Regular physical activity | 0.65 (0.43–0.97)* | 0.45 (0.26–0.77)* | 0.49 (0.31–0.78)* |
| Cigarette smoking status | | | |
| Current vs. Never smoker | 1.52 (1.06–2.18)* | 1.84 (1.18–2.87)* | 1.73 (1.04–2.87)* |
| Former smoker vs. Never smoker | 2.00 (1.24–3.22)* | 2.01 (1.13–3.57)* | 1.34 (0.89–2.00) |
| Waterpipe smoking status | | | |
| Current vs. Never smoker | 2.56 (1.75–3.75)* | 3.88 (2.02–5.39)* | 2.47 (1.52–4.01)* |
| Former smoker vs. Never smoker | 1.26 (0.71–2.24)* | 1.19 (0.58–2.44) | 1.09 (0.56–2.11) |
| History of heart disease† | 4.89 (3.32–7.21)* | 3.66 (2.23–6.01)* | 3.03 (1.92–4.79)* |
| BDS-22 Score‡ | 1.04 (1.03–1.06)* | 1.04 (1.02–1.05)* | 1.04 (1.03–1.06)* |
| Mediterranean Diet score | 0.84 (0.76–0.93)* | 0.87 (0.76–0.99)* | – |
| Abdominal obesity§ | 1.66 (1.19–2.32)* | – | – |
| Body mass index categories | | | |
| Overweight vs. Normal weight | 1.07 (0.69–1.66) | – | – |
| Obese vs. Normal weight | 2.09 (1.37–3.20)* | – | – |
| Diabetes mellitus | 2.56 (1.82–3.60)* | – | – |

*Statistically significant.

†Defined as self-reported myocardial infarction, stenting, angioplasty, or coronary artery bypass graft.

‡BDS-22 indicates Beirut Distress Scale for the measurement of psychological distress.

§Cutoff points for abdominal obesity were 93.5 cm for men and 92.5 cm for women.

adjOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval.

A classification bias is possible regarding self-reported risk factors; as a consequence, this might underestimate smoking status and psychological distress as participants may want to provide socially desirable responses. This might have directed the association between smoking and presence of stroke symptoms toward the null and underestimated the association with the BDS-22 score. We tested capillary and not plasma blood glucose; however, this might not be of a major bias in patients' classification since 16.7% of participants reported medication use for glucose control and 19.6% were considered diabetic according to the study definition.

In our study, the prevalence of any stroke symptom was 12.1%. Three longitudinal population-based studies (REGARDS, ARIC, and Renfrew and Paisley studies) and one cross-sectional study (27) evaluated stroke symptoms. In the REGARDS study, the prevalence of stroke symptoms reached 18% (of 18 462 black and white American participants age 45 and more) in one report (10). In the ARIC study, another US cohort, 13% of participants aged between 45 and 64 years reported stroke symptoms (28). The Renfrew and Paisley Study, a cohort of residents from Scotland aged 45 to 64 years, asked about four symptoms suggestive of TIA (14). Difference in tools used made the comparison between these studies difficult (9). In a cross-sectional study assessing stroke symptoms among residents aged 35 years and more in Vietnam, the prevalence of stroke symptoms reached 9.4% (27).

The evidence of increased stroke risk in individuals with stroke symptoms (10,14,15) coupled with a significant prevalence of silent stroke in stroke-free individuals suggested that stroke symptoms may represent nonidentified strokes (11,12). Thus, identifying individuals with stroke symptoms and targeting the reduction of existing risk factors can be a cost-effective tool for stroke prevention. Therefore, we analyzed in our study the association of age, gender, and eight stroke risk factors that had been mentioned in the INTERSTROKE study with the presence of one or more reported stroke symptoms (23). The INTERSTROKE study, involving 22 countries of low and middle income, demonstrated that five risk factors accounted for more than 80% of the population-attributable risks for all stroke events: hypertension, current smoking, abdominal obesity, dietary habits, and physical activity. Adding five other risk factors (diabetes mellitus, alcohol intake, psychosocial factors, history of heart disease, and apolipoproteins ratio), population-attributable risk reached 90%.

We demonstrated the association of stroke symptoms with hypertension. Hypertension was found to be the most important stroke risk factor in the INTERSTROKE study (23). Action against hypertension can be quite effective: screening programs are easy to conduct with simple material and minimum trained staff in addition to the availability of inexpensive generic treatment (23).

Although we were not able to identify patients with atrial fibrillation, flutter, or left ventricular hypertrophy, history of heart disease was associated with stroke symptoms. In the INTER-

STROKE study, cardiac disorders accounted for 6.7% of population-attributable risk for all stroke (23) and a history of myocardial infarction was associated with stroke symptoms in Vietnam (27).

While the ARIC study demonstrated a significant association between current cigarette smoking and any stroke symptoms, the REGARDS study demonstrated an association with each stroke symptom (29,30). The waterpipe, known in many cultures under different names (e.g. shisha, hookah, narghile) and essentially linked to Middle Eastern countries, is increasingly becoming a popular method of tobacco consumption worldwide (31). Although research on health effects of waterpipe smoking has been increasing in recent years, its effect on stroke remains unstudied (32). Our study revealed an association between current and former cigarette smoking as well as current waterpipe smoking (vs. never smoking) and stroke symptoms.

In our study, low level of physical activity was associated with stroke symptoms. A meta-analysis demonstrated that moderate and highly active individuals had a lower risk of stroke compared with low-active individuals (33).

Our study provided important information on the association between psychological distress and stroke symptoms. The Lebanese population has been exposed to war-related events since 1975 and is still currently facing the burden of Syrian refugees. War exposure was found to increase the risk of first onset of anxiety and mood control disorders in the Lebanese population (34). The INTERSTROKE study reported a significant association of all stroke types with psychosocial distress (23) and data from the Chicago Health and Aging Project (CHAP) demonstrated an increased risk of hemorrhagic strokes with increasing levels of psychosocial distress in older black and white adults (35).

Our data showed an inverse association of the MD score with stroke symptoms. In a recent systematic review and meta-analysis on diet patterns and stroke, the adherence to MD was associated with reduced risk of stroke (36).

Given the increased risk for stroke in individuals with stroke symptoms, we sought to assess the association of stroke risk factors with both stroke/TIA events and stroke symptoms. Multivariate analyses showed that stroke symptoms assessed alone or with stroke/TIA events were associated with the same risk factors.

Conclusions

Our study revealed high prevalence of stroke symptoms among stroke-free Lebanese residents. Major modifiable stroke risk factors are associated with stroke symptoms. These findings suggest that targeted interventions aiming to reduce hypertension, smoking, psychological distress, and to encourage physical activity and adherence to MD should be conducted to decrease the burden of stroke.

Acknowledgements

The Foundation thanks all employees and students who participated in data collection and implementation of this study, particularly in isolated rural areas, despite the political and security

situation. Grateful thanks and recognition go to Dr Ghada Al Sayed for her involvement and coordination.

Abdel Majid Abdel Kader, Abeer Shbaro, Alaa Mesri, Alamir Nouredine Alayoubi, Ali Ibrahim, Ali Jaafar, Amal Younes, Amani Chahine, Baraah Nachar, Elia Awad, Elias Assaf, Farah Assi, Farah Mansour, Faten Mansouri, Fatima Al Atab, Hasan Farhat, Hasan Joumaa, Hussein Yassin, Iman Jaafar, Imtissal Krayem, Inaam Issa, Issa Harmouche, Joyce Saliba, Khoulood Hassan, Laila Tabash, Lama Labaki, Lama Mortada, Layal Baddour, Liliane Issa, Loujayne Osman, Malak Hasan, Manal Ghandour, Mariam Abboud, Mariam Fakh, Maritta Khawand, Marwa Harakeh, Maryam Sinno, Mhammad Darwich, Mohamad Ayoub, Mohammad Khodor, Mona Fakh, Narjes Jaafar, Norma Dahdah, Nour Labaki, Nour Mahdi, Omar El Mawas, Oula Mesri, Patrick Sarkis, Rana Kandar, Rasheed BouDiab, Richard Bedran, Rima El Baset, Rita Daher, Samar Siblani, Shahah Hashem, Souad BouHarb, Widad Chami, Wissam Yassin, Younes Mahmoud, Youness Hassan, Zainah Majed, Zeina Nasser

Authors' contributions

Rita Farah and Rouba Karen Zeidan performed the study in 40/100 circumscriptions, participated in designing the questionnaire, performed data cleaning, and equally participated in the analysis planning as well as the statistical analysis. Rita Farah drafted and corrected the manuscript according to other authors' suggestions. Pascale Salameh participated in designing the questionnaire, performed the sampling strategy and the sample size calculation. Also, Pascale Salameh supervised and corrected the study analysis plan, the statistical analysis, as well as the manuscript writing. Ramez Chahine supervised the data collection in 40 circumscriptions and corrected the manuscript. Mirna N. Chahine and Roland Asmar, affiliated with the F-MRI®, contributed in finalizing the design of the study, writing the essential documents, performing the study in 60/100 circumscriptions, entering the data, database constitution, reviewing the statistical analysis report and manuscript. Hassan Hosseini participated in designing the questionnaire, supervised the study analysis plan, and corrected the manuscript.

References

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**:2095–128.
- Murray CJL, Vos T, Lozano R *et al.* Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**:2197–223.
- Burden of Stroke 04 05 28 – cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf [Internet]. Available at http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_15_burden_stroke.pdf (accessed January 2015).
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009; **8**:355–69.
- Tran J, Mirzaei M, Anderson L, Leeder SR. The epidemiology of stroke in the Middle East and North Africa. *J Neurol Sci* 2010; **295**:38–40.

- 6 Azarpazhooh MR, Etemadi MM, Donnan GA *et al.* Excessive incidence of stroke in Iran: evidence from the Mashhad Stroke Incidence Study (MSIS), a population-based study of stroke in the Middle East. *Stroke J Cereb Circ* 2010; **41**:e3–10.
- 7 Nasreddine L, Naja F, Chamieh M, Adra N, Sibai A-M, Hwalla N. Trends in overweight and obesity in Lebanon: evidence from two national cross-sectional surveys (1997 and 2009). *BMC Public Health* 2012; **12**:798.
- 8 Non-communicable Diseases and Behavioral Risk Factor Survey [Internet]. Available at <http://www.moph.gov.lb/Publications/Documents/final%20report%20abla%20sibai%20NCD%2009%20dat.pdf> (accessed February 2015).
- 9 Howard VJ, McClure LA, Meschia JF, Pulley L, Orr SC, Friday GH. High prevalence of stroke symptoms among persons without a diagnosis of stroke or transient ischemic attack in a general population: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Arch Intern Med* 2006; **166**:1952–8.
- 10 Kleindorfer D, Judd S, Howard VJ *et al.* Self-reported stroke symptoms without a prior diagnosis of stroke or transient ischemic attack: a powerful new risk factor for stroke. *Stroke* 2011; **42**:3122–6.
- 11 Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, Cooper L, Kraut MA, Toole JF. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke J Cereb Circ* 1998; **29**:913–7.
- 12 Bryan RN, Wells SW, Miller TJ *et al.* Infarct-like lesions in the brain: prevalence and anatomic characteristics at MR imaging of the elderly—data from the Cardiovascular Health Study. *Radiology* 1997; **202**:47–54.
- 13 Sprigg N, Machili C, Otter ME, Wilson A, Robinson TG. A systematic review of delays in seeking medical attention after transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**:871–5.
- 14 Hart CL, Hole DJ, Smith GD. The relation between questions indicating transient ischaemic attack and stroke in 20 years of follow up in men and women in the Renfrew/Paisley Study. *J Epidemiol Community Health* 2001; **55**:653–6.
- 15 Chambless LE, Toole JF, Nieto FJ, Rosamond W, Paton C. Association between symptoms reported in a population questionnaire and future ischemic stroke: the ARIC study. *Neuroepidemiology* 2004; **23**:33–7.
- 16 Farah R, Zeidan RK, Chahine M, Chahine R, Salameh P, Hosseini H. Prevalence and correlates of cardiovascular diseases among Lebanese adult population: national data. *Submitt Artic*.
- 17 Meschia JF, Brott TG, Chukwudelunzu FE *et al.* Verifying the stroke-free phenotype by structured telephone interview. *Stroke J Cereb Circ* 2000; **31**:1076–80.
- 18 Jones WJ, Williams LS, Meschia JF. Validating the Questionnaire for Verifying Stroke-Free Status (QVSFS) by neurological history and examination. *Stroke J Cereb Circ* 2001; **32**:2232–6.
- 19 Barbour B, Saadeh N, Salameh PR. Psychological distress in Lebanese young adults: constructing the screening tool 'BDS-22'. *Int J Cult Ment Health* 2012; **5**:94–108.
- 20 Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr* 2004; **58**:1550–2.
- 21 Ibrahim MM, Elamragy AA, Girgis H, Nour MA. Cut off values of waist circumference & associated cardiovascular risk in Egyptians. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; **11**:53.
- 22 O'Brien E, Asmar R, Beilin L *et al.* European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003; **21**:821–48.
- 23 O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L *et al.* Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; **376**:112–23.
- 24 WHO. WHO | Global recommendations on physical activity for health [Internet]. Available at <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/9789241599979/en/> (accessed January 2015).
- 25 Ministry of Social Affairs. Central Administration of Statistics – Population [Internet]. Available at <http://www.cas.gov.lb/index.php/demographic-and-social-en/population-en> (accessed January 2015).
- 26 Rumeau-Roquette C, Breart G, Padieu R. *Methods in Epidemiology: Sampling, Investigations, and Analysis*. Paris, France, Flammarion, 1985:71–82.
- 27 Fitzpatrick AL, Ngo QV, Ly KA *et al.* Symptoms and risk factors for stroke in a community-based observational sample in Viet Nam. *J Epidemiol Glob Health* 2012; **2**:155–63.
- 28 Toole JF, Lefkowitz DS, Chambless LE, Wijnberg L, Paton CC, Heiss G. Self-reported transient ischemic attack and stroke symptoms: methods and baseline prevalence. The ARIC Study, 1987–1989. *Am J Epidemiol* 1996; **144**:849–56.
- 29 Chambless LE, Shahar E, Sharrett AR *et al.* Association of transient ischemic attack/stroke symptoms assessed by standardized questionnaire and algorithm with cerebrovascular risk factors and carotid artery wall thickness. The ARIC Study, 1987–1989. *Am J Epidemiol* 1996; **144**:857–66.
- 30 Gao L, Meschia JF, Judd S *et al.* What stroke symptoms tell us: association of risk factors and individual stroke symptoms in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; **21**:411–6.
- 31 Mazziak W. The global epidemic of waterpipe smoking. *Addict Behav* 2011; **36**:1–5.
- 32 Zyoud SH, Al-Jabi SW, Sweileh WM. Bibliometric analysis of scientific publications on waterpipe (narghile, shisha, hookah) tobacco smoking during the period 2003–2012. *Tob Induc Dis* 2014; **12**:7.
- 33 Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003; **34**:2475–81.
- 34 Karam EG, Mneimneh ZN, Dimassi H *et al.* Lifetime prevalence of mental disorders in Lebanon: first onset, treatment, and exposure to war. *PLoS Med* [Internet]. 2008; **5**:e61. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2276523/> (accessed January 2015).
- 35 Henderson KM, Clark CJ, Lewis TT *et al.* Psychosocial distress and stroke risk in older adults. *Stroke* 2013; **44**:367–72.
- 36 Kontogianni MD, Panagiotakos DB. Dietary patterns and stroke: a systematic review and re-meta-analysis. *Maturitas* 2014; **79**:41–7.

AUTEUR : Rouba Karen ZEIDAN

TITRE : Prévalence et corrélats des maladies coronariennes chez les libanais de quarante ans ou plus: une étude nationale

DIRECTEUR DE THÈSE : Pr Atul PATHAK

CO-DIRECTEUR DE THÈSE : Pr Pascale SALAMEH

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Toulouse, le vendredi 25 mars 2016

RÉSUMÉ

Ce travail a pour objectifs de déterminer la prévalence des maladies coronariennes (MC) au Liban, de décrire le profil des personnes qui en souffrent, d'explorer la tendance de l'hypertension artérielle (HTA), du diabète et de la dyslipidémie à se regrouper chez les mêmes individus, et enfin d'évaluer le contrôle de l'HTA. Une étude transversale fut menée au niveau national. Un échantillon de 1515 individus fut choisi. Des données sur les caractéristiques sociodémographiques, sur les facteurs de risque (FDR) les plus importants de la MC et l'histoire médicale des participants furent collectées. Le clustering des FDR biologiques (FDRbio) fut examiné par la méthode du ratio de cas observés sur les cas attendus. Notre travail a révélé une MC prématurée avec une prévalence de 13.4%, a confirmé la pertinence des FDR classiques dans la population libanaise, a montré que les FDRbio se regroupent plus fréquemment qu'attendu et a révélé un contrôle insuffisant de l'HTA.

MOTS-CLÉS : Maladies coronariennes, facteurs de risque, prévalence, clustering des facteurs de risque, hypertension non-contrôlée, épidémiologie

DISCIPLINE : Épidémiologie

INTITULÉ ET ADRESSE DU LABORATOIRE

Unité 1048 ou I2MC - Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Toulouse

TITLE

Prevalence and correlates of coronary heart diseases in Lebanese aged 40 and above: a national study

ABSTRACT

This thesis aimed to determine the prevalence of coronary heart diseases (CHD) in Lebanon, to describe the profile of people who suffer from it, to explore the tendency of hypertension, diabetes, and dyslipidemia to cluster in the same individuals beyond what could be attributed to chance, and finally to evaluate the control of high blood pressure. A national cross-sectional study was conducted by choosing a sample of 1515 individuals. We collected data on sociodemographic characteristics of the participants, their medical history and the most important risk factors (RFs) for CHD. The clustering of biological RFs (bioRFs) was assessed using the observed to expected ratio method. Our work revealed premature CHD with a prevalence of 13.4%, confirmed the relevance of classic RFs of CHD and their applicability to the Lebanese population, showed that bioRFs cluster more often than expected, and revealed an insufficient control of hypertension.

KEYWORDS : Coronary heart diseases, risk factors, prevalence, clustering of risk factors, uncontrolled hypertension, epidemiology