

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: ΜΟΝΑΔΕΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ-ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΥ ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ
ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ
ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗ
ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ. - ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
10 ΕΤΟΥΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΚΑΛΟΓΗΡΟΥ ΛΕΜΟΝΙΑ

**ΑΘΗΝΑ
ΙΟΥΝΙΟΣ 2017**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας: Καλογήρου Λεμονιάς

Εξεταστική Επιτροπή

- Σιάσος Γεράσιμος, Επιβλέπων
- Κυρίτση Ελένη
- Τούσουλης Δημήτριος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίστηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση τηςγια την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κας. Καλογήρου Λεμονιάς, συνεδρίασε σήμερα .../.../....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κας. Καλογήρου Λεμονιάς, με τίτλο «**ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ. - ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ 10 ΕΤΟΥΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ**» είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειριστατωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης(Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους, για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους, και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Σιάσος Γεράσιμος (Υπογραφή) _____
- Κυρίτση Ελένη (Υπογραφή) _____
- Τούσουλης Δημήτριος (Υπογραφή) _____

Στους γονείς μου,
που θα είναι πάντα σημείο αναφοράς για εμένα.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώθηκε μετά από προσωπική έρευνα και μελέτη. Αξιοσημείωτη ήταν η βοήθεια προσώπων που αξίζουν ένα μεγάλο ευχαριστώ για την βοήθειά που μου προσέφεραν.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Τούσουλη Δημήτριο και τον κ. Σίασο Γεράσιμο που μου ανέθεσαν το θέμα της διπλωματικής μου εργασίας. Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Κυρίτση Ελένη για την συνεχή επίβλεψη και καθοδήγηση της κατά τη διάρκεια της εργασίας.

Τον Χριστόδουλο Στεφανάδη, πρώην Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών, ο οποίος έκανε δεκτή την αίτηση μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών. Τον Τσιάμη Ελευθέριο Υπεύθυνο της Μονάδας Εμφραγμάτων του Ιπποκράτειου ΓΝΑ. Την Δρ. Χριστίνα Χρυσόχου, Επιμελήτρια Α΄ της Α΄ Καρδιολογικής κλινικής του Ιπποκράτειου ΓΝΑ, για την απλόχερη βοήθεια της για την εκπόνηση της εργασίας. Τον Γεωργιόπουλο Γεώργιο ειδικευόμενο ιατρό της Α΄ Καρδιολογικής κλινικής του Ιπποκράτειου ΓΝΑ για την βοήθειά του στην ανάλυση στατιστικών δεδομένων. Την Προϊσταμένη κ. Αγγελοπούλου Αλεξάνδρα της Μονάδας Εμφραγμάτων της Α΄ Καρδιολογικής κλινικής του Ιπποκράτειου ΓΝΑ, στην οποία εργάζομαι από το 2008 ως νοσηλεύτρια. Την πρώην Διευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας του Ιπποκράτειου ΓΝΑ κ. Τριανταφύλλου Γεωργία

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, που μου στάθηκε σε όλη αυτήν την προσπάθεια.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ	10
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	15
Κατηγορίες σακχαρώδη διαβήτη	18
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	19
Διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη	20
Αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη	20
Δίαιτα	20
Άσκηση	21
Φαρμακευτική αντιμετώπιση	22
Πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II	24
Πρόβλεψη κινδύνου εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2	24
Μοντέλα κινδύνου πρόγνωσης ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	27
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	30
ΣΚΟΠΟΣ	31
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ	31
Δείγμα της μελέτης	32
Κριτήρια αποκλεισμού	32
Μεθοδολογία	32
Διάγνωση του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου	32
Ιατρικό ιστορικό	34
Δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	35
Κλινικές και βιοχημικές παράμετροι	36
Σωματική δραστηριότητα	37
Καπνιστικές συνήθειες	38
Στοιχεία σχετικά με την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών	39
Τελικά σημεία της μελέτης	39
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	39
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	41
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	42

ΣΥΖΗΤΗΣΗ	51
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	71
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	72
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ.....	74
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ	76
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	78

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια στην καρδιολογία παγκοσμίως έχουν προκύψει αξιοσημείωτα δεδομένα από μελέτες και κλινικά πειράματα. Συγκεκριμένα, τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, επεξηγηματικά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του τμήματος ST(STEMI), το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST (NSTEMI), η ασταθής στηθάγχη (UA) έχουν διερευνηθεί ώστε να υπάρξει θεαματική πρόοδος στην ιατρική, στην νοσηλευτική φροντίδα αλλά και στην πορεία νόσου των ασθενών.

Η στεφανιαία νόσος σε παγκόσμιο επίπεδο αποτελεί πρωταρχική αιτία θανάτου^{1,2} και για τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας θα συνεχίσει να είναι για τις αναπτυγμένες χώρες το επόμενο έτος^{1,2}. Πανευρωπαϊκά και παγκόσμια τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα προκαλούν εισαγωγές στο νοσοκομείο, νοσηρότητα, θνησιμότητα,^{3,4} αυξημένες δαπάνες για την υγεία. Επιδρούν αρνητικά στην οικονομία και στην κοινωνία αφού χάνονται ημέρες εργασίας. Προκαλεί αναπηρία και ψυχολογικά προβλήματα στους ασθενείς.

Άμεση ανάγκη είναι η έναρξη της κατάλληλης θεραπείας για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, οι οποίοι έχουν μικρό ποσοστό επιβίωσης. Μεταξύ των ασθενών υψηλού κινδύνου για έμφραγμα μυοκαρδίου είναι και οι πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης, οι καρδιαγγειακές επιπλοκές είναι πιο συχνές μεταξύ των διαβητικών ασθενών και συσχετίζονται συνήθως με ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας απ' ότι στους μη διαβητικούς ασθενείς. Ο κίνδυνος ενός διαβητικού ατόμου να εμφανίσει οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι ο ίδιος με αυτόν ενός μη διαβητικού που έχει όμως ισχυρό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Σε αγγειογραφική μελέτη όπου συμμετείχαν 466 ασθενείς, το 34% είχαν ασταθή στηθάγχη χωρίς προηγούμενο έμφραγμα. Οι διαβητικοί έχουν διάχυτη και εκτεταμένη αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αγγείων, υψηλότερη επίπτωση ήπιας, μέτριας, σοβαρής στένωσης και διπλάσιο αριθμό πλήρως αποφραγμένων αγγείων από ότι οι μη διαβητικοί

Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνήσει τη σχέση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος κατά την εισαγωγή στη νοσηρότητα και θνητότητα διαβητικών ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Προοπτική μελέτη 10ετούς παρακολούθησης.

Η εργασία αποτελείται από γενικό και ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος γίνεται εκτενής αναφορά, στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, στη θεραπεία που εφαρμόζεται, στη διατροφή και στη φαρμακευτική αγωγή, όπως και στον σακχαρώδη διαβήτη.

Στο ειδικό μέρος αναφέρονται ο σκοπός της παρούσας εργασίας, το δείγμα της μελέτης, η μεθοδολογία, η στατιστική ανάλυση με τα αποτελέσματα, η συζήτηση των αποτελεσμάτων, καθώς και τα συμπεράσματα αυτής. Επίσης παρατίθεται η περίληψη της εργασίας στην ελληνική και αγγλική γλώσσα. Στο παράρτημα παρατίθενται τα εργαλεία συλλογής των δεδομένων και η άδεια εκπόνησης της εργασίας από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου.

ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Επιδημιολογικά στοιχεία

Το 2002 το 1/3 του συνόλου των θανάτων παγκοσμίως, κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, εξαιτίας των καρδιαγγειακών νοσημάτων (16,7 εκατομμύρια θάνατοι). Το 50% (7,22 εκατομμύρια) εξαιτίας της στεφανιαίας νόσου. Η νοσηρότητα αλλά και η θνησιμότητα της στεφανιαίας νόσου διαφέρουν από πληθυσμό σε πληθυσμό⁴.

Κατά την American Heart Association το 2009, 80.000.000 Αμερικανοί ενήλικες (ένας στους τρεις) πάσχουν από έναν ή περισσότερους τύπους στεφανιαίας νόσου, και από αυτούς οι 38.100.000 είναι 60 ετών και άνω. Κάθε έτος η επίπτωση αυξάνεται από 3 ανά 1000 άνδρες στις ηλικίες των 35-44 ετών σε 74 ανά 1000 άνδρες στις ηλικίες 85-94 ετών. Στις γυναίκες πριν τα 75 έτη καρδιαγγειακά επεισόδια οφείλονται σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Το 2005 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής η καρδιαγγειακή νόσος ως αιτία θανάτου ευθύνεται για το 35,3%⁶.

Η ετήσια επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι 610.000 επεισόδια και 325.000 υποτροπές. Ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης ενός πρώτου στεφανιαίου επεισοδίου είναι 64,5 έτη για τους άνδρες και 70,3 έτη για τις γυναίκες. Το 2005 η στεφανιαία νόσος υπολογίζεται ότι ευθυνόταν για 1 στους 5 θανάτους στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Το 82% των ατόμων που καταλήγουν από στεφανιαία νόσο είναι ηλικίας ίσης ή μεγαλύτερης των 65 ετών. Από το 1980 έως το 2000 το 47% της μείωσης των θανάτων οφειλόταν στην άμεση θεραπεία και το 44% οφειλόταν σε μεταβολές των παραγόντων κινδύνου. Αυτά συσχετίζονται με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος και την επίπτωση του σακχαρώδους διαβήτη².

Παρακάτω παρατίθενται κάποιες μελέτες που αποτυπώνουν την επίπτωση των ΟΣΣ τόσο στον ελλαδικό χώρο, όσο και εκτός

Στην Ελλάδα, κατά την μελέτη GREECS η ολική επίπτωση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ) ήταν 22,6 επεισόδια ανά 10.000 πληθυσμό από τον Οκτώβριο 2003 έως τον Σεπτέμβριο 2004 σε 6 περιοχές της χώρας^{5,7}. Σε άλλη μελέτη για την νοτιοδυτική Ελλάδα η επίπτωση των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων ήταν μεγαλύτερη, 39 επεισόδια ανά 10.000 κατοίκους. Η

ενδοноσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 4,3%³. Στη μελέτη εκτιμήθηκε η ετήσια επίπτωση των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων, τα χαρακτηριστικά, ο τρόπος διαχείρισης των ασθενών, ο ρόλος της Μεσογειακής δίαιτας, ο τρόπος ζωής, και κλινικά, βιοχημικά και ψυχολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών στην βραχυχρόνια αλλά και μακροχρόνια πρόγνωση

The Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (WHO MONICA) project.

Η μελέτη για την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας διερεύνησε 170 χιλιάδες περιστατικά οξέων στεφανιαίων επεισοδίων σε ολόκληρο τον κόσμο σε ένα χρονικό διάστημα 10 ετών για τα επίπεδα και τις τάσεις των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Από τα μέσα του 1980 έως τα μέσα του 1990 η Monica Project έκανε καταγραφή των στεφανιαίων επεισοδίων και παραγόντων στεφανιαίας νόσου σε 38 πληθυσμούς 21 χωρών. Το κάπνισμα μειώθηκε στους άντρες, και όχι στις γυναίκες, η αρτηριακή πίεση, η χοληστερόλη μειώθηκαν, ο δείκτης μάζας σώματος αυξήθηκε, ενώ ο καρδιαγγειακός κίνδυνος και η επίπτωση των στεφανιαίων συμβαμάτων μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της 10-ετούς παρακολούθησης^{8,9}.

The European Network for Acute Coronary Treatment (ENACT) study.

Η μελέτη έγινε σε 390 κέντρα 29 ευρωπαϊκών χωρών σε 3092 ασθενείς. Η ασταθής στηθάγχη είναι συχνότερη από το έμφραγμα του μυοκαρδίου ως αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο και οι σχετικές αναλογίες είναι παρόμοιες σε όλες τις χώρες. Έχει μέσο όρο ημερών νοσηλείας περίπου ίσο με του εμφράγματος μυοκαρδίου και συνεισφέρει στο κόστος νοσηλείας των ασθενών. Υπάρχουν διαφορές στην χρήση της αγγειογραφίας και της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών¹⁰.

The Euro Heart Survey ACS (I, II)

Το 2000 συμμετείχαν 10484 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο από 25 χώρες της Ευρώπης και της Μεσογείου (ACS I). Σκοπός να διερευνήσει τα χαρακτηριστικά, τις θεραπείες, την έκβαση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, την προσήλωση στις τρέχουσες οδηγίες. Οι χώρες διέφεραν στις οδηγίες, στην αντιμετώπιση και αρκετοί ασθενείς με απροσδιόριστες ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές υπο-θεραπεύονται και η σοβαρότητα της κατάστασης τους υποεκτιμάται¹¹. Στην μελέτη ACS II της EHS 4 χρόνια μετά συμμετείχαν περισσότερα κέντρα. Αυξήθηκε το επίπεδο συμμόρφωσης με τις

επίσημες οδηγίες (guidelines) για την αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και μειώθηκε η πρώιμη θνητότητα ¹².

INTERHEART Study

Σε 52 χώρες από όλο τον κόσμο έγινε διερεύνηση της συσχέτισης παραγόντων κινδύνου όπως κάπνισμα, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, ο λόγος μέση/περιφέρεια γοφών, οι διατροφικές συνήθειες, η φυσική δραστηριότητα, η κατανάλωση αλκοόλ, τα επίπεδα των από-λιποπρωτεϊνών στο αίμα και οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες με την εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου. Οι δύο βασικοί προγνωστικοί δείκτες του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι ο λόγος ApoB/ApoA-1 και το κάπνισμα, και το 90% του κίνδυνου διεθνώς είναι προβλέψιμο ανεξάρτητα από φύλο, ηλικία περιοχή¹³.

Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Από το 2000 έως σήμερα 30 χώρες 102.341 ασθενείς. Σκοπός της να περιγράψει την επιδημιολογία, την αντιμετώπιση και την έκβαση των ασθενών με οξέα στεφανιαία σύνδρομα στη νοσηλεία και στην παρακολούθηση τους έξι μήνες μετά. Να καθοριστούν οι προγνωστικοί δείκτες της καρδιακής ανεπάρκειας ως επιπλοκή των στεφανιαίων συνδρόμων. Δημιουργήθηκε μοντέλο κινδύνου GRACE risk score για πρόβλεψη του θανάτου ή της υποτροπής του εμφράγματος, τόσο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας όσο και κατά την εξάμηνη παρακολούθηση. Διαφέρει η αντιμετώπιση των ασθενών ανάλογα με το νοσοκομείο και την γεωγραφική περιοχή^{14,15}.

National Registry of Myocardial Infarction (NIMI 1-4).

Σε 2,2 εκατ. ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου από 2157 νοσοκομεία από Ιούλιο 1990 έως και Δεκεμβρίου 2006 έγιναν τέσσερις μελέτες, προκειμένου να διερευνηθεί η επίπτωση, τα χαρακτηριστικά, ο τρόπος αντιμετώπισης και η πρόγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Φαίνεται ότι αυξήθηκε η αναλογία των NSTEMI εμφραγμάτων ενώ μειώθηκαν τα εμφράγματα με ανάρταση του ST τμήματος. Σημαντικά αυξήθηκε το ποσοστό εφαρμογής θεραπειών που ακολουθούν τις βασισμένες σε ενδείξεις κατευθυντήριες οδηγίες (evidence-based guidelines) ενώ ακόμα φαίνεται ότι χρειάζεται να βελτιωθεί ο χρόνος διενέργειας της πρωτογενούς αγγειοπλαστικής^{16,17}.

Η μελέτη των 7 χωρών

Οι χώρες στην οποία πήραν μέρος ήταν οι ΗΠΑ, η Φιλανδία, η Ολλανδία, η Πρώην Γιουγκοσλαβία, η Ελλάδα, η Ιταλία και η Ιαπωνία. Συμμετείχε η Κρήτη και η

Κέρκυρα. Η θνησιμότητα από τη στεφανιαία νόσο στους άνδρες ηλικίας 45-74 ετών σχεδόν διπλασιάστηκε από το 1956 στο 1978. Στην επόμενη δεκαετία, ο ρυθμός αύξησης μειώθηκε, ενώ μετά το 1990 μειώθηκε και η θνησιμότητα. Στις γυναίκες η θνησιμότητα αυξανόταν μέχρι το 1990, σε μικρότερο βαθμό απ' ότι στους άνδρες και μετά το 1990 άρχισε να μειώνεται^{18,19}.

Η Πανελλήνια μελέτη των οξέων εμφραγμάτων μυοκαρδίου.

Στην Ελλάδα 7433 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου νοσηλεύτηκαν σε 86 νοσοκομεία από τον Μάιο του 1993 έως τον Απρίλιο του 1994. Διατυπώθηκε το «Παράδοξο των καπνιστών»²⁰, το οποίο καταρρίφθηκε στον έλεγχο για πιθανούς συγχυστές

Μελέτη CARDIO 2000

Από το 2000 έως το 2002 σε 700 άνδρες και 148 γυναίκες ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενο οξύ στεφανιαίο επεισόδιο επιλέχθηκαν τυχαία από καρδιολογικές κλινικές σε όλες τις περιοχές της χώρας. Το κάπνισμα, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κληρονομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, το παθητικό κάπνισμα και η κατάθλιψη συσχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ενώ η φυσική δραστηριότητα, η υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας και το υψηλό μορφωτικό επίπεδο συσχετίζονται με μειωμένο στεφανιαίο κίνδυνο στον εξεταζόμενο πληθυσμό²¹.

Μελέτη HELIOS

Διεκπεραιώθηκε κατά τα έτη 2005-2006 σε 31 ελληνικά κέντρα. Έγινε με σκοπό να μελετηθεί η επιδημιολογία, τα κλινικά χαρακτηριστικά της αντιμετώπισης και έκβασης του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με ανάρσταση του τμήματος ST (STEMI). επιδεινώθηκε το σύνολο των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου στην χώρα συγκριτικά με τα ευρήματα της πανελλήνιας μελέτης οξέων εμφραγμάτων και της μελέτης GREECS. Η επίπτωση του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν 18,43 περιπτώσεις ανά 10.000 άτομα πληθυσμού ενώ η ενδο-νοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 7,7%. Αξιοσημείωτο είναι ότι μπορεί να βελτιωθεί ο χρόνος επαναιμάτωσης φαρμακευτικά ή επεμβατικά²².

Μελέτη Αττική

Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση των αλλαγών στην επίπτωση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου σε ένα δείγμα ενηλίκων του Ελληνικού

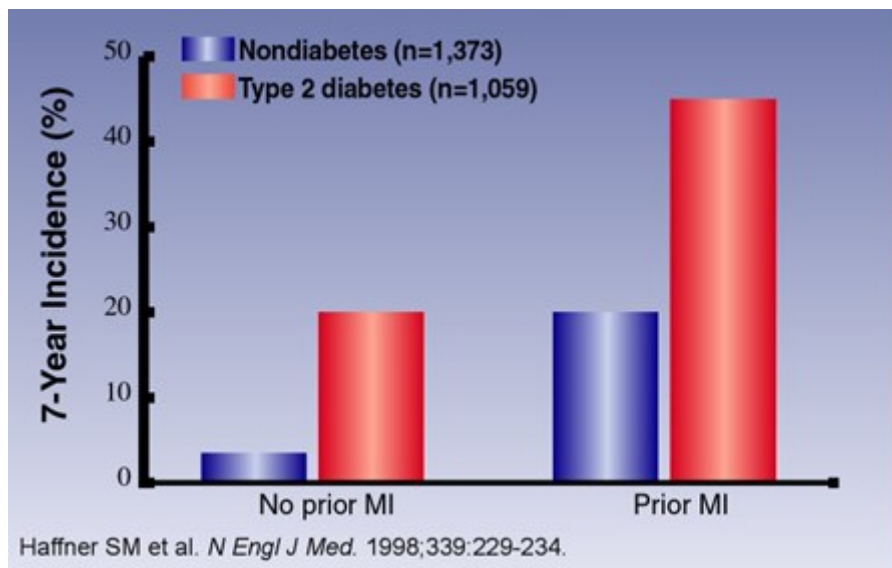
πληθυσμού. Από τον Μάιο του 2001 μέχρι τον Δεκέμβριο του 2002, 1514 άνδρες και 1528 γυναίκες ηλικίας άνω των 18 ετών κάτοικοι της περιοχής της Αττικής συμμετείχαν στη μελέτη. Το 2006 ακολούθησε η 5-ετής παρακολούθηση των συμμετεχόντων (follow-up). Κύριο εύρημα της έρευνας ήταν ότι οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αυξάνονται με ταχύτατους ρυθμούς στον εξεταζόμενο πληθυσμό και ότι υπάρχει άμεση ανάγκη δράσης στον τομέα της πρόληψης²³.

Επιδημιολογική μελέτη των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων της βορειοδυτικής Ελλάδας

Το 2004 η καρδιολογική κλινική της Ιατρικής σχολής του πανεπιστημίου Ιωαννίνων στην για να εκτιμήσει την επίπτωση οξέος στεφανιαίου επεισοδίου. Η ετήσια επίπτωση στις ηλικίες 30-79 έτη ήταν 39 ανά 10.000 άτομα και 60,6 για τους άνδρες και 19 για τις γυναίκες. Στην βορειοδυτική Ελλάδα πρέπει να βελτιωθεί ο τομέας της πρόληψης όσο και της περίθαλψης²⁴.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Στις ΗΠΑ, η 7η αιτία θανάτου είναι ο σακχαρώδης διαβήτης (Σ.Δ.), κυρίως λόγω της έκτασης της καρδιαγγειακής νόσου σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα³³. Στην αθηρωμάτωση οφείλεται το 80% των θανάτων των διαβητικών ασθενών, τη στιγμή που το αντίστοιχο ποσοστό στα άτομα χωρίς διαβήτη είναι 30%, ενώ παίζει εξ ίσου σημαντικό ρόλο και στη νοσηρότητά τους, καθώς σε αυτή αποδίδεται το 75% των νοσηλειών λόγω επιπλοκών του Σ.Δ.. Ανεξάρτητα από τη διάρκειά του, η στεφανιαία νόσος σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου,³⁴ καθώς παρουσιάζουν διπλάσιο ως τετραπλάσιο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, παρόμοιο με ανθρώπους που έχουν ιστορικό εμφράγματος. Εικόνα 3. Επιπλέον, η θνητότητά τους μετά το πρώτο Ο.Ε.Μ. είναι παρόμοια με εκείνη των μη διαβητικών που είχαν υποστεί δεύτερο έμφραγμα, και 2 φορές χειρότερη σε σχέση με εκείνους που πάθαιναν έμφραγμα για πρώτη φορά αλλά δεν έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης, αυξάνεται η πιθανότητα ανάπτυξης χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.^{33,35}



Εικόνα 3. Διαφορές στην επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου μεταξύ μη διαβητικών και πασχόντων από διαβήτη τύπου 2. Πηγή: <http://www.medscape.org/viewarticle/496745>

Λόγω της σιωπηλής ισχαιμίας η οποία σχετίζεται με τον διαβήτη, κατά τη διάγνωση περίπου 20% των νοσούντων έχουν αναπτύξει στεφανιαία νόσο³⁶ ή

έχουν ήδη υποστεί έμφραγμα χωρίς να το αντιληφθούν. Πριν καν εμφανιστεί - πόσο μάλλον διαγνωστεί- υπεργλυκαιμία, η μακροχρόνια αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οδηγήσει σε αθηρογένεση.³³ Ο Σ.Δ. αυξάνει τη θνησιμότητα ενός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, η οποία στους διαβητικούς είναι τριπλάσια σε σχέση με τους μη διαβητικούς, και σοβαρή εγκεφαλική βλάβη από καρωτιδικά έμβολα είναι πιθανή, όταν σε ασθενή χωρίς Σ.Δ. θα προξενούσε παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό.³⁴

Στις ΗΠΑ υπάρχουν πάνω από 10 εκατομμύρια ασθενείς με διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη, και υπολογίζεται πως άλλα 5 εκατομμύρια πάσχουν χωρίς να το γνωρίζουν. Ο σχετικός κίνδυνος θανάτου λόγω στεφανιαίας νόσου είναι σχεδόν 2,6 στους άνδρες και 1,9 στις γυναίκες, ενώ η επίπτωση άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε διαβητικά άτομα στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα είναι πάνω από 50% αυξημένη σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς. Ως αποτέλεσμα της σημαντικής θνητότητας και νοσηρότητας που σχετίζεται με τον σακχαρώδη διαβήτη, υπολογίζεται πως το προσδόκιμο ζωής ανδρών και γυναικών μειώνεται κατά 9 και 7 περίπου χρόνια, αντίστοιχα.³³

Η προστατευτική δράση των οιστρογόνων στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες φαίνεται να χάνεται,³⁷ καθώς, ενώ στους άνδρες ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου είναι 2-4 φορές μεγαλύτερος, στις γυναίκες αυξάνεται από 3 έως και 7 φορές.³⁸

Ο βαθμός της υπεργλυκαιμίας φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο και καρδιαγγειακά συμβάματα.³⁹

Ακόμα και αν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς με Σ.Δ. είναι εντός των φυσιολογικών ορίων, η αθηρογόνος της ιδιότητα είναι αυξημένη³⁴. Θα πρέπει γι αυτόν τον λόγο να διατηρείται χαμηλότερα από 100, ή και 70 mg/dl, εφ όσον κριθεί απαραίτητο.³³

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη βρίσκονται σε μια προθρομβωτική κατάσταση, καθώς η νόσος προκαλεί αύξηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης συμβαμάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας, ενώ υπάρχει συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με αυξημένα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand, ο οποίος σχετίζεται με αυξημένες αγγειακές επιπλοκές, ενώ στις επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη φαίνεται να παίζει ρόλο η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Αυξάνεται επίσης το

οξειδωτικό στρες, το ινωδογόνο -και αυτό προγνωστικός δείκτης επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα, και οι παράγοντες V, VII, XI, XII, και μειώνεται η δράση της αντιθρομβίνης III.^{33,34}

Οι διαβητικοί έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης σε σχέση με τους μη διαβητικούς.³³

Μετά την τοποθέτηση stent, η ανάγκη για νέα επέμβαση επαναγγείωσης είναι υψηλότερη στους πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη, με 17,2% σε αυτούς έναντι 10,1% στους μη διαβητικούς ασθενείς.⁴⁰ Ακόμα και άτομα με Σ.Δ. χωρίς κλινικά εκδηλωμένη στεφανιαία νόσο, φάνηκε σε νεκροτομές πως το 79% των ανδρών και το 70% των γυναικών ότι είχαν στένωση σημαντικού βαθμού.⁴¹

Η φυσική δραστηριότητα και η διαίτα παραμένουν θεμελιώδεις στην αντιμετώπιση ασθενών με τύπου II Σ.Δ. Μελέτη σε Αβορίγινες με σακχαρώδη διαβήτη έδειξε ότι η υιοθέτηση των παραδοσιακών τρόπων ζωής της φυλής για διάστημα 7 εβδομάδων βελτίωσε την ανοχή στη γλυκόζη, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, την αρτηριακή πίεση, μείωσε σημαντικά την τιμή της γλυκόζης νηστείας, και το βάρος τους. Άλλες μελέτες έχουν δείξει πως ακόμα και χωρίς μείωση του βάρους, η φυσική δραστηριότητα βελτιώνει την ανοχή στη γλυκόζη, ενώ οι Wing et al χώρισαν διαβητικούς σε 2 ομάδες. Στην πρώτη ακολουθούσαν μόνο ειδική διατροφή, ενώ στη δεύτερη ακολουθούσαν την ίδια διατροφή με την πρώτη ομάδα και παράλληλα περπατούσαν 3-4 φορές/εβδομάδα για σχεδόν 5 χιλιόμετρα (3 μίλια). Παρόλο που η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ήταν παρόμοια στις 2 ομάδες, η βελτίωση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης συσχετίστηκε με τα επίπεδα της σωματικής δραστηριότητας. Παρόμοια ευρήματα υπάρχουν και σε άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Οδηγίες διατροφής, μείωσης βάρους, και σωματικής δραστηριότητας σε παχύσαρκα άτομα με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη είχαν ως αποτέλεσμα τη μείωση της επίπτωσής του κατά 58%.^{33,42}

Η άσκηση βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη για έως 60 ώρες, και επανέρχεται στα προ της άσκησης επίπεδα έπειτα από 3-5 μέρες. Όμως, η τακτική μέτριας έντασης άσκηση μπορεί να παρατείνει τη δράση αυτών των μηχανισμών ακόμα περισσότερο. Επιφέρει, επίσης, αλλαγές στους παθολογικούς μηχανισμούς της πήξης που σχετίζονται με τον Σ.Δ.⁴³

Το κάπνισμα θα πρέπει να διακόπτεται εντελώς, και η LDL χοληστερόλη να είναι μικρότερη από 130 mg/dl. Η HDL χοληστερόλη θα πρέπει να είναι υψηλότερη από 40 mg/dl, χωρίς να έχει οριστεί ανώτατο όριο. Για την αντιμετώπιση της προθρομβωτικής κατάστασης που επικρατεί στον ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη προτείνεται η καθημερινή λήψη ασπιρίνης. Η αρτηριακή πίεση δεν πρέπει να είναι υψηλότερη από 130/80 mm Hg. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη θα πρέπει να είναι λιγότερη από 7% και να υιοθετείται κατάλληλη διατροφή, ενώ αν ο ασθενής είναι υπέρβαρος ή παχύσαρκος, συνιστάται απώλεια 10% του βάρους του σε διάστημα ενός έτους.³³

Για τη δευτερογενή πρόληψη συνιστώνται αλλαγές στον τρόπο ζωής σε όλους τους ασθενείς με Σ.Δ., συμπεριλαμβανομένης της σωματικής δραστηριότητας καθημερινά, τον έλεγχο του βάρους, των τιμών των λιπιδίων, και της αρτηριακής πίεσης. Η μετφορμίνη, εφ' όσον δεν αντενδείκνυται, είναι θεραπεία πρώτης εκλογής. Θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σε ποσοστό μικρότερο ή ίσο του 7. Η ΑΗΑ όμως προτείνει ότι ίσως χρειάζονται λιγότερο αυστηρό έλεγχο οι ασθενείς με «ιστορικό σοβαρής υπογλυκαιμίας, περιορισμένο προσδόκιμο επιβίωσης, προχωρημένες μικροαγγειακές ή μακροαγγειακές επιπλοκές ή εκτεταμένες συννοσηρότητες, ή εκείνους που δυσκολεύονται να επιτύχουν το στόχο παρά τις εντατικές θεραπευτικές παρεμβάσεις».²⁷

Κατηγορίες σακχαρώδη διαβήτη

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Στην πρώτη κατηγορία, στον διαβήτη τύπου 1, το αίτιο είναι η απόλυτη ανεπάρκεια στην έκκριση ινσουλίνης. Αντιπροσωπεύει το 5-10% των διαβητικών ασθενών. Τα άτομα σε αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αυτού του τύπου διαβήτη συνήθως αποκαλύπτονται με ορολογική επιβεβαίωση της αυτοάνοσης παθολογικής διεργασίας, που εμφανίζεται στα παγκρεατικά νησίδια και μέσω γενετικών δεικτών. Συνήθως εμφανίζεται στα παιδιά και στους εφήβους, αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Η καταστροφή των β κυττάρων οδηγεί με μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης, μη ελεγχόμενη ηπατική παραγωγή γλυκόζης και υπεργλυκαιμία νηστείας. Η γλυκόζη που προέρχεται από την τροφή δεν αποθηκεύεται στο ήπαρ αλλά παραμένει στην αιματική κυκλοφορία και

συμμετέχει στην εμφάνιση μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Σημεία και συμπτώματα αποτελούν η πολυδιψία, η πολυουρία, η κόπωση, η υπερβολική απώλεια βάρους, η ναυτία, οι έμετοι, η ξηροδερμία, η φαγούρα, οι αιμωδίες, τα μυρμηγκιάσματα άκρων ποδών, η θολή όραση, σταθερή πείνα, το κοιλιακό άλγος στην διαβητική κετοξέωση.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Σε προχωρημένη ηλικία, παχυσαρκία, οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, καθιστική ζωή και μη υγιεινή διατροφή. Στον ΣΔ τύπου 2 το πάγκρεας συνήθως παράγει αρκετή ινσουλίνη, αλλά για άγνωστους λόγους το σώμα δεν μπορεί να την χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά, μια κατάσταση γνωστή ως αντίσταση στην ινσουλίνη. Μετά από πολλά έτη, η παραγωγή ινσουλίνης μειώνεται. Έτσι η γλυκόζη συσσωρεύεται στο αίμα και το σώμα μας δεν μπορεί να την χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά ως καύσιμο. Οι ασθενείς αυτοί δεν είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη διαβητικής κετοξέωσης.

Τα άτομα που θα πρέπει να ελέγχονται για σακχαρώδη διαβήτη είναι: Όλοι οι ενήλικες που είναι υπέρβαροι BMI πάνω από 25 kg/m² με έναν τουλάχιστον από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου:

- Φυσικά ανενεργοί,
- Συγγενείς 1ου βαθμού με ΣΔ,
- Γυναίκες που έχουν γεννήσει μωρά πάνω από 4 kg ή είχαν εμφανίσει διαβήτη κύησης,
- Άτομα με Αρτηριακή υπέρταση, HDL χοληστερόλη κάτω από 35 mg/dl ή τριγλυκερίδια πάνω από 250 mg/dl,
- Γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες,
- Άτομα γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη πάνω από 5,7 % ή IFG σε προηγούμενη εξέταση,
- Άτομα με Ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Συνίσταται ένας πρώτος έλεγχος στα 45 έτη και στα άτομα με φυσιολογικά αποτελέσματα επανάληψη στην 3ετία, ενώ τα άτομα που εμφανίζουν προδιαβήτη να ελέγχονται ανά έτος. Στις εξετάσεις να συμπεριλαμβάνονται γλυκόζη νηστείας αίματος, καμπύλη γλυκόζης στις δύο ώρες και γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη.

Το 1997 και το 2003 η επιτροπή ειδικών για τη διάγνωση και ταξινόμηση του ΣΔ αναγνώρισαν μια ενδιάμεση ομάδα ατόμων των οποίων τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα δεν πληρούν τα κριτήρια για την διάγνωση του ΣΔ, ωστόσο είναι υψηλότερα από τα θεωρούμενα φυσιολογικά επίπεδα. Τα άτομα αυτά θεωρήθηκαν ως άτομα με επηρεασμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) 100-125 mg/dl ή άτομα με επηρεασμένη γλυκόζη φόρτισης (IGT) στις δύο ώρες 140-199 mg/dl. Τα άτομα με γλυκόζη νηστείας και γλυκόζη φόρτισης ορίστηκαν ως προδιαβητικά, ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη. Συνοδά κριτήρια των προδιαβητικών καταστάσεων αποτελούν η παχυσαρκία (κυρίως κοιλιακή παχυσαρκία), δυσλιπιδαιμία με υψηλά τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL, υπέρταση και η γλυκοζυλιωμένη από 5,7εως 6,4%.^{33,34}

Διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη

Η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τίθεται με την γλυκόζη νηστείας ίσον και πάνω από 126 mg/dl και την φόρτιση με 75 gr γλυκόζης δύο ωρών ίσον και πάνω από 200 mg/dl, τα οποία αποτελούν θεμελιώδη κριτήρια. Το 2011 συμπεριλήφθηκε από την παγκόσμια διαβητολογική εταιρεία και από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως κριτήριο διάγνωσης η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ίσον και πάνω από 6,5%.^{33,34}

Αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη

Τα κύρια συστατικά στην θεραπεία του διαβητικού ασθενούς είναι δίαιτα και άσκηση, υπογλυκαιμικά δισκία και τα σκευάσματα ινσουλίνης.

Δίαιτα

Με την κατάλληλη και εξατομικευμένη διατροφή θα πρέπει να επιτυγχάνεται έλεγχος του ιδανικού σωματικού βάρους, λήψη των αναγκαίων διατροφικών στοιχείων, επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων σακχάρου στο αίμα, διόρθωση εφόσον συνυπάρχει δυσλιπιδαιμία.

Το διατροφικό λίπος θα πρέπει να παρέχει το 25-35% των συνολικών προσλαμβανόμενων θερμίδων, αλλά η πρόσληψη των κορεσμένων λιπαρών δεν θα πρέπει να ξεπερνάει το 7% της συνολικής ενέργειας. Η κατανάλωση χοληστερόλης θα πρέπει να περιορίζεται το πολύ στα 300 mg ημερησίως και τα trans λιπαρά θα πρέπει να είναι ελάχιστα,

Η πρόσληψη πρωτεϊνών μπορεί να βρίσκεται μεταξύ 10-15% της συνολικής ενέργειας (0,8-1 g/kg ιδανικού σωματικού βάρους). Οι απαιτήσεις αυξάνουν στα παιδιά και κατά την διάρκεια της κυήσεως. Οι πρωτεΐνες θα πρέπει να προέρχονται τόσο από ζωικές όσο και από φυτικές πηγές. Οι υδατάνθρακες θα πρέπει να παρέχουν το 50-60% των συνολικών προσλαμβανόμενων θερμίδων, πλούσιοι σε φυτικές ίνες. Όχι στην υπερβολική πρόσληψη άλατος, στους διαβητικούς υπερτασικούς και νεφροπαθείς ασθενείς. Η κατανάλωση αλκοόλ δεν θα πρέπει να ξεπερνάει τα 2 ποτήρια ημερησίως για τους άνδρες και το 1 για τις γυναίκες.^{33,34}

Άσκηση

Η φυσική δραστηριότητα προάγει την απώλεια σωματικού βάρους και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειώνοντας τα επίπεδα της υπεργλυκαιμίας.

Έτσι, ένα πρόγραμμα τακτικής φυσικής άσκησης, πάντα σε συνδυασμό με την σωστή διατροφή, θα πρέπει να προτείνεται σε κάθε διαβητικό ασθενή.

Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας και να εκπαιδεύονται για την αντιμετώπιση της.

Η τακτική άσκηση έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου³⁵⁻³⁹ καθώς και με μειωμένη συνολική θνησιμότητα³⁹. Όσον αφορά τον τύπο της σωματικής άσκησης που είναι πιο αποτελεσματικός στη μείωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο, οι περισσότερες μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η συνολική ενέργεια που καταναλώνεται στην άσκηση είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας μείωσης του κινδύνου³⁶⁻³⁸ και μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ένταση της άσκησης μπορεί να είναι σημαντικής αξίας, ανεξάρτητα από την διάρκεια της άσκησης³⁵. Σε μία ανάλυση της μελέτης GREECS για την συσχέτιση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας με την κλινική έκβαση σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, βρέθηκε ότι υπήρχε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας και των επιπέδων τροπονίνης κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και ταυτόχρονα η σωματική άσκηση συσχετίστηκε με μείωση της σοβαρότητας του στεφανιαίου επεισοδίου, μείωση της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας και της θνησιμότητας στις 30 ημέρες μετά το επεισόδιο⁴⁰. Αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμα και μετά την εμφάνιση ενός οξέος στεφανιαίου επεισοδίου, ο ασθενής μπορεί να επωφεληθεί από την έναρξη

σωματικής άσκησης. Η μελέτη OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes), στην οποία μετείχαν 41 χώρες, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής που περιλαμβάνει σωματική άσκηση, κατάλληλη δίαιτα και διακοπή του καπνίσματος, συνοδεύεται από σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής καρδιαγγειακών επεισοδίων⁴¹

Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Κατηγορίες αντιδιαβητικών δισκίων

Η μετφορμίνη, διγουανίδιο, χρησιμοποιείται ως αντιδιαβητικό φάρμακο. Μειώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Δεν επηρεάζει το σωματικό βάρος, μειώνει την υπογλυκαιμία, αλλά φέρνει γαστρεντερικές διαταραχές και μπορεί να προκαλέσει γαλακτική οξέωση.

Οι σουλφονουλουρίες εκκρίνουν ινσουλίνη επειδή συγκλείνουν στα β κύτταρα οι δίαυλοι καλίου στο ATP. Ελέγχουν τη γλυκόζη στο αίμα, αυξάνουν λίγο το σωματικό βάρος και τις υπογλυκαιμίες. Ανεπαρκούν δευτερογενώς επειδή επιδεινώνουν τη δυσλειτουργία των νησιδίων.

Οι μεγλιτινίδες ή γλινίδες εκκρίνουν ινσουλίνη βραχέως, προκαλώντας μικρότερη υπογλυκαιμία. Χορηγούνται σε πολλαπλές συχνές δόσεις.

Οι θειαζολιδινεδιόνες (TZDs) ενεργοποιούν τον υποδοχέα PPAR-γ βελτιώνοντας την ευαισθησία της 8 στους σκελετικούς μύες και μειώνοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Μειώνουν τις υπογλυκαιμίες και διαρκούν περισσότερο σε σχέση με τις σουλφονουλουρίες και την μετφορμίνη. Η πιογλιταζόνη δεν προστατεύει ασθενείς με καρδιαγγειακά συμβάματα. Η ροσιγλιταζόνη, αποσύρθηκε από την κυκλοφορία, αύξησε τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η πιογλιταζόνη πιθανώς αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο ουροδόχου κύστεως. Συγκεντρωτικά αυξάνουν το σωματικό βάρος, την κατακράτηση υγρών, το οίδημα την καρδιακή ανεπάρκεια, πιθανώς να προκληθούν οστικά κατάγματα.

Οι αναστολείς της διπεπτιδικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) ενισχύουν τις συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία των δραστικών συστατικών GLP-1 και GIP.

Ρυθμίζουν την έκκριση ινσουλίνης και γλυκαγόνης. Το σωματικό βάρος δεν επηρεάζεται και δεν προκαλείται υπογλυκαιμία.

Οι αναστολείς της α γλυκοσιδάσης (AGIs), ελαττώνουν την απορρόφηση υδατανθράκων στο έντερο και προκαλούν μετεωρισμό. Η χολεσεβελάμη, ρητίνη χολικών αλάτων, ο υπογλυκαιμικός μηχανισμός είναι άγνωστος και μειώνει την LDL χοληστερόλη αλλά προκαλεί δυσκοιλιότητα. Ο ντοπαμινεργικός αγωνιστής βρωμοκρυπτίνη διατίθεται στις ΗΠΑ. Ο υπογλυκαιμικός μηχανισμός δράσης παραμένει ασαφής. Ο αγωνιστής της αμυλίνης, πραμλιντίδη, τυπικά χρησιμοποιείται στους ασθενείς που λαμβάνουν εντατική ινσουλινοθεραπεία, συνήθως στο ΣΔ τύπου 1. Μειώνει τις μεταγευματικές διακυμάνσεις της γλυκόζης μέσω αναστολής της έκκρισης γλυκαγόνης και επιβράδυνσης της γαστρικής κένωσης.

Η υπογλυκαιμική αποτελεσματικότητα των φαρμακολογικών παραγόντων θεωρείται υψηλή για την μετφορμίνη, τις σουλφονουλourίες, τις TZDs και τους αγωνιστές GLP-1 (αναμενόμενη μείωση της HbA1c 1-1,5%) και χαμηλότερη για μεγλιτινίδες, τους αναστολείς DPP-4, τα AGIs, την χολεσεβελάμη και την βρωμοκρυπτίνη (0,5-1%).

Τα φάρμακα που εστιάζουν στο σύστημα των ινκρετινών έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη πρόσφατα. Οι ενέσιμοι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 μιμούνται τις δράσεις της ενδογενούς GLP-1 και επομένως ενεργοποιούν την παγκρεατική έκκριση ινσουλίνης, ανάλογα με τα επίπεδα της γλυκόζης και καταστέλλουν την παγκρεατική παραγωγή γλυκαγόνης, επιβραδύνουν την πέψη και μειώνουν την όρεξη. Προκαλούν απώλεια σωματικού βάρους, ναυτία και εμέτους, ασαφή αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας.

Ινσουλίνες

Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η δυσλειτουργία των β κυττάρων είναι προοδευτική και απαιτείται η θεραπεία υποκατάστασης με ινσουλίνη. Στα προχωρημένα στάδια της νόσου αρκετοί διαβητικοί παράγουν ενδογενή ινσουλίνη. Στον ΣΔ τύπου 1 είναι απαραίτητες οι πιο εντατικές στρατηγικές. Η ινσουλινοθεραπεία δημιουργεί φυσιολογικές τιμές γλυκόζης όρου, δεν αυξάνει το σωματικό βάρος και δεν προκαλεί υπογλυκαιμία. Όταν ο ασθενής έχει υπεργλυκαιμία και συμπτώματα, λαμβάνει μια βασική ινσουλίνη. Αυτή τον καλύπτει για όλο το 24ωρο και ελέγχει τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος.

Καταστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης μεταξύ των γευμάτων και κατά την διάρκεια της νύκτας. Υπάρχουν σκευάσματα ενδιάμεσης δράσης (neutral protamine Hagedorn [NPH]) ή μακράς δράσης (insulin glargine ή insulin detemir). Τα οποία προκαλούν ελάχιστη υπογλυκαιμία στον ύπνο σε σχέση με την NPH, ελάχιστη αύξηση σωματικού βάρους (insulindetemir) και κοστίζουν. Οι περισσότεροι διαβητικοί τύπου 2 μπορούν να λάβουν τη βασική ινσουλίνη, άλλοι λόγω της προοδευτικής μείωσης στην έκκριση ινσουλίνης θέλουν επιπλέον ινσουλίνη στα γεύματα, με σκευάσματα ταχείας ινσουλίνης.⁴²

Πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II

Σύμφωνα με μελέτες αποδείχτηκε ότι τα άτομα που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μπορούν να προλάβουν ή να καθυστερήσουν τη νόσο με παρεμβάσεις. Συνιστάται απώλεια σωματικού βάρους τουλάχιστον 7% του αρχικού σωματικού βάρους και αύξηση της άσκησης με μέτρια ένταση περίπου 20 λεπτά την ημέρα. Ασφαλή αποτελέσματα μακροπρόθεσμα από φάρμακα έχει η μετφορμίνη (Glucophage). Οι πρόσφατες οδηγίες χρήζουν απαραίτητη τη χορήγηση μετφορμίνης στα προδιαβητικά άτομα με ιστορικό διαβήτη κυήσεως, στα πολύ παχύσαρκα, στα άτομα με ήπια αύξηση γλυκόζης όρου. Οι προδιαβητικοί έχουν και άλλους παράγοντες για καρδιαγγειακό κίνδυνο, την παχυσαρκία, την υπέρταση, το κάπνισμα και την δυσλιπιδαιμία. Ο καρδιομεταβολικός κίνδυνος μειώνεται όταν εκτιμώνται και αντιμετωπίζονται κατάλληλα όλοι οι παράγοντες.^{33,34}

Πρόβλεψη κινδύνου εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2

Υπάρχουν αρκετά ερωτηματολόγια που προβλέπουν την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, τα οποία βοηθούν στη διάγνωση⁴⁴. Οι Ευρωπαϊκή Διαβητολογική και Καρδιολογική Εταιρεία προτείνουν το ερωτηματολόγιο FINDRISC . Το 1987 η FINRISK φιλανδική μελέτη στην οποία έγινε το πρώτο ερωτηματολόγιο,⁴⁵ χρησιμοποιήθηκε ως προγνωστικό εργαλείο εμφάνισης ΣΔ2. Το 2002 σε παρόμοιο πληθυσμό της Φιλανδίας πιστοποιήθηκε το πλήρες ερωτηματολόγιο FINDRISC, με 8 μεταβλητές και με μέγιστη τιμή το 26,⁴⁶ Η καμπύλη ROC για τον επιπολασμό του αδιάγνωστου διαβήτη ήταν 0,722 για τους άνδρες και 0,732 για τις γυναίκες. Η καμπύλη ROC για την ανίχνευση της ανοχής

στη γλυκόζη ορίστηκε ως γλυκόζη νηστείας πάνω από 110 mg/dl ήταν 0,721 για τους άνδρες και 0,720 για τις γυναίκες. Η καμπύλη ROC για τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου ήταν 0,724 για τους άνδρες και 0,753 για τις γυναίκες. Έγινε συσχέτιση με την υπέρταση και τις διαταραχές των λιπιδίων. Το ακριβές FINDRISC προβλέπει τον διαβήτη και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η IGLOO⁴⁷, με 1377 άτομα ηλικίας 55-77 ετών μελέτησε την ανίχνευση των διαταραχών της γλυκόζης με βάση το FINDRISC. Τα άτομα με σκορ ίσον και πάνω από 9 και γλυκόζη πλάσματος μεταξύ 101-124 mg/dl υπεβλήθησαν σε δοκιμασία φόρτισης με από του στόματος γλυκόζη και το FINDRISC διερεύνησε την ανίχνευση των διαταραχών της γλυκόζης νηστείας με μια καμπύλη ROC για την πρόβλεψη του αδιάγνωστου διαβήτη =0,72 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,68-0,76). Η ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση του αδιάγνωστου διαβήτη για τιμή του σκορ ίσον και πάνω από 9 ήταν 86% και 41% αντίστοιχα. Απλοποιημένο το ερωτηματολόγιο FINDRISC, με 6 ερωτήσεις, (είχε αφαιρεθεί η διατροφή και φυσική δραστηριότητα) και με μέγιστη τιμή του σκορ 23, πιστοποίησε το ερωτηματολόγιο σε μέσης και αυξημένης ηλικίας γερμανικό πληθυσμό.⁴⁸ Σε αυτή τη μελέτη, η καμπύλη ROC για την ανίχνευση του άγνωστου διαβήτη ήταν 0,745. Δύο άλλες μελέτες εκτίμησαν το ερωτηματολόγιο FINDRISC και το συνέκριναν με άλλα διαθέσιμα διαγνωστικά εργαλεία για την ανίχνευση του αδιάγνωστου διαβήτη.^{49,50} Από αυτές η μελέτη KORA με γερμανικό πληθυσμό ηλικίας 55-74 ετών και n=135 έδειξε ότι η ευαισθησία του (82%) και η θετική προγνωστική αξία του (12%) ήταν παρόμοιες με αυτές που αναφέρθηκαν στην καταγραφή FINRISK (με τιμή όριο ≥ 9), παρόλο που η ειδικότητα (4%) και η καμπύλη ROC (65%) ήταν λίγο χαμηλότερα. Το FINDRISC παρουσίασε εξαιρετική απόδοση στην πρόβλεψη του διαβήτη όσον αφορά τις καμπύλες ROC, τόσο στην Rotterdam Diabetes Study⁵¹ όσο και στην San Antonio Heart Study.⁵²

Η αξιοπιστία του FINDRISC εκτιμήθηκε και στον γενικό Ελληνικό πληθυσμό (n=869, ηλικίας 56 $\pm$ 11). Η ευαισθησία του ερωτηματολογίου για τιμή ≥ 15 (το 45% του πληθυσμού) όσον αφορά την πρόβλεψη του αδιάγνωστου διαβήτη ήταν 81,9% και ειδικότητα 59,7% με μια καμπύλη ROC 0,724 (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,677-0,770). Η καμπύλη ROC για την ανίχνευση οποιασδήποτε διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης ήταν 0,716 (0,680-0,752). Ενώ, για την ανίχνευση του μεταβολικού συνδρόμου η καμπύλη ROC ήταν 0,733 (0,699-0,767).

Άτομα που έχουν έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να διερευνώνται με εργαστηριακό έλεγχο του μεταβολικού προφίλ τους, χωρίς να παραλείπεται η δοκιμασία με φόρτιση από του στόματος με γλυκόζη, όταν ο λοιπός βιοχημικός έλεγχος δεν είναι διαγνωστικός.^{54,55}

Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 8 παραμέτρους-παράγοντες κινδύνου. Αυτοί είναι: η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος και η περίμετρος της μέσης, το φύλο, η καθημερινή σωματική δραστηριότητα, οι διατροφικές συνήθειες, το ατομικό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, το ατομικό ιστορικό με παθολογικές τιμές σακχάρου, το οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη. Η κάθε μια από αυτές τις παραμέτρους βαθμολογείται ανάλογα με τη βαρύτητα της στην ανάπτυξη του σακχαρώδη διαβήτη. Το άθροισμα από τις 8 παραμέτρους είναι το συνολικό σκορ κινδύνου. Θεωρητικά το σκορ κυμαίνεται από 0 έως 26. Τα άτομα που έχουν σκορ <7 είναι χαμηλού κινδύνου και προβλέπεται ότι μόνον ο ένας στους 100 θα αναπτύξει σακχαρώδη διαβήτη μέσα στην επόμενη 10ετία, ενώ εάν το συνολικό σκορ είναι >20 υπάρχει ιδιαίτερα αυξημένος κίνδυνος, δεδομένου ότι προβλέπεται ότι ο ένας στους δύο θα εμφανίσει σακχαρώδη διαβήτη στη δεκαετία. Ενδιάμεσα υπάρχουν άλλες 3 κατηγορίες με σταδιακά αυξανόμενο κίνδυνο: τα άτομα με συνολικό σκορ μεταξύ 7-11 εμφανίζουν ελαφρά αυξημένο κίνδυνο και προβλέπεται ότι ένας στους 25 θα εμφανίσει σακχαρώδη διαβήτη στην δεκαετία, τα άτομα με συνολικό σκορ μεταξύ 12-14 εμφανίζουν μέτριο κίνδυνο, δεδομένου ότι προβλέπεται ότι ένας στους έξι θα εμφανίσει σακχαρώδη διαβήτη στη δεκαετία και τα άτομα με συνολικό σκορ μεταξύ 15-20 εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο, δεδομένου ότι προβλέπεται ότι ένας στους τρεις θα εμφανίσει σακχαρώδη διαβήτη στη δεκαετία. Στα άτομα που παρουσιάζουν αυξημένο συνολικό σκορ (μέτριο, υψηλό και πολύ υψηλό 10ετή κίνδυνο), προτείνεται η διενέργεια βιοχημικών εξετάσεων ελέγχου του μεταβολισμού της γλυκόζης, είτε με γλυκόζη νηστείας και προσδιορισμό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, είτε/και με δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη από του στόματος, δεδομένου ότι σε αυτές τις κατηγορίες πέραν του ότι ο 10ετής κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη αυξάνει σημαντικά μπορεί να υποκρύπτεται ήδη λανθάνων προδιαβήτης ή διαβήτη. Ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου, στα άτομα αυξημένου κινδύνου θα πρέπει να γίνεται ιδιαίτερη σύσταση για υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής (καθημερινή αερόβια άσκηση, μεσογειακού τύπου διατροφή και απώλεια

περίσσειας σωματικών λίπους). Επιπλέον η χρήση του FINDRISC, βελτιώνει τη συμμόρφωση του ασθενούς στις προτεινόμενες συστάσεις, δεδομένου ότι ποσοτικοποιεί τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη, ένα στοιχείο το οποίο γίνεται καλύτερα αντιληπτό από τον ίδιο τον ασθενή.

Μοντέλα κινδύνου πρόγνωσης ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας μετά από ΟΣΣ. Στην μελέτη OPUS-TIMI το BNP και η troponin I παρουσίαζαν αναλογική αύξηση σε όλα τα τεταρτημόρια της γλυκόζης και ανάλογα αυξανόταν η ενδονοσοκομειακή θνητότητα. Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μέσω ενεργοποίησης προθρομβωτικών και οξειδωτικών μηχανισμών. Αυξάνει την επίδραση της CRP στο ενδοθήλιο οδηγώντας σε ενεργοποίηση άλλων φλεγμονωδών κυτοκινών, οξείδωσης της LDL-cholesterol και μεταβολή του καρδιακού μεταβολισμού. Επίσης η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε αφυδάτωση κυττάρων, μείωση καρδιακής παροχής και εμφάνιση αρρυθμιών. Επηρεάζεται η προσκόλληση των λευκοκυττάρων και οδηγείται το μυοκάρδιο σε μειωμένη άρδευση, ευοδώνοντας έτσι το φαινόμενο της μη επαναιμάτωσης που παρατηρείται συχνά σε διαβητικούς ασθενείς κατά την πορεία ενός εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στην διεθνή βιβλιογραφία, ενώ υπάρχουν αρκετά μοντέλα κινδύνου για την πρόγνωση ασθενών μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, δεν υπάρχουν σημαντικά στοιχεία ιδιαίτερα αναφερόμενα στον πληθυσμό των διαβητικών ασθενών. Σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση των ασθενών αυτών, που αποτελεί και έναν αστάθμητο παράγοντα για δημιουργία μοντέλου κινδύνου, είναι η φαρμακευτική αντιμετώπιση για την ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη που θα ακολουθήσουν και τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης που θα επιτευχθούν, καθώς και η επίτευξη των αυστηρών ορίων ρύθμισης αρτηριακής πίεσης και λιπιδίων αίματος στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης.

Από τα πιο γνωστά μοντέλα κινδύνου δευτερογενούς πρόληψης είναι το μοντέλο GRACE. Το μοντέλο κινδύνου GRACE είναι περίπλοκο και απαρτίζεται από το μοντέλο για τον ενδονοσοκομειακό κίνδυνο και για τον κίνδυνο θανάτου στους 6 μήνες μετά το αρχικό συμβάν. Το πρώτο λαμβάνει βαθμούς με εύρος 0-372 και το δεύτερο με εύρος 0-263. Αμφότερα, προέκυψαν από την μελέτη

GRACE^{27,28}, τελικό σημείο της οποίας ήταν η θνησιμότητα από κάθε αιτία και αποτελούνται από 8 και 9 μεταβλητές αντίστοιχα (πίνακας Α), με δημοσιευμένα νομογράμματα που επιτρέπουν την μετατροπή της κάθε μεταβλητής στην αντίστοιχή της βαθμολογία. Αυτό το μοντέλο κινδύνου έχει αποδειχθεί ότι παρέχει πληροφορίες κλιμακούμενου κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας ανάλογα με την κατηγορία κινδύνου στην οποία εντάσσεται ένας ασθενής με το σκορ που συμπληρώνει²⁹.

Πίνακας Α: οι μεταβλητές του μοντέλου κινδύνου GRACE για τον ενδονοσοκομειακό κίνδυνο και τον κίνδυνο στους 6 μήνες

Οι μεταβλητές του GRACE risk score	
Ενδονοσοκομειακό score	Score 6- μηνών
1) Ηλικία	1) Ηλικία
2) Καρδιακή συχνότητα	2) Ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας
3) Συστολική αρτηριακή πίεση	3) Ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου
4) Κρεατινίνη ορού	4 Καρδιακή συχνότητα
5) Killip τάξη	5 Συστολική αρτηριακή πίεση
6) Καρδιακή ανακοπή κατά την εισαγωγή	6) Κατάσπαση του τμήματος ST
7) Αύξηση μυοκαρδιακών ενζύμων	7) Κρεατινίνη ορού
8) Απόκλιση του τμήματος ST	8) Αύξηση μυοκαρδιακών ενζύμων
	9) Μη διενέργεια διαδερμικής αγγειοπλαστικής

Αντίστοιχα έχει αναπτυχθεί προγνωστικό μοντέλο κινδύνου νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας σε ένα χρονικό ορίζοντα τριών ετών μετά από το αρχικό στεφανιαίο επεισόδιο που συνοδεύτηκε με πνευμονική συμφόρηση και/ή συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στηριζόμενο στα ευρήματα από τη μελέτη VALIANT²⁶ ως εξής (Πίνακας Β):

Πίνακας Β: οι μεταβλητές του μοντέλου κινδύνου VALIANT για τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας στα τρία έτη από το αρχικό στεφανιαίο επεισόδιο

Οι μεταβλητές του VALIANT risk score
1) Ηλικία
2) Φυλή
3) Ύπαρξη Σακχαρώδους Διαβήτη
4) Ιστορικό προηγούμενου εμφράγματος μυοκαρδίου
5) Ιστορικό περιφερικής αρτηριοπάθειας
6) LBBB στο ΗΚΓ
7) Τάξη κατά Killip
8) Τάξη κατά NYHA στις 45 ημέρες

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ. - ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ 10 ΕΤΟΥΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Η δυσμενής πρόγνωση των διαβητικών ασθενών μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είναι γνωστή από πολλές κλινικές μελέτες. Ωστόσο, λίγες μελέτες έχουν διεξαχθεί στον Ελληνικό χώρο σχετικά με την επανεμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων στα 10 έτη μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο σε διαβητικούς ασθενείς και για την αποτίμηση των παραγόντων εκείνων (κλινικών βιοχημικών και συνηθειών τρόπου ζωής) που οδηγούν στην εμφάνιση δυσμενών καταληκτικών επεισοδίων.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνήσει τη σχέση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος κατά την εισαγωγή στη νοσηρότητα και θνητότητα διαβητικών ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Προοπτική μελέτη 10ετούς παρακολούθησης.

Ο γενικότερος σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση δημογραφικών, κλινικών και παραμέτρων τρόπου ζωής στον κίνδυνο εμφάνισης συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, σε ασθενείς επιβιώσαντες οξέος στεφανιαίου επεισοδίου καθώς και η προοπτική παρακολούθηση του πληθυσμού αυτού.

Η ερευνητική υπόθεση ήταν ότι τα επίπεδα σακχάρου του αίματος, διατηρούν τον προγνωστικό τους χαρακτήρα για την εμφάνιση δυσμενών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ακόμη και στη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Κατά τη διάρκεια των ετών 2006-2008 εισήχθησαν στην Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειου 1000 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο .

Στη μελέτη εντάχθηκαν όλοι οι διαδοχικοί ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο Γ.Ν.Α Ιπποκράτειο και που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη έχοντας ταυτόχρονα τη δυνατότητα να παρέχουν τις απαραίτητες πληροφορίες σχετικά με το ιστορικό τους.

Κριτήρια αποκλεισμού

Από τη μελέτη αυτή αποκλείστηκαν οι ασθενείς που:

- έπασχαν από γνωστά/ χρόνια νεοπλασματικά ή και συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα,
- ασθενείς που δεν κατάφεραν να επιβιώσουν τα επόμενα δύο εικοσιτετράωρα,
- ασθενείς που αδυνατούσαν να επικοινωνήσουν ή/και να συνεργαστούν, με ασθενείς με χρόνια κατάχρηση αλκοόλ,
- ασθενείς με σοβαρού βαθμού ηπατοπάθεια (κίρρωση).

Μεθοδολογία

Η παρουσία συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης <40%) καταγράφηκε σε 355 ασθενείς (43.6%); από τους οποίους 284 ήταν άνδρες (65±14 ετών) και 71 γυναίκες (71±12 ετών). Επιπλέον, 384 από τους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο - 306 άνδρες (64±12 ετών) και 78 γυναίκες (67±10 ετών) -, είχαν κλάσμα εξώθησης μεγαλύτερο του 50%, Οι υπόλοιποι ασθενείς με (n=75) κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας μεταξύ 40 με 50% δεν συμπεριελήφθησαν στην παρούσα ανάλυση.

Στην παρούσα μελέτη έγινε επανεκτίμηση της κλινικής κατάστασης των ασθενών που ευρέθησαν και θέλησαν να δώσουν πληροφορίες για την υγεία τους, 8-10 έτη μετά την πρώτη νοσηλεία τους . Τελικά καταληκτικά σημεία είναι :

- Ολική θνητότητα
- Καρδιαγγειακή θνητότητα
- Επανανοσηλεία για στεφανιαία νόσο- καρδιακή ανεπάρκεια-αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Διάγνωση του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου

Η διάγνωση του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου στους ασθενείς αυτούς έγινε κατά την πρώτη εισαγωγή, όπου πραγματοποιήθηκε ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα

12 απαγωγών. Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα εκτιμήθηκαν σε όλους τους ασθενείς από έναν καρδιολόγο της μελέτης. Βάσει των ευρημάτων που προέκυψαν από την διενέργεια του ΗΚΓ, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν στις παρακάτω κατηγορίες:

- 1) έχοντες ανάσπαση του τμήματος ST,
- 2) μη έχοντες ανάσπαση του τμήματος ST και
- 3) έχοντες άλλες ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες.

Επιπλέον, έγινε εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε τα επίπεδα της τροπονίνης I, της ολικής κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK) και του κλάσματος MB της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK-MB), για την αξιολόγηση της νέκρωσης μυοκαρδιακών κυττάρων. Η συλλογή των δειγμάτων αίματος, σε ό,τι αφορά τις μετρήσεις της τροπονίνης I και του κλάσματος MB της κρεατινικής φωσφοκινάσης, έγινε κάθε 4 ώρες για τις 2 πρώτες ημέρες της νοσηλείας.

Στη μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν μόνο περιστατικά με διάγνωση οξέος στεφανιαίου επεισοδίου (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ή χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος ή ασταθή στηθάγχη).

Συγκεκριμένα, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ορίστηκε σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες, ενώ η ασταθής στηθάγχη ορίστηκε από την εμφάνιση ενός ή περισσότερων στηθαγχικών επεισοδίων, σε ηρεμία, εντός των προηγούμενων δύο εικοσιτετράωρων, σε αντιστοιχία με την κλάση III της ταξινόμησης κατά Braunwald.

Τα στοιχεία που περιελάμβανε το αρχικό ερωτηματολόγιο, που συμπληρώθηκε κατά την πρώτη φάση της μελέτης, είναι τα παρακάτω:

- Φύλο,
- ηλικία,
- Σωματικό βάρος
- Τιμές συστολικής και διαστολικής πίεσης εισόδου,
- Τύπος οξέος στεφανιαίου επεισοδίου
- Τιμές τροπονίνης, CPK, SGOT, SGPT, ουρίας, κρεατινίνης, Hb, BNP, εισόδου
- Οικογενειακή κατάσταση
- Φυσική δραστηριότητα προ της νοσηλείας

- Καπνιστικές συνήθειες (έτη καπνίσματος, αριθμός τσιγάρων, έκθεση σε παθητικό κάπνισμα)
- Διατροφικές συνήθειες (χρήση Food Frequency ερωτηματολογίου και εκτίμηση βαθμού υιοθέτησης μεσογειακής διατροφής μέσω του MedDietScore)
- Ψυχολογική αποτίμηση κατά Zung
- Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, αρτηριακής υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, σακχαρώδη διαβήτη
- Τιμές λιπιδίων πρώτου 12ωρου και καταγραφή λήψης υπολιπιδαιμικής αγωγής
 - Καταγραφή αντιυπερτασικής αγωγής
 - Καταγραφή αντιδιαβητικής αγωγής
 - Θρομβόλυση ή όχι
 - Πόρισμα στεφανιογραφικού ελέγχου
 - Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας
 - Καρδιακή συχνότητα
 - Φαρμακευτική αγωγή εξιτηρίου

Παρακάτω παρατίθεται μια πιο λεπτομερής περιγραφή των δεδομένων:

Ιατρικό ιστορικό

Σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη έγινε η καταγραφή ενός λεπτομερούς ιστορικού. Οι ασθενείς ρωτήθηκαν αν είχε υπάρξει προηγούμενη νοσηλεία καρδιαγγειακής αιτιολογίας (στεφανιαία νόσος, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) καθώς και τη χρονολογία αυτής ή για το αν η παρούσα νοσηλεία ήταν και η πρώτη εκδήλωση στεφανιαίας νόσου.

Εκτιμήθηκε, επίσης, η ύπαρξη διαγνωσμένης αρτηριακής υπέρτασης (επίπεδα αρτηριακής πίεσης $>140/90\text{mmHg}$). Σε όσους ασθενείς θετικά, ελήφθησαν πληροφορίες σχετικά με το πόσα χρόνια γνώριζαν την ύπαρξή της υπέρτασης, και ποιες μεθόδους χρησιμοποιούσαν για την αντιμετώπισή της, δίαιτα ή φαρμακευτική αγωγή. Ασθενείς με γνωστό ιστορικό υπέρτασης, χρήση ειδικής

φαρμακευτικής αγωγής ή γνωστής, αλλά χωρίς λήψη φαρμάκων κατάστασης, κατηγοριοποιήθηκαν ως υπερτασικοί.

Αξιολογήθηκε η ύπαρξη υπερλιπιδαιμίας, προηγούμενα διαγνωσμένης από γιατρό (επίπεδα ολικής χοληστερόλης πλάσματος $>200\text{mg/dL}$) και οι ασθενείς που απάντησαν ότι είχαν υπερλιπιδαιμία ρωτήθηκαν για το μέσο αντιμετώπισής της, δηλαδή τυχόν υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση ή λήψη υπολιπιδαιμικών σκευασμάτων. Οι ασθενείς με γνωστό ιστορικό υπερλιπιδαιμίας, χρήση ειδικής φαρμακευτικής αγωγής ή γνωστής υπερλιπιδαιμίας, αλλά χωρίς λήψη φαρμάκων, κατηγοριοποιήθηκαν ως υπερχοληστερολαιμικοί.

Επιπλέον, αξιολογήθηκε η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, προηγούμενα διαγνωσμένου από γιατρό (επίπεδα γλυκόζης νηστείας $>125\text{mg/dL}$). Στους ασθενείς που δήλωσαν ότι πάσχουν από τη συγκεκριμένη νόσο, συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισής της, δηλαδή για το αν ακολουθούν συγκεκριμένη δίαιτα, αν λαμβάνουν αντιδιαβητικά δισκία ή κάνουν χρήση ινσουλίνης. Ασθενείς με γνωστό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, χρήση ειδικής φαρμακευτικής αγωγής ή γνωστής, αλλά χωρίς λήψη φαρμάκων κατάστασης, κατηγοριοποιήθηκαν ως διαβητικοί.

Τέλος, έγινε λήψη και καταγραφή του κληρονομικού ιστορικού στεφανιαίας νόσου –εφόσον αυτό υπήρχε- όλων των ασθενών.

Δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά περιλάμβαναν την ηλικία και το φύλο των ασθενών, ενώ από τους ανθρωπομετρικές παραμέτρους αξιολογήθηκαν το βάρος των ασθενών σε κιλά και το ύψος τους σε εκατοστά.

Αναλυτικότερα, οι ασθενείς ρωτήθηκαν σχετικά με το ποιο είναι το βάρος και το ύψος τους, τα οποία αξιολογήθηκαν στο πλησιέστερο 0,5cm και 100gr αντίστοιχα. Δεν πραγματοποιήθηκε ζύγιση ή μέτρηση του ύψους, λόγω της κατάστασης των ασθενών και της δυσκολίας να πραγματοποιηθούν οι μετρήσεις. Επιπλέον, υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), διαιρώντας το βάρος (σε κιλά), με το τετράγωνο του ύψους του ατόμου (σε εκατοστά) και οι ασθενείς κατατάχθηκαν, ανάλογα με το αποτέλεσμα (202), στις ακόλουθες κατηγορίες :

- ελλιποβαρές άτομο ($\Delta\text{Μ}\Sigma < 18,5\text{kg/m}^2$)

- υγιές βάρος (ΔΜΣ 18,5 – 24,9 kg/m²)
- υπέρβαρο άτομο (ΔΜΣ 25-29,9 kg/m²)
- παχυσαρκία επιπέδου I (ΔΜΣ 30-34,9 kg/m²)
- παχυσαρκία επιπέδου II (ΔΜΣ 35-39,9 kg/m²)
- ακραία παχυσαρκία επιπέδου III (ΔΜΣ ≥40 kg/m²)

Κλινικές και βιοχημικές παράμετροι

Εκτός από την τροπονίνη I και το MB κλάσμα της κρεατινικής φωσφοκινάσης, μετρήθηκαν επίσης η κρεατινίνη, η ουρία και του ουρικό οξύ, μέσω των οποίων εκτιμήθηκε και η νεφρική λειτουργία των ασθενών.

Η μέτρηση των βιοχημικών παραμέτρων πραγματοποιήθηκε στο ίδιο εργαστήριο και έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια των εργαστηρίων αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

Η γλυκόζη του ορού, η ολική χοληστερόλη, η HDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, επίσης μετρήθηκαν σε όλους τους συμμετέχοντες με την χρήση της χρωματογραφικής ενζυμικής μεθόδου σε έναν αυτόματο αναλυτή Technicon RA-1000 (*Dade- Behring Marburg GmbH, Marburg, Germany*).

Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη LDL υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη φόρμουλα Friedewald : ολική χοληστερόλη – HDL – 1/5 x (τριγλυκερίδια). Πραγματοποιήθηκε ένας εσωτερικός έλεγχος ποιότητας για την αξιολόγηση της αξιοπιστίας των μεθόδων μέτρησης της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων. Η ενδο- και δια- ατομική μεταβλητότητα των επιπέδων της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων δεν ξεπερνούσε το 4%. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων μετρήθηκε στην αρχική γενική εξέταση αίματος, αυτή που ελήφθη κατά την εισαγωγή, όπως και ο αιματοκρίτης και ο αριθμός των αιμοπεταλίων.

Τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου δωδεκάωρου της νοσηλείας και ειδικότερα στις 9.00π.μ. της επόμενης πρωίας, με τη μέθοδο της νεφελομετρίας.

Τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, συστολικής και διαστολικής, μετρήθηκαν με χρήση του σφυγμομανομέτρου Model TXJ-30, KAWA, Germany.

Δεδομένου ότι τα οξέα στεφανιαία επεισόδια αντιπροσωπεύουν μια μορφή οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, χρησιμοποιήσαμε για την ταξινόμηση της απόδοσης της αριστερής κοιλίας τους φαινοτύπους που εισήγαγαν οι πρόσφατες

οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας (ESC) για τη διάγνωση και θεραπεία της οξείας και χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας.

Η απόδοση της αριστερής κοιλίας εκτιμήθηκε από τη μέτρηση 2-διαστάσεων των τελικών διαστολικών και των τελικών συστολικών όγκων της αριστερής κοιλίας από τον υπερηχογράφο Hewlett-Packard 5500 Sonos (Sonos 5500 Ultrasound system, Hewlett-Packard Hellas, Αθήνα, Ελλάδα) με κεφαλή εκπομπής πολλαπλών συχνοτήτων (2,5-4 MHz).

Αυτές οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν κατά την είσοδο και επαναλήφθηκαν πριν την έξοδο από το νοσοκομείο.

Ο φαινότυπος καρδιακής ανεπάρκειας κατηγοριοποιήθηκε ως εξής: (HFrEF) (κλάσμα εξώθησης <40%), καρδιακή ανεπάρκεια με κλάσμα εξώθησης μεσαίας εμβέλειας (HFmrEF) (40% κλάσμα εγχύσεως $\leq$ 49%) και καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) 50%). Ως συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ορίστηκε το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας κάτω από 40%, σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διάγνωση και θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.

Επίσης, ανάμεσα στις κλινικές πληροφορίες που εκτιμήθηκαν ήταν και το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την έλευση των ασθενών στο νοσοκομείο.

Σωματική δραστηριότητα

Η σωματική δραστηριότητα αξιολογήθηκε με τη βοήθεια ενός ειδικού ερωτηματολογίου, στο οποίο οι ασθενείς απάντησαν σχετικά με τη συχνότητα που ασκούσαν μέσα στην εβδομάδα επιλέγοντας ένα από τα ακόλουθα: καθόλου, σπάνια, 1-2 φορές την εβδομάδα, 3-4 φορές και περισσότερο από 5 φορές την εβδομάδα. Επίσης απάντησαν σχετικά με τα έτη που ακολουθούν αυτή τη δραστηριότητα καθώς και για τη διάρκεια- σε λεπτά- που ασκούνται κάθε φορά.

Όσον αφορά στην ένταση της άσκησης, αυτή εκτιμήθηκε βάσει μιας δωδεκάβαθμης κλίμακας: 1-4 ελαφρά άσκηση (αργό βάδισμα, ψάρεμα, χαλαρές εκτάσεις), 5-8 μέτρια άσκηση (χαλαρό τρέξιμο, κολύμπι, ελαφρά γυμναστική), 9-12 έντονη άσκηση (τρέξιμο, βάρη, ομαδικά αθλήματα).

Ως φυσικά δραστήρια άτομα ορίστηκαν εκείνοι οι ασθενείς που συμμετείχαν σε οποιαδήποτε μορφή άσκησης, ακόμα και για λόγους ψυχαγωγικούς,

τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για τη διάρκεια ενός έτους, ενώ οι υπόλοιποι συμμετέχοντες χαρακτηρίστηκαν ως μη δραστήριοι.

Καπνιστικές συνήθειες

Οι ασθενείς, ανάλογα με τις καπνιστικές συνήθειες τους, κατατάχθηκαν σε τρεις κατηγορίες : καπνιστές, πρώην καπνιστές και μη καπνιστές.

Ως καπνιστές ορίστηκαν οι ασθενείς που κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο την ημέρα, σε καθημερινή βάση, ή όσοι διέκοψαν το κάπνισμα μέσα στους προηγούμενους 12 μήνες. Ως πρώην καπνιστές ορίστηκαν όσοι είχαν διακόψει το κάπνισμα εδώ και ένα έτος ή περισσότερο. Οι υπόλοιποι χαρακτηρίστηκαν μη καπνιστές ή περιστασιακοί καπνιστές. Οι καπνιστές και οι πρώην καπνιστές απάντησαν επίσης στο πόσα τσιγάρα καπνίζουν/κάπνιζαν την ημέρα, πόσα έτη καπνίζουν συνολικά και πόσα έτη έχουν διακόψει το κάπνισμα (οι πρώην καπνιστές), καθώς και στο είδος καπνού της προτίμησης τους: ελαφρά τσιγάρα, καπνός, βαριά ή άφιλτρα τσιγάρα.

Επιπλέον, οι ασθενείς ρωτήθηκαν σχετικά με το αν καπνίζουν ή κάπνιζαν πίπα ή πούρα, και σε ποιους χώρους, δηλαδή αν καπνίζουν στο χώρο εργασίας τους, στην οικία τους, ή μπροστά στα παιδιά τους.

Τέλος, έγινε εκτίμηση και του παθητικού καπνίσματος και πόσο χρονικό διάστημα ημερησίως εκτίθενται σ 'αυτό. Έτσι, οι ασθενείς ρωτήθηκαν για το αν καπνίζουν άλλα άτομα στο χώρο εργασίας τους για περισσότερο από 30 λεπτά ημερησίως, για το αν καπνίζουν άλλα άτομα του οικείου περιβάλλοντός τους, όπως οι σύντροφοι, γονείς, τα παιδιά ή συγγάμοι τους για περισσότερο από 30 λεπτά την ημέρα και για το πόσα χρόνια εκτίθενται στο παθητικό κάπνισμα.

Στοιχεία σχετικά με την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών

Μέσα στις κλινικές πληροφορίες που συλλέχτηκαν και αναλύθηκαν στην παρούσα μελέτη συμπεριελήφθησαν και οι πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο που επιλέχτηκε για την θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών κατά την οξεία φάση του επεισοδίου.

Πιο συγκεκριμένα, αξιολογήθηκε το αν οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε πρωτογενή αγγειοπλαστική, σε αγγειοπλαστική διάσωσης ή σε θρομβόλυση.

Επίσης ελήφθησαν και αξιολογήθηκαν πληροφορίες σχετικά με την διενέργεια διαδερμικής αγγειοπλαστικής ή επέμβασης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης μέσα στις 30 ημέρες από την εμφάνιση του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου.

Τελικά σημεία της μελέτης

Κατά τη διάρκεια των ετών 2015-2016 πραγματοποιήθηκε ο 10ετής επανέλεγχος των ασθενών αυτών. Ελήφθησαν πληροφορίες από $n = 745$ ασθενείς των αρχικά 1000 εγγεγραμμένων ατόμων. Τα υπόλοιπα $n = 255$ άτομα χάθηκαν μετά το 2ο έτος παρακολούθησης και θεωρήθηκαν ως λογοκριμένα δεδομένα στη στατιστική ανάλυση (δηλ. Τελικό Ποσοστό συμμετοχής 74,5%).

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, το ιατρικό ιστορικό και την φαρμακευτική αγωγή, μεταξύ αυτών που χάθηκαν για παρακολούθηση και των υπόλοιπων ασθενών. Η παρακολούθηση των ασθενών περιλάμβανε μεταξύ άλλων, αξιολόγηση συμβαμάτων (θάνατο από καρδιαγγειακά νοσήματα ή άλλες αιτίες) και επανεισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω οξέος στεφανιαίου επεισοδίου (OEM ή ασταθής στηθάγχη όπως ορίζεται παραπάνω) ή άλλα καρδιακά συμπτώματα (αρρυθμίες και σταθερή στηθάγχη).

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές $\pm$ τυπική απόκλιση ή διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος) για τις μη κανονικά κατανοημένες μεταβλητές. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές (μέτρηση) και ποσοστά. Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov ή γραφικά αξιολογείται μέσω P-P διαγραμμάτων.

Οι διαφορές στις συνεχείς μεταβλητές μεταξύ της ομάδας των ασθενών, σύμφωνα με το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (δηλαδή του καρδιαγγειακού θανάτου, στο τέλος του 10ετούς επανελέγχου) αξιολογήθηκαν μέσα από ανεξάρτητα δείγματα με Student's t-test ή με μη παραμετρικό τεστ Mann-Whitney και χ^2 -squared τεστ για τις ονομαστικές μεταβλητές. Λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων θα εφαρμοστεί η διόρθωση Bonferroni για τη διόρθωση του

πληθωριστικού λάθους Type-1. Οι συσχετίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκαν με τη χρήση του Pearson ή Spearman συντελεστών συσχέτισης για κανονικές ή ασύμμετρες μεταβλητές.

Στη συνέχεια, έγινε ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση της σύνδεσης μεταξύ της αρχικής τιμής προγνωστικών παραγόντων και την πιθανότητα ανάπτυξης καρδιαγγειακού θανάτου (ανάλογα με το αποτέλεσμα), μετά την προσαρμογή για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες. Το μέγεθος της επίδρασης (δηλ του κινδύνου για πρωταρχικό καταληκτικό σημείο) αναφέρθηκε ως ο εκτιμώμενος λόγος πιθανοτήτων (OR) και των αντίστοιχων 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης. Τα OR'S θεωρήθηκαν ως προσέγγιση για την επίπτωση στην αναλογία. Πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης δημιουργήθηκαν με την προσέγγιση Collett : όλοι οι σημαντικοί μονοδιάστατοι ($p < 0,05$) προγνωστικοί παράγοντες καρδιαγγειακού θανάτου, αρχικά είχαν τοποθετηθεί σε ένα πλήρως προσαρμοσμένο λογιστικό μοντέλο και στη συνέχεια γίνονται επαναληπτικές επιλογές. Ορισμένες μεταβλητές βιολογικού ενδιαφέροντος (δηλ. ηλικία, φύλο) αναγκάστηκαν να συμπεριληφθούν στο τελικό πολυπαραγοντικό μοντέλο. Ο Βαθμός προσαρμογής αξιολογήθηκε με τη δοκιμή Hosmer-Lemeshow.

Ο πιθανός συγχυτικός ρόλος του BNP για τον προγνωστικό ρόλο της νεφρικής λειτουργίας (GFR) για καρδιαγγειακό θάνατο στην προηγούμενη σχέση αξιολογήθηκε συγκρίνοντας τα μεγέθη (i.e., ORs) της κάθαρσης κρεατινίνης μεταξύ του μοντέλου με και χωρίς το BNP σαν συμμεταβλητή. Επιπλέον, θα πραγματοποιηθεί το τεστ Sobel-Goodman για να εξετάσει κατά πόσον το BNP διαμεσολαβεί στην επίπτωση της νεφρικής λειτουργίας στην συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών θανάτων (Sobel, ME. Some new results on indirect effects and their standard errors in covariance structure models. Sociological Methodology 1986; 16:159-186).

Η καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να αξιολογηθεί η διακριτική ικανότητα των βασικών προγνωστικών δεικτών να προβλέψουν την καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πακέτο STATA, έκδοση 11.1 (StataCorp, College Station, Texas USA). Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε σε $\alpha = 0.05$. Χρησιμοποιήσαμε μια αναλογία 10 συμβάντων ανά μεταβλητή κατά κανόνα για να αποφευχθεί η υπερ-προσαρμογή στα τελικά πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής

παλινδρόμησης . (Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. J Clin Epidemiol 1996;49:1373-9). Επιπλέον η ενότητα «powerlog» του πακέτου STATA χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της ισχύος των αποτελεσμάτων που προέρχεται από τα πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης, για την ανίχνευση του τελικού σημείου ενδιαφέροντος μας.

Το μέγεθος του δείγματος μας, 745 άτομα με αρχική πιθανότητα 20% να πεθάνουν από καρδιαγγειακή αιτιολογία, πέτυχε πάνω από 95% ισχύ για την ανίχνευση μιας αύξησης της τάξης του 10% στην πιθανότητα καρδιαγγειακού θανάτου για μία τυπική αύξηση της απόκλισης του BNP μετά την προσαρμογή για 4 συμμεταβλητές με πολλαπλάσια τετραγωνική συσχέτιση 0,45.

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η παρούσα μελέτη εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή της Α' Καρδιολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την Διακήρυξη του Ελσίνκι (1989) World Medical Association.

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν ήταν απόλυτα ενήμεροι για τους σκοπούς της μελέτης και έδωσαν τη συγκατάθεσή τους για τη συμμετοχή τους σ' αυτή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 1 αναφέρονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης. Το μεγαλύτερο ποσοστό ήταν άντρες, με υψηλό επιπολασμό παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση) και συστολική καρδιακή λειτουργία. Η επίπτωση της ολικής θνησιμότητας στα 8 έτη προσεγγίζει το 30%.

Ελαφρώς επηρεασμένη συστολική καρδιακή λειτουργία.

Το 60% του δείγματος υποβλήθηκε σε επαναιμάτωση (θρομβόλυση η αγγειοπλαστική). Συνολικά 48% του δείγματος υποβλήθηκε σε θρομβόλυση, 14% σε πρωτογενή αγγειοπλαστική και το 34.8% σε επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης. Το 34% εμφάνισε κατά την εισαγωγή πολύ χαμηλό κλάσμα εξώθησης (<25%) και περίπου το 10% είχε νόσο στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας.

Το 81 % του δείγματος ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου και το υπόλοιπο ασταθής στηθάγχη. Πρόσθιο έμφραγμα καταγράφηκε στο 51% των ασθενών. Ποσοστό 8% των ασθενών είχε χρόνια σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και ανάλογο ποσοστό 8% απεβίωσε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας

Σημαντικό στοιχείο είναι να αναφερθεί η σημαντική καθυστέρηση προσέλευσης από την έναρξη των συμπτωμάτων που ήταν 539 λεπτά (μέση τιμή) στο δείγμάτων διαβητικών ασθενών της μελέτης αυτής.

Έμφραση πρέπει να δοθεί και στον υψηλό αριθμό συμβαμάτων που παρατηρήθηκαν στο συγκεκριμένο ερευνητικό δείγμα με την επίπτωση της ολικής θνησιμότητας στα 8 -10 έτη να προσεγγίζει το 30%. Το 54.6 % του δείγματος εμφάνισε γενικότερα θανατηφόρο ή σύμβαμα (επανανοσηλεία για στεφανιαία νόσο- αγγειακό επεισόδιο-καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακό θάνατο)

Στον Πίνακα 2 αναφέρεται η σύγκριση του πληθυσμού των διαβητικών ασθενών με βάση το φύλο. Οι διαβητικές γυναίκες ήταν περισσότερο ηλικιωμένες, με μειωμένο επιπολασμό καπνίσματος αλλά και δείκτη μεσογειακής διατροφής, αυξημένα επίπεδα LDL, Β νατριουρητικού πεπτιδίου και γλυκόζη νηστείας και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία σε σχέση με τους άντρες.

Στον Πίνακα 3 αναφέρονται οι διαφορές μεταξύ των διαβητικών ασθενών που εμφάνισαν θανατηφόρο σύμβαμα στην δετία παρακολούθησης και σε όσους

επιβίωσαν μέχρι το τέλος της παρακολούθησης. Οι διαβητικοί ασθενείς που πέθαναν στο τέλος της δετίας παρακολούθησης ήταν περισσότερο ηλικιωμένοι, με λιγότερη προσκόλληση στο μεσογειακό πρότυπο διατροφής, με αυξημένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη και B νατριουρητικό πεπτίδιο, μειωμένο αιματοκρίτη, αυξημένη γλυκόζη νηστείας και επηρεασμένη νεφρική και καρδιακή λειτουργία.

Στον Πίνακα 4 πραγματοποιήθηκε πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση για τους παράγοντες στην αρχή της παρακολούθησης που συσχετίζονταν ανεξάρτητα με την εμφάνιση θανατηφόρων συμβαμάτων στις 30 ημέρες στους διαβητικούς ασθενείς της μελέτης με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Μόνο η ολική χοληστερόλη συσχετίζονταν ανεξάρτητα με το τελικό σημείο, και συγκεκριμένα για αύξηση κατά 1 mg/dl ολικής χοληστερόλης στην εισαγωγή του ασθενούς μειωνόταν ο κίνδυνος για εμφάνιση θανατηφόρου συμβάματος στις 30 ημέρες κατά 3%, συμπεριλαμβανομένου της συγχυτικής επίδρασης όλων των παραμέτρων.

Στον Πίνακα 5 επίσης πραγματοποιήθηκε πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση, η αυξημένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη κατά 1mg/dL στην εισαγωγή των διαβητικών ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σχετιζόταν με αύξηση κατά 1% της πιθανότητας θνησιμότητας τον πρώτο χρόνο μετά το ΟΣΣ . Ο κίνδυνος θανάτου ΟΣΣ με την θρομβόλυση μειωνόταν 83% στον έναν χρόνο μετά, διορθώνοντας πολλαπλούς συγχυτικούς παράγοντες

Στον Πίνακα 6 εμφανίζονται οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για τη οκταετή θνησιμότητα των διαβητικών ασθενών μετά από ΟΣΣ. Η ηλικία, το φύλο, η συστολική αρτηριακή πίεση και η C αντιδρώσα πρωτεΐνη συσχετίζονταν ανεξάρτητα με το τελικό σημείο ενδιαφέροντος:

- αυξημένη ηλικία κατά το ΟΣΣ οδηγούσε σε αυξημένο κίνδυνο κατά 10% για θάνατο στην δετία

- το γυναικείο φύλο επιδρούσε ιδιαίτερα δυσμενώς αφού οι γυναίκες είχαν 6,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν εντός 8 ετών από το αρχικό ΟΣΣ

- αυξημένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη κατά 1mg/dL στην εισαγωγή των διαβητικών ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σχετιζόταν με αύξηση κατά 1% της πιθανότητας θνησιμότητας στα 8 έτη

- η αυξημένη αρτηριακή πίεση δρούσε προστατευτικά αφού για κάθε 1 mmHg αυξημένης συστολικής πίεσης, μειωνόταν ο κίνδυνος για θανατηφόρο συμβάν κατά 6% ανεξάρτητα από όλους τους συγχυτικούς παράγοντες

Πίνακας 1: Κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά διαβητικών ασθενών με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ) κατά την έναρξη της μελέτης και πρόγνωση των ασθενών αυτών κατά τον επανέλεγχο (n=494)

Χαρακτηριστικά στην έναρξη της μελέτης	
Ηλικία, έτη	64 (12)
Άντρες, %	80
Θετικό ατομικό ιστορικό ΟΣΣ, %	30
Δείκτης Μάζας Σώματος, kg/m ²	28.35 (5.05)
Κάπνισμα, %	50
Σωματική δραστηριότητα, %	59
MedDietScore (εύρος 0-55)	18.66 (4.29)
Τροπονίνη I κατά την είσοδο, ng/mL	10.76 (31.55)
Τροπονίνη I κατά τη νοσηλεία, ng/mL	0.54 (0.49)
Μέγιστη τροπονίνη I, ng/mL	29.96 (56.69)
CPK κατά την είσοδο, mg/dL	456.11 (862.71)
CPKMB κατά την είσοδο, mg/dL	71.02 (122.78)
C αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/dL	35.98 (50.19)
Αιματοκρίτης, %	41.81 (5.13)
Ολικά λευκοκύτταρα, (αριθμός)	10,223.63 (3,564.57)
B νατριουρητικό πεπτίδιο, ng/mL	361.09 (587.98)
Υπέρταση, %	60
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	131.43 (27.45)
Υπερχοληστερολαιμία, %	60
Ολική χοληστερόλη, mg/dL	201.92 (58.83)
LDL, mg/dL	126.23 (44.46)
HDL, mg/dL	37.60 (9.46)
Τριγλυκερίδια, mg/dL	143.13 (86.80)
Γλυκόζη νηστείας, mg/dL	159.93 (88.70)
Νεφροπάθεια, %	6
Κρεατινίνη, mg/dL	1.25 (0.86)
Ουρία, mg/dL	45.62 (24.82)
Ουρικό οξύ, mg/dL	6.27 (2.01)
Ρυθμός σπειραματικής διήθησης, (mL/min/1.73 m ²)	79.07 (32.55)
Κλάσμα εξώθησης, %	43.13 (11.05)
Πρόγνωση κατά τον επανέλεγχο	
Επανανοσηλεία στις 30 ημέρες, %	10
Θανατηφόρο και μη συμβάν στις 30 ημέρες, %	15
Θνησιμότητα στις 30 ημέρες, %	5
Θανατηφόρο και μη συμβάν στο 1 έτος, %	23
Θανατηφόρο και μη συμβάν στα 2 έτη, %	36
Θανατηφόρο συμβάν στα 8 έτη, %	28

Πίνακας 2: Κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά διαβητικών ασθενών με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο κατά την έναρξη της μελέτης ανά φύλο (n=494).

Χαρακτηριστικά στην έναρξης της μελέτης	Φύλο		p-value
	Άντρες (n=395)	Γυναίκες (n=99)	
Ηλικία, έτη	63 (12)	68 (13)	<0.001
Δείκτης Μάζας Σώματος, kg/m ²	28.37 (4.47)	28.27 (6.73)	0.90
Κάπνισμα, %	54	36	0.003
Σωματική δραστηριότητα, %	60	55	0.43
Οικογενειακό ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου, %	38	48	0.09
MedDietScore (εύρος 0-55)	18.93 (4.41)	17.49 (3.56)	0.03
Τροπονίνη I κατά την είσοδο, ng/mL	10.48 (31.80)	11.88 (30.70)	0.69
Τροπονίνη I κατά τη νοσηλεία, ng/mL	0.53 (0.50)	0.58 (0.49)	0.45
Μέγιστη τροπονίνη I, ng/mL	29.75 (56.55)	30.81 (57.55)	0.87
CPK κατά την είσοδο, mg/dL	449.45 (785.90)	479.32 (1096.18)	0.83
CPKMB κατά την είσοδο, mg/dL	70.49 (117.14)	72.88 (142.00)	0.90
C αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/dL	35.90 (50.32)	36.30 (50.01)	0.95
Αιματοκρίτης, %	42.74 (4.83)	38.09 (4.61)	0.001
Ολικά λευκοκύτταρα, (αριθμός)	10,273.04 (3,423.56)	10,029.51 (4,085.27)	0.58
B νατριουρητικό πεπτίδιο, ng/mL	319.87 (561.11)	540.15 (668.75)	0.01
Υπέρταση, %	57	72	0.01
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	131.90 (26.54)	129.53 (31.02)	0.52
Υπερχοληστερολαιμία, %	56	74	0.02
LDL, mg/dL	126.87 (45.42)	123.68 (40.52)	0.51
Γλυκόζη νηστείας, mg/dL	152.16 (73.32)	190.35 (128.90)	0.005
Νεφροπάθεια, %	4	9	0.18
Κρεατινίνη, mg/dL	1.24 (0.59)	1.30 (1.53)	0.69
Ουρία, mg/dL	44.66 (21.48)	49.16 (34.42)	0.27
Ρυθμός σπειραματικής διήθησης, (mL/min/1.73 m ²)	83.19 (32.51)	63.10 (27.51)	0.001
Κλάσμα εξώθησης, %	42.90 (10.88)	43.98 (11.66)	0.40

Πίνακας 3: Κοινωνικοδημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά διαβητικών ασθενών με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο κατά την έναρξη της μελέτης ανάλογα με την θνησιμότητα αποδιδόμενη στη νόσο στην 8ετία (n=494).

	Θνησιμότητα στην 8ετία		
Χαρακτηριστικά στην έναρξη της μελέτης	Ναι (n=137)	Όχι (n=357)	p-value
Ηλικία, έτη	71 (10)	61 (12)	<0.001
Φύλο			
Δείκτης Μάζας Σώματος, kg/m ²	27.68 (5.89)	28.59 (4.71)	0.18
Κάπνισμα	0.44	0.52	0.11
Σωματική δραστηριότητα	0.53	0.61	0.22
Οικογενειακό ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου	0.32	0.43	0.04
MedDietScore (εύρος 0-55)	17.66 (3.94)	19.00 (4.36)	0.04
Τροπονίνη I κατά την είσοδο, ng/mL	11.35 (31.39)	10.53 (31.66)	0.79
Τροπονίνη I κατά τη νοσηλεία, ng/mL	0.54 (0.50)	0.53 (0.49)	0.88
Μέγιστη τροπονίνη I, ng/mL	32.87 (59.74)	28.82 (55.50)	0.49
CPK κατά την είσοδο, mg/dL	344.24 (567.84)	492.20 (936.54)	0.11
CPKMB κατά την είσοδο, mg/dL	55.18 (82.77)	76.30 (133.25)	0.14
C αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/dL	53.54 (64.73)	29.01 (41.18)	0.001
Αιματοκρίτης, %	40.37 (5.60)	42.38 (4.82)	<0.001
Ολικά λευκοκύτταρα, (αριθμός)	10,526.13 (4,299.71)	10,106.76 (3,235.67)	0.30
B νατριουρητικό πεπτιδίο, ng/mL	691.32 (850.74)	212.85 (327.49)	<0.001
Υπέρταση, %	0.66	0.58	0.09
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	127.77 (32.85)	132.82 (25.03)	0.13
Υπερχοληστερολαιμία, %	0.60	0.60	0.92
LDL, mg/dL	121.56 (50.01)	128.05 (42.04)	0.19
Γλυκόζη νηστείας, mg/dL	185.62 (109.49)	149.97 (77.11)	0.001
Νεφροπάθεια, %	0.10	0.04	0.11
Κρεατινίνη, mg/dL	1.51 (1.36)	1.15 (0.52)	0.003
Ουρία, mg/dL	52.12 (25.68)	43.31 (24.14)	0.004
Ρυθμός σπειραματικής διήθησης, (mL/min/1.73 m ²)	62.04 (28.20)	85.29 (31.84)	<0.001
Κλάσμα εξώθησης, %	38.24 (12.63)	45.03 (9.76)	0.002

Πίνακας 4: Μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης που συσχετίζονται κλασσικοί παράγοντες κινδύνου με την εμφάνιση θανατηφόρων συμβαμάτων στις 30 ημέρες, σε διαβητικούς ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (n=494)

	Σχετικός Λόγος	95%ΔΕ	p-value
Κλάσμα εξώθησης (ανά 1%)	0.94	0.83, 1.06	0.36
Ηλικία (ανά 1 έτος)	0.96	0.89, 1.04	0.40
Γυναίκες vs. άντρες	0.45	0.06, 3.43	0.44
Δείκτης Μάζας Σώματος (ανά 1kg/m ²)	1.06	0.94, 1.20	0.28
Σωματική δραστηριότητα (ναι/όχι)	0.54	0.10, 2.80	0.47
Γλυκόζη νηστείας (ανά 1mg/dL)	1.00	0.99, 1.01	0.79
Ουρία (ανά 1mg/dL)	0.99	0.93, 1.05	0.87
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (ανά 1mg/dL)	0.99	0.98, 1.01	0.90
Θρομβόλυση (ναι/όχι)	0.75	0.15, 3.80	0.73
Κρεατινίνη (ανά 1mg/dL)	4.06	0.10,154.91	0.45
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 1mmHg)	1.00	0.97, 1.03	0.70
Ουρικό οξύ (ανά 1mg/dL)	0.78	0.48, 1.29	0.34
Πολύ χαμηλό κλάσμα εξώθησης (ναι/όχι)	0.56	0.03, 9.53	0.69
Ολική χοληστερόλη (ανά 1mg/dL)	0.97	0.95, 0.99	0.03

Πίνακας 5: Μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης που συσχετίζονται κλασσικοί παράγοντες κινδύνου με την εμφάνιση θανατηφόρων και μη συμβαμάτων στον 1 χρόνο, σε διαβητικούς ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (n=494)

	Σχετικός Λόγος	95%ΔΕ	p-value
Κλάσμα εξώθησης (ανά 1%)	0.93	0.84, 1.02	0.16
Τροπονίνη I (ανά 1ng/mL)	0.99	0.98, 1.01	0.55
Ηλικία (ανά 1 έτος)	0.98	0.94, 1.03	0.59
Γυναίκες vs. άντρες	0.53	0.13, 2.17	0.38
Δείκτης Μάζας Σώματος (ανά 1kg/m ²)	1.00	0.92, 1.07	0.99
Σωματική δραστηριότητα (ναι/όχι)	1.13	0.39, 3.23	0.81
Κάπνισμα (ναι/όχι)	0.36	0.08, 1.56	0.17
Υπέρταση (ναι/όχι)	0.52	0.17, 1.57	0.25
Γλυκόζη νηστείας (ανά 1mg/dL)	1.01	0.99, 1.01	0.19
Ουρία (ανά 1mg/dL)	0.98	0.95, 1.02	0.44
LDL (ανά 1mg/dL)	0.99	0.98, 1.00	0.36
Αιματοκρίτης (ανά 1%)	0.95	0.85, 1.06	0.38
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (ανά 1mg/dL)	1.01	1.00, 1.02	0.05
Πολύ χαμηλό κλάσμα εξώθησης (ναι/όχι)	0.70	0.10, 4.51	0.71
Θρομβόλυση (ναι/όχι)	0.27	0.09, 0.83	0.02
Κρεατινίνη (ανά 1mg/dL)	2.80	0.20, 38.65	0.44

Πίνακας 6: Μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης που συσχετίζονται κλασσικοί παράγοντες κινδύνου με την εμφάνιση θανατηφόρων συμβαμάτων στην 8ετία, σε διαβητικούς ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (n=494)

	Σχετικός Λόγος	95%ΔΕ	p-value
Κλάσμα εξώθησης (ανά 1%)	1.11	0.99, 1.26	0.07
Ηλικία (ανά 1 έτος)	1.10	1.02, 1.18	0.008
Γυναίκες vs. άντρες	6.63	0.94, 46.42	0.05
Δείκτης Μάζας Σώματος (ανά 1kg/m ²)	1.04	0.95, 1.13	0.37
Σωματική δραστηριότητα (ναι/όχι)	0.37	0.09, 1.54	0.17
Κάπνισμα (ναι/όχι)	0.32	0.06, 1.66	0.17
Γλυκόζη νηστείας (ανά 1mg/dL)	1.00	0.99, 1.00	0.88
Ουρία (ανά 1mg/dL)	1.00	0.97, 1.03	0.74
LDL (ανά 1mg/dL)	1.00	0.99, 1.02	0.36
Αιματοκρίτης (ανά 1%)	0.92	0.80, 1.05	0.22
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (ανά 1mg/dL)	1.01	1.00, 1.02	0.006
Πολύ χαμηλό κλάσμα εξώθησης (ναι/όχι)	6.59	0.59, 72.97	0.12
Θρομβόλυση (ναι/όχι)	1.09	0.29, 4.07	0.89
Νεφροπάθεια (ναι/όχι)	1.00	0.08, 12.12	0.99
Κρεατινίνη (ανά 1mg/dL)	1.88	0.72, 4.92	0.19
Συστολική αρτηριακή πίεση (ανά 1 mmHg)	0.97	0.94, 0.99	0.03
Ουρικό οξύ (ανά 1mg/dL)	0.86	0.63, 1.19	0.38

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη έγινε μια αποτίμηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων στην 10ετή παρακολούθηση μεταξύ διαβητικών ασθενών που εισήχθησαν με διάγνωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου

Βρέθηκε ότι η πλειοψηφία των διαβητικών ασθενών ήταν άρρενες, με υψηλό επιπολασμό παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση) και ελαφρώς επηρεασμένη συστολική καρδιακή λειτουργία. Έμφαση πρέπει να δοθεί και στον υψηλό αριθμό συμβαμάτων που παρατηρήθηκαν στο συγκεκριμένο ερευνητικό δείγμα με την επίπτωση της ολικής θνησιμότητας στα 8 έτη να προσεγγίζει το 30%. Όταν ο πληθυσμός των διαβητικών ασθενών συγκρίθηκε με βάση το φύλο, παρατηρήθηκε ότι οι διαβητικές γυναίκες ήταν περισσότερο ηλικιωμένες, με μειωμένο επιπολασμό καπνίσματος αλλά και δείκτη μεσογειακής διατροφής, αυξημένα επίπεδα LDL, B νατριουρητικού πεπτιδίου και γλυκόζη νηστείας και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία σε σχέση με τους άντρες της μελέτης

Οι διαβητικοί ασθενείς που πέθαναν στο τέλος της δετίας παρακολούθησης ήταν περισσότερο ηλικιωμένοι, με λιγότερη προσκόλληση στο μεσογειακό πρότυπο διατροφής, με αυξημένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη και B νατριουρητικό πεπτιδίο, μειωμένο αιματοκρίτη, αυξημένη γλυκόζη νηστείας και επηρεασμένη νεφρική και καρδιακή λειτουργία

Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο των 30 ημερών, η ολική χοληστερόλη συσχετιζόνταν ανεξάρτητα με το τελικό σημείο, και συγκεκριμένα για αύξηση κατά 1 mg/dl ολικής χοληστερόλης στην εισαγωγή του ασθενούς παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου για εμφάνιση θανατηφόρου συμβάματος στις 30 ημέρες κατά 3%, έχοντας λάβει υπόψιν άλλους συγχυτικούς παράγοντες.

Με αντίστοιχη ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης, αυξημένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη κατά 1mg/dL στην εισαγωγή των διαβητικών ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σχετιζόταν με αύξηση κατά 1% της πιθανότητας θνησιμότητας τον πρώτο χρόνο μετά το ΟΣΣ ενώ η πραγματοποίηση θρομβόλυσης ως θεραπευτική αντιμετώπιση του ΟΣΣ μείωνε κατά 83% τον κίνδυνο θανάτου στον έναν χρόνο μετά το ΟΣΣ, έχοντας διορθώσει για πολλαπλούς συγχυτικούς παράγοντες (Πίνακας 5).

Τέλος, για τη μακροχρόνια (δηλαδή 8 έτη) θνησιμότητα των διαβητικών ασθενών μετά από ΟΣΣ., τέσσερις παράμετροι (ηλικία, φύλο, συστολική αρτηριακή πίεση και C αντιδρώσα πρωτεΐνη) συσχετίζονταν ανεξάρτητα με το τελικό σημείο ενδιαφέροντος:

- αυξημένη ηλικία κατά το ΟΣΣ οδηγούσε σε αυξημένο κίνδυνο κατά 10% για θάνατο στην 8ετία

- το γυναικείο φύλο επιδρούσε ιδιαίτερα δυσμενώς αφού οι γυναίκες είχαν 6,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν εντός 8 ετών από το αρχικό ΟΣΣ

- αυξημένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη κατά 1mg/dL στην εισαγωγή των διαβητικών ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σχετιζόταν με αύξηση κατά 1% της πιθανότητας θνησιμότητας στα 8 έτη

- η αυξημένη αρτηριακή πίεση δρούσε προστατευτικά αφού για κάθε 1 mmHg αυξημένης συστολικής πίεσης, μειωνόταν ο κίνδυνος για θανατηφόρο συμβάν κατά 6% ανεξάρτητα από όλους τους συγχυτικούς παράγοντες

Ο σακχαρώδης διαβήτης εκτός από παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, επηρεάζει την έκβαση ενός οξέος στεφανιαίου επεισοδίου. Μία ανάλυση υπο-ομάδας των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη με έμφραγμα με ανάρσπαση του τμήματος ST (STEMI) από τη μελέτη GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) ανέδειξε μία σημαντικά υψηλότερη επίπτωση θανάτων κάθε αιτίας στις 30 ημέρες σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη²⁸. Παρομοίως και η μελέτη OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) των ασθενών με ασταθή στηθάγχη ή NSTEMI έμφρακτο, παρατήρησε ένα υψηλότερο ποσοστό μετεμφραγματικών επιπλοκών και θνησιμότητας των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς (odds ratio [OR], 1.57) κατά τη διάρκεια της 2-ετούς παρακολούθησης²⁹. Πιο πρόσφατα, μία ανάλυση μιας ομάδας ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, προερχόμενων από 11 ανεξάρτητες κλινικές μελέτες της ομάδας TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group) έδειξε ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, ήταν πιο συχνά γυναίκες, είχαν υψηλότερο Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) και ήταν πιο πιθανό να έχουν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης,

γνωστής υπερλιπιδαιμίας, εμφράγματος μυοκαρδίου, CABG επέμβασης και καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς. Ωστόσο, οι διαβητικοί ασθενείς ήταν λιγότερο πιθανό να είναι καπνιστές. Οι ασθενείς με διαβήτη είχαν έναν υψηλότερο δείκτη TIMI score, ιδιαίτερα οι ασθενείς με STEMI και ήταν πιο πιθανό να εμφανίζουν καρδιακή ανεπάρκεια (τάξη κατά Killip 2-4). Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ ασθενών με και χωρίς διαβήτη. Η θνησιμότητα ήταν σημαντικά υψηλότερη στους διαβητικούς ασθενείς τόσο στις 30 μέρες, όσο και στον έναν χρόνο μετά το οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Οι ασθενείς με την υψηλότερη θνησιμότητα ήταν αυτοί που ήταν ηλικίας άνω των 75 ετών, με τάξη κατά Killip 2-4, μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης και αυξημένο δείκτη TIMI score, ανεξάρτητα αν είχαν STEMI ή UA/NSTEMI³⁰. Τέλος, παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα της μεγάλης πολυεθνικής μελέτης παρατήρησης GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) στην οποία παρατηρήθηκε μεταξύ άλλων ότι οι διαβητικοί ασθενείς λαμβάνουν διαφορετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς και επισημάνθηκε η ανάγκη βελτίωσης της φαρμακευτικής αγωγής και της αύξησης των διαδερμικών στεφανιαίων επεμβάσεων προκειμένου να βελτιωθεί η έκβαση της πορείας των διαβητικών ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο³¹.

Πολλοί από τους παράγοντες που φάνηκαν να είχαν προγνωστική αξία για την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων στις 30 ημέρες μετά το αρχικό επεισόδιο, δεν ήταν στατιστικά σημαντικοί στην πολυπαραγοντική ανάλυση όπου ελήφθησαν υπόψη ποικίλοι συγχυστές. Έτσι, η ηλικία στη μελέτη μας δεν φαίνεται να επηρεάζει την βραχυχρόνια έκβαση των ασθενών με οξέα στεφανιαία επεισόδια, αλλά επηρέαζε σημαντικά στην 10ετη επιβίωση. Η μελέτη GUSTO I έδειξε ότι μετά την ηλικία των 60 ετών ο κίνδυνος θανατηφόρου επεισοδίου αυξάνεται δραματικά τόσο στην πρώιμη όσο και στην όψιμη παρακολούθηση¹⁷⁴. Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα της μελέτης GISSI 2¹⁷⁵. Μάλιστα στην μελέτη GUSTO I στατιστικά σημαντικοί παράγοντες βρέθηκαν να είναι και η συστολική αρτηριακή πίεση, η υψηλή κλάση κατά Killip, το πρόσθιο έμφραγμα, η υψηλή καρδιακή συχνότητα, και λιγότερο σημαντικοί ο σακχαρώδης διαβήτης, οι καπνιστικές συνήθειες, το προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου και η αρτηριακή υπέρταση, ευρήματα που δεν επιβεβαιώθηκαν στην παρούσα μελέτη. Επίσης στη μελέτη μας η HDL χοληστερόλη που φάνηκε να επηρεάζει αρχικά την

έκβαση των ασθενών μετά από τον έλεγχο για συγχυστές δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αυτών που εμφάνισαν και αυτών που δεν εμφάνισαν καρδιαγγειακό συμβάν. Σε αντίθεση με αυτά τα ευρήματα η μελέτη MIRACL κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η τιμή της HDL χοληστερόλης είναι προγνωστικός δείκτης επανεμφάνισης οξέος στεφανιαίου επεισοδίου στις 16 εβδομάδες μετά το αρχικό συμβάν⁷¹.

Όσον αφορά τις ΗΚΓγραφικές μεταβολές που επίσης δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όταν έγινε έλεγχος για συγχυστές, αν και στον έλεγχο χ^2 φάνηκε να έχουν προγνωστική αξία, τα ευρήματά μας διαφωνούν με αυτά της μελέτης GREECS από τον ελληνικό χώρο που έδειξε ότι οι ασθενείς με ανάσπαση του τμήματος ST είχαν 3,3 φορές υψηλότερο κίνδυνο ενδονοσοκομειακού θανάτου σε σύγκριση με αυτούς που είχαν μη διαγνωστικές ΗΚΓγραφικές μεταβολές. Επιπλέον οι ασθενείς χωρίς ανάσπαση του τμήματος ST είχαν 1,5 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου ή επανεμφάνισης στεφανιαίου επεισοδίου στις 30 ημέρες από το αρχικό συμβάν, σε σύγκριση με αυτούς που είχαν μη διαγνωστικές μεταβολές στο ΗΚΓ. Τέλος, όλοι οι ασθενείς που εμφανίστηκαν χωρίς ανάσπαση του ST είχαν υψηλότερη επίπτωση επεισοδίων στις 30 ημέρες¹⁰⁸. Επίσης η τιμή τροπονίνης στην παρούσα μελέτη δεν φάνηκε να προβλέπει τον κίνδυνο μειζόνων καρδιακών συμβαμάτων στον πρώτο μήνα, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της μελέτης GUSTO IV¹¹³ αλλά και της πιο πρόσφατης μελέτης των Amin και συνεργατών η οποία έδειξε ότι όσο αυξάνονται τα επίπεδα τροπονίνης εισόδου, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας¹⁷⁶. Τέλος, η τιμή της CRP στην παρούσα μελέτη, επίσης δεν βρέθηκε να έχει προγνωστική αξία στην ανάλυση πολλών παραγόντων, εύρημα το οποίο συμφωνεί και με άλλες μελέτες^{113,132-134}.

Πλήθος μελετών έχουν δείξει τη μεγάλη σημασία που έχει η προχωρημένη ηλικία όσον αφορά την πρόγνωση ενός οξέος στεφανιαίου επεισοδίου, τόσο στις 30 ημέρες μετά το επεισόδιο όσο και μετά από έναν χρόνο. Συγκεκριμένα η μελέτη των S. Rasoul και συνεργατών, διάρκειας 11 ετών στην οποία συγκεντρώθηκαν δεδομένα από 4732 ασθενείς με STEMI και στην οποία εκτιμήθηκε η έκβαση στις 30 ημέρες και στον ένα χρόνο, ανέδειξε ότι η προχωρημένη ηλικία είναι ένας από τους πιο καθοριστικούς παράγοντες θνησιμότητας μετά από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου²⁵. Πληθώρα άλλων μελετών συμφωνούν με τα συγκεκριμένα

ευρήματα²⁶. Σε πρόσφατη μελέτη με πρώιμη PCI για STEMI βρέθηκε ότι οι ασθενείς ηλικίας άνω των 70 ετών είχαν περισσότερο από 3-πλάσιο κίνδυνο θανάτου στον ένα χρόνο. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και σε ασθενείς που υπέστησαν μόνο θρομβόλυση^{27,28}. Η μελέτη ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) εκτίμησε την επίδραση της ηλικίας στην έκβαση των ασθενών μετρίου και υψηλού κινδύνου με NSTEMI καθώς και τις ισχαιμικές και αιμορραγικές επιπλοκές σε συνάρτηση με την ηλικία και την αντιθρομβωτική θεραπεία. Βρέθηκε ότι οι ισχαιμικές και αιμορραγικές επιπλοκές αυξάνουν με την αύξηση της ηλικίας, όπως και οι θάνατοι και οι υποτροπές των στεφανιαίων επεισοδίων²⁹. Τέλος, η πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη σε 76 νοσοκομεία της Ελβετίας από το 1997 έως το 2008 με συμμετέχοντες ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο ανέδειξε ότι οι νεότεροι ασθενείς (ηλικίας <35 ετών) εμφανίζουν συχνότερα STEMI, λαμβάνουν πιο επιθετική θεραπεία και έχουν καλύτερη έκβαση³⁰.

Η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου παγκοσμίως, στα δύο φύλα και σε όλες τις ηλικίες¹⁹⁶. Η επιδημία της παχυσαρκίας έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια. Ένας στους 5 Ευρωπαίους και περισσότεροι από το 50% των Αμερικανών είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι¹⁹⁷. Ωστόσο, σε μία προοπτική μελέτη 1676 ασθενών με UA/NSTEMI που διεξήχθη από τον Ιανουάριο του 1996 έως το Δεκέμβριο του 1999 το κύριο εύρημα ήταν ότι η θνησιμότητα των παχύσαρκων και των πολύ παχύσαρκων ασθενών ήταν στο 50% σε σύγκριση με τη θνησιμότητα αυτών με φυσιολογικό BMI¹⁹⁸. Σύμφωνα με τους μελετητές η παχυσαρκία συνδέεται με την επίπτωση της ασταθούς στηθάγχης και του μυοκαρδιακού εμφράγματος¹⁹⁹, ωστόσο όταν αυτά τα επεισόδια συμβούν και αντιμετωπίζονται με πρώιμη θεραπεία επαναιμάτωσης, η παχυσαρκία συσχετίζεται με σημαντική μείωση της μακροχρόνιας θνησιμότητας. Το ίδιο υποστηρίζει και η μελέτη GUSTO IV-ACS στην οποία φάνηκε ότι το αυξημένο σωματικό βάρος σχετίζεται με μείωση της θνησιμότητας στον πρώτο χρόνο μετά το επεισόδιο. Συγκεκριμένα, η θνησιμότητα ήταν 9,6% στους ασθενείς με σωματικό βάρος <75 kg, 7,4% στους ασθενείς με βάρος 75-90kg και 6,6% σε αυτούς με βάρος >90kg ($P<0.001$)²⁰⁰. Ωστόσο, σύμφωνα με την μελέτη SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors) υπάρχουν

δυναμικές πολύπλοκες συσχετίσεις μεταξύ του BMI και άλλων χαρακτηριστικών των ασθενών καθώς και μεταξύ του BMI και των επιλεγόμενων θεραπευτικών στρατηγικών. Έτσι οι αναλύσεις στις οποίες έχουν ληφθεί υπόψη αυτοί οι συγχυτικοί παράγοντες δείχνουν ότι το αυξημένο BMI είναι ανεξάρτητος παράγοντας μείωσης του κινδύνου για την θνησιμότητα του 1 έτους σε ασθενείς που ανήκαν στην κατηγορία με χαμηλό BMI ενώ οι περισσότεροι παχύσαρκοι ασθενείς είχαν τάση για χειρότερη μακροχρόνια έκβαση²⁰¹. Υπάρχει μία συσχέτιση BMI και θνησιμότητας του ενός έτους τύπου J σχήματος. Παρόλα αυτά η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει η κύρια αιτία θνησιμότητας και θνητότητας στους υπέρβαρους πληθυσμούς εξαιτίας της πρώιμης εμφάνισης πολλαπλών παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο και για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Τέλος, η μεγάλη αναδρομική μελέτη CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the American College of Cardiology/ American Heart Association) ανέδειξε ότι οι εξαιρετικά παχύσαρκοι ασθενείς ($BMI >40\text{kg/m}^2$) εμφάνισαν το πρώτο τους οξύ έμφραγμα νωρίτερα κατά μέσο όρο κατά 16 χρόνια σε σύγκριση με τους ασθενείς με χαμηλό BMI και κατά 12 περίπου χρόνια μετά τον έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες. Όσον αφορά τα NSTEMI το υψηλό BMI βρέθηκε να μειώνει την ηλικία εμφάνισής τους περισσότερο από κάθε άλλη μεταβλητή, ακολουθούμενο από το κάπνισμα²⁰². Στην παρούσα μελέτη ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος δεν φάνηκε να έχει επίδραση στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (τόσο στο έτος όσο και στην 10ετη παρακολούθηση) στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Σχετικά με το **Φύλο**, παρόλο που οι πρόοδοι στην αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου έχουν οδηγήσει σε μείωση του ποσοστού των θανάτων από καρδιαγγειακά συμβάματα στους άνδρες, τα αντίστοιχα ποσοστά θανάτων έχουν αυξηθεί για το γυναικείο φύλο κατά τη διάρκεια των δύο προηγούμενων δεκαετιών²⁰³. Παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών είναι ασυνεχή όσον αφορά την επίδραση του φύλου στη θνησιμότητα μετά από διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI)²⁰⁴⁻²⁰⁶, πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες έχουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά αιμορραγιών και αγγειακών επιπλοκών σε σύγκριση με τους άνδρες²⁰⁷⁻²⁰⁸. Η διαφορά αυτή έχει αποδοθεί σε

αρχικές διαφορές με τις γυναίκες να είναι μεγαλύτερες ηλικιακά και να έχουν περισσότερα στοιχεία συν-νοσηρότητας, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση, συγκριτικά με τους άνδρες^{205,209,210}. Σε μια ανάλυση της μελέτης ACUITY οι γυναίκες είχαν παρόμοια ποσοστά θνησιμότητας και ισχαιμίας στις 30 ημέρες μετά από το NSTEMI επεισόδιο αλλά υψηλότερα ποσοστά αιμορραγικών επιπλοκών συγκριτικά με τους άνδρες. Επιπλέον η θνησιμότητα στον πρώτο χρόνο ήταν η ίδια και για τα 2 φύλα. Στην ίδια ανάλυση αναφέρεται ότι οι άνδρες είχαν περισσότερες στενώσεις, μεγαλύτερη έκταση της νόσου, μικρότερο κλάσμα εξώθησης και ήταν πιο πιθανό να έχουν νόσο 3 αγγείων σε σχέση με τον γυναικείο πληθυσμό. Αντιθέτως οι γυναίκες ήταν πιο πιθανό να έχουν νόσο ενός αγγείου και καλύτερη ροή κατά TIMI, είχαν συχνότερα χρόνια νεφρική νόσο, σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση²¹¹. Τα τελευταία αυτά ευρήματα συμφωνούν με αυτά της μελέτης GUSTO IIb²¹² στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (περιλαμβάνοντας STEMI, Non-STEMI και UA). Επιπρόσθετα στη συγκεκριμένη έρευνα μικρότερο ποσοστό γυναικών εμφανίζονταν με STEMI ενώ από τα άτομα χωρίς ανάρσταση του ST τμήματος (NSTEMI – UA) λιγότερες γυναίκες είχαν μυοκαρδιακό έμφρακτο συγκριτικά με τους άνδρες. Τελικά, μετά τη διαστρωμάτωση ανάλογα με τον τύπο του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και τον έλεγχο για μεταβλητές – συγχυστές, υπήρχε μια στατιστικά μη σημαντική τάση αυξημένου κινδύνου θανάτου ή επανεμφράγματος των γυναικών έναντι των ανδρών μόνο στις ομάδες των εμφράκτων (STEMI – NSTEMI) (odds ratio, 1.27; 95% CI, 0.98 to 1.63; P=0.07). Μεταξύ των ασθενών με ασταθή στηθάγχη, το γυναικείο φύλο συσχετιζόταν αντιθέτως με μια ανεξάρτητη προστατευτική επίδραση (odds ratio για έμφραγμα ή θάνατο, 0.65; 95% CI 0.49 to 0.87; P=0.003). Επιπλέον μια ανάλυση της μελέτης PURSUIT (Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin (eptifibatide) Therapy), που διεξήχθη επίσης σε άτομα με οξέα στεφανιαία σύνδρομα, ανέδειξε μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση ότι οι γυναίκες βρίσκονταν σε μικρότερο κίνδυνο θανάτου²¹³. Στην παρούσα μελέτη το γυναικείο φύλο είχε την δυσμενότερη πρόγνωση κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση της 10ετούς παρακολούθησης στους διαβητικούς ασθενείς.

Αναφορικά με το **κάπνισμα** είναι ο μοναδικός επιδεχόμενος μεταβολή παράγοντας κινδύνου που συμβάλλει στην πρώιμη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και

θνησιμότητα. Εκτιμάται ότι το 30% όλων των θανάτων από στεφανιαία νόσο μπορεί να αποδοθεί στο κάπνισμα²¹⁴. Ειδικότερα, στους νέους ασθενείς το κάπνισμα είναι ίσως ο μοναδικός σημαντικός παράγοντας που πυροδοτεί την ανάπτυξη της νόσου. Δυστυχώς κάτι τέτοιο συμβαίνει συχνά με την μορφή ενός απρόσμενου θανατηφόρου οξέος στεφανιαίου επεισοδίου. Από όλους τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, το κάπνισμα είναι υπεύθυνο για τον υψηλότερο αριθμό χαμένων ετών ζωής κυρίως επειδή ένας μεγάλος αριθμός θυμάτων καταλήγουν σε νέα ηλικία. Τα ευρήματα της διάσημης Βρετανικής μελέτης από τους Doll και Peto σε 34.000 Βρετανούς ιατρούς, μας δίδαξαν ότι το προσδόκιμο ζωής του καπνιστή είναι μειωμένο κατά 8 χρόνια σε σύγκριση με του μη καπνιστή²¹⁵. Επίσης ακόμα και το «παθητικό κάπνισμα» αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια. Μια ανάλυση της πολυκεντρικής μελέτης ασθενών - μαρτύρων, CARDIO 2000, ανέδειξε ότι οι μη καπνιστές που ήταν εκτεθειμένοι στο περιβαλλοντικό κάπνισμα είχαν 47% υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με τους μη καπνιστές που δεν ήταν εκτεθειμένοι²¹⁶. Αρκετές έρευνες στο παρελθόν έχουν αναφερθεί στο φαινόμενο γνωστό και ως «το παράδοξο των καπνιστών», σύμφωνα με το οποίο φαίνεται ότι τα ποσοστά θνησιμότητας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι χαμηλότερα στους καπνιστές²¹⁷. Η μελέτη των Ανδρικόπουλου και συνεργατών, το πληθυσμιακό δείγμα της οποίας απαρτιζόταν από τα άτομα που συμμετείχαν στην Ελληνική μελέτη των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων (Μάιος 1993- Απρίλιος 1994), ανέδειξε ότι ενώ φαίνονταν ότι τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν χαμηλότερα για τους καπνιστές μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου συγκριτικά με τους μη καπνιστές, όταν έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση για συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων²⁰. Στην ίδια μελέτη επίσης παρατηρήθηκε ότι οι μη καπνιστές ήταν κατά μέσο όρο 11 χρόνια μεγαλύτεροι και συχνότερα γυναίκες ενώ είχαν σε υψηλότερα ποσοστά σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση και ήταν λιγότερο πιθανό να λάβουν θρομβόλυση. Επίσης η μελέτη GUSTO IV-ACS έδειξε ότι το κάπνισμα παρότι δεν ήταν από τους σημαντικότερους δείκτες κινδύνου συσχετιζόταν με στατιστικά σημαντική σχέση με την θνησιμότητα στις 30 ημέρες μετά από NSTEMI έμφραγμα²¹⁸.

Η **αρτηριακή υπέρταση** είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για πρόωρη καρδιαγγειακή νόσο²¹⁹ και αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιακή ανεπάρκεια²²⁰, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο²²¹, νεφρική ανεπάρκεια και τελικού σταδίου νεφρική νόσο^{222,223}. Μετά από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο κίνδυνος για θανατηφόρα και μη θανατηφόρα στεφανιαία επεισόδια είναι αυξημένος σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί έναν κλινικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς επίσης και έναν αρνητικό προγνωστικό δείκτη μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Το 2006 η μελέτη INTERHEART¹³ αναφέρει ότι η αρτηριακή υπέρταση, μεταξύ άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, είναι ένας από τους κυριότερους παράγοντες που συσχετίζονται με κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου παγκοσμίως και για τα δύο φύλα, σε όλες τις ηλικίες. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρει και η μελέτη GUSTO-II B ειδικά όσον αφορά τη θνησιμότητα στις 30 ημέρες μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο²²⁴. Αντιθέτως η μελέτη PURSUIT η οποία ανέλυσε τη σχέση μεταξύ των αρχικών χαρακτηριστικών των ασθενών με την επίπτωση του θανάτου ή του επανεμφράγματος στις 30 ημέρες μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, έδειξε ότι η χαμηλή συστολική πίεση ήταν σημαντικός προγνωστικός δείκτης κινδύνου²²⁵. Στην Ελλάδα, η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ παρατηρεί ότι η επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης αυξήθηκε κατά τη διάρκεια μιας 5-ετούς περιόδου παρακολούθησης (2001-2005) σε σημαντικό ποσοστό, γεγονός που αναμένεται να οδηγήσει σε περαιτέρω αύξηση της επίπτωσης των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων στον πληθυσμό²⁴. Επίσης η πολυκεντρική αναδρομική μελέτη PREVENIR που έγινε στη Γαλλία έδειξε ότι το 22,1% των ασθενών που εισάγονται σε νοσοκομεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο εξέρχονται από αυτά με μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση, ιδιαίτερα όσον αφορά την συστολική πίεση, η οποία και φαίνεται να είναι ένας σημαντικός ανεξάρτητος αρνητικός προγνωστικός δείκτης της καρδιαγγειακής έκβασης αυτών των ατόμων²²⁶. Ανάλογα στην παρούσα μελέτη η χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση εισαγωγής αποτελούσε δυσμενή προγνωστικό παράγοντα στην 10ετη παρακολούθηση των διαβητικών ασθενών .

Σχετικά με την **υπερχοληστερολαιμία**, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μακροχρόνια νοσηρότητα και θνησιμότητα στη χρόνια στεφανιαία νόσο σχετίζονται άμεσα με τα κυκλοφορούντα επίπεδα αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών,

ιδιαίτερα της LDL χοληστερόλης²²⁷. Οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος εμπλέκονται στη γένεση της αθηροσκλήρωσης και το λιπώδες περιεχόμενο των αθηρωματικών πλακών σχετίζεται με την ευπάθεια τους σε ρήξη και την πρόκληση οξέων στεφανιαίων επεισοδίων. Μεγάλες τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες σχετικά με την επίδραση των στατινών στη χρόνια στεφανιαία νόσο δείχνουν μία άμεση σχέση μεταξύ των επιπέδων της LDL χοληστερόλης που επιτυγχάνονται με τη θεραπεία και τον κίνδυνο νέων ισχαιμικών καρδιαγγειακών επεισοδίων²²⁸. Ωστόσο, σύμφωνα με την μελέτη MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), τα επίπεδα στο πλάσμα της HDL χοληστερόλης και όχι της LDL μετρούμενα στο αρχικό στάδιο του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου, είναι αυτά που προβλέπουν τον κίνδυνο για επανεμφάνιση στεφανιαίου συνδρόμου μέσα σε 16 εβδομάδες από το αρχικό συμβάν²²⁹. Η συζήτηση σχετικά με την επιλογή του καλύτερου λιπιδαιμικού παράγοντα για την πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου έχει απασχολήσει κατά καιρούς πολλούς ερευνητές με αντικρουόμενα αποτελέσματα²³⁰⁻²³². Σκοπός της μελέτης PROVE IT- TIMI 22 ήταν να συγκρίνει την προγνωστική χρησιμότητα των λόγων ApoB/AI, ολικής χοληστερόλης/HDL, μη-HDL χοληστερόλη και της CRP για την πρόβλεψη του κλινικού κινδύνου σε άτομα που έλαβαν θεραπεία με στατίνη μετά το στεφανιαίο επεισόδιο. Το αποτέλεσμα ήταν ότι όλοι οι ανωτέρω δείκτες, με εξαίρεση την CRP, παρείχαν τις ίδιες προγνωστικές πληροφορίες με την LDL χοληστερόλη²³³. Ανάλογα στην παρούσα μελέτη η LDL χοληστερόλη αποτελούσε προγνωστικό δείκτη μόνο στην παρακολούθηση των 30 ημερών, ενώ έχανε την προγνωστική της αξία στο έτος και στην 10ετία, κυρίως με την ένταξη της C αντιδρώσας πρωτεΐνης στο μοντέλο. Αυτό υποδηλώνει ότι η γενικευμένη φλεγμονή που υπάρχει στην αρχική εκτίμηση του διαβητικού ασθενούς που προσέρχεται με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο έχει ισχυρότερη επίδραση στην πρόγνωση από τα επίπεδα των λιπιδίων αίματος.

Για το **οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου**, υπάρχουν ουσιαστικές ενδείξεις ότι οι γενετικοί παράγοντες συνεισφέρουν στη στεφανιαία αρτηριακή νόσο. Σήμερα, η συλλογή και ερμηνεία του οικογενειακού ιστορικού είναι η καλύτερη μέθοδος για την ταυτοποίηση των ατόμων με γενετική προδιάθεση για στεφανιαία νόσο. Το οικογενειακό ιστορικό αντανάκλα όχι μόνο την γενετική προδιάθεση, αλλά και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ γενετικών, περιβαλλοντικών,

πολιτισμικών παραγόντων και παραγόντων που σχετίζονται με τη συμπεριφορά του ατόμου. Η διαστρωμάτωση του οικογενειακού κινδύνου σε διάφορες κατηγορίες κινδύνου (για παράδειγμα χαμηλού, μέσου και υψηλού κινδύνου) είναι εφικτή με την ανεύρεση του αριθμού των συγγενών που έχουν προσβληθεί από τη νόσο και τον βαθμό της συγγένειάς τους, τις ηλικίες έναρξης της στεφανιαίας νόσου, την συνύπαρξη των σχετιζόμενων συνθηκών και το φύλο των προσβεβλημένων συγγενών. Η διαστρωμάτωση του οικογενειακού κινδύνου μπορεί να βελτιώσει τις γνωστές μεθόδους εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου και τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας (π.χ. η κλίμακα κινδύνου από τη μελέτη Framingham, οι οδηγίες από το Adult Treatment Panel III)²³⁴. Τα άτομα με αυξημένο οικογενειακό κίνδυνο για στεφανιαία νόσο θα πρέπει να οδηγούνται σε περισσότερο επιθετικό τρόπο μεταβολής των παραγόντων κινδύνου. Τα άτομα με υψηλό οικογενειακό κίνδυνο μπορούν να επωφεληθούν με εξετάσεις βιοχημικές που στηρίζονται σε μοριακό έλεγχο προκειμένου να προσδιοριστεί περαιτέρω ο καρδιαγγειακός κίνδυνος. Επίσης, στα άτομα με πολύ υψηλό οικογενειακό κίνδυνο θα πρέπει να μελετάται το ενδεχόμενο μιας γενετικής εκτίμησης που περιλαμβάνει ανάλυση του γενεαλογικού δένδρου, προσδιορισμό του κινδύνου, εκπαίδευση και συμβουλευτική σχετικά με γενετικά θέματα, διενέργεια των διαθέσιμων γενετικών εξετάσεων και συστάσεις για περισσότερες προληπτικές παρεμβάσεις ανάλογα με τον υπολογιζόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο²³⁵. Επιπλέον, τα άτομα με κληρονομικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, φαίνεται να έχουν χειρότερη έκβαση μετά από ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο συγκριτικά με τα άτομα που δεν έχουν τέτοιο ιστορικό. Η μελέτη των Tadros και συνεργατών, έδειξε ότι το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου είναι σημαντικός προγνωστικός δείκτης για εμφάνιση μειζόνων συμβαμάτων, όπως καρδιακός θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου και επείγουσα επαναιμάτωση²³⁶. Παρ όλα αυτά στην παρούσα μελέτη σε διαβητικούς ασθενείς το οικογενειακό ιστορικό δεν είχε καμία σημαντική θέση στην βραχεία και μακροπρόθεσμη πρόγνωσή τους.

Η **τακτική φυσική δραστηριότητα** έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου³⁴⁻³⁷ καθώς και με μειωμένη συνολική θνησιμότητα³⁸. Όσον αφορά τον τύπο της σωματικής άσκησης που είναι πιο αποτελεσματικός στη μείωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο, οι περισσότερες μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η συνολική ενέργεια που καταναλώνεται στην άσκηση είναι ο πιο

σημαντικός προγνωστικός παράγοντας μείωσης του κινδύνου³⁵⁻³⁷ και μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ένταση της άσκησης μπορεί να είναι σημαντικής αξίας, ανεξάρτητα από την διάρκεια της άσκησης³⁴. Σε μία ανάλυση της μελέτης GREECS για την συσχέτιση των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας με την κλινική έκβαση σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, βρέθηκε ότι υπήρχε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων φυσικής δραστηριότητας και των επιπέδων τροπονίνης κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και ταυτόχρονα η σωματική άσκηση συσχετίστηκε με μείωση της σοβαρότητας του στεφανιαίου επεισοδίου, μείωση της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας και της θνησιμότητας στις 30 ημέρες μετά το επεισόδιο³⁹. Αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμα και μετά την εμφάνιση ενός οξέος στεφανιαίου επεισοδίου, ο ασθενής μπορεί να επωφεληθεί από την έναρξη σωματικής άσκησης. Η μελέτη OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes), στην οποία μετείχαν 41 χώρες, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής που περιλαμβάνει σωματική άσκηση, κατάλληλη διαίτα και διακοπή του καπνίσματος, συνοδεύεται από σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο υποτροπής καρδιαγγειακών επεισοδίων⁴⁰.

Άλλοι παράμετροι που έχουν ρόλο στην πρόγνωση διαβητικών ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Έχει αναφερθεί ότι η αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων με παράγοντες επαναιμάτωσης σχετίζεται με μία μείωση της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας έως και κατά 25%^{54,55,56}. Επιπλέον πληθώρα μελετών έχουν δείξει ότι τόσο η χρήση των στρατηγικών επαναιμάτωσης όσο και η αποτελεσματικότητά τους σχετίζονται αντιστρόφως με τον χρόνο μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της έλευσης του ασθενούς στο νοσοκομείο. Όσον αφορά την καταλληλότητα των ασθενών για θρομβολυτική θεραπεία, τα ευρήματα της μελέτης Worcester Heart Attack έδειξαν ότι οι ασθενείς που αναζητούν ιατρική βοήθεια μέσα στην πρώτη ώρα από την έναρξη των συμπτωμάτων είναι περισσότεροι από 6 φορές πιο πιθανό να λάβουν θρομβολυτική αγωγή συγκριτικά με αυτούς που καθυστερούν περισσότερο από 6 ώρες⁵⁷. Σε ότι αφορά την σχέση μεταξύ προ-νοσοκομειακής καθυστέρησης και του οφέλους από την θρομβολυτική θεραπεία, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η πρώιμη θεραπεία, ειδικά μέσα στην πρώτη «χρυσή ώρα», μπορεί να μειώσει τόσο το μέγεθος του εμφράκτου, όσο και την

επακόλουθη ανικανότητα και θνησιμότητα^{59,59}. Παρά την γνωστή σημασία της έγκαιρης παρέμβασης, η καθυστέρηση στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας είναι συνήθης και αποτελεί ένα σημαντικό άλυτο πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Η καθυστέρηση της έλευσης στο νοσοκομείο μετά την εμφάνιση των συμπτωμάτων έχει αποδοθεί στην ελλιπή κατανόηση της σοβαρότητας των σημείων και συμπτωμάτων, σε ψυχολογική άρνηση και ανησυχίες σχετικά με τις επιπλοκές της νοσηλείας. Διάφορες μελέτες έχουν διερευνήσει τους παράγοντες που σχετίζονται με την καθυστέρηση της αναζήτησης ιατρικής βοήθειας και έχουν καταλήξει σε μια ποικιλία δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών, υπεύθυνων για αυτήν την καθυστέρηση⁶⁰⁻⁶⁴. Τα αποτελέσματα της μελέτης GREECS για τον ελληνικό πληθυσμό αναφέρουν ότι οι ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και όσοι ελάμβαναν θεραπεία με διουρητικά και ανταγωνιστές ασβεστίου, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια σε διάστημα μεγαλύτερο των 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς που πέθαναν εντός νοσοκομείου είχαν αναζητήσει ιατρική βοήθεια με μεγαλύτερη καθυστέρηση συγκριτικά με αυτούς που επιβίωσαν. Επιπλέον, η χρήση θρομβολυτικής θεραπείας ήταν αντίστροφα σχετιζόμενη με τον χρόνο μεταξύ της εμφάνισης των συμπτωμάτων και της έλευσης στο νοσοκομείο, ενώ ο μέσος όρος καθυστέρησης ήταν 2 ώρες για αυτούς που έλαβαν τέτοια θεραπεία και 4 ώρες για αυτούς που δεν έλαβαν⁶⁵. Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, η μελέτη των H. Ting και συνεργατών, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με STEMI, έδειξε ότι οι ασθενείς με τις μεγαλύτερες καθυστερήσεις στον χρόνο μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της έλευσης στο νοσοκομείο, ήταν λιγότερο πιθανό να λάβουν οποιαδήποτε θεραπεία επαναιμάτωσης και επιπλέον είχαν μεγαλύτερους χρόνους μεταξύ έλευσης στο νοσοκομείο και έναρξης αγγειοπλαστικής ή μεταξύ έλευσης στο νοσοκομείο και έναρξης θρομβόλυσης⁶⁶. Αντιθέτως, η πολυκεντρική προοπτική μελέτη Canadian ACS II, στην οποία όμως συμμετείχαν ασθενείς με NSTEMI, έδειξε ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές σε ότι αφορά την διαχείριση και την έκβαση των ασθενών, μεταξύ αυτών που παρουσιάστηκαν με χρονική καθυστέρηση στο νοσοκομείο και αυτών που αναζητήσαν νωρίτερα ιατρική βοήθεια⁶⁷.

Η **τροπονίνη** είναι μια μυϊκή πρωτεΐνη που, μαζί με την τροπομυοσίνη, σχηματίζουν ένα πρωτεϊνικό σύμπλεγμα που ελέγχει την αλληλεπίδραση της

ακτίνης και της μυοσίνης. Όταν συνδέεται με ιόντα ασβεστίου, επιτρέπει την μυϊκή σύσπαση. Υπάρχουν τρία πολυπεπτίδια της τροπονίνης που μπορούν να βρεθούν σε έναν μυ. Το ένα πολυπεπτίδιο (τροπονίνη I) συνδέεται με την ακτίνη, το άλλο (τροπονίνη T) συνδέεται με την τροπομυοσίνη και το τρίτο (τροπονίνη C) συνδέεται με τα ιόντα ασβεστίου. Όταν τα ιόντα ασβεστίου συνδέονται με την τροπονίνη C, η τροπονίνη αλλάζει σχήμα απομακρύνοντας την τροπομυοσίνη από τα ινίδια της ακτίνης. Αυτό επιτρέπει στις γέφυρες της μυοσίνης να συνδέονται στην ακτίνη και να προκαλείται η σύσπαση.

Οι καρδιακές τροπονίνες είναι χρήσιμες στην διάγνωση και πρόγνωση των ασθενών με υποψία οξέος στεφανιαίου συνδρόμου⁷⁷⁻⁸⁰. Οι κατευθυντήριες οδηγίες των ACC/AHA (American College of Cardiology/ American Heart Association) συνιστούν επακριβή διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με θωρακικό άλγος, για την έναρξη των βασισμένων σε ενδείξεις κατάλληλων θεραπειών κατά τη διαχείριση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Η διαστρωμάτωση κινδύνου κατορθώνεται με την χρήση διαφόρων δημοσιευμένων σκορ κινδύνου (risk scores) και με την κλινική εκτίμηση. Οι δείκτες τροπονίνης αντιπροσωπεύουν σημαντικούς δείκτες της κλινικής αξιολόγησης. Χρησιμοποιούνται ευρέως και είναι ισχυροί προγνωστικοί δείκτες δυσμενών επεισοδίων στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Στο παρελθόν η κρεατινική κινάση MB ήταν το σημείο αναφοράς στην διάγνωση του οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου, ωστόσο οι τροπονίνες έχουν αντικαταστήσει την κρεατινική κινάση με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα⁷⁸. Μία ανάλυση της μελέτης GUSTO IV, σκοπός της οποίας ήταν να δημιουργήσει μοντέλα διαστρωμάτωσης κινδύνου στις 30 ημέρες και στον ένα χρόνο μετά από NSTEMI επεισόδια, ανέδειξε ότι η τροπονίνη T, μεταξύ άλλων βιοχημικών δεικτών, συσχετιζόταν ισχυρά με δυσμενή έκβαση των ασθενών της μελέτης. Στη συγκεκριμένη έρευνα η τροπονίνη T είχε τη δεύτερη θέση μεταξύ των προγνωστικών δεικτών για θάνατο ή έμφραγμα στις 30 ημέρες και την τρίτη θέση για πρόγνωση μόνο θανάτου στις 30 ημέρες. Αυτό αντικατοπτρίζει τον ρόλο της, ως υψηλής ευαισθησίας δείκτη μυοκαρδιακής νέκρωσης στην οξεία φάση⁸¹. Ωστόσο, πρόσφατα, η μελέτη Canadian ACA II, σκοπός της οποίας ήταν να εκτιμήσει κατά πόσο η ποσοτική εκτίμηση της αύξησης της τροπονίνης βελτιώνει τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε ασθενείς με NSTEMI, χρησιμοποιώντας ως εργαλείο διαστρωμάτωσης κινδύνου το GRACE risk score, κατέληξε στο

συμπέρασμα ότι οποιαδήποτε αύξηση της καρδιακής τροπονίνης συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση θανάτου στον 1 χρόνο, αλλά η ποσοτική της μέτρηση δεν αποδείχθηκε να έχει σημαντική προγνωστική αξία⁸². Ανάλογα στην παρούσα μελέτη στους διαβητικούς ασθενείς τα επίπεδα τροπονίνης δεν είχαν καμία ιδιαίτερη προγνωστική αξία.

Όσον αφορά την **C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)**, έχει βρεθεί ότι η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο σε όλα τα στάδια της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, από την έναρξή της, κατά τη διάρκεια της προόδου της και τελικά στην εμφάνιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων⁸³⁻⁸⁶. Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι η C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) συνεισφέρει στην φλεγμονή του αθηρώματος και επιπλέον συμμετέχει ενεργά στην αθηροσκληρωτική διαδικασία⁸⁷⁻⁹². Μεγάλος αριθμός ερευνών έχουν δείξει ότι η CRP αντιπροσωπεύει έναν από τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες αγγειακού θανάτου⁸²⁻⁸⁴. Μελέτες έχουν δείξει ότι η CRP σχετίζεται με δυσμενή έκβαση σε ασθενείς με NSTEMI επεισόδια^{85,86}. Ακόμα και μετά από επιθετική στεφανιαία επέμβαση, το επίπεδο της CRP στον ορό παραμένει ένας ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς⁸⁶. Η πρωτεΐνη CRP, μία πρωτεΐνη οξείας φάσης, συντίθεται και εκκρίνεται από το ήπαρ 6 ώρες μετά από ένα οξύ φλεγμονώδες ερέθισμα^{87,88}. Η σύνθεσή της ξεκινά 6 ώρες μετά την εμφάνιση ενός οξέος μυοκαρδιακού εμφράγματος και φτάνει στη μέγιστη τιμή της μετά από περίπου 50 ώρες⁸⁷⁻⁹⁰. Για τον λόγο αυτό, δεν προκαλεί εντύπωση το γεγονός ότι η μέγιστη τιμή της CRP αντανάκλα τη σοβαρότητα της μυοκαρδιακής βλάβης με παρόμοιο τρόπο με την κρεατινική φωσφοκινάση και συσχετίζεται με την πρόγνωση των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επομένως, είναι σημαντικό να διευκρινίζεται αν τα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας CRP (hs-CRP), που φαίνεται να είναι πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης, είναι ήδη ανεβασμένα πριν την εγκατάσταση του οξέος μυοκαρδιακού εμφράγματος. Η μελέτη των Hon-Kan Yip και συνεργατών είχε ως σκοπό την εκτίμηση της προγνωστικής αξίας της hs-CRP στην έκβαση των ασθενών στις 30 ημέρες μετά από ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάρσταση του ST, εγκατάστασης μικρότερης των 6 ωρών που υπεβλήθησαν σε πρωτογενή διαδερμική αγγειοπλαστική. Τα αποτελέσματα της μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μέτρηση της hs-CRP επιτρέπει την ακριβή διαστρωμάτωση

κινδύνου αυτών των ασθενών όσον αφορά τον κίνδυνο δυσμενών καρδιακών επεισοδίων στις 30 ημέρες μετά την πρωτογενή αγγειοπλαστική⁹¹. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες, μεταξύ των οποίων και μία ανάλυση της μελέτης GUSTO IV (1998-2000) σε ασθενείς με NSTEMI επεισόδιο, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ήταν σημαντικός προγνωστικός δείκτης της θνησιμότητας στον ένα χρόνο, αλλά όχι στις 30 ημέρες μετά από το επεισόδιο^{72,92-94}. Στην παρούσα μελέτη στους διαβητικούς ασθενείς η αυξημένη τιμή των C αντιδρώσας πρωτεΐνης αποτελούσε πολύ ισχυρό προγνωστικό δείκτη δυσμενών καταληκτικών συμβαμάτων στην 10ετή παρακολούθηση.

Αναφορικά με τη **συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και το κλάσμα εξώθησης** παρατηρήθηκε ότι από το σύνολο των συμμετεχόντων στη μελέτη ένα ποσοστό 43,6% εμφάνισε συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Παρόμοιο ποσοστό (40%) βρέθηκε και στην μελέτη TRACE, μια τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε το εικονικό φάρμακο με την τρανδολαπρίλη στη Δανάα, κυρίως σε άτομα με πρώτο επεισόδιο εμφράγματος¹⁶⁷⁻¹⁷⁰

Η σημασία της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας στην έκβαση των ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είναι γνωστή από αρκετά παλαιότερες μελέτες^{237,238,239-241,242,243}. Παρ όλο που η μελέτη των K.M.Bennett και συνεργατών, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο χωρίς ανάρταση του τμήματος ST βρέθηκε ότι στην ομάδα των ατόμων που ανέπτυξαν καρδιακή ανεπάρκεια, η εμφάνιση συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας συσχετίστηκε με διπλάσια ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν συστολική δυσλειτουργία, ενώ στην ομάδα των ατόμων που δεν ανέπτυξαν καρδιακή ανεπάρκεια, η εμφάνιση συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, συσχετίστηκε με τριπλάσια αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας²⁴⁴. Παρομοίως, η μελέτη VALIANT σκοπός της οποίας ήταν να αναλύσει την επίπτωση, την έκβαση και τους προγνωστικούς δείκτες της καρδιακής ανεπάρκειας και/ή της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, έδειξε ότι η ομάδα των ατόμων με καρδιακή ανεπάρκεια/συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά θανάτου, κολπικής μαρμαρυγής, κοιλιακής ταχυκαρδίας ή

μαρμαρυγής, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και υπότασης χρήζουσας επέμβασης ή καρδιογενούς shock²⁴⁵

Τον ρόλο της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας στην έκβαση των ασθενών μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο επιβεβαιώνουν και τα αποτελέσματα μιας ανάλυσης της μελέτης PREVENIR, στην οποία συμμετείχαν 1247 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και στην οποία η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η ηλικία, η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, το προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και η μεμονωμένη συστολική υπέρταση είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (επανεμφράγματος ή καρδιακού θανάτου)²⁴⁶. Επίσης, η μικρότερη μελέτη των Schwammenthal και συνεργατών²⁴⁷ έδειξε ότι το χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, ($K.E. \leq 40\%$) αποτελεί έναν ισχυρό και ανεξάρτητο υπερηχοκαρδιογραφικό δείκτη φτωχής έκβασης στις 30 ημέρες μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με σχετικό λόγο: 3,82 και 95% Δ.Ε.: 2,15 – 6,87.

Φαίνεται όμως ότι η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας έχει προγνωστικό ρόλο και στην μακροχρόνια έκβαση των ασθενών. Η μελέτη των Shiran και συνεργατών¹⁹⁰ που εστίασε στον ηλικιωμένο πληθυσμό κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το κλάσμα εξώθησης $<40\%$ που βρέθηκε στο υπερηχοκαρδιογράφημα εξόδου, μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης στα 2 χρόνια συγκριτικά με όσους είχαν κλάσμα εξώθησης $>40\%$ (διετής επιβίωση 61% έναντι 81% αντίστοιχα). Παλαιότερα, μια ανάλυση της μελέτης SAVE, στην οποία συμμετείχαν 785 ασθενείς από 24 κέντρα οι οποίοι παρακολουθήθηκαν για ένα μέσο όρο 3 ετών, έδειξε ότι η διάταση και η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου συσχετίζεται με δυσμενή καρδιακά επεισόδια και ότι η μείωση της διάτασης της αριστερής κοιλίας με την καπτοπρίλη συσχετίστηκε με μείωση αυτών των επεισοδίων¹⁸⁹. Παρόμοια είναι, τέλος και τα αποτελέσματα άλλων μικρότερων μελετών^{191,192}.

Στην παρούσα μελέτη στο δείγμα των διαβητικών ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο δεν φάνηκε η παρουσία συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας να έχει αξία στην βραχεία και μακροπρόθεσμη πρόγνωση. Φαίνεται ότι ίσως η προϋπάρχουσα μυοκαρδιακή δυσλειτουργία που προϋπήρχε

στους διαβητικούς ασθενείς με την αυξημένη δραστηριότητα των νευροορμονικών παραγόντων (σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης, έκφραση γονιδίων και κυτταρικών μεσολαβητών, όπως η ενδοθηλίνη και ο αυξητικός παράγοντας), καθώς και η ηλικία, το φύλο φαίνεται να είχαν ισχυρότερη επίδραση στην πρόγνωση από την αρχικά υπερηχοκαρδιογραφικά αποτιμώμενη συστολική απόδοση στην αριστερή κοιλία¹⁸³⁻¹⁸⁴. Ωστόσο, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, στους οποίους η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας αποκαλύφθηκε κατά την οξεία φάση, η πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας δεν μπορεί να βασιστεί μόνο στο μειωμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μπορεί να αναπτυχθεί μέσα στις πρώτες ώρες ή μέσα στις πρώτες ημέρες από την εμφάνιση του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου, μπορεί να περάσει ή να επιμείνει, μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή μπορεί να εκδηλωθεί σαν οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, ή αργότερα σαν χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια¹⁸⁵⁻¹⁸⁸. Την πρόγνωση φαίνεται ότι την καθορίζει το φλεγμονώδες υπόστρωμα και κυρίως η διαστολική πλήρωση της αριστερής κοιλίας και βέβαια η ανταπόκριση στην χορηγούμενη θεραπεία (επαναιμάτωση και φαρμακευτική αγωγή αναστολέων του νευροορμονικού άξονα).

Από τη στατιστική ανάλυση βρέθηκε ότι διάφοροι **αιματολογικοί δείκτες συμβάλλουν στην διαστρωμάτωση κινδύνου**. Γενικότερα η νεφρική ανεπάρκεια είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα τόσο στον γενικό πληθυσμό, όσο και στα άτομα με καρδιαγγειακή νόσο¹⁰⁸⁻¹¹¹. Οποιοδήποτε στάδιο νεφρικής δυσλειτουργίας είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνησιμότητα ανάμεσα στους ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, ακόμα και μετά από αγωγή με θρομβολυτικά¹⁰⁸⁻¹¹¹. Η νεφρική δυσλειτουργία συσχετίζεται με φτωχότερη πρόγνωση τόσο μετά από αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αγγείων, όσο και μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη¹¹²⁻¹¹⁶. Η νεφρική ανεπάρκεια είναι συχνή ανάμεσα στους ασθενείς με ένα ευρύ φάσμα οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, κατά την εισαγωγή, και συσχετίζεται με έναν υψηλότερο κινδύνου θανάτου καθώς και μείζονος αιμορραγίας¹¹⁶⁻¹¹⁸. Η SYNERGY με 9838 ασθενείς με NSTEMI απέδειξε ότι οι χρόνια νεφροπαθείς είχαν μεγαλύτερα ποσοστά θανάτου, επανεμφράγματος και μείζονος αιμορραγίας, ανεξάρτητα από τη λήψη αντιθρομβωτικής θεραπείας. Όσο η κάθαρση της κρεατινίνης μειώνεται, τόσο η

επίπτωση της αιμορραγίας αυξάνεται, είναι άγνωστο αν μία μείωση στη δόση της αντιθρομβωτικής θεραπείας, θα μπορούσε να μειώσει τις αιμορραγικές επιπλοκές¹¹⁹. Η τιμή της κρεατινίνης του ορού κατά την εισαγωγή, κατά τους Hans-Peter Hobbach και συνεργάτες, είναι ένας ανεξάρτητος και ισχυρός προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας σε ασθενείς με STEMI. Η τιμή της κρεατινίνης εισόδου είναι ένας ταχύς δείκτης για την ταυτοποίηση των υψηλού κινδύνου ασθενών με ανάρσπαση του τμήματος ST, που έχουν επιπρόσθετα οφέλη όταν αντιμετωπίζονται με διαδερμική στεφανιαία αγγειοπλαστική¹²⁰. Οι Jacobs και συνεργάτες συμπεριέλαβαν το άζωτο της ουρίας (BUN), στους 7 δείκτες θνησιμότητας μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο¹²¹. Αποτελεί έναν λιγότερο ειδικό δείκτη της νεφρικής λειτουργίας συγκριτικά με τις τιμές κρεατινίνης ορού, εκτιμώμενης κάθαρσης κρεατινίνης και εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR). Αντανακλά τον GFR, αυξάνεται ανεξάρτητα από τις μεταβολές του GFR ή της κρεατινίνης του ορού, εξαιτίας αυξημένης επαναρρόφησης των εγγύς σωληναρίων υπό την επίδραση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης¹²². Με 9420 ασθενείς διερεύνησαν ότι το αυξημένο άζωτο της ουρίας (BUN) θα μπορούσε να συσχετίζεται με δυσμενή έκβαση ανεξάρτητα από την εκτιμώμενη μέσω της κρεατινίνης του ορού νεφρικής λειτουργίας, σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία επεισόδια. Μεταξύ των ασθενών με ασταθή στεφανιαία σύνδρομο και φυσιολογικό ή ήπια μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, ένα αυξημένο άζωτο της ουρίας συσχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα, ανεξάρτητα από τις εκτιμήσεις του GFR που βασίζονται στις τιμές κρεατινίνης του ορού και ανεξάρτητα από άλλους βιοχημικούς δείκτες¹²³.

Αναιμία υπάρχει σε 15% των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και σε 43% των ηλικιωμένων ασθενών με οξύ έμφραγμα^{128,129}. Επιδεινώνει την προσβολή στο οξύ μυοκαρδιακό έμφρακτο και στα υπόλοιπα οξεία στεφανιαία επεισόδια, τόσο μέσω της μείωσης του περιεχόμενου στο αίμα οξυγόνου που παρέχεται στο απόπληκτο μυοκάρδιο¹³⁰, όσο και μέσω της αύξησης των μυοκαρδιακών αναγκών σε οξυγόνο που συμβαίνει καθώς αυξάνεται η καρδιακή απόδοση προκειμένου να συντηρηθεί επαρκής συστηματική απόδοση οξυγόνου¹³¹. Αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου δυσμενών καρδιακών επεισοδίων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σε ασθενείς που

υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση¹³¹⁻¹³³. Λιγότερες μελέτες έχουν διερευνήσει την αναιμία σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο¹³⁴⁻¹³⁷. Οι Sabatine και συνεργάτες με 39.922 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο στους ασθενείς με STEMI η καρδιαγγειακή θνησιμότητα στις 30 ημέρες αυξανόταν όταν η αιμοσφαιρίνη είναι λιγότερη από 14g/dL, και όταν η αιμοσφαιρίνη ήταν περισσότερο από 17 g/dL. Στους ασθενείς με NSTEMI η θνησιμότητα και η πιθανότητα επανεμφράγματος ήταν αυξημένη σε άτομα με αιμοσφαιρίνη ορού κάτω από 11 g/dL ή πάνω από 16 g/dL¹³⁸. Η αναιμία είναι ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας και επανεμφράγματος στα δύο χρόνια στους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο¹³⁹.

Στην παρούσα εργασία παρ'όλο που στην μονοπαραγοντική ανάλυση η αναιμία σχετιζόταν εμφανώς με χειρότερη πρόγνωση, στην πολυαραγοντική ανάλυση δεν έδειξε να έχει σημαντική αξία στην θνητότητα και νοσηρότητα των διαβητικών ασθενών κατά την 10ετη παρακολούθηση.

Ο χρόνος μεταξύ της εμφάνισης των συμπτωμάτων και της έλευσης στο νοσοκομείο επίσης συμβάλλει στην έκβαση των ΟΣΣ. Η αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων με παράγοντες επαναιμάτωσης σχετίζεται με μία μείωση της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας έως και κατά 25%.⁵⁵⁻⁵⁷ Οι στρατηγικές επαναιμάτωσης και η αποτελεσματικότητά τους σχετίζονται αντιστρόφως με τον χρόνο μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της έλευσης του ασθενούς στο νοσοκομείο. Η καταλληλότητα των ασθενών για θρομβολυτική θεραπεία, η Worcester Heart Attack έδειξε ότι οι ασθενείς που αναζητούν ιατρική βοήθεια μέσα στην πρώτη ώρα από την έναρξη των συμπτωμάτων είναι περισσότερο από 6 φορές πιο πιθανό να λάβουν θρομβολυτική αγωγή συγκριτικά με αυτούς που καθυστερούν περισσότερο από 6 ώρες⁵⁸. Η σχέση μεταξύ προ-νοσοκομειακής καθυστέρησης και του οφέλους από την θρομβολυτική θεραπεία, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η πρώιμη θεραπεία, ειδικά μέσα στην πρώτη «χρυσή ώρα», μπορεί να μειώσει τόσο το μέγεθος του εμφράκτου, όσο και την επακόλουθη ανικανότητα και θνησιμότητα^{59,60}. Ο ασθενής καθυστερεί να βρει ιατρική βοήθεια εξαιτίας της ανοργάνωτης δημόσιας υγείας, δεν έχει κατανοήσει τη σοβαρότητα των σημείων και συμπτωμάτων, αρνείται και ανησυχεί για τις επιπλοκές της νοσηλείας. Υπάρχει ποικιλία δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών, υπεύθυνων για αυτήν την καθυστέρηση⁶¹⁻⁶⁵. Η GREECS για τον ελληνικό

πληθυσμό αναφέρει σε οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, με υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και όσοι ελάμβαναν θεραπεία με διουρητικά και ανταγωνιστές ασβεστίου, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια σε διάστημα μεγαλύτερο των 6 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Οι ασθενείς που πέθαναν εντός νοσοκομείου είχαν αναζητήσει ιατρική βοήθεια με μεγαλύτερη καθυστέρηση συγκριτικά με αυτούς που επιβίωσαν. Επιπλέον, η χρήση θρομβολυτικής θεραπείας ήταν αντίστροφα σχετιζόμενη με τον χρόνο μεταξύ της εμφάνισης των συμπτωμάτων και της έλευσης στο νοσοκομείο, ενώ ο μέσος όρος καθυστέρησης ήταν 2 ώρες για αυτούς που έλαβαν τέτοια θεραπεία και 4 ώρες για αυτούς που δεν έλαβαν⁶⁶. Οι H. Ting και συνεργάτες, ασθενείς με STEMI, οι μεγαλύτερες καθυστερήσεις στον χρόνο μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της έλευσης στο νοσοκομείο, ήταν λιγότερο πιθανό να λάβουν οποιαδήποτε θεραπεία επαναιμάτωσης και επιπλέον είχαν μεγαλύτερους χρόνους μεταξύ έλευσης στο νοσοκομείο και έναρξης αγγειοπλαστικής ή μεταξύ έλευσης στο νοσοκομείο και έναρξης θρομβόλυσης⁶⁷. Η Canadian ACS II σε ασθενείς με NSTEMI, έδειξε ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές σε ότι αφορά την διαχείριση και την έκβαση των ασθενών, μεταξύ αυτών που παρουσιάστηκαν με χρονική καθυστέρηση στο νοσοκομείο και αυτών που αναζήτησαν νωρίτερα ιατρική βοήθεια⁶⁸.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Παρά το γεγονός ότι το μέγεθος του δείγματος της μελέτης είναι σημαντικό, ώστε να διεξαχθούν χρήσιμα συμπεράσματα, στις συσχετίσεις που έγιναν όσον αφορά το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας ο αριθμός των ατόμων που εμφάνιζαν προσβολή του συγκεκριμένου αγγείου και για τα οποία άτομα υπήρχαν δεδομένα για την έκβασή τους ήταν μικρός. Επιπλέον, υπάρχει το ενδεχόμενο του σφάλματος επιλογής όσον αφορά τις πληροφορίες σχετικά με την εμφάνιση ή όχι οξέος στεφανιαίου συνδρόμου στα 10 έτη, οι οποίες αποκτήθηκαν μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας με τους ίδιους τους ασθενείς ή με τους συγγενείς τους. Για την εμφάνιση ή όχι της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος έγινε κοντά στην ημέρα εξόδου, προκειμένου να αποφευχθεί η επίδραση του απόπληκτου μυοκαρδίου των πρώτων ημερών μετά το επεισόδιο. Όσον αφορά τις πληροφορίες σχετικά με το ιστορικό των

ασθενών, προσπαθήσαμε να αποφύγουμε το σφάλμα ανάκλησης μέσω λήψης δεδομένων από τον ιατρικό φάκελο των ασθενών αλλά και από τους ίδιους τους ασθενείς και τους συγγενείς ή συνοδούς τους. Ενδέχεται ωστόσο να υπάρχει υπέρ- ή υπό- εκτίμηση όσον αφορά τις καπνιστικές συνήθειες, τη φυσική δραστηριότητα των ασθενών και το χρόνο που μεσολάβησε από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την έλευση στο νοσοκομείο. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι στη μελέτη περιελήφθησαν και ασθενείς που είχαν προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να είχαν ήδη κάποιου βαθμού δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας καθώς και μη βιώσιμο μυοκαρδιακό ιστό και επομένως να είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες θανάτου ή επανεμφράγματος στα 10 έτη συγκριτικά με τα άτομα με πρώτη εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Προκειμένου να περιοριστεί αυτό το σφάλμα, συμπεριλάβαμε την πληροφορία του γνωστού παλαιότερου ιστορικού στεφανιαίας νόσου στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά το ιστορικό στεφανιαίας νόσου μεταξύ των δύο ομάδων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Καθώς η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί μια συχνή επιπλοκή σε ασθενείς που παρουσιάζουν οξύ στεφανιαίο επεισόδιο και συνδέεται με υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα, ο ρόλος της δευτερογενούς πρόληψης αποκτά ουσιαστική σημασία.

Ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας κατά την εισαγωγή μπορεί βεβαίως να επηρεάσει τις άμεσες θεραπευτικές επιλογές και να επιτρέψει μια εξατομικευμένη προσέγγιση σε κάθε ασθενή, η οποία θεωρείται πλέον απαραίτητη στην κλινική πράξη.

Τα επίπεδα γλυκόζης έχει βρεθεί ότι είναι ένας ισχυρός ανεξάρτητος δείκτης πρόγνωσης μεταξύ ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, προβλέποντας τόσο τη θνησιμότητα μετά από έμφραγμα όσο και την καρδιακή ανεπάρκεια.

Από τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη μας, φαίνεται, ότι η αύξηση των τιμών του σακχάρου έχει σημαντική προγνωστική αξία και στη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση

Βρέθηκε ότι η πλειοψηφία των διαβητικών ασθενών ήταν άρρενες, με υψηλό επιπολασμό παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία και υπέρταση) και ελαφρώς επηρεασμένη συστολική καρδιακή λειτουργία. Οι διαβητικοί ασθενείς υψηλό αριθμό συμβαμάτων που παρατηρήθηκαν στο συγκεκριμένο ερευνητικό δείγμα με την επίπτωση της ολικής θνησιμότητας στα 8 έτη να προσεγγίζει το 30%. Οι διαβητικές γυναίκες ήταν περισσότερο ηλικιωμένες, με μειωμένο επιπολασμό καπνίσματος αλλά και δείκτη μεσογειακής διατροφής, αυξημένα επίπεδα LDL, B νατριουρητικού πεπτιδίου και γλυκόζη νηστείας και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία σε σχέση με τους άντρες της μελέτης

Οι διαβητικοί ασθενείς που πέθαναν στο τέλος της 8ετίας παρακολούθησης ήταν περισσότερο ηλικιωμένοι, με λιγότερη προσκόλληση στο μεσογειακό πρότυπο διατροφής, με αυξημένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη και B νατριουρητικό πεπτίδιο, μειωμένο αιματοκρίτη, αυξημένη γλυκόζη νηστείας και επηρεασμένη νεφρική και καρδιακή λειτουργία

Τέλος, για τη μακροχρόνια (δηλαδή 8 έτη) θνησιμότητα των διαβητικών ασθενών μετά από ΟΣΣ., τέσσερις παράμετροι (ηλικία, φύλο, συστολική αρτηριακή πίεση και C αντιδρώσα πρωτεΐνη) συσχετίζονταν ανεξάρτητα με το τελικό σημείο ενδιαφέροντος:

- αυξημένη ηλικία κατά το ΟΣΣ οδηγούσε σε αυξημένο κίνδυνο κατά 10% για θάνατο στην 8ετία
- το γυναικείο φύλο επιδρούσε ιδιαίτερα δυσμενώς αφού οι γυναίκες είχαν 6,5 φορές περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν εντός 8 ετών από το αρχικό ΟΣΣ
- αυξημένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη κατά 1mg/dL στην εισαγωγή των διαβητικών ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σχετιζόταν με αύξηση κατά 1% της πιθανότητας θνησιμότητας στα 8 έτη
- η αυξημένη αρτηριακή πίεση δρούσε προστατευτικά αφού για κάθε 1 mmHg αυξημένης συστολικής πίεσης, μειωνόταν ο κίνδυνος για θανατηφόρο συμβάν κατά 6% ανεξάρτητα από όλους τους συγχυτικούς παράγοντες

Ο σακχαρώδης διαβήτης εκτός από παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, επηρεάζει την έκβαση ενός οξέος στεφανιαίου επεισοδίου.

ΣΧΕΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΞΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΤΟΥΣ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ. - ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ 10 ΕΤΟΥΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ

Περίληψη

Εισαγωγή : Η δυσμενής πρόγνωση των διαβητικών ασθενών μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είναι γνωστή από πολλές κλινικές μελέτες

Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνήσει τη σχέση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος κατά την εισαγωγή στη νοσηρότητα και θνητότητα διαβητικών ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Προοπτική μελέτη 10ετούς παρακολούθησης.

Υλικό και Μέθοδος: Από σύνολο 1.000 διαδοχικών ασθενών που νοσηλεύονταν με διάγνωση ΟΣΣ στην Α Καρδιολογική Κλινική του Γ.Ν.Α. Ιπποκράτειου οι 494 έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη και οι οποίοι συμμετείχαν στην προοπτική επιδημιολογική μελέτη 8-10 έτη. Η γλυκόζη του ορού, η ολική χοληστερόλη, η HDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια, επίσης μετρήθηκαν σε όλους τους συμμετέχοντες με την χρήση της χρωματογραφικής ενζυμικής μεθόδου σε έναν αυτόματο αναλυτή Technicon RA-1000

Αποτελέσματα: Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άρρενες και η επίπτωση της ολικής θνησιμότητας στα 8 έτη προσεγγίζει το 30%. Το 54.6 % του δείγματος εμφάνισε γενικότερα θανατηφόρο ή σύμβαμα (επανανοσηλεία για στεφανιαία νόσο- αγγειακό επεισόδιο-καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιαγγειακό θάνατο). Ποσοστό 8% απεβίωσε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Οι διαβητικοί ασθενείς που πέθαναν στο τέλος της 8ετίας παρακολούθησης ήταν περισσότερο ηλικιωμένοι, $p<0,001$, με λιγότερη προσκόλληση στο μεσογειακό πρότυπο διατροφής, $p=0,004$, με αυξημένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη και B νατριουρητικό πεπτίδιο, $p<0,001$, αντίστοιχα, μειωμένο αιματοκρίτη, $p<0,001$, αυξημένη γλυκόζη νηστείας και επηρεασμένη νεφρική, $p<0,001$, $p=0,003$. Η αυξημένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη κατά 1mg/dL στην εισαγωγή των διαβητικών ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο σχετιζόταν με αύξηση κατά 1% της πιθανότητας συμβάματος τον πρώτο χρόνο μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Συμπεράσματα: Σημαντικό ποσοστό των διαβητικών ασθενών είχε σύμβαμα στη 10ετία (50% συνολικά και περίπου 30% καρδιαγγειακός θάνατος). Οι διαβητικοί ασθενείς που απεβίωσαν στο τέλος της 8ετούς παρακολούθησης ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, έδειχναν μικρότερη προσκόλληση στο μεσογειακό πρότυπο διατροφής, είχαν αυξημένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη και B νατριουρητικό πεπτίδιο κατά την εισαγωγή τους, είχαν μειωμένο αιματοκρίτη, αυξημένη γλυκόζη νηστείας και επηρεασμένη νεφρική και καρδιακή λειτουργία.

Λέξεις κλειδιά: οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, μακροχρόνια θνησιμότητα, σακχαρώδης διαβήτης, γλυκόζη νηστείας, C αντιδρώσα πρωτεΐνη, αρτηριακή πίεση, νεφρική και καρδιακή λειτουργία.

Summary

Introduction: The adverse prognosis of diabetic patients following an acute coronary syndrome is well known by many clinical studies

The target of the study is to investigate the association between blood glucose levels to the morbidity and mortality of diabetic patients with acute myocardial infarction. Prospective 10-year follow-up study.

Material and Method: Out of 1,000 consecutive patients hospitalized with ACS diagnosis in the First Cardiac Clinic of the General Hospital. Hippocrates, 494 suffered from diabetes and participated in the prospective epidemiological study 8-10 years. Serum glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides were also measured in all participants using the chromatographic enzyme method in a Technicon RA-1000 automated analyzer

Results: The majority of the patients were male and the incidence of total mortality in 8 years approaches 30%. 54.6% of the sample developed generally fatal or non fatal incidence (re-hospitalizations for coronary artery disease, stroke, cardiac failure or cardiovascular death)

A rate of 8% died during hospitalization. Diabetic patients who died at the end of the 8-year follow-up were older, $p < 0.001$ with less adherence to the Mediterranean diet standard, $p = 0.004$, with increased C reactive protein and B natriuretic peptide, $p < 0.001$, respectively, decreased hematocrit, $p < 0.001$, increased fasting glucose and impaired renal, $p < 0.001$, $p = 0.003$.

The increased C reactive protein by 1 mg / dL during the admission of diabetic patients with acute coronary syndrome was associated with 1% increase of possibility of stroke during the first year after the appearance of acute coronary syndrome

Conclusions: A significant proportion of diabetic patients had an incidence during 10 years (50% overall and approximately 30% cardiovascular death). . Diabetic patients who died at the end of the 8-year follow-up were older, showed less adherence to the Mediterranean diet standard, had elevated C reactive protein and B natriuretic peptide during the admission, had reduced hematocrit, increased fasting glucose and impaired renal and cardiac function.

Key words: acute coronary syndrome, long-term mortality, diabetes mellitus, fasting glucose, C reactive protein, blood pressure, renal and cardiac function.

Βιβλιογραφία

1. American Heart Association 2001 Heart and Stroke Statistical Update. <www.americanheart.org/statistics/pdf/HsStats2001_1.0.pdf> (Version current at May 25, 2009).
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349:1269-76.
3. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A: European cardiovascular disease statistics BHF: London 2005.
4. World Health Organization (2004) European Health for all statistical database. <http://www.euro.who.int/hfadb>.
5. Πίτσαβος Χ, Στεφανάδης Χ. Η επιδημιολογία της στεφανιαίας νόσου στην Ελλάδα. (Επιδημιολογικά Χαρακτηριστικά Ασθενών με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο). Στοιχεία από τη μελέτη Greek Acute Coronary Syndrome (GREECS). 2006.
6. American Heart Association . Heart Disease and Stroke Statistics - 2009 Update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2009. ©2009, American Heart Association.
7. C. Pitsavos, D. B. Panagiotakos, Christodoulos Stefanadis and for the GREECS Study Investigators Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). BMC Public Health 2005, 5:23
8. The Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA project).© Copyright World Health Organisation (WHO) 1998. <http://www.ktl.fi/publications/monica/manual/part1/i-1.htm>. URN:NBN:fi-fe19981147
9. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Tuomilehto J 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

10. K. A. A. Fox, D. V. Cokkinos, J. Deckers, U. Keil, A. Maggioni and G. Steg on behalf of the ENACT (European Network for Acute Coronary Treatment) investigators. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. *European Heart Journal* (2000) 21, 1440–1449.
11. Hasdai D, Behar S, Wallentin L et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*. 2002 Aug;23(15):1190-201.
12. Lori Mandelzweig, Alex Battler, Valentina Boyko et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehl196.
13. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
14. Philippe Gabriel Steg, Omar H. Dabbous et al. Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes: Observations From the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;109;494-499.
15. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol*. 2002 Aug 15;90(4):358-63.
16. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, Canto JG et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*. 2008 Dec;156(6):1026-34. Epub 2008 Nov 1.

17. Peterson ED, Shah BR, Parsons L et al. Trends in quality of care for patients with acute myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. Am Heart J. 2008 Dec;156(6):1045-55. Epub 2008 Nov 1.
18. Chimonas ET. The treatment of coronary heart disease: an update. Part 2: Mortality trends and main causes of death in the Greek population. Curr Med Res Opin. 2001;17(1):27-33.
19. Pitsavos C et al. Forty-year follow-up of coronary heart disease mortality and its predictors: the Corfu cohort of the seven countries study. Prev Cardiol. 2003 Summer;6(3):155-60.
20. G. K. Andrikopoulos et al. In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction. The 'smoker's paradox' in a countrywide study. *European Heart Journal* (2001) 22, 776–784.
21. Panagiotakos DB, Pitsavos C et al. Risk stratification of coronary heart disease in Greece: final results from the CARDIO2000 Epidemiological Study. Prev Med. 2002 Dec;35(6):548-56.
22. G.Andrikopoulos, A. Pipilis, J. Goudevenos et al. Epidemiological Characteristics, Management and Early Outcome of Acute Myocardial Infarction in Greece: The HELLenic Infarction Observation Study. *Hellenic J Cardiol* 48: 325-334, 2007.
23. D.Panagiotakos, C. Pitsavos et al. Prevalence and Five-Year Incidence (2001-2006) of Cardiovascular Disease Risk Factors in a Greek Sample: The ATTICA Study. *Hellenic J Cardiol* 2009; 50: 388-395.
24. Papathanasiou AI, Pappas KD et al. An epidemiologic study of acute coronary syndromes in northwestern Greece. Angiology. 2004 Mar-Apr;55(2):187-94.
25. http://www.incardiology.gr/pathiseis_sd/sd_istoria.html
26. Malmberg K, Ryden L: Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988; 9: 256-264.

27. Haffner SM, Lehto S, Pyorala K, et al: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
28. Lebru F, Ducimetiere P, Battaglia S, et al: New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: Insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1543-1550.
29. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction: GUSTO-I Investigators (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries). *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30(1):171-179.
30. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) registry. *Circulation.* 2000;102(9):1014-1019.
31. Sean M. Donahoe, MD, Garrick C. Stewart, MD, et al. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA.* 2007;298(7):765-775.
32. Kristen Franklin, MD; Robert J. Goldberg, PhD et al. for the GRACE Investigators. Implications of Diabetes in Patients With Acute Coronary Syndromes The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med.* 2004;164:1457-1463.
33. Glucose, Wikipedia, The Free Encyclopedia, <http://en.wikipedia.org/wiki/Glucose>
34. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς 2017
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ HELLENIC DIABETES ASSOCIATION
35. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA* 2002;288:1994 –2000

36. Sesso HD, Paffenbarger RS Jr., Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: the Harvard Alumni Health Study. *Circulation* 2000;102:975– 80.
37. Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Physical activity and coronary heart disease in women: is “no pain, no gain” passé? *JAMA* 2001;285:1447–54.
38. Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and coronary heart disease risk in men: does the duration of exercise episodes predict risk? *Circulation* 2000;102:981– 6.
39. Lee IM, Paffenbarger RS Jr. Associations of light, moderate, and vigorous intensity physical activity with longevity. The Harvard Alumni Health Study. *Am J Epidemiol* 2000;151:293–9.
40. Christos Pitsavos, MD, PHD, Stavros A. Kavouras, PHD, Demosthenes B. Panagiotakos, PHD, et al. for the GREECS Study Investigators. Physical Activity Status and Acute Coronary Syndromes Survival. The GREECS (Greek Study of Acute Coronary Syndromes) Study. *JACC* Vol. 51, No. 21, 2008.
41. Chow CK, Jolly S, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation. 2010 Feb 16;121(6):750-8.
42. <http://multiculturalportal.ndss.com.au/globalassets/ndss/ndss-medications-and-type2-greek.pdf>
43. Ryden L, Grand PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2013. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehs108.

44. Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, et al. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ* 2012;345:e5900.
45. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-731.
46. Saaristo T, Peltonen M, Lindstrom J, et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish diabetes risk score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2005;2:67-72.
47. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC, et al. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (impaired glucose tolerance and long-term outcomes observational) study. *Diabetes Care* 2005;28:1187-1194.
48. Bergmann A, Li J, Wang L, Schulze J, et al. A simplified Finnish diabetes risk score to predict type 2 diabetes risk and disease evolution in a German population. *Horm Metab Res* 2007;39:677-682.
49. Rathmann W, Martin S, Haastert B, et al. Performance of screening questionnaires and risk scores for undiagnosed diabetes: the KORA survey. 2000 *Arch Intern Med* 2005;165:436-441.
50. Witte DR, Shipley MJ, Marmot MG, et al. Performance of existing risk scores in screening for undiagnosed diabetes: an external validation study. *Diabet Med* 2010;27:46-53.
51. Baan CA, Ruige JB, Stolk RP., et al. Performance of a predictive model to identify undiagnosed diabetes in a health care setting. *Diabetes Care* 1999;22:213-219.
52. 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;136:575-581.

53. de Mulder M, Oemrawsingh RM, Stam F, et al. Comparison of diagnostic criteria to detect undiagnosed diabetes in hyperglycaemic patients with acute coronary syndrome. *Heart* 2012;98:37–41.
54. Doerr R, Hoffmann U, Otter W, et al. Oral glucose tolerance test and HbA(1)c for diagnosis of diabetes in patients undergoing coronary angiography: [corrected] the Silent Diabetes Study. *Diabetologia* 2011;54:2923–2930.
55. The GISSI Group: Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-401.
56. AIMS Trial Study Group: Effect of intravenous APSAC on mortality after myocardial infarction: preliminary report of a placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 1988; 1: 545-549.
57. Kennedy JW, Martin GV, Davis KB, et al: The western Washington intravenous streptokinase in acute myocardial infarction randomized trial. *Circulation* 1988; 77: 345.
58. Goldberg RJ, Gurwitz J, Yarzebski J, et al: Patient delay and receipt of thrombolytic therapy among patients with acute myocardial infarction from community-wide perspective. *Am J Cardiol* 1992; 70: 421-425.
59. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) collaborative group: Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
60. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, et al: Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-775.
61. Goldberg RJ, Yarzebski J, Darleen L, et al: Decade-long trends and factors associated with time to hospital presentation in patients with acute myocardial infarction. The Worcester Heart Attack Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3217-3223.

62. Gurwitz JH, McLaughlin TJ, Willison DJ, et al: Delayed hospital presentation in patients who have acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 593-599.
63. Goldberg RJ, Gurwitz JH, Gore JM: Duration of, and temporal trends (1994-1997) in, prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: the second national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2141-2147.
64. Ottesen MM, Dixen U, Torp-Pederson C, et al: Prehospital delay in acute coronary syndrome - an analysis of the components of delay. *Int J Cardiol* 2004; 96: 97-103.
65. Goldberg RJ, Steg PG, Sadiq I, et al: Extent of, and factors associated with delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol* 2002; 89: 791-796.
66. C. Pitsavos, G. Kourlaba, D.B.Panagiotakos, et al. For The GREECS STUDY Investigators. Factors Associated with Delay in Seeking Health Care for Hospitalized Patients with Acute Coronary Syndromes: The GREECS Study. *Hellenic J Cardiol* 47: 329-336, 2006.
67. Henry H. Ting, MD, MBA, Elizabeth H. Bradley, PhD, et al. Delay in Presentation and Reperfusion Therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Med*. 2008 April ; 121(4): 316–323.
68. Elbarouni B, Goodman SG et al. Canadian ACS Registries Investigators. Impact of delayed presentation on management and outcome of non-ST-elevation acute coronary syndromes. Am Heart J. 2008 Aug;156(2):262-8.
69. Goldman L, Cook EF, Johnson PA, Brand DA, Rouan Prediction of the need for intensive care in patients who come to emergency departments with acute chest pain. *N Engl J Med*. 1996;334:1498-1504.
70. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview

of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343:311-322.

71. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, et al. Short- and longterm clinical outcomes after Q wave and non-Q wave myocardial infarction in a large patient population. *Circulation*. 1989;79:528-536.

72. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet*. 1990;336:827-830.

73. Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn W, Wallentin L, and the RISC Study Group. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. *J Intern Med*. 1993;234:293-301.

74. Stefano Savonitto; Diego Ardissino; Christopher B. Granger; et al. Prognostic Value of the Admission Electrocardiogram in Acute Coronary Syndromes. *JAMA*. 1999;281:707-713.

75. Masami Kosuge, MD; Kazuo Kimura, MD. Clinical Implications of Electrocardiograms for Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes in the Interventional Era. REVIEW. *Circ J* 2009; 73: 798 – 805.

76. Troy LaBounty, MD,a Hitinder S. Gurm, MD, et al. for the GRACE Investigators. Predictors and Implications of Q-Waves in ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *The American Journal of Medicine* (2009) 122, 144-151.

77. Pitsavos C, Chrysoshoou C, Panagiotakos DB, Stefanadis C; GREECS study investigators. Electrocardiographic findings at presentation, in relation to in-hospital mortality and 30-day outcome of patients with acute coronary syndromes; the GREECS study. Int J Cardiol. 2008 Jan 24;123(3):263-70.

78. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342-9.

79. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, *et al.* ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-- summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-74.
80. Klotwijk P, Hamm C. Acute coronary syndromes: diagnosis. *Lancet* 1999;353:Suppl 2:SII-10–SII-15.
81. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, *et al.* Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996;335:1333-41.
82. Cynthia M. Westerhout, MSC,*† Yuling Fu, MD,* on behalf of the GUSTO-IV ACS Trial Investigators. Short- and Long-Term Risk Stratification in Acute Coronary Syndromes The Added Value of Quantitative ST-Segment Depression and Multiple Biomarkers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:939–47.
83. Lim KD, Yan AT, Casanova A, Yan RT *et al.* Canadian ACS Registry II Investigators. Quantitative troponin elevation does not provide incremental prognostic value beyond comprehensive risk stratification in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am Heart J. 2008 Apr;155(4):718-24.
84. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a prospective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:802–809.
85. Hansson GK. Immune and inflammatory mechanisms in the development of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993; 69:S38–S42.
86. Van der Wall AC, Becker AE, van der Loos CM, *et al.* Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89:36–44.

87. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–126.
88. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165–2168.
89. Pasceri V, Chang J, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein- 1 induction in human endothelial cell by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103:2531–2534.
90. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105:1890– 1896.
91. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99:237–242.
92. Rider PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836–843.
93. Rider PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103:1813–1818.
94. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1139–1147.
95. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002; 105:1412–1415.

96. Morrone G, Ciliberto G, Oliviero S, et al. Recombinant interleukin 6 regulates the transcriptional activation of a set of human acute phase genes. *J Biol Chem* 1988; 263:12554– 12558.
97. Le J, Vilcek J. Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest* 1989; 61:588–602.
98. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response: serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978; 61:235–242.
99. deBeer FC, Hind CRK, Fox KM, et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47:239–243.
100. Hon-Kan Yip, Chi-Ling Hang, et al. Level of High-Sensitivity C-Reactive Protein Is Predictive of 30-Day Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Coronary Intervention. *Chest* 2005;127;803-808.
101. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139–47.
102. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535– 42.
103. Lenderink T, Boersma E, Heeschen C, et al. Elevated troponin T and C-reactive protein predict impaired outcome for 4 years in patients with refractory unstable angina, and troponin T predicts benefit of treatment with abciximab in combination with PTCA. *Eur Heart J* 2003;24:77– 85.

104. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355(9206):773-778.
105. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26(7):650-661.
106. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1255-1261.
107. Timmer JR, van der Horst IC, Ottervanger JP, et al; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;148(3):399-404.
108. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL; ICONS Investigators. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(10):1748- 1754.
109. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, Krumholz HM. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005;111:3078 –3086.
110. Bhadriraju S, Ray KK, DeFranco AC, Barber K, Bhadriraju P, Murphy SA, Morrow DA, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E. Association between blood glucose and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes in the OPUS-TIMI 16 trial. *Am J Cardiol* .2006;97:1573–1577.
111. Christoph K. Naber, MD, PhDa,* , Rajendra H. Mehta, MD, MSb, et al. Impact of Admission Blood Glucose on Outcomes of Nondiabetic Patients With Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (from the German Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am J Cardiol* 2009;103:583–587.

112. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryde'n L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004;25(22):1990-1997.
113. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9324):2140-2144.
114. Zeller M, Cottin Y, Brindisi MC, et al; RICO Survey Working Group. Impaired fasting glucose and cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004;25(4):308-312.
115. Peter R. Sinnaeve, MD, PhD; P. Gabriel Steg, MD; et al. for the GRACE Investigators. Association of Elevated Fasting Glucose With Increased Short-term and 6-Month Mortality in ST-Segment Elevation and Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):402-409.
116. Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Ohnishi H, et al; The NIPPON DATA90 Research Group. The NIPPON DATA90 Research Group. Chronic kidney disease is a risk factor of cardiovascular death in a community-based population in Japan. *Circ J* 2006; **70**: 954 – 959.
117. Go AS, Chertow GM, Fan D, MucCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1296– 1305.
118. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; **68**: 228 – 236.
119. Ohara T, Hashimoto Y, Matsumura A, Suzuki M, Isobe M. Accelerated progression and morbidity in patients with aortic stenosis on chronic dialysis. *Circ J* 2005; **69**: 1535– 1539.

120. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: A high risk combination. *Ann Intern Med* 2002; **137**: 563 – 570.
121. Sørensen CR, Brendorp B, Rask-Madsen C, Køber L, Kjølser E, Torp-Pedersen C. The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; **23**: 948 –952.
122. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after acute myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002; **137**: 555 – 562.
123. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, Morrow DA, Hobbach H, Wiviott SD, et al for the TIMI Study Group. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in Acute Myocardial Infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 1535– 1543.
124. Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 1113– 1119.
125. Liu JY, Birkmeyer NJ, Sanders JH, Morton JR, Henriques HF, Lahey SJ, et al. Risks of morbidity and mortality in dialysis patients undergoing coronary artery bypass surgery: Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 2000; **102**: 2973– 2977.
126. Hirose H, Amano A, Takahashi A, Nagano N. Coronary artery bypass grafting for patients with non-dialysis-dependent renal dysfunction serum creatinine ≥ 2.0 mg/dl). *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; **20**: 565 – 572.
127. Nakayama Y, Sakata R, Ura M, Itoh T. Long-term results of coronary artery bypass grafting in patients with renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2003; **75**: 496 – 500.

128. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; **147**: 623 – 629.
129. Freeman RV, Mehta RH, Al Badr W, Cooper JV, Kline-Rogers E, Eagle KA. Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 718– 724.
130. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, Budaj A, Pinero G, Avezum A, et al on behalf of the GRACE Investigators. Creatinine Clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: Findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003; **89**: 1003– 1008.
131. Sarah A. Spinler , Kenneth W. Mahaffey , Dianne Gallup et al. for the SYNERGY Trial Investigators. Relationship between renal function and outcomes in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from SYNERGY. *Int J Cardiol* (2009), doi:10.1016/j.ijcard.2009.03.119.
132. Hans-Peter Hobbach MD, C. Michael Gibson MS, et al. The Prognostic Value of Serum Creatinine on Admission in Fibrinolytic-Eligible Patients with Acute Myocardial Infarction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 16(3), 167–174, 2003.
133. David R. Jacobs, Jr, PhD et al. PREDICT: A Simple Risk Score for Clinical Severity and Long-Term Prognosis After Hospitalization for Acute Myocardial Infarction or Unstable Angina The Minnesota Heart Survey. *Circulation*. 1999;100:599-607.
134. Usberti M, Federico S, Di Minno G, et al. Effects of angiotensin II on plasma ADH, prostaglandin synthesis, and water excretion in normal humans. *Am J Physiol* 1985;248:F254 –9.
135. Ajay J. Kirtane, MD, David M. Leder, MD, et al. for the TIMI Study Group. Serum Blood Urea Nitrogen as an Independent Marker of Subsequent Mortality

Among Patients With Acute Coronary Syndromes and Normal to Mildly Reduced Glomerular Filtration Rates. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1781– 6.

136. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502–1513.

137. L. Kristin Newby, Alan B. Storrow, et al. Bedside Multimarker Testing for Risk Stratification in Chest Pain Units : The Chest Pain Evaluation by Creatine Kinase-MB, Myoglobin, and Troponin I (CHECKMATE) Study. *Circulation* 2001;103:1832-1837.

138. John H. Alexander; Rodney A. Sparapani; Kenneth W. Mahaffey; et al. Association Between Minor Elevations of Creatine Kinase-MB Level and Mortality in Patients With Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation. *JAMA*. 2000;283(3):347-353.

139. Kimberly C. Yee, MD, Debabrata Mukherjee, et al. Prognostic Significance of an Elevated Creatine Kinase in the Absence of an Elevated Troponin I During an Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2003;92:1442–1444.

140. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76:142–154.

141. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;345:1230–1236.

142. Most AS, Ruocco NA Jr, Gewirtz H. Effect of a reduction in blood viscosity on maximal myocardial oxygen delivery distal to a moderate coronary stenosis. *Circulation*. 1986;74:1085–1092.

143. Levy PS, Quigley RL, Gould SA. Acute dilutional anemia and critical left anterior descending coronary artery stenosis impairs end organ oxygen delivery. *J Trauma*. 1996;41:416–423.
144. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:955–962.
145. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003;107: 223–225.
146. McKechnie RS, Smith D, Montoye C, Kline-Rogers E, O'Donnell MJ, DeFranco AC, Meengs WL, McNamara R, McGinnity JG, Patel K, Share D, Riba A, Khanal S, Moscucci M. Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2004;110:271–277.
147. Al Falluji N, Lawrence-Nelson J, Kostis JB, Lacy CR, Ranjan R, Wilson AC. Effect of anemia on 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2002;144:636–641.
148. Goncalves AG, Ferreira J, Aguiar C, Trabulo M, Silva JA, Seabra-Gomes R. Prognostic value of baseline hemoglobin in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106(suppl II):II-402.
149. Lee PC, Kini AS, Ahsan C, Fisher E, Sharma SK. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:541–546.
150. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Mehran R, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Cohen DA, Negoita M, Lansky AJ, Stone GW. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:547–553.

151. Marc S. Sabatine, MD, MPH; David A. Morrow, MD, et al. Association of Hemoglobin Levels With Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2005;111:2042-2049.
152. Erdal Cavusoglu, MD, Vineet Chopra, MD, et al. Usefulness of Anemia in Men as an Independent Predictor of Two-Year Cardiovascular Outcome in Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2006;98:580 – 584.
153. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *J Am Med Assoc*. 1998; 279:1477–1482.
154. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a Thrombolysis in Myocardial Infarction 10 substudy. *Circulation*. 2000;102:2329 –2334.
155. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, Gallimore JR, Pepys MB. Low grade inflammation and coronary artery disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2004;321: 199–204.
156. Barron HV, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients $\geq$ or $\leq$ 65 years of age: findings from the cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38: 1654–1661.
157. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators. *Am J Cardiol*. 2001;87:636–639,A10.
158. Hajj-Ali R, Zareba W, Ezzeddine R, Moss AJ. Relation of the leukocyte count to recurrent cardiac events in stable patients after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001;88:1221–1224.

159. Bhatt DL, Chew DP, Lincoff AM, Simoons ML, Harrington RA, Ommen SR, Jia G, Topol EJ. Effect of revascularization on mortality associated with an elevated white blood cell count in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2003;92:136 –140.
160. Menon V, Lessard D, Yarzebski J, Furman MI, Gore JM, Goldberg RJ. Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2003;92:368 –372.
161. Yen MH, Bhatt DL, Chew DP, Harrington RA, Newby LK, Ardissino D, Van de WF, White JA, Moliterno DJ, Topol EJ. Association between admission white blood cell count and one-year mortality in patients with acute coronary syndromes. *Am J Med.* 2003;115:318 –321.
162. White PD. *Heart Disease*. New York, NY: The MacMillan Company; 1949.
163. Grzybowski M, Welch RD, Parsons L, Ndumele CE, Chen E, Zalenski R, Barron HV. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction in-hospital mortality: findings from the National Registry of Myocardial Infarction. *Acad Emerg Med.* 2004;11: 1049–1060.
164. Gurm H, Gupta R. The baseline leucocyte count is a strong and independent predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary artery interventions: implications of arterial inflammation. *Circulation.* 2001;104:II775. Abstract.
165. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tcheng JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Jia G, Topol EJ. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart.* 2003;89: 1200–1204.
166. Ly HQ, Kirtane AJ, Murphy SA, et al. Association of platelet counts on presentation and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction (from the TIMI Trials). *Am J Cardiol* 2006; 98:1–5.

167. Mueller C, Neumann FJ, Hochholzer W, et al. The impact of platelet count on mortality in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 151:1214.e1–7.
168. 10 Allison TG. Coronary heart disease epidemiology. In: Murphy JG, Lloyd MA , editors. *Mayo clinic cardiology*. 3rd edition. Rochester (MN): Mayo Clinic Scientific Press; 2007. p. 687-93.
169. Brodov Y, Chouraqui P, Goldenberg I, Boyko V, Mandelzweig L, Behar S. Serum uric acid for risk stratification of patients with coronary artery disease. *Cardiology*. 2009;114:300-5.
170. Dunkelgrun M, Welten GM, Goei D, Winkel TA, Schouten O, van Domburg RT, et al. Association between serum uric acid and perioperative and late cardiovascular outcome in patients with suspected or definite coronary artery disease undergoing elective vascular surgery. *Am J Cardiol*. 2008;102:797 801.
171. Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M, et al. Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction (the Japanese Acute Coronary Syndrome Study). *Am J Cardiol*. 2005;96:489-95.
172. Siniša Car, Vladimir Trkulja. Higher Serum Uric Acid on Admission Is Associated with Higher Short-term Mortality and Poorer Long-term Survival After Myocardial Infarction: Retrospective Prognostic Study. *Croat Med J*. 2009; 50: 559-66.
173. Cleland JGF, Clark AL. Delivering the cumulative benefits of triple therapy for heart failure. Too many cooks will spoil the broth. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1226–33.

174. Kerry L. Lee, PhD; Lynn H. Woodlief, et al. for the GUSTO-I Investigators. Predictors of 30-Day Mortality in the Era of Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Results From an International Trial of 41 021 Patients. **Circulation**. 1995;91:1659-1668.
175. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12 490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet*. 1990;336:65-71.
176. Amit P Amin, Sandeep Nathan, et al. 1874-1924/09 2009 Bentham Open Open Access The Incremental Value of Troponin Biomarkers in Risk Stratification of Acute Coronary Syndromes: Is the Relationship Multiplicative? *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 2009, 3, 39-47.
177. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med. 2003 Oct 27;163(19):2345-53.
178. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, et al. (2007) ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 116: e148–304.

179. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, et al. (2000) The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 284: 835–842.
180. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, et al. (2000) TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 102:2031–2037.
181. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, et al. (2003) Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 163: 2345–2353.
182. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, et al. (2004) A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 291: 2727–2733.
183. De Kam PJ, Nicolosi GL, Voors AA, Van den Berg MP, Brouwer J, van Veldhuisen DJ, et al. Prediction of 6 months left ventricular dilatation after myocardial infarction in relation to cardiac morbidity and mortality. Application of a new dilatation model to GISSI-3 data. *Eur Heart J* 2002;23:536-42.
184. Taylor K, Patten RD, Smith JJ, Aranovitz MJ, Wight J, Salomon RN, Konstam MA. Divergent effects of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor antagonism on myocardial cellular proliferation and collagen deposition after myocardial infarction in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;31:654-60.
185. O'Connor CM, Hathaway WR, Bates ER, Leimberger JD, Sigmon KN, Kerliakes DJ, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients in whom congestive heart failure develops after thrombolytic therapy acute myocardial infarction: development of a predictive model. *Am Heart J* 1997;133: 663-73.

186. Hellerman JP, Goraya TY, Jacobsen SJ, Weston SA, Reeder GS, Gersh BJ, et al. Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time? *Am J Epidemiol* 2003;157: 1101-7.
187. Velazquez EJ, Francis GS, Armstrong PW, Aylward PE, Diaz R, O'Connor CM, et al. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry. *Eur Heart J* 2004;25:1911-9.
188. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, Goldberg RJ. Heterogeneity in the management and outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. The National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2002;105: 2605-10.
189. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, et al. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. The National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation* 2002;105:2605–10.
190. Avinoam Shiran et al. Echocardiographic Predictors of Late Mortality in Elderly Patients with Acute Coronary Syndromes. *IMAJ* 2007;9:247–251.
191. Ahnve S, Gilpin E, Henning H et al. Limitations and advantages of the ejection fraction for defining high risk after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1986 Nov1;58(10):872-8.
192. Nijland F, Kamp O, et al. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol. 1997 Dec;30(7):1618-24.
193. Adrian F. Hernandez,et al. Left Ventricular Assessment in Myocardial Infarction The V238. Pfeffer M, Braunwald E, Moye L et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669–76.

194. Pfeffer M, Braunwald E, Moye L et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669–76.
195. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385–90.
196. Mensah GA, Mokdad AH, Ford E, et al. Obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes: emerging epidemics and their cardiovascular implications. *Cardiol Clin* 2004;22:485–504.
197. Rosenbaum M, Leibel RL, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med* 1997;337:396–407.
198. Heinz J. Buettner et al. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *European Heart Journal* (2007) 28, 1694–1701.
199. Eckel RH, York DA, Roessner S, Hubbard V, Caterson I, StJeor ST, Hayman LL, Mullis RM, Blair SN. Prevention conference VII. Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke. Executive summary. *Circulation* 2004;110:2968–2975.
200. Ottervanger JP, Armstrong P, et al. Long-term results after the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab in unstable angina: one-year survival in the GUSTO IV-ACS (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV-Acute Coronary Syndrome) Trial. *Circulation* 2003;107:437–442.
201. Mahaffey KW, et al, Obesity in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the SYNERGY trial, *Int J Cardiol* (2008).
202. Mohan C. Madala, MD et al. Obesity and Age of First Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:979–85.
203. Elsaesser A, Hamm CW. Acute coronary syndrome: the risk of being female. *Circulation* 2004;109:565–567.

204. Lansky AJ, Pietras C, et al. Gender differences in outcomes after primary angioplasty versus primary stenting with and without abciximab for acute myocardial infarction. *Circulation* 2005;111:1611–1618.
205. Peterson ED, Lansky AJ, Kramer J, Anstrom K, Lanzilotta MJ; National Cardiovascular Network Clinical Investigators. Effect of gender on the outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2001;88:359 – 364.
206. Malenka DJ, Wennberg DE, et al; Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Gender-related changes in the practice and outcomes of percutaneous coronary interventions in Northern New England from 1994–1999. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2092–2101.
207. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1815–1823.
208. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, Schwartz JB, Redberg RF, Hochman JS, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED; CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Investigators. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE initiative. *Circulation* 2006;114:1380 –1387.
209. Iakovou I, Dangas G, et al. Gender differences in clinical outcome after coronary artery stenting with use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Am J Cardiol* 2002;89:976 –979.
210. Watanabe CT, Maynard C, Ritchie JL. Comparison of short-term outcomes following coronary artery stenting in men versus women. *Am J Cardiol* 2001;88:848–852.
211. Alexandra J. Lansky, MD, Roxana Mehran, MD et al. Impact of Gender and Antithrombin Strategy on Early and Late Clinical Outcomes in Patients With Non–

ST-Elevation Acute Coronary Syndromes (from the ACUITY Trial). *Am J Cardiol* 2009;103:1196–1203.

212. J. Hochman, et al. For The Global Use Of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries In Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. Sex, clinical presentation and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1999;341:226-32.

213. L. Simoons Paul W. Armstrong, A. Michael Lincoff,et al. Predictors of Outcome in Patients With Acute Coronary Syndromes Without Persistent ST-Segment Elevation : Results From an International Trial of 9461 Patients. *Circulation* 2000;101:2557-2567.

214. United States Department of Health and Human Services. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the surgeon general. Public Health Office, Center for Disease Control, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No.(CDC) 89-8411, 1989.

215. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. *Br Med J* 1994; 309: 901–11.

216. C Pitsavos, D B Panagiotakos, C Chrysoshoou, J Skoumas, K Tzioumis, C Stefanadis, P Toutouzas. Association between exposure to environmental tobacco smoke and the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case–control study. *Tobacco Control* 2002;11:220–225.

217. Barbash GI, Reiner J, Harvey W *et al.* Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Mechanism of the Smoker's Paradox from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1222–9.

218. Cynthia M. Westerhout, MSC, Yuling Fu, MD,et al. on behalf of the GUSTO-IV ACS Trial Investigators. Short- and Long-Term Risk Stratification in Acute Coronary Syndromes The Added Value of Quantitative ST-Segment Depression and Multiple Biomarkers. *J Am, Coll Cardiol* 2006;48:939–47.

219. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994; 7:7S–12S.
220. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275:1557–1562.
221. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenh  ger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350:757–764.
222. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, Klag MJ. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2001; 161:1207–1216.
223. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005; 165:923–928.
224. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia: GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1333–1341.
225. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: Results from an international trial of 9461 patients—The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557–2567.
226. J Amar, B Chamontin, J Ferri  res et al. Hypertension control at hospital discharge after acute coronary event: influence on cardiovascular prognosis— the PREVENIR study. *Heart* 2002;88:587–591.
227. Sharret AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, Patsch W. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density

subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108–1113.

228. Pedersen T, Olsson A, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, Wilhelmsen L, Haghfelt T, Thorgeirson G, Pyörrälä K, Miettinen T, Christophersen B, Tobert JA, Musliner TA, Cook TJ. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97:1453–1460.

229. Anders G. Olsson, Gregory G. Schwartz et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *European Heart Journal* (2005) 26, 890–896.

230. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2005;294:326 –333.

231. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005;112: 3375–3383.

232. Meisinger C, Loewel H, Mraz W, Koenig W. Prognostic value of apolipoprotein B and A-I in the prediction of myocardial infarction in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Eur Heart J*. 2005;26:271–278.

233. Kausik K. Ray, Christopher P. Cannon, et al. Prognostic Utility of ApoB/AI, Total Cholesterol/HDL, Non-HDL Cholesterol, or hs-CRP as Predictors of Clinical Risk in Patients Receiving Statin Therapy After Acute Coronary Syndromes Results From PROVE IT–TIMI 22. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:424-430.

234. 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.

235. Scheuner MT. Genetic evaluation for coronary artery disease. Genet Med. 2003 Jul-Aug;5(4):269-85.
236. George M. Tadros, MD, Timothy R. McConnell, PHD, et al. Clinical Predictors of 30-day Cardiac Events in Patients with Acute Coronary Syndrome at a Community Hospital. South Med J. 2003 Nov;96(11):1113-20.
237. Hilton TC et al. The prognosis in stable and unstable angina. *Cardiol Clin*. 1991 Feb;9(1):27-38.
238. Sanz G, Castaner A, Betriu A, et al. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction: a prospective clinical angiographic study. *N Engl J Med* 1982;306:1065-70.
239. Nicod P, Gilpin E et al. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1988 Jun 1;61(15):1165-71.
240. Greenberg H, McMaster P, Dwyer EM Jr. et al. Left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: results of a prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 1984 Nov;4(5):867-74.
241. Ahnve S, Gilpin E, Henning H et al. Limitations and advantages of the ejection fraction for defining high risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1986 Nov1;58(10):872-8.
242. Launbjerg J, Berning J, Fruergaard P et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by means of echocardiographic wall motion scoring and Killip classification. *Cardiology*. 1992;80(5-6):375-81.
243. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM, et al. Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 1997 Apr 1;126(7):561-82.
244. Kyla M. Bennett, et al. Heart Failure With Preserved Left Ventricular Systolic Function Among Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol* 2007;99:1351–1356.

245. Eric J. Velazquez, et al. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry. 275. J Amar, B Chamontin, et al. Hypertension control at hospital discharge after acute coronary event: influence on cardiovascular prognosis— the PREVENIR study. *Heart* 2002;88:587–591.
246. J Amar, B Chamontin, et al. Hypertension control at hospital discharge after acute coronary event: influence on cardiovascular prognosis— the PREVENIR study. *Heart* 2002;88:587–591.
247. Ehud Schwammenthal, et al. Prognostic Value of Global Myocardial Performance Indices in Acute Myocardial Infarction. Comparison to Measures of Systolic and Diastolic Left Ventricular Function. *CHEST* 2003; 124:1645–1651.
- European Heart Journal* (2004) 25, 1911–1919.
248. Adrian F. Hernandez, et al. Left Ventricular Assessment in Myocardial Infarction The VALIANT Registry. *Arch Intern Med.* 2005;165:2162-2169.
249. Martinez-Selles M, Robles JAG, Prieto L, Munoz MD, Frades E, Diaz-Castro O, et al. Systolic dysfunction is a predictor of long-term mortality in men but not in women with heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:2046-53.