



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Καθηγητής Καρδιολογίας Φίλιππος Τρυποσκιάδης

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας

Διδακτορική Διατριβή

**«Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ
ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ
ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΜΕΝΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ IGT ΚΑΙ
ΝΟΡΜΟΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥΣ»**

ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΚΟΥΤΣΟΒΑΣΙΛΗΣ

Ειδικός Παθολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2009

Στην οικογένεια μου...

© 2014 Αναστάσιος Κουτσοβασίλης

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (9^η/30-10-2013 ΓΣΕΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων)** Τρυποσκιάδης Φίλιππος, Καθηγητής Καρδιολογίας,
Τομέας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, Επίκουρος Καθηγήτρια
Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας, Τομέας Παθολογίας,
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** Κουκούλης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής
Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας, Τομέας Παθολογίας,
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** Παπανδρέου Χρήστος, Καθηγητής Παθολογίας -
Ογκολογίας, Τομέας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** Σκουλαρίγκης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής
Καρδιολογίας, Τομέας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας-
Νεφρολογίας, Τομέας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** Σακκάς Λάζαρος, Καθηγητής Παθολογίας-
Ρευματολογίας, Τομέας Παθολογίας, Ιατρικής
Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους εκείνους των οποίων η συμβολή ήταν καθοριστική για την ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής μου.

Κατ' αρχάς θα ήθελα να ευχαριστήσω και να εκφράσω την ειλικρινή μου εκτίμηση στον επιβλέποντα μου Καθηγητή κ. Φίλιππο Τρυποσκιάδη για την ευκαιρία που μου έδωσε, την καθοδήγηση και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε όλα αυτά τα χρόνια.

Επίσης θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Γεώργιο Κουκούλη για τις επιστημονικές συμβουλές και παρατηρήσεις του.

Νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω τον Διευθυντή του Διαβητολογικού Κέντρου στο ΓΠΝΠ «Τζάνειο» κ. Ανδρέα Μελιδώνη για την καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές του.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Στέφανο Φούσα, Διευθυντή της Καρδιολογικής Κλινικής του ΓΠΝΠ «Τζάνειο», για το ενδιαφέρον και την υποστήριξη σε όλη την πορεία της διδακτορικής διατριβής μου.

Ακόμα, οι συνάδελφοι μου στη Μονάδα Εμφραγμάτων της Καρδιολογικής Κλινικής του ΓΠΝΠ «Τζάνειο» προσέφεραν πολύτιμη βοήθεια.

Επίσης θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην κυρία Ανθή Σίμου για την ηθική υποστήριξη και συμπαράσταση όλα αυτά τα χρόνια.

Τέλος ευχαριστώ την οικογένεια μου, την σύζυγο μου Αφροδίτη και τον γιο μου Γιώργο, για την υπομονή, την κατανόηση και την αγάπη τους και κυρίως επειδή χωρίς τη συμπαράσταση τους δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής.

Αναστάσιος Κουτσοβασίλης

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Όνοματεπώνυμο: Αναστάσιος Κουτσοβασίλης
Ημερομηνία γέννησης: 20 Νοεμβρίου 1972
Τόπος γέννησης: Σπάρτη
Οικογεν. κατάσταση: Έγγαμος
Διεύθυνση κατοικίας: Ισαύρων 29, ΤΚ:11472, Αθήνα
Τηλέφωνα: 2103627049, 6974487738
E- mail: anastasioskou@yahoo.com

ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ:

- Άδεια τίτλου ειδικότητας **Παθολογίας**, με την 1302/12-03-2009 απόφαση του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΕΣ ΣΠΟΥΔΕΣ:

- Διετές Μεταπτυχιακό Εφαρμοσμένης Στατιστικής στην Ιατρική και Φαρμακευτική στο Τμήμα Στατιστικής του Οικονομικού Πανεπιστημίου Αθηνών (10/2005 έως 10/2007). Τίτλος πτυχιακής εργασίας: «Πνευμονία στον αναπνευστήρα σε μονάδα εντατικής θεραπείας ενηλίκων. Επίπτωση, παράγοντες κινδύνου και έκβαση» (Επιβλέπουσα: Αναστασία Κωστάκη, Επίκουρη Καθηγήτρια)

ΒΡΑΒΕΙΑ:

1) 3^ο ΒΡΑΒΕΙΟ ΠΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗΣ: 5^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (21-23 Ιουνίου 2013, Ηράκλειο). Α. Κουτσοβασίλης, Ζ. Κολομτσάς, Μ. Μπαχλιτζανάκη, Δ. Ταμπουρατζή, Κ. Μηλάκη, Ν. Φωσκολάκης, Κ. Τσελάς.

«Παράγοντες που καθορίζουν τη βραχυπρόθεσμη έκβαση μετά από ΑΕΕ. Η επίδραση του Σακχαρώδη Διαβήτη».

2) 2^ο ΒΡΑΒΕΙΟ ΠΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗΣ: 3^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΚΑΡΔΙΟΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (3-5 Ιουνίου 2010,

Λουτράκι). Α. Κουτσοβασίλης, Α. Χαραμής, Ι. Χρυσομάλλης, Κ. Τζιρογιάννης, Γ. Τσουρούς, Ι. Πρωτοψάλτης, Σ. Φούσας, Α. Μελιδώνης. «Κοιλιακή παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο και έκβαση μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο».

3) ΒΡΑΒΕΙΟ ΚΑΛΥΤΕΡΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Poster-Ανάρτησης: 35^ο ΕΤΗΣΙΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ (05/05/2009-09/05/2009, Αθήνα)

Α. Κουτσοβασίλης, Μ. Ζαΐρης, Α. Καμαράτος, Μ.Π Κουκούλη, Α. Νικολάου, Ε. Αδαμοπούλου, Ε. Μπιλιανού, Α. Μελιδώνης, Σ. Φούσας. «Η συσχέτιση των διαταραχών μεταβολισμού γλυκόζης με τη μακροπρόθεσμη έκβαση των ασθενών μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο».

4) ΕΠΙΑΙΝΟΣ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΗΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗΣ: 34^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ (20/05/2008-24/05/2008, Αθήνα). Δ. Λεβισιανού, Κ. Μήλιος, Α. Κουτσοβασίλης, Θ. Ξενοπούλου, Γ. Γρατσίας, Μ.Π Κουκούλη, Ε. Καραγκιαούρη, Ε. Φουφοπούλου, Α. Μελιδώνης, Σ. Χατζηδήμα. «Σχέσεις Ιατρικού-Νοσηλευτικού προσωπικού στο χώρο του δημόσιου νοσοκομείου».

5) 1^ο ΒΡΑΒΕΙΟ:12^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ (30/10/2006-03/11/2006, Αθήνα). Αναστάσιος Κουτσοβασίλης, Αφροδίτη Γκόβα, Καλλίοπη Φακατσέλη, Στέλλα Ηρακλειανού, Ανδρέας Μελιδώνης. «Διατροφικές συνήθειες μαθητών δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης και η διαμόρφωση αυτών στο οικογενειακό και στο σχολικό περιβάλλον».

6) ΒΡΑΒΕΙΟ: 26^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ (03/11/2005-05/11/2005, Αθήνα). Δ. Μπελντέκος, Γ. Ψαλτήρας, Α. Καρδούλας, Ν. Κουρεμένος, Α. Μελιδώνης, Α. Κουτσοβασίλης, Μ. Ζαΐρης, Σ. Χαντανής, Σ. Αργυράκης, Σ. Φούσας « Εκτίμηση πρώιμης διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας με τη χρήση ιστικής Doppler υπερηχοκαρδιογραφίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1»

7) ΕΠΙΑΙΝΟΣ ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΗΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΗΣ: 31^ο ΕΤΗΣΙΟ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΙΑΤΡΙΚΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ (17/05/2005-21/05/2005, Αθήνα). Αναστάσιος Κουτσοβασίλης, Αικατερίνη Ντούνα, Κων/νος Σακελλαρίδης, Χαράλαμπος Λυμπερόπουλος, Ανδρέας Μελιδώνης, Λουκάς Δαδιώτης.« Αυτοάνοση αιμολυτική ανιμία από χρήση λεκιθίνης».

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ-ΠΡΟΫΠΗΡΕΣΙΑ

1. Ειδικευόμενος ιατρός στην Α΄ Παθολογική Κλινική του «Τζανείου» Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά από 05/11/2003 έως 07/08/2008 (Παράταση παραμονής στην Α΄ Παθολογική Κλινική, σύμφωνα με το Ν. 3580/07, έως 24/10/2008)
 - Υπεύθυνος Εκπαιδευτικού προγράμματος της Α΄ Παθολογικής Κλινικής κατά τα έτη 2007 και 2008.
 - Μέλος της συντακτικής επιτροπής του περιοδικού «Επιστημονικά Χρονικά» (από 03/04/2008)
 - Ειδικός σύμβουλος του περιοδικού «Επιστημονικά Χρονικά» από 02/08/2009
2. Από 15/04/2009 έως 14/04/2010 και από 08/06/2010 έως 30/08/2010 επικουρικός Ιατρός στο Διαβητολογικό Κέντρο του «Τζανείου» Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά:
3. Από 31/08/2010 έως 01/04/2013 Επιμελητής Α΄ της Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Ιεράπετρας
 - Μέλος της Ομάδας Διαχείρισης Λοιμώξεων από Πολυανθεκτικά Παθογόνα του Γενικού Νοσοκομείου Ιεράπετρας από 07/06/2011.
 - Αντιπρόεδρος της επιτροπής λοιμώξεων του Γενικού Νοσοκομείου Ιεράπετρας από 19/05/2011
4. Από 01/04/2013 Επιμελήτης Β΄ της Γ΄ Παθολογικής Κλινικής και του Διαβητολογικού Κέντρου του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων».

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΒΙΒΛΙΩΝ

1. «Οι παράγοντες κινδύνου και η καρδιαγγειακή προστασία στο Σακχαρώδη Διαβήτη. Συστάσεις και Κατευθυντήριες Οδηγίες από τους μεγάλους οργανισμούς (ADA2008, ESC 2007, EASD 2007)», Ομάδα Εργασίας Διαβήτης και Καρδιά της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας (Εγχειρίδιο)

2. Συμμετοχή στο βιβλίο «Σακχαρώδης Διαβήτης 2010: Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής» (Εκδόσεις Γ. Παρισιάνου 2010) με τη συγγραφή των κάτωθι κεφαλαίων:
 - Προδιαβήτης και πρόληψη του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2
 - Διαβητική νεφροπάθεια: Από την μικρολευκωματινουρία στο τελικό στάδιο ΧΝΑ. Οι παθογένειες και οι παρεμβάσεις
 - Οξείες μεταβολικές καταστάσεις στο σακχαρώδη διαβήτη – Κώματα
 - Διαβητική κετοξέωση
 - Υπερωσμωτικό μη κετωτικό υπεργλυκαιμικό κώμα
 - Υπογλυκαιμία-υπογλυκαιμικές κρίσεις
3. Συμμετοχή στο βιβλίο «Καρδιολογικά προβλήματα στην Κλινική Πράξη» (Εκδόσεις Γ. Παρισιάνου, 2010) με τη συγγραφή του κεφαλαίου «Οι οξείες καρδιολογικές νόσοι στους διαβητικούς ασθενείς και η θεραπευτική αντιμετώπιση τους»
4. Συμμετοχή στο βιβλίο «Κατανόηση και αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2» (Εκδόσεις Ιατρικές Εξειλίξεις) με τη συγγραφή του κεφαλαίου «Οι 3 κύριες θρεπτικές ουσίες της διατροφής»
5. Συμμετοχή στο βιβλίο «Επιλεγμένα Θέματα Παθολογίας» (Εκδόσεις Τυπογραφική, 2012) με τη συγγραφή των κεφαλαίων
 - Διαβητική κετοξέωση
 - Υπερωσμωτικό μη κετωτικό υπεργλυκαιμικό κώμα-Διαβητική μη κετωτική υπεργλυκαιμία
 - Υπογλυκαιμία-Υπογλυκαιμικές κρίσεις
6. Συμμετοχή στο βιβλίο «Διαχείριση του διαβητικού ασθενή σε οξείες και ειδικές καταστάσεις» (Εκδόσεις Edilys ΑΕ, 2012) με την συγγραφή του κεφαλαίου «Διαβητική κετοξέωση στην παιδική ηλικία»

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΙΣΗΓΗΣΕΙΣ-ΕΚΔΟΣΗ ΟΔΗΓΙΩΝ

1. Συμμετοχή στη συντακτική επιτροπή της ομάδας εργασίας Διαβήτης και Καρδιά της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας για την ρύθμιση του διαβητικού ασθενούς στην Καρδιολογική Μονάδα: «Η γλυκαιμική ρύθμιση στην καρδιολογική μονάδα του διαβητικού ασθενούς με ισχαιμική καρδιακή νόσο», Αθήνα 2007.

2. Συμμετοχή στη σύνταξη του «Εθνικού Σχεδίου Δράσης για την Πρόληψη και Αντιμετώπιση του Σακχαρώδους Διαβήτη και των επιπλοκών του» (Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, Εθνικό Κέντρο Διαβήτη, Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης), Αθήνα 2012.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Papathanasiou Athanasia, Shea Sue, Koutsovasilis Anastasios, Melidonis Andreas, Papavasiliou Eustratios, Lionis Christos. Reporting distress and quality of life of patients with diabetes mellitus in primary and secondary care in Greece. *Mental Health in Family Medicine*, Volume 5, Number 2, June 2008, pp.85-93(9)
2. Protopsaltis I, Korantzopoulos P, Milionis HJ, Koutsovasilis A, Nikolopoulos GK, Dimou E, Kokkoris S, Brestas P, Elisaf MS, Melidonis A. Metabolic syndrome and its components as predictors of ischemic stroke in type 2 diabetic patients. *Stroke*, 2008 Mar;39(3):1036-8
3. Koutsovasilis A, Protopsaltis J, Triposkiadis F, Kokkoris S, Milionis HJ, Zairis MN, Skoularigis J, Koukoulis G, Korantzopoulos P, Melidonis A, Foussas SG. Comparative performance of three metabolic syndrome definitions in the prediction of acute coronary syndrome. *Intern Med* 2009;48(4):179-87
4. Levisianou D, Melidonis A, Adamopoulou E, Skopelitis E, Koutsovasilis A, Protopsaltis I, Zairis M, Kougialis S, Skoularigis I, Koukoulis G, Foussas S, Triposkiadis F. Impact of the metabolic syndrome and its components combinations on arterial stiffness in Type 2 diabetic men. *Int Angiol*. 2009 Dec;28(6):490-5
5. Papakonstantinou E, Triantafyllidou D, Panagiotakos DB, Koutsovasilis A, Saliaris M, Manolis A, Melidonis A, Zampelas A.
A high-protein low-fat diet is more effective in improving blood pressure and triglycerides in calorie restricted obese individuals with newly diagnosed type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition* (2010) 0, 000–000. doi:10.1038/ejcn.2010.29
6. Chalkias A, Nikotian G, Koutsovasilis A, Bramis J, Manouras A, Mystrioti D, katergiannakis V.

- Patients with colorectal cancer are characterized by increased concentration of fecal hb-hp complex, myeloperoxidase, and secretory IgA. *AmJ Clin Oncol*. 2011 Dec;34(6):561-6
7. Chalkias A, Koutsovasilis A, Mazarakis A, Lelovas P, Kakkavas S, Papadimitriou L, Xanthos T.
Cardiac arrest in Greek primary health care and willingness of general practitioners to use automatic external defibrillator. *Resuscitation*. 2011 Sep;82(9):1144-7
 8. Papathanasiou A, Koutsovasilis A, Shea S, Philalithis A, Papavasiliou S, Melidonis A, Lionis C.
The Problem Areas in Diabetes (PAID) scale: psychometric evaluation survey in a Greek sample with type 2 diabetes. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2012 Feb 17. Doi:10.1111/j.1365
 9. Dragoumanos V, Iacovidou N, Chalkias A, Lelovas P, Koutsovasilis A, Papalois A, Xanthos T.
Passive leg raising during cardiopulmonary resuscitation results in improved neurological outcome in a swine model of prolonged ventricular fibrillation. *Am J Emerg Med*, 2102 Nov;30(9):1935-42.
 10. Chalkias A, Koutsovasilis A, Mystrioti D, Dragoumanos V, Xanthos T.
Outcomes of cardiopulmonary resuscitation efforts in a Greek tertiary hospital. *Acute Card Care*. 2013 Jun;15(2):34-7
 11. Chalkias A, Koutsovasilis A, Raffay V, Sandroni C, Jaskula J, Iacovidou N, Xanthos T.
Influence of electromagnetic interference on AED function in metro stations. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 9;168(4):4260-1.
 12. Vasileiou PV, Chalkias A, Brozou V, Papageorgiou-Brousta M, Kaparos G, Koutsovasilis A, Xanthos T, Iacovidou N.
Interleukin-6 as a marker of inflammation secondary to endotracheal intubation in pediatric patients. *Inflammation*. 2013 Dec;36(6):1533-8.
 13. Raffay V, Chalkias A, Lelovas P, Karlis G, Koutsovasilis A, Papalois A, Jevdjic J, Fiser Z, Xanthos T.
Addition of glucagon to adrenaline improves hemodynamics in a porcine model of prolonged ventricular fibrillation. *Am J Emerg Med*. 2013 Oct 17 pii:

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΙΑΤΡΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. «Ειδικοί συνδυασμοί του μεταβολικού συνδρόμου σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2». Ι. Πρωτοψάλτης, Γ. Νικολόπουλος, Ε. Λιούρη, Δ. Λεβισιανού, Α. Κουτσοβασίλης, Ε. Δήμου, Α. Μελιδώνης. Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο». ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ 20, 3:207-214, 2007
2. «Η γλυκαιμική ρύθμιση στην καρδιολογική μονάδα του διαβητικού ασθενούς με ισχαιμική καρδιακή νόσο». Βαλσαμής Γ, Μαυρογιαννάκη Ε, Κυρλάκη Ε, Κουτσοβασίλης Α, Λεβισιανού Δ, Νούτσου Μ, Μπλιανού Ε, Αντωνόπουλος Α, Παναγιώτου Θ, Μελιδώνης Α. Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο». ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ 20, 4: 261 - 273, 2007
3. «Double diabetes: μια νέα εκφραση του σακχαρώδη διαβητη»
Α. Μελιδώνης¹, Δ. Λεβισιανού¹, Α. Κουτσοβασίλης¹, Β. Δραγουμάνος², Α. Κυριακού¹, Ν. Γιαννακόπουλος¹, Δ. Βρανά², Σ. Αψόκαρδος²
¹Διαβητολογικό Κέντρο Γ.Ν.Π. «Τζάνειο», ²Α' Παθολογική Κλινική Γ.Ν.Π. «Τζάνειο». ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ, Τεύχος 3^ο, Σεπτέμβριος 2007, Σελ. 20-24
4. «Διατροφικές συνηθειες μαθητων δευτεροβαθμιας εκπαιδευσης και η διαμορφωση αυτων στο οικογενειακο και σχολικο περιβαλλον». Α. Κουτσοβασίλης, Α. Γκόβα, Δ. Φακατσέλη, Β. Κοτούλα, Α. Μελιδώνης. Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝΠ «Τζάνειο». ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ, Τεύχος 1^ο, Μάρτιος 2007, Σελ. 22 – 28
5. «Ποια η σχεση του μεταβολικου συνδρομου και των συνδυασμων των παραμετρων που το συνιστουν με την αρτηριακη σκληρυνση σε ασθενεις με σακχαρωδη διαβητη τυπου 2;» Α. Μελιδώνης¹, Δ. Λεβισιανού¹, Α. Κουτσοβασίλης¹, Μ.Π. Κουκούλη¹, Ε. Αδαμοπούλου², Σ. Ηρακλειανού¹, Σ. Φούσσας² ¹Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο

- Πειραιά «Τζάνειο», ²Καρδιολογική Κλινική, ΓΠΝΠ «Τζάνειο». ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ, ΤΕΥΧΟΣ 2^ο, ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2008, ΣΕΛ. 66 – 70
6. «Παχυσαρκία και υπερτροφία προστάτη». Μ. Λαρδάς¹, Ε. Κωστάκος¹, Α. Κουτσοβασίλης², Ι. Πρωτοψάλτης², Κ. Σταματίου¹, Ε. Μιχαήλ¹. ¹Ουρολογική Κλινική, «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά, ²Διαβητολογικό Κέντρο, «Τζάνειο» Νοσοκομείο Πειραιά. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ, ΤΕΥΧΟΣ 1^ο, ΑΠΡΙΛΙΟΣ, 2009, ΣΕΛ. 9-12
7. «Επιτυχής θρομβόλυση σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που υφίστανται έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος. Πόσο επιτυχής είναι πραγματικά;» Σ. Μακρυγιάννης¹, Ο.Αμπαρτζίδου¹, Ν. Πατσουράκος¹, Α. Κουτσοβασίλης², Μ. Ζαΐρης¹, Α. Μελιδώνης², Σ. Χαντανής¹, Σ. Αργυράκης¹, Σ. Φούσας¹. ¹Καρδιολογική Κλινική, ²Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΠΝΠ «Τζάνειο» ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ, ΤΕΥΧΟΣ 2^ο, ΙΟΥΝΙΟΣ 2009, ΣΕΛ. 26-27
8. «Προγνωστική αξία της Τροπονίνης I, της hs-CRP και του δείκτη αντίστασης της ινσουλίνης σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα και διαταραχή της γλυκαιμικής ρύθμισης.» Μελιδώνης Ανδρέας¹, Κουτσοβασίλης Αναστάσιος¹, Γιαννικόπουλος Γιώργος¹, Κολοκυθάς Δημήτρης¹, Πρωτοψάλτης Ιωάννης¹, Καμαράτος Αλέξανδρος¹, Σερέτη Αικατερίνη¹, Ζαΐρης Μιχαήλ², Ηρακλειανού Στέλλα¹, Φούσας Στέφανος². ¹Διαβητολογικό Κέντρο, ²Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Π «Τζάνειο» ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ, ΤΕΥΧΟΣ 3^ο, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2009, ΣΕΛ 134-140
9. «Η επίδραση της χρησιμοποιούμενης μεθόδου ινσουλινοθεραπείας στη συνοχή, την προσαρμοστικότητα και τον γλυκαιμικό έλεγχο στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1». Μελιδώνης Ανδρέας¹, Κουτσοβασίλης Αναστάσιος¹, Αγγελίδη Αγγελική¹, Λίουρη Ειρήνη¹, Γιαννικόπουλος Γιώργος¹, Ηρακλειανού Στέλλα¹, Πρωτοψάλτης Ιωάννης¹, Καμαράτος Αλέξανδρος¹, Σερέτη Αικατερίνη¹, Καραγιάννη Χριστίνα². ¹Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΠΝΠ «Τζάνειο», ²Β΄ Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή Παν/μιου Αθηνών ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ, ΤΕΥΧΟΣ 4^ο, ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2009, ΣΕΛ 198-201

10. «Επίδραση των διαφορετικών τιμών γλυκόζης κατά τη νοσηλεία με την ενός έτους έκβαση μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο»
Α. Κουτσοβασίλης¹, Γ. Κουκούλης², Ι. Πρωτοψάλτης¹, Ι. Σκουλαρίγκης³, Φ. Τρυποσκιάδης³, Α. Μελιδώνης¹. ¹Διαβητολογικό Κέντρο Γ. Ν. «Τζάνειο», ²Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, ³Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά, 22, 4: 323, 2009
11. «Η σημασία του αυτοελέγχου στο σακχαρώδη διαβήτη»
Κουτσοβασίλης Αναστάσιος, Παπαζαφειροπούλου Αθανασία, Σωτηρόπουλος Αλέξης. Γ' Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων». ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ ΝΕΑ, τεύχος 53, 2013, ΣΕΛ 44-48

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ)

(ΣΥΝΟΛΟ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ: 68)

1. Research designs and statistical methods in medical abstracts. M Kompoti, M Matsagoura, A Koutsovasilis, A Koutsovasili, S Drimis. 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 01/04/2006-04/04/2006, Nice, France
2. Right ventricular diastolic function abnormalities in patients with type 1 diabetes. D Beldekos, G Psaltiras, S Handanis, A Lyras, S Argirakis, A Koutsovasilis, A Melidonis, SG Foussas. HEART FAILURE 2006, 17/06/2006-20/06/2006, Helsinki, Finland
3. Right ventricular diastolic function abnormalities in patients with type 1 diabetes mellitus. S Handanis, D Beldekos, A Koutsovasilis, A Lyras, S Argirakis, J Kyriazis, A Melidonis, SG Foussas. 42th EASD, Denmark, 14-17 September 2006
4. The use of tissue doppler imaging and strain rate indices in the early detection of systolic dysfunction in asymptomatic patients with type 1 diabetes mellitus. S Handanis, A Lyras, A Koutsovasilis, S Argyrakis, D Beldekos, S Iraklianiou, A Melidonis, SG Foussas. IDF, Cape town, 4-7 December 2006

5. Utility of random postprandial glucose measurement in type 2 diabetes management. Gova A, Kompoti M, Kotoula V, Koutsovasilis A, Iraklianos S, Melidonis A. IDF, Cape town, 4-7 December 2006
6. Evaluation of left ventricular systolic function in patients with type 1 Diabetes Mellitus with the use of 2D-Strain. A. Theodosis-Georgilas, D. Beldekos, G. Tsiaousis, E. Gougourela, A. Koutsovasilis, P. Margetis, S. Chadanis, S. Foussas EUROECHO 2007, 5-8 December 2007, Lisbon, Portugal
7. Desaturation values related to diabetes mellitus in patients with sleep apnea syndrome. Koutsovasilis A, Iraklianos S, Anastasopoulos D, Papoulis Ch, Kilipouri O, Ballis E, Giannakopoulos A, Tselioti P, Melidonis A, Prekates A 10th Meeting of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes (MGSD), 26/04/2007-29/04/2007, Istanbul
8. Relation of antidiabetic treatment to hospitalization outcome in patients with acute coronary syndrome. Iraklianos S, Koutsovasilis A, Levisianou D, Protopsaltis J, Kotoula V, Makrigiannis S, Tellis N, Zairis M, Melidonis A, Foussas S. 10th Meeting of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes (MGSD) 26/04/2007-29/04/2007, Istanbul
9. Microalbuminuria is correlated with early right ventricular diastolic function abnormalities in patients with type 1 diabetes mellitus. DK Levisianou, A Melidonis, A Koutsovasilis, D Beldekos, G Tsiaousis, I Protopsaltis, S Handanis, S Foussas² European Association for the Study of Diabetes (EASD). 43rd Annual Meeting 18-21 September 2007, Amsterdam
10. Effect of high-protein low-fat diet on cardiovascular disease risk factors of individuals with metabolic syndrome. E Papakonstantinou, D Panagiotakos, A Koutsovasilis, A Manolis, A Melidonis, A Zampelas European Association for the Study of Diabetes (EASD). 43rd Annual Meeting 18-21 September 2007, Amsterdam
11. Disease self awareness in patients with type 2 diabetes mellitus”
I. Kyriazis, A. Koutsovasilis, K. Korovesis, D. Mendrinou, P. Bobolas, A. Giolis, Z. Katsare², L. Bartzis², N. Syrianos², I. Mallios², G. Cristodoulou, A. Diakoumopoulos, C. Partheniou. Therapeutic Patient Education (TPE), 5-8/11/2008, Budapest, Hungary

- 12.** The effect of dietary training on optimal control of diabetic patients in intensive insulin regimens. S. Irakleianou, K.Fakatseli, P.Gavra, M. Kati, A. Koutsovasilis, A. Melidonis. Therapeutic Patient Education (TPE), 5-8/11/2008, Budapest, Hungary
- 13.** Assessment of knowledge level of antidiabetic treatment in type 2 diabetic patients. I.Kyriazis, A. Koutsovasilis, P.Bobolas, A. Giolis, Z. Katsare, L.Bartzis, N. Syrianos, C. Mellos, D. Presvelos, I. Mallios, D. Mendrinos, C. Partheniou. Therapeutic Patient Education (TPE), Budapest, Hungary, 5-8/11/2008
- 14.** Impact of cigarette smoking on macrovascular complications in type 2 diabetic patients. I. Kyriazis, D. Mendrinos, D. Mytas, A. Manias, M. Bader, L.Georgali, A. Lalousis, A. Koutsovasilis, A. Diakoumopoulos, G. Christodoulou, A. Giolis, T. Kokolias, C. Partheniou, V. Pyrgakis. 2nd World Congress CODHy, 30/10-2/11/2008, Barcelona
- 15.** Different definitions of metabolic syndrome and first year outcome after acute coronary syndrome. A.Melidonis, A. Koutsovasilis, G. Koukoulis, J. Skoularigis, K. Sereti, J. Protopsaltis, A. Kamaratos, M. Zairis, S. Foussas, F. Triposkiadis. 2nd World Congress CODHy, October 30-November 2 2008, Barcelona
- 16.** The effect of diabetes mellitus on the weightness of sleep apnea syndrome. A.Koutsovasilis, P. Tselioti, V. Grammatikopoulou, K. Sakelaridis, N. Patsourakos, D. Ventoulis, A. Melidonis, A. Prekates. 2nd World Congress CODHy, October 30-November 2 2008, Barcelona
- 17.** The prognostic ability of Troponin after the introduction of hs-CRP and HOMA index in different groups of abnormal glucose regulation patients with acute coronary syndrome. A. Koutsovasilis, A. Melidonis, D. Levisianou, G. Koukoulis, I. Skoularigis, M. Zairis, S. Foussas, F. Triposkiadis. 44th Annual Meeting EASD, September 8-11, 2008 Rome
- 18.** The influence of family cohesion and adaptability on type 1 diabetes mellitus patients. E. Liouri, A. Koutsovasilis, K. Kounenou, N. Giannakopoulos, E. Foufopoulou, E. Karagiaouri, M.P Koukouli, S. Iraklianos, C. Karagianni, A. Melidonis. 44th Annual Meeting EASD, September 8 -11, 2008 Rome

19. Prevalence of arterial hypertension in type 2 diabetic patients and its correlation to diabetic retinopathy. I. Kyriazis, A. Koutsovasilis, E. Zervas, D. Mytas, A. Diakoumopoulos, G. Christodoulou, E. Deda, Z. Katsare, D. Mendrinos, C. Melos, A. Lalousis, A. Manias, K. Zafeiri, C. Partheniou. Hypertension, June 14-19/2008, Berlin, Germany
20. Acute coronary syndromes in diabetic patients: Does HOMA index change the prognostic ability of Troponin for the six months after hospital care? A. Koutsovasilis, A. Melidonis, I. Kyriazis, J. Skoularigis, G. Koukoulis, A. Kamaratos, S. Foussas, F. Triposkiadis. 5th World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications (WCPD 2008) June 1-4, 2008 Helsinki, Finland
21. Acute coronary syndromes: disorders of glucose metabolism and their relation to the one year out-come after patients' hospitalization. A. Koutsovasilis, A. Melidonis, I. Protopsaltis, I. Kyriazis, J. Skoularigis, G. Koukoulis, S. Foussas, F. Triposkiadis. 5th World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications (WCPD 2008) June 1 – 4, 2008 Helsinki, Finland
22. Effect of high protein low fat diet on arterial blood pressure and clotting factors. E. Papakonstantinou, D. Panagiotakos, A. Koutsovasilis, A. Manolis, A. Melidonis, A. Zampelas. 77th Congress of the European Atherosclerosis Society, 26-29/04/2008, Istanbul, Turkey
23. Factors determining the frequency of ventilation acquired pneumonia. P. Tselioti, A. Koutsovasilis, V. Grammatikopoulou, K. Katsifa, K. Sakellaridis, A. Xyneli, E. Sklavou, N. Patsourakos, D. Venetoulis, A. Prekates. 12th State of the Art, 11/04/2008-13/04/2008, Athens, Greece
24. Newly diagnosed diabetes patients show worse short-term outcome compared to known diabetic and prediabetic patients after an acute coronary syndrome. A. Kamaratos, A. Koutsovasilis, F. Triposkiadis, A. Sereti, I. Protopsaltis, D. Athanasopoulos, S. Foussas, A. Melidonis. 45th Annual Meeting EASD, Austria Vienna, 29/09/2009-02/10/2009
25. Intensified insulin therapy vs CSII: the influence on family cohesion and adaptability of type 1 diabetes. E. Liouri, A. Koutsovasilis, K. Kounenou, A. Kamaratos, M. P. Koukouli, A. Nikolaou, S. Iraklianiou, D. Damianaki, A.

- Melidonis. 45th Annual Meeting EASD, 29/09/2009-02/10/2009, Austria Vienna
- 26.** Impact of different glucose values during hospitalization on one-year outcome after an acute coronary syndrome. Anastasios Koutsovasilis, Filippos Triposkiadis, Georgios Koukoulis, Ioannis Skoularigis, Maria-Pelagia Koukouli, Stefanos Foussas, Andreas Melidonis. 45th Annual Meeting EASD, Austria Vienna, 29/09/-02/10/2009
 - 27.** A low carbohydrate protein sparing modified fast diet compared with a low glycaemic index reduced calorie diet in obese type 2 diabetic patients. D. Vlachos, A. Ganotopoulou, C. Stathi, A. Koutsovasilis, E. Diakoumopoulou, D. Doulgerakis, N. Tentolouris, A. Melidonis, N. Katsilambros. 47th Annual Meeting EASD, 12-16 September 2011, Lisbon, Portugal
 - 28.** The association between the results of vibration sensation testing with potentiometer and perspiration testing. A. Kamaratos, A. Koutsovasilis, X. Gasparatou, P. Drekoudis, I. Protopsaltis, A. Sereti, S. Iraklianiou, A. Melidonis. 10th Congress of the European Federation of Internal Medicine, 5-8 October, 2011, Athens, Greece
 - 29.** Results of a three-year experience of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. A. Kamaratos, S. Iraklianiou, A. Sereti, M. Meletiadou, A. Koutsovasilis, K. Fakatseli, A. Nikolaou, G. Panoutsopoulos, A. Melidonis. World Diabetes Congress (IDF 2011), 4-8 December 2011, Dubai, United Arab Emirates
 - 30.** Acute coronary syndrome short-term outcome of newly diagnosed diabetes patients compared to known diabetic and prediabetic patients. A. Koutsovasilis, V. Dragoumanos, K. Tzirogiannis, S. Iraklianiou, V. Gavra, G. Panoutsopoulos, F. Triposkiadis, S. Foussas, A. Melidonis. World Diabetes Congress (IDF 2011), 4-8 December 2011, Dubai, United Arab Emirates
 - 31.** One-year outcome after an acute coronary syndrome in correlation to glucose values during hospitalization. A. Koutsovasilis, E. Fousteris, V. Dragoumanos, I. Protopsaltis, I. Zaxaros, G. Panoutsopoulos, F. Triposkiadis, S. Foussas, A. Melidonis. World Diabetes Congress (IDF 2011), 4-8 December 2011, Dubai, United Arab Emirates

32. A very low carbohydrate ketogenic diet compared with a low glycemic index reduced calorie diet in obese type 2 diabetic patients. A. Koutsovasilis, D. Vlachos, A. Ganotopoulou, C. Stathi, E. Diakoumopoulou, D. Doulgerakis, A. Melidonis, N. Tentolouris, N. Katsilambros. 19th European Congress on Obesity, 9-12 May 2012, Lyon, France
33. Factors determining the short term outcome of acute ischemic stroke. The influence of diabetes mellitus. Bachlitzanaki Maria, Koutsovasilis Anastasios, Kolomtsas Zacharias, Milaki Kalliopi, Tabouratzi Dimitra, Dolapsakis Christodoulos, Tselas Kostas. Excellence in Diabetes, 6-9 February 2013, Istanbul, Turkey
34. Abdominal obesity and diabetes in patients hospitalized for lower respiratory tract infection. Kolomtsas Zaharias, Koutsovasilis Anastasios, Bachlitzanaki Maria, Milaki Kalliopi, Tabouratzi Dimitra, Dolapsakis Christodoulos, Foskolakis Nikolaos, Bounialetos Manolis, Tselas Kostas. Excellence in Diabetes, 6-9 February 2013, Istanbul, Turkey
35. Discrepancy between rural and semi-urban population considering prevalence of chronic complications among patients with diabetes mellitus type 2. Koutsovasilis Anastasios, Bachlitzanaki Maria, Milaki Kalliopi, Kolomtsas Zaharias, Dolapsakis Christodoulos, Tselas Kostas. Excellence in Diabetes, 6-9 February 2013, Istanbul, Turkey
36. Prevalence of risk factors among patients with acute ischemic stroke and their connection with the severity of these episodes. The influence of diabetes mellitus. Koutsovasilis Anastasios, Bachlitzanaki Maria, Kolomtsas Zaharias, Milaki Kalliopi, Tabouratzi Dimitra, Dolapsakis Chistodoulos, Tselas Kostas, Internal Medicine Excellence in Diabetes, 6-9 February 2013, Istanbul, Turkey

**ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ
(ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΕΣ) (ΣΥΝΟΛΟ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΩΝ: 109)**

1. Οι τιμές των δεικτών απεικόνισης του ιστικού doppler και Strain Rate στην αντίχνευση συστολικής δυσλειτουργίας σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Κουτσοβασίλης Αναστάσιος, Ψαλτήρας Γεώργιος, Κυριαζής Ιωάννης, Χαντανής Στέλιος, Μελιδώνης Ανδρέας,

- Φούσας Στέφανος 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, 15/10/2005, Αθήνα
2. Αξιολόγηση της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 με τη χρήση doppler ηχοκαρδιογραφίας. Κουτσοβασίλης Αναστάσιος, Ψαλτήρας Γεώργιος, Κυριαζής Ιωάννης, Χαντανής Στέλιος, Μελιδώνης Ανδρέας, Φούσας Στέφανος 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, 15/10/2005, Αθήνα
 3. Διατροφικές συνήθειες μαθητών δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης σε σχολικό και οικογενειακό περιβάλλον. Αναστάσιος Κουτσοβασίλης, Μαρία Κομπότη, Αφροδίτη Γκόβα, Παναγιώτα Φακατσέλη, Βικτώρια Κοτούλα, Μιχάλης Τσιφάκης, Ανδρέας Μελιδώνης. 32^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 09-13/05/2006, Αθήνα
 4. Υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στο επίπεδο σακχάρου αίματος και τις επιπλοκές που παρουσιάζονται σε μη διαβητικούς ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύονται σε καρδιολογικές μονάδες εντατικής θεραπείας; Κουτσοβασίλης Αναστάσιος, Ζαΐρης Μιχάλης, Λεβισιανού Δημήτρης, Καμαράτος Αλέξανδρος, Νικολάου Ευγενία, Κοτούλα Βικτωρία, Μελιδώνης Ανδρέας, Φούσας Στέφανος. 20^ο Ετήσιο Συνέδριο Διαβητολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδας 09-11/11/2006, Θεσσαλονίκη
 5. Η μικρολευκωματινουρία σχετίζεται με πρόωμη διαστολική δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας στους διαβητικούς τύπου 1. Τσιαούσης Γ, Μπελντέκος Δ, Κουτσοβασίλης Α, Θεοδόσης-Γεωργιάς Α, Πρωτοψάλτης Ι, Χαντανής Σ, Μελιδώνης Α, Φούσας Σ. 10^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο 28-04/03/2007, Αθήνα
 6. Οξέα στεφανιαία σύνδρομα: Οι διαταραχές μεταβολισμού γλυκόζης και η συσχέτιση τους με την έκβαση της νοσηλείας των ασθενών. Μελιδώνης Α, Κουτσοβασίλης Α, Νικολάου Ε, Λεβισιανού Δ, Τελής Ν, Ζαΐρης Μ, Ηρακλειανού Σ, Φούσας Σ. 10^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο 28-04/03/2007, Αθήνα
 7. Προγνωστικοί παράγοντες εξέλιξης και έκβασης ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Ι. Πρωτοψάλτης, Α. Κουτσοβασίλης, Σ. Κόκκορης,

- B. Κοτούλα, Σ. Ηρακλειανού, Α. Μελιδώνης. 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, 08-10/10/2007, Αθήνα
8. Συσχέτιση του είδους της αντιδιαβητικής αγωγής και της τρίμηνης έκβασης μετά τη νοσηλεία ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Α Κουτσοβασίλης, Σ Ηρακλειανού, Π Κουκούλη, Δ Λεβισιανού, Ι Πρωτοψάλτης, Β Δραγουμάνος, Φ Τρυποσκιάδης, Α Μελιδώνης. 21^ο Ετήσιο Συνέδριο Διαβητολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδας, 08-10/11/2007, Θεσσαλονίκη
 9. Υπάρχει ουδός στο σάκχαρο εισαγωγής μη διαβητικών ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο πέρα από το οποίο αυξάνεται σημαντικά η θνητότητα και η εμφάνιση επιπλοκών; Α Κουτσοβασίλης, Α Γκόβα, Χ. Παπούλης, Α Καμαράτος, Ν Γιαννακόπουλος, Φ Τρυποσκιάδης, Σ Φούσσας, Α Μελιδώνης. 21^ο Ετήσιο Συνέδριο Διαβητολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδας, 08-10/11/2007, Θεσσαλονίκη.
 10. Συσχέτιση της hs-CRP με την προγνωστική ικανότητα της τροπονίνης σε διαβητικούς και μη ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Φ Τρυποσκιάδης, Α Κουτσοβασίλης, Δ Λεβισιανού, Γ Κουκούλης, Ι Σκουλαρίγκης, Μ Ζαΐρης, Σ Φούσσας, Α Μελιδώνης .22^ο Ετήσιο Συνέδριο ΔΕΒΕ, 13-15/11/2008, Θεσσαλονίκη
 11. Ορισμοί του μεταβολικού συνδρόμου και οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Α Μελιδώνης, Α Κουτσοβασίλης, Γ Κουκούλης, Ι Σκουλαρίγκης, Λεβισιανού Δ, Μ Ζαΐρης, Σ Φούσσας, Φ Τρυποσκιάδης. 1^ο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, 29-31/05/2008 Λουτράκι
 12. Παράγοντες που καθορίζουν την θνητότητα σε ασθενείς με πενυμονία στον αναπνευστήρα. Α. Κουτσοβασίλης, Β Γραμματικοπούλου, Π Τσελιώτη, Κ Κατσίφα, Κ Σακελλαρίδης, Α Ξυνέλη, Ε Σκλάβου, Ν Πατσουράκος, Δ Βενετούλης, Α Πρεκατές. 34^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 20-24/05/2008, Αθήνα
 13. Υπάρχουν διαφορές στις διατροφικές συνήθειες εφήβων περιοχής Αττικής και εφήβων επαρχίας; Α Κουτσοβασίλης, Β Δραγουμάνος, Κ Φακατσέλη, Σ Μπαζίνα, Δ Μπασδαγιάννη, Σ Ηρακλειανού, Μ Δασενάκη, Α Μελιδώνης. 34^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 20-24/05/2008, Αθήνα
 14. Συσχέτιση της κοιλιακής παχυσαρκίας με την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου κατά διάφορους ορισμούς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και

- την ενός έτους έκβαση αυτών. Κουτσοβασίλης Α, Μελιδώνης Α, Κουκούλης Γ, Σκουλαρίγκης Ι, Τσιαγκλής Σ, Κολοκυθάς Δ, Ζαΐρης Μ, Φούσας Σ, Τρυποσκιάδης Φ. 7^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Παχυσαρκίας, 03-05/04/2008, Αθήνα
- 15.** Επίδραση του μεταβολισμού γλυκόζης στην βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη έκβαση των ΟΣΣ. Α. Κουτσοβασίλης, Φ. Τρυποσκιάδης, Γ. Κουκούλης, Ι. Σκουλαρίγκης, Α. Καμαράτος, Α. Σερέτη, ΜΠ Κουκούλη, Γ. Τσουρούς, Σ. Φούσας, Α. Μελιδώνης. 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, 28-30/05/2009, Λουτράκι
- 16.** Επίδραση της υπεργλυκαιμίας στην ενός έτους έκβαση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Α. Μελιδώνης, Α. Κουτσοβασίλης, Γ. Κουκούλης, Ι. Σκουλαρίγκης, Ι. Πρωτοψάλτης, Σ. Ηρακλειανού, Ε. Λιούρη, Σ. Φούσας, Φ. Τρυποσκιάδης. 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, 28-30/05/2009, Λουτράκι
- 17.** Η επίδραση των διαφόρων κατηγοριών σακχάρου νοσηλείας στην μακροπρόθεσμη έκβαση μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ανάλογα με τη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης. Α. Κουτσοβασίλης, Α. Νικολάου, Μ.Π. Κουκούλη, Ξ. Γασπαράτου, Δρεκούδης Π, Ε. Φουφοπούλου, Μ. Ζαΐρης, Σ. Φούσας, Α. Μελιδώνης. 35^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 5-9/05/2009, Αθήνα
- 18.** Συσχέτιση του μέσου σακχάρου νοσηλείας με την ενός έτους έκβαση μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Αναστάσιος Κουτσοβασίλης, Γεώργιος Κουκούλης, Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Ιωάννης Πρωτοψάλτης, Αγγελική Αγγελίδη, Αλέξανδρος Καμαράτος, Βασίλης Βαρδιάμπασης, Πάρις Δρεκούδης, Γεώργιος Τσουρούς, Φίλιππος Τρυποσκιάδης, Ανδρέας Μελιδώνης. 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, 13-17/10/2009, Αθήνα
- 19.** Επίδραση των διαφορετικών τιμών γλυκόζης κατά τη νοσηλεία με την ενός έτους έκβαση μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Α. Κουτσοβασίλης, Γ. Κουκούλης, Ι. Πρωτοψάλτης, Ι. Σκουλαρίγκης, Φ. Τρυποσκιάδης, Α. Μελιδώνης 23^ο Συνέδριο Διαβητολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδας, 12-14 Νοεμβρίου 2009, Θεσσαλονίκη

- 20.** Κοιλιακή παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο και έκβαση μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Α. Κουτσοβασίλης, Α. Χαραμής, Ι. Χρυσομάλλης, Κ. Τζιρογιάννης, Γ. Τσουρούς, Ι. Πρωτοψάλτης, Σ. Φούσας, Α. Μελιδώνης
3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, 3-5 Ιουνίου 2010, Λουτράκι
- 21.** Η επίδραση της ηλεκτρομαγνητικής παρεμβολής των σταθμών του μετρό στη λειτουργία του αυτόματου εξωτερικού απινιδιστή. Αθανάσιος Χαλκιάς, Αναστάσιος Κουτσοβασίλης. 1^ο Συνέδριο Καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, 1 Απριλίου 2012, Αθήνα
- 22.** Η παθητική ανύψωση των κάτω άκρων κατά τη διάρκεια της καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης σχετίζεται με τη βέλτιστη νευρολογική έκβαση. Βασίλειος Δραγουμάνος, Αθανάσιος Χαλκιάς, Παύλος Λέλοβας, Αναστάσιος Κουτσοβασίλης. 1^ο Συνέδριο Καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, 1/04/2012, Αθήνα
- 23.** Μελέτη της εξωνοσοκομειακής ανακοπής στην Ελλάδα. Αθανάσιος Χαλκιάς, Αναστάσιος Κουτσοβασίλης. 1^ο Συνέδριο Καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης, 1 Απριλίου 2012, Αθήνα
- 24.** Λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Κουτσοβασίλης Αναστάσιος, Μπαχλιτζανάκη Μαρία, Ταμπουρατζή Δήμητρα, Μηλάκη Καλλιόπη, Κολομτσάς Ζαχαρίας, Τσελάς Κων/νος. 16^ο Παγκρήτιο Ιατρικό Συνέδριο, 25-28 Οκτωβρίου 2012, Άγιος Νικόλαος, Κρήτη
- 25.** Συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας κατά την εισαγωγή με τη βραχυπροθέσμη έκβαση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων. Κουτσοβασίλης Αναστάσιος, Μπαχλιτζανάκη Μαρία, Κολομτσάς Ζαχαρίας, Μηλάκη Καλλιόπη, Ταμπουρατζή Δήμητρα, Τσελάς Κωνσταντίνος. 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, 17-20 Οκτωβρίου 2012, Αθήνα.
- 26.** Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα και οξύ νεφριτιδικό σύνδρομο μετά από χρήση ιτρακοναζόλης. Κολομτσάς Ζαχαρίας, Μπαχλιτζανάκη Μαρία, Μηλάκη Καλλιόπη, Ταμπουρατζή Δήμητρα, Τσελάς Κων/νος, Κουτσοβασίλης Αναστάσιος. 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, 17-20 Οκτωβρίου 2012, Αθήνα

- 27.** Επίδραση σακχαρώδους διαβήτη και κοιλιακής παχυσαρκίας στη διάρκεια και την έκβαση νοσηλείας ασθενών με λοίμωξη αναπνευστικού. Κ. Μηλάκη, Α. Κουτσοβασίλης, Μ. Μπαχλιτζανάκη, Ζ. Κολομτσάς, Ν. Φωσκολάκης, Κ. Τσελάς. 13^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 27-31 Μαρτίου 2013, Αθήνα
- 28.** Διαφορές αγροτικού και ημιαστικού πληθυσμού στον επιπολασμό χρόνιων επιπλοκών μεταξύ ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Α. Κουτσοβασίλης, Κ. Μηλάκη, Μ. Μπαχλιτζανάκη, Ζ. Κολομτσάς, Δ. Ταμπουρατζή, Χ. Δολαψάκης. Κ. Τσελάς. 13^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 27-31/03/2013, Αθήνα
- 29.** Επιπολασμός παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η σχέση τους με τη βαρύτητα του. Η επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη. Μ. Μπαχλιτζανάκη, Α. Κουτσοβασίλης, Κ. Μηλάκη, Δ. Ταμπουρατζή, Χ. Δολαψάκης, Ν. Φωσκολάκης, Κ. Τσελάς. 13^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 27-31 Μαρτίου 2013, Αθήνα
- 30.** Συσχέτιση μέτρησης της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο με τις κατ' οίκον μετρήσεις. Διαφορές στην κλινική πράξη. Σ. Μπούσμπουλας, Α. Κουτσοβασίλης, Δ. Γουγουρέλας, Α. Παπαζαφειροπούλου, Ο. Αποστόλου, Ι. Μπινίκος, Η. Ταμβάκος, Σ. Παππάς 27^ο Ετήσιο Συνέδριο Διαβητολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδας, 14-16 Νοεμβρίου 2013, Θεσσαλονίκη
- 31.** Επιπολασμός και επίδραση του αντιγριππικού και αντιπνευμονιοκοκκικού εμβολιασμού σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Α. Κουτσοβασίλης, Δ. Γουγουρέλας, Σ. Μπούσμπουλας, Π. Βεργίδου, Α. Παπαζαφειροπούλου, Α. Σωτηρόπουλος, Θ. Πέππας, Σ. Παππάς. 27^ο Ετήσιο Συνέδριο Διαβητολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδας, 14-16/11/2013, Θεσσαλονίκη
- 32.** Επίδραση των συνθηκών μέτρησης του σακχάρου στην εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Α. Κουτσοβασίλης, Σ. Μπούσμπουλας, Δ. Γουγουρέλας, Α. Σωτηρόπουλος, Μ. Μπαμπουρδά, Α. Γκρόζου, Α. Παπαζαφειροπούλου, Σ. Παππάς. 27^ο Ετήσιο Συνέδριο Διαβητολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδας, 14-16/11/2013, Θεσσαλονίκη

**ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΔΙΕΘΝΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ ΚΑΙ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ
ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ (114 CME CREDITS):**

1. 8th International Symposium on Atherosclerosis and Related Risk Factors, 22-23 October 2004, Athens
2. 20th International Meeting on Clinical Cardiology, 5-7/05/2005, Athens
3. HEART FAILURE 2005, 11-14 June 2005, Lisbon, Portugal (19th International Symposium on Atherosclerosis and Related Risk Factors, December 2nd-3rd, 2005, Athens,
4. 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 14-17 September, 2006, Copenhagen-Malmoe,
5. 10th Meeting of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes, April 26-29, 2007, Istanbul, Turkey,
6. 43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 18-21 September, 2007, Amsterdam
7. 77th European Atherosclerosis Society Congress (EAS), April 26-29, 2008, Istanbul Turkey,
8. 5th World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications (WCPD), June 1-4, 2008, Helsinki, Finland
9. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 7-11 September, 2008, Rome
10. Advanced Tools in Insulin Pump Treatment Workshop for the Experts, May 25-26, 2009, Switzerland
11. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 30 September-2 October, 2009, Vienna
12. 20th World Diabetes Congress (IDF), 18-22 October 2009, Montreal
13. 2nd Oxford Thessaloniki Diabetes Forum, “Seeking and using evidence in clinical practice”, 28th-30th April 2010, Halkidiki
14. 6th World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications, 8-11 April 2010, Dresden, Germany

15. 19th European Congress on Obesity 9-12 May 2012, Lyon, France
16. 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 23-27 September 2013, Barcelona, Spain

**ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΛΛΗΝΙΚΩΝ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ, ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ,
ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ (683 CME CREDITS)
(ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΑ) (ΣΥΝΟΛΟ:78)**

1. Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα στην Ενδοκρινολογία και τον Μεταβολισμό, 19-23/01/2004, Αθήνα
2. 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 11-13/02/2005, Αθήνα
3. 9^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 17-20 Μαρτίου 2005, Ρόδος
4. 31^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 17-21 Μαΐου 2005, Αθήνα
5. 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, 10-15/10/2005, Αθήνα
6. 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 3-5/02/2006, Αθήνα
7. Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας «Γ. Παπαδάκης», 13-17/02/2006, Αθήνα
8. 32^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 9-13/05/2006, Αθήνα
9. Ημερίδες Μεταβολισμού 11^η Χρονιά, 31/05-2/06/2006, Αθήνα
10. 12^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας, 30/10-03/11/2006, Αθήνα
11. Ημερίδες Μεταβολισμού 12^η Χρονιά, 6-8 Ιουνίου 2007, Αθήνα
12. 10^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 28/02-4/03/2007, Αθήνα
13. 33^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 2-5/05/2007, Αθήνα
14. Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας «Γ. Παπαδάκης», 5-9/02/2007, Αθήνα
15. 34^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 20-24/05/2008, Αθήνα
16. Ημερίδες Μεταβολισμού 13^η Χρονιά, 07-11 Μαΐου 2008, Αθήνα
17. Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας «Γ. Παπαδάκης», 11-15/02/2008, Αθήνα

18. 11^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 25-29/03/2009, Αλεξανδρούπολη
19. Ημερίδες Μεταβολισμού 15^η χρονιά, 12-15/05/2010, Αθήνα
20. 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, 3-5/06/2010, Λουτράκι
21. 12^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 16-20/03/2011, Αθήνα
22. 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, 21-23/05/2012, Ηράκλειο Κρήτης
23. Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας «Γ. Παπαδάκης», 11-15/02/2013, Αθήνα
24. 13^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, 27-31/03/2013, Αθήνα
25. 27^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο της Διαβητολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος, 14-16/11/2013, Θεσσαλονίκη
26. 3^η Ετήσια Ημερίδα για το Σακχαρώδη Διαβήτη και τα Μεταβολικά Νοσήματα, 23/11/2013, Λευκωσία, Κύπρος
27. 5^ο Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωση, 29-30/11/2013, Αθήνα
28. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο με θέμα «Σακχαρώδης Διαβήτης. Από τη θεωρία στην καθημερινή πρακτική. Ελληνικές Κατευθυντήριες Οδηγίες», 11/01/2014, Βόλος

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ:

- «Οι Διατροφικές Συνήθειες Μαθητών 2βάθμιας Εκπαίδευσης και η Διαμόρφωση αυτών στο Οικογενειακό και Σχολικό Περιβάλλον». *Ημερίδες Μεταβολισμού 12^η Χρονιά, Τετάρτη 6 Ιουνίου 2007, Αθήνα*
- «Οι βασικές και απαραίτητες στατιστικές επεξεργασίες μιας μελέτης». *Ημερίδες Μεταβολισμού 13^η Χρονιά, Πέμπτη 8 Μαΐου 2008, Αθήνα*
- «Οι νέες θεραπείες στο Διαβήτη: Τα ινκρετινομιμητικά σαν νέα εναλλακτική επιλογή ρύθμισης και προστασίας στον διαβητικό ασθενή». *Επιστημονική*

Εκδήλωση με θέμα: Με στόχο HbA1c<7 και μείωση των επιπλοκών του διαβήτη. 13 Ιουνίου 2009, Πόρτο Χέλι

- «Εξενατίδη μετά τα αντιδιαβητικά δισκία: Η θεραπευτική επιλογή για αποτελεσματική γλυκαιμική ρύθμιση και μείωση του βάρους». 31 Οκτωβρίου 2009, Αράχωβα
- «Πρόληψη στην Καρδιολογία-Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις (Αντιμετώπιση)». 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής, 18 Φεβρουαρίου 2010
- «Η νοσηλεία ασθενούς με μεταβολικά νοσήματα», *Ημερίδες Μεταβολισμού 15^η Χρονιά*, 13 Μαΐου 2010
- «Διαβητική κετοξέωση και υπερωσμωτικό κόμα» *Ημερίδες Μεταβολισμού 15^η Χρονιά*, 14 Μαΐου 2010
- «Η προσφορά των GLP-1 αναλόγων πέρα από τη γλυκαιμική ρύθμιση», 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, 4 Ιουνίου 2010
- «Αντλίες ινσουλίνης: Ένταξη ατόμων σε αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, προϋποθέσεις, αίτια αποκλεισμού και οδηγίες παρακολούθησης». *Κλινικό φροντιστήριο αντλιών: «Ινσουλινοθεραπεία και νεότερες τεχνολογίες»*, 26/06/2010
- «Ινσουλίνη και καρκίνος. Υπάρχει σχέση». 4^η Επιστημονική Αντιπαράθεση. 1^ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό FORUM, 21-23 Ιανουαρίου 2011
- «Αντλία ινσουλίνης: Ένταξη ατόμων σε αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης, προϋποθέσεις, αίτια αποκλεισμού και οδηγίες αυτοπαρακολούθησης». *Διημερίδα: «Νεότερες τεχνολογίες στον Σακχαρώδη Διαβήτη»*, 3-4 Φεβρουαρίου 2011, Ηράκλειο Κρήτης
- «Η αντιμετώπιση του διαβητικού ασθενούς σε περίοδο οικονομικής κρίσης. Η άποψη του γιατρού». 5^ο Πανελλήνιο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, «Οι σύγχρονες εξελίξεις στη διάγνωση και αντιμετώπιση μεταβολικών νοσημάτων και συνοδών παθολογικών καταστάσεων», 11-13 Οκτωβρίου 2013, Βόλος.

- «Σουλφονουλορίες, γλινίδες, ακαρβόζη, γλιταζόνες». 3^η Ετήσια Ημερίδα για το Σακχαρώδη Διαβήτη και τα Μεταβολικά Νοσήματα, 23 Νοεμβρίου 2013, Λευκωσία, Κύπρος.
- «Περιστατικά υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας σε διαβητικό ασθενή». Εκπαιδευτικό Σεμινάριο της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας , 11 Ιανουαρίου 2014, Βόλος

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΟΥΜΕΝΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ:

- Κλινική Μελέτη: «Μεταβολή ενδομυϊκών λιπιδίων σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, μετά από διαιτητική παρέμβαση ή σωματική άσκηση». Αρ. Πρωτ. 538/ 21-6-2005
- Πολυκεντρική Τυχαιοποιημένη, Διπλή-τυφλή, Ελεγχόμενη με Δραστικό Παράγοντα Κλινική Μελέτη AVD100521. (2007)
- Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη Διπλά Τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, μελέτη FOURIER. (2013)
-

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ:

- Μέλος της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας από το 2004
- Μέλος της Ομάδας Εργασίας «Διαβήτης και Καρδιά» της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας από συστάσεως αυτής (2006)
- Μέλος του Ελληνικού Κολλεγίου Μεταβολικών Μοσημάτων (Μάιος 2010)
- Μέλος της Εταιρείας Μελέτης Παραγόντων Κινδύνου για Αγγειακά Νοσήματα (Ιούνιος 2010)

REVIEWER ΔΙΕΘΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ:

- Reviewer του περιοδικού BMJ από το 2007
- Reviewer του περιοδικού BMJ Cases από το 2009
- Reviewer του περιοδικού Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing από το 2011

**«Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΕΚΒΑΣΗΣ ΤΩΝ ΟΞΕΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ
ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ ΜΕ ΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ
ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΜΕΝΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ IGT ΚΑΙ
ΝΟΡΜΟΓΛΥΚΑΙΜΙΚΟΥΣ»**

ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΚΟΥΤΣΟΒΑΣΙΛΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2014

Ειδικός Παθολόγος

Επιμελητής Β΄

Γ΄ Παθολογική Κλινική & Διαβητολογικό Κέντρο

Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά

«Άγιος Παντελεήμων»

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Τρυποσκιάδης Φίλιππος**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τομέας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας – (Επιβλέπων)
2. **Κουκούλης Γεώργιος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Τομέας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. **Σκουλαρίγκης Ιωάννης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Τομέας Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Ο επιπολασμός της διαταραχής του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι υψηλός μεταξύ των ατόμων που εισέρχονται για νοσηλεία μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της συσχέτισης της έκβασης των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων με τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης και τους δείκτες φλεγμονής σε γνωστούς διαβητικούς, σε νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς, σε ασθενείς με παθολογική ανοχή γλυκόζης (IGT) και σε νορμογλυκαιμικούς ασθενείς.

Υλικό και Μέθοδος: Στη μελέτη συμπεριληφθήκαν 536 ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύθηκαν στην Καρδιολογική Κλινική του Γ. Ν. Π «Τζάνειο» από τον Απρίλιο του 2007 έως τον Μάρτιο του 2009 για Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλινικοεργαστηριακό έλεγχο ο οποίος συμπεριλάμβανε μέτρηση σωματομετρικών χαρακτηριστικών καθώς και προσδιορισμό αιματολογικών και βιοχημικών παραμέτρων για τον καθορισμό του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών και των δεικτών φλεγμονής. Έγινε μέτρηση της γλυκόζης νηστείας και της ινσουλίνης με πρωινή αιμοληψία κατά την πρώτη ημέρα νοσηλείας των ασθενών για τον υπολογισμό των δεικτών ινσουλινοαντίστασης. Οι μη διαβητικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT) ένα μήνα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Ως τελικά σημεία ορίστηκαν ο θάνατος, νέο επεισόδιο οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, οι αρρυθμίες και το Οξύ Πνευμονικό Οίδημα καρδιακής αιτιολογίας. Έγινε καταγραφή αυτών κατά την νοσηλεία και κατά τους πρώτους 12 μήνες μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Αποτελέσματα: Από τους 536 ασθενείς της μελέτης νορμογλυκαιμικοί ήταν οι 199 (37,12%), 168 (31,34%) ήταν γνωστοί διαβητικοί, 59 (11%) νεοδιαγνωσμένοι διαβητικοί και 110 (20,52%) ήταν οι ασθενείς με διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης (IGT). Με διάγνωση οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST νοσηλεύθηκαν 255 (47,6%) ασθενείς, με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του διαστήματος ST 180 (33,6%) και με διάγνωση ασταθή στηθάγχη 101(18,8%) ασθενείς. Από τους υπό εξέταση δείκτες στατιστικά σημαντική η συσχέτιση της υψηλής ευαισθησίας CRP (hs-CRP) ($p=0,004$), με την έκβαση κατά την νοσηλεία για το σύνολο των ασθενών. Η hs-CRP ($p=0,001$) και ο δείκτης HOMA ($p=0,009$) παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση και με την εμφάνιση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά τη νοσηλεία για το σύνολο των ασθενών. Η εμφάνιση επιπλοκών κατά τους πρώτους 12 μήνες μετά από οξύ

στεφανιαίο σύνδρομο παρουσιάζει συσχέτιση με την hs-CRP και τους δείκτες HOMA και QUICKI τόσο σε μονοπαραγοντική όσο και σε πολυπαραγοντική ανάλυση. Την ανεξάρτητη συσχέτιση τους με την εμφάνιση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά τους πρώτους 12 μήνες, διατηρούν η hs-CRP και οι δείκτες HOMA και QUICKI τόσο για το σύνολο των ασθενών όσο και για τις επιμέρους ομάδες αυτών.

Συμπεράσματα: Η hs-CRP αποτελεί τον δείκτη φλεγμονής ο οποίος συνδέεται με την εμφάνιση επιπλοκών τόσο κατά τη νοσηλεία όσο και κατά τους 12 μήνες μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ανεξάρτητα από το γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών, ενώ οι δείκτες ινσουλινοαντίστασης HOMA και QUICKI σχετίζονται με την εμφάνιση μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων τόσο κατά την νοσηλεία όσο κατά τους 12 μήνες της παρακολούθησης. Η προσθήκη τους δε στην hs-CRP βελτιώνει το προγνωστικό μοντέλο της hs-CRP ειδικά για τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	35
1. Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα	37
1.1. Εισαγωγή	37
1.2. Ορισμός	37
1.3. Επίπτωση και επιπολασμός των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων	39
1.4. Οικονομικές επιπτώσεις των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων	44
1.5. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων	46
1.5.1. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	47
1.5.2. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	59
1.6. Γονιδιακές επιρροές στην αθηροθρόμβωση και την εμφάνιση των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων	61
1.7. Παθοφυσιολογία των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων	63
1.8. Διάγνωση και διαστρωμάτωση κινδύνου των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων	67
2. Φλεγμονή και Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα	73
2.1. Ο ρόλος της συστηματικής και της τοπικής φλεγμονής	73
2.2. Δείκτες φλεγμονής	75
2.3. hs-CRP και καρδιαγγειακή νόσος	78
3. Προδιαβήτης	81
3.1. Εισαγωγή	81
3.2. Ορισμός και κατηγορίες προδιαβήτη	82
3.3. Έλεγχος προδιαβήτη	83
3.4. Παθοφυσιολογία του προδιαβήτη	86
3.5. Προδιαβήτης και καρδιαγγειακή νόσος	87
4. Σακχαρώδης Διαβήτης και Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα	89
4.1. Εισαγωγή	89
4.2. Συσχέτιση του Σακχαρώδη Διαβήτη με τα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα	89
4.3. Ιδιαιτερότητες του ελέγχου για Στεφανιαία Νόσο στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη	91

4.4. Παθοφυσιολογικά δεδομένα των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη	94
5. Ινσουλινοαντίσταση	96
5.1. Εισαγωγή	96
5.2. Σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης	96
5.3. Μοριακοί μηχανισμοί της ινσουλινοαντίστασης.....	100
5.4. Εκτίμηση – Μέτρηση της αντίστασης στην ινσουλίνη	105
5.5. Εισαγωγή και χρήση των δεικτών υπολογισμού της αντίστασης στην ινσουλίνη	106
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	113
1. Εισαγωγή	114
2. Σκοπός της μελέτης	115
3. Πληθυσμός της μελέτης	115
4. Μέθοδοι	116
5. Στατιστική ανάλυση	121
6. Αποτελέσματα	122
6.1. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης	122
6.2. Εμφάνιση επιπλοκών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.....	130
6.3. Επίδραση του γλυκαιμικού προφίλ των ασθενών στην εμφάνιση των επιπλοκών	136
6.4. Συσχέτιση των δεικτών φλεγμονής και ινσουλινοαντίστασης με την εμφάνιση επιπλοκών	137
6.4.1. Συσχέτιση των δεικτών φλεγμονής και ινσουλινοαντίστασης με την εμφάνιση επιπλοκών κατά τη νοσηλεία	139
6.4.2. Συσχέτιση των δεικτών φλεγμονής και ινσουλινοαντίστασης με την εμφάνιση επιπλοκών κατά τους 12 μήνες μετά τη νοσηλεία	144
7. Συμπεράσματα – Συζήτηση	154
III. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	164

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομο

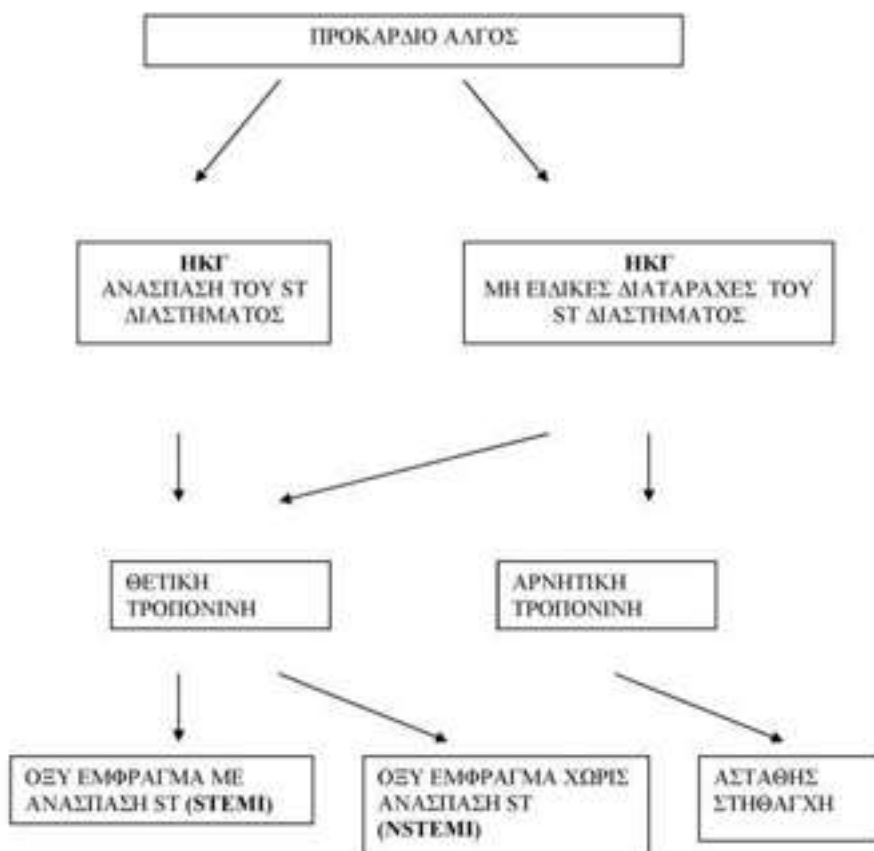
1.1 Εισαγωγή

Η πρώτη καταγεγραμμένη αναφορά στα Οξεία Στεφανιαία Σύνδρομο υπάρχει σε αιγυπτιακούς πάπυρους από το 2600 π.χ. Συγκεκριμένα είχαν παρατηρήσει και καταγράψει ότι άτομα με προκάρδιο άλγος παρουσίαζαν υψηλή θνητότητα. Σήμερα ο όρος Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ) χρησιμοποιείται για να δηλώσει την ισχαιμία κατά την οξεία φάση της στεφανιαίας νόσου με ή χωρίς την νέκρωση του μυοκαρδίου. Πιο συγκεκριμένα αναφέρεται σε ένα φάσμα τριών πιθανών κλινικών εκδηλώσεων της στεφανιαίας νόσου, την ασταθή στηθάγχη, το έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI) και το έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST (STEMI). Το ΟΣΣ περιλαμβάνει όλο το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων τα οποία ακολουθούν την διάσπαση αθηρωματικής πλάκας στα στεφανιαία αγγεία, ακολουθούμενο από θρόμβωση, εμβολή και διαφορετικού βαθμού μείωση της στεφανιαίας ροής. Τα κλινικά σημεία δε εξαρτώνται από την έκταση και τη δριμύτητα της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Η απόλυτη διακοπή της στεφανιαίας ροής, χωρίς την παρουσία παράπλευρης κυκλοφορίας οδηγεί σε έμφραγμα του μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST (STEMI) ή χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI). Η απελευθέρωση ευαίσθητων βιοχημικών δεικτών ενδεικτικών της νέκρωσης του μυοκαρδίου (π.χ τροπονίνη) συμβάλλουν στην διάγνωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου [1]. Εάν δεν παρατηρηθεί αύξηση των βιοχημικών δεικτών τότε για την περιγραφή της κατάστασης αυτής χρησιμοποιείται ο όρος ασταθής στηθάγχη και θα πρέπει στην διαφορική διάγνωση του προκάρδιο άλγους να προστεθούν και έξω-καρδιακά αίτια [2].

1.2 Ορισμός

Ως ΟΣΣ με ανάσπαση του ST (STEMI) ορίζεται το σύνδρομο που παρουσιάζεται σε ασθενή με τυπικό οξύ θωρακικό πόνο και εμμένουσα (>20 min) ανάσπαση του διαστήματος ST. Άλλη κατηγορία ασθενών είναι οι ασθενείς με οξύ θωρακικό πόνο αλλά χωρίς εμμένουσα ανάσπαση του ST. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν εμμένουσα ή παροδική κατάσπαση του ST ή αναστροφή των κυμάτων T ή επιπέδωση των T ή ακόμη και καθόλου αλλοιώσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Αυτή η κατάσταση ορίζεται αρχικά ως ΟΣΣ χωρίς ανάσπαση του ST (NSTEMI) και στην

συνέχεια θα διαχωριστεί περαιτέρω σε NSTEMI ή ασταθή στηθάγχη (UA). Η ασταθής στηθάγχη (UA) και το NSTEMI έμφραγμα είναι δύο δυσδιάκριτες μεταξύ τους οντότητες και η διαφορά τους έγκειται στο γεγονός ότι το NSTEMI χαρακτηρίζεται από περισσότερο εκτεταμένη μυοκαρδιακή βλάβη, με απελευθέρωση στην κυκλοφορία τροπονίνης (TnT ή TnI) ή CK-MB (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Διάκριση των διαφορετικών τύπων ΟΣΣ.

1.3 Επίπτωση και επιπολασμός των ΟΣΣ

Η Αμερικανική Καρδιολογική Ένωση εκτιμά ότι τουλάχιστον 1,1 εκατομμύρια εμφράγματα συμβαίνουν κάθε χρόνο στις Η.Π.Α. Το 40% των ασθενών αυτών θα καταλήξουν τελικά λόγω του ΟΣΣ και μάλιστα το 50% των ασθενών που καταλήγουν λόγω του ΟΣΣ καταλήγουν προτού πραγματοποιηθεί οποιαδήποτε ιατροφαρμακευτική παρέμβαση [3]. Διεθνώς υπάρχουν επαρκώς τεκμηριωμένα στοιχεία για την επίπτωση των ΟΣΣ (Πίνακας 1)

Χώρα	Άνδρες	Γυναίκες
Ουκρανία	785	339
Ρωσία	715	254
Λετονία	581	179
Τσεχία	317	117
Πολωνία	291	91
Ηνωμένο Βασίλειο	249	89
ΗΠΑ	203	95
Σουηδία	185	57
Γερμανία	178	64
Γαλλία	83	20
Ιαπωνία	57	19

Πίνακας 1. Θάνατοι οι οποίοι συνδέονται με την παρουσία στεφανιαίας νόσου ανά 100000 κατοίκους.

Σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία, η ετήσια επίπτωση των ΟΣΣ στην Ευρώπη είναι 1 περιστατικό για κάθε 80 έως 170 άτομα του πληθυσμού [4, 5]. Τα επεισόδια προκάρδιου άλγους όμως τα οποία οδηγούν τον πληθυσμό στο νοσοκομείο για εκτίμηση επί πιθανού ΟΣΣ είναι πολύ πιο συχνά και διαφέρουν ανά περιοχή. Υπάρχει ένα φαινομενικά παράδοξο ως προς τον επιπολασμό των ΟΣΣ. Παρότι οι θάνατοι από στεφανιαία νόσο μειώνονται στις οικονομικά αναπτυγμένες χώρες, η συχνότητα των ΟΣΣ αυξάνεται. Αυτή η φαινομενική αντίφαση οφείλεται στην αυξημένη ενημέρωση τόσο του κοινού όσο και των ιατρών πρωτοβάθμιας φροντίδας για τα ΟΣΣ με αποτέλεσμα να γίνεται συχνότερα και ταχύτερα έλεγχος για την παρουσία στεφανιαίας νόσου.

Μεταξύ των ατόμων που παρουσιάζονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών με πιθανό ΟΣΣ, η διάγνωση εργασίας είναι ασταθής στηθάγχη για το 44% των περιστατικών και πιθανό έμφραγμα του μυοκαρδίου για το 46% των περιστατικών. Κατά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο, στο 30% έχει επιβεβαιωθεί η παρουσία STEMI, στο 25% NSTEMI, ασταθής στηθάγχη στο 38% των ασθενών και στο υπόλοιπο 7% το προκάρδιο άλγος που παρουσίαζαν οφειλόταν σε μη καρδιακές παθήσεις [5]. Έτσι σε κάθε ασθενή με STEMI υπάρχουν δύο άλλοι ασθενείς με NSTEMI ή με ασταθή στηθάγχη. Δύο μεγάλες μελέτες (GRACE και Euro Heart Survey) για τον επιπολασμό των ΟΣΣ κατέληξαν σε ανάλογα αποτελέσματα [6]. Πιο συγκεκριμένα στη Euro Heart Survey ετέθη η διάγνωση STEMI στο 42% των ασθενών. Από τους ασθενείς της μελέτης αυτής το 33% είχε διάγνωση εξόδου έμφραγμα του μυοκαρδίου με κύμα Q, το 25% έμφραγμα του μυοκαρδίου χωρίς κύμα Q και το 42% εξήλθε με διάγνωση ασταθής στηθάγχη. Έτσι ο επιπολασμός των ΟΣΣ μπορεί να εκτιμηθεί σε έναν ειδικό πληθυσμό με αναφορά ως προς τα επεισόδια με STEMI και με έμφραγμα του μυοκαρδίου με κύμα Q. Από τα στοιχεία που έχουμε μόνο στο ένα τρίτο των περιστατικών τα οποία νοσηλεύονται με διάγνωση ΟΣΣ τίθεται τελικά η διάγνωση STEMI ή έμφραγμα με κύμα Q.

Η θνητότητα κατά την νοσηλεία είναι υψηλότερη σε μελέτες με μη επιλεγμένο πληθυσμό (8% στην μελέτη GRACE και 8.4% για την Euro Heart Survey για τα άτομα με STEMI) από ότι σε μεγάλες κλινικές μελέτες όπως στη μελέτη GUSTO V όπου η θνητότητα ήταν 5.6-5.9% [7]. Πρέπει να σημειωθεί ότι η επίπτωση διαφέρει μεταξύ των μελετών και έχει σχέση με τον υπό εξέταση πληθυσμό καθώς και με τον σχεδιασμό της μελέτης.

Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας και τη μελέτη MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease), η επίπτωση των στεφανιαίων επεισοδίων (σίγουρο ή πιθανό έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ανακοπή) είναι υψηλότερη στις Βόρειες, Κεντρικές και Ανατολικές Ευρωπαϊκές χώρες σε σχέση με τις Νότιες και τις Δυτικές (με εξαίρεση το Ηνωμένο Βασίλειο). Για παράδειγμα, ο ρυθμός περιστατικών σε άνδρες ηλικίας 35-64 ετών που ζουν στην Πολωνία είναι 3 φορές μεγαλύτερος απ' ότι σ' αυτούς που ζουν στην Ισπανία, ενώ στις γυναίκες είναι 4 φορές υψηλότερος, αντίστοιχα. Η μεγαλύτερη επίπτωση

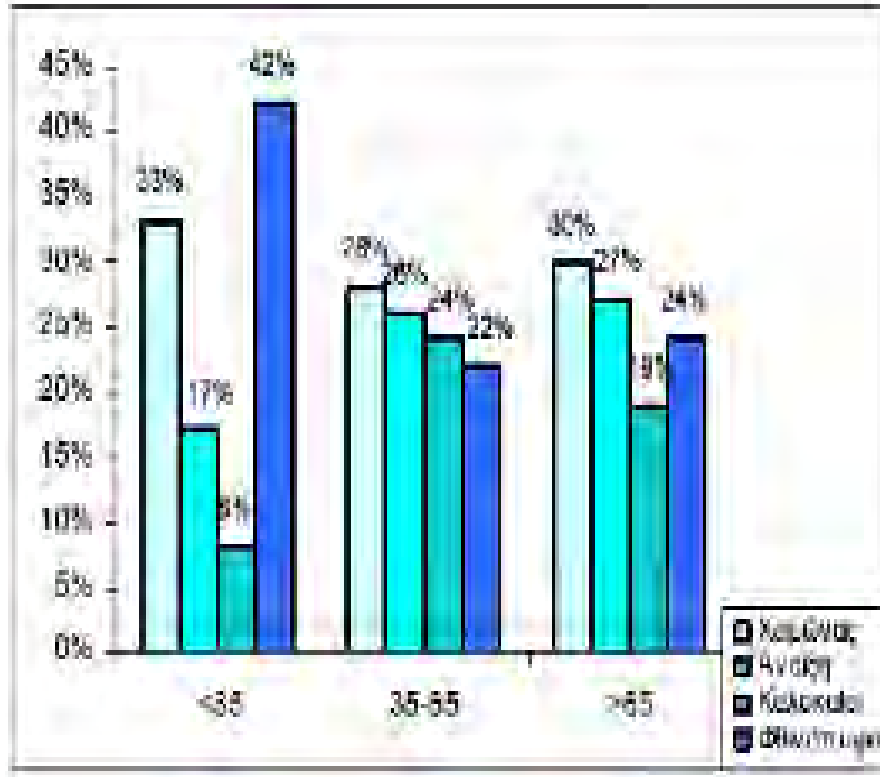
παρατηρήθηκε στην Γλασκώβη (Ηνωμένο Βασίλειο), τόσο στους άνδρες, όσο και στις γυναίκες. Γίνεται αντιληπτό ότι η γεωγραφική διακύμανση για την επίπτωση είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται για τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα [8, 9]. Τα αποτελέσματα της μελέτης MONICA δείχνουν, επίσης, ότι η επίπτωση των στεφανιαίων επεισοδίων μειώνεται ραγδαία στους πληθυσμούς της Βόρειας και Δυτικής Ευρώπης, αλλά η μείωση δεν είναι τόσο σημαντική ή μπορεί να παρατηρηθεί και αύξηση στους πληθυσμούς της Νότιας, Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης. Για παράδειγμα, στους άντρες ηλικίας 35-64 ετών που ζούσαν στη Φιλανδία, σημειώθηκε μείωση της επίπτωσης κατά 6,5% ετησίως για τη χρονική περίοδο της μελέτης (1983-1996), ενώ στους άνδρες της ίδιας ηλικίας που ζούσαν στη Λιθουανία αυξήθηκε κατά 1,2% ετησίως. Για τις γυναίκες της ίδιας ηλικίας, παρατηρήθηκε μείωση κατά 5,1% ετησίως στη Φιλανδία και αύξηση 2,7% ετησίως στη Λιθουανία. Η ίδια γεωγραφική διακύμανση παρατηρείται και για τη θνησιμότητα [9].

Η μελέτη MONICA μελέτησε επίσης τις τάσεις που επικρατούν σχετικά με τη μοιραία κατάληξη των περιστατικών (case fatality), δηλαδή το θάνατο μέσα σε 28 ημέρες μετά το συμβάν [10]. Η κατάληξη μετά το συμβάν εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως την ακρίβεια της διαγνωστικής μεθόδου, τη σοβαρότητα του συμβάντος και την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία. Η παραπάνω μελέτη έδειξε ότι η μοιραία κατάληξη μετά από καρδιακό επεισόδιο είναι υψηλότερη στους περισσότερους πληθυσμούς της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης, σε σχέση με αυτούς της Βόρειας, της Νότιας και της Δυτικής Ευρώπης. Για παράδειγμα, η κατάληξη μετά από καρδιακό επεισόδιο είναι, τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες που ζούσαν στη Ρωσία, κατά 50% μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή που παρατηρείται σε όσους ζούσαν στο Ηνωμένο Βασίλειο ή την Ισπανία. Από την συγκεκριμένη μελέτη, φάνηκε επιπλέον ότι η μοιραία κατάληξη των περιστατικών (case fatality) από τη στεφανιαία νόσο, παρουσιάζει μείωση στις περισσότερες χώρες της Βόρειας, Νότιας και Δυτικής Ευρώπης, ενώ στις χώρες της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης παρατηρείται είτε πολύ μικρή μείωση, είτε αύξησή τους. Για παράδειγμα, παρατηρήθηκε 3,8% μείωση ετησίως στη μοιραία κατάληξη μετά από καρδιακό επεισόδιο για τους άνδρες ηλικίας 35-64 ετών που ζούσαν στη Γαλλία, ενώ σε αυτούς που ζούσαν στη Ρωσία, της ίδιας ηλικίας, παρατηρήθηκε αύξηση κατά 3% ετησίως. Για τις γυναίκες της ίδιας ηλικίας, η μείωση ήταν 3,6% ετησίως στη Γαλλία

και αύξηση κατά 1,5% στη Ρωσία. Η μεγαλύτερη μείωση στη θνητότητα παρατηρήθηκε κατά την διάρκεια της νοσηλείας. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι τα στοιχεία από την παρούσα μελέτη χρονολογούνται μια 10ετία πριν, γεγονός που υποδηλώνει ότι έκτοτε τα ποσοστά ενδέχεται να είναι διαφορετικά, αφού έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος σε ότι αφορά την αντιμετώπιση των καρδιακών επεισοδίων [11].

Στοιχεία για την επίπτωση των ΟΣΣ στην Ελλάδα

Στοιχεία για την επίπτωση των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων στην Ελλάδα, προκύπτουν από τη μελέτη GREECS, στην οποία από τον Οκτώβριο του 2003 ως τον Σεπτέμβριο του 2004, συγκεντρώθηκαν 2.172 ασθενείς με διάγνωση εξόδου «οξύ στεφανιαίο σύνδρομο». Η ετήσια επίπτωση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ήταν 22,6 ανά 10.000 άτομα (34 ανά 10.000 άνδρες και 11 ανά 10.000 γυναίκες) [12]. Ωστόσο, τα πιο πρόσφατα επιδημιολογικά στοιχεία για την Ελλάδα δημοσιεύτηκαν το 2004 και είναι τα αποτελέσματα μιας επιδημιολογικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε στην βορειοδυτική Ελλάδα από την Καρδιολογική κλινική της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με σκοπό την εκτίμηση της επίπτωσης του Οξέως Στεφανιαίου Συνδρόμου. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι η ετήσια επίπτωση για ηλικία 30-79 ετών ήταν 39 ανά 10.000 άτομα και πιο συγκεκριμένα 60,6 για τους άνδρες και 19 για τις γυναίκες. Η επίπτωση αυξανόταν με την πάροδο των ετών και στα δύο φύλα και ήταν υψηλότερη στους άντρες ακόμα και μετά την ηλικία των 70 ετών [13]. Σύμφωνα με τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης GREECS, ο μεγαλύτερος αριθμός εισαγωγών από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο στην Ελλάδα, παρατηρείται το Χειμώνα, ενώ ο μικρότερος το Καλοκαίρι. Συγκεκριμένα, παρατηρείται σταδιακή μείωση της συχνότητας εισαγωγών μετά τους χειμερινούς μήνες, μέχρι το Καλοκαίρι όπου παρατηρείται και η ελάχιστη συχνότητα, ενώ το Φθινόπωρο καταγράφεται και πάλι ανοδική τάση (Χειμώνα > Άνοιξη > Φθινόπωρο > Καλοκαίρι). Η παραπάνω τάση φαίνεται να ισχύει και για τα δύο φύλα, ενώ όσον αφορά στην ηλικία, η παραπάνω τάση ισχύει μόνο στους ηλικιωμένους (Σχήμα 1). Μεταξύ των νέων (<35 ετών), η μεγαλύτερη συχνότητα εισαγωγών παρατηρήθηκε το Φθινόπωρο και η μικρότερη το Καλοκαίρι, ενώ στους ασθενείς 35-65 ετών, η μέγιστη συχνότητα εισαγωγών σημειώθηκε το Χειμώνα και η ελάχιστη το Φθινόπωρο.



Σχήμα 1. Εποχική κατανομή των εισαγωγών για ΟΣΣ ανά ηλικιακή ομάδα (μελέτη GREECS)

Σε άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Γενικό Νοσοκομείο Ρόδου με καταγραφή όλων των εισαγωγών από έμφραγμα του μυοκαρδίου, τη δεκαετία 1988-1998, βρέθηκε ότι ο μέγιστος αριθμός εισαγωγών σημειώθηκε το Χειμώνα, αλλά ο ελάχιστος το Φθινόπωρο (+42% περίπου το Χειμώνα σε σχέση με το Φθινόπωρο) [14].

Η προτυποποιημένη θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια, σε αντίθεση με ότι συνέβη στις περισσότερες χώρες της δυτικής Ευρώπης, στην Ελλάδα σημείωσε, διαχρονικά αύξηση. Την περίοδο 1970 - 2004, η αύξηση της θνησιμότητας στη χώρα μας έφτασε το 27,8%, έναντι μείωσης μεταξύ 42 και 69,3% των άλλων ευρωπαϊκών χωρών. Επικεντρώνοντας μόνο στις ηλικίες κάτω των 65 ετών (Πίνακας 2) η Ελλάδα το 2004, παρουσίαζε πλέον την υψηλότερη θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια στη Δυτική Ευρώπη, διπλάσια από την αντίστοιχη των μεσογειακών και των περισσότερων άλλων δυτικοευρωπαϊκών χωρών [15].

	1970 (*)	2004(**)	Μεταβολή (%)
Αυστρία	47,1	18,3	-61,1
Δανία	63,1	19,3	-69,5
Γαλλία	23,7	9,9	-58,3
Γερμανία	37,0	20,6	-44,4
Ελλάδα	23,3	32,3	38,5
Ισπανία	17,5	14,5	-17,0
Ιταλία	36,9	14,5	-60,8
Μ. Βρετανία	86,5	26,9	-68,9
Νορβηγία	68,1	16,4	-75,9
Ολλανδία	64,1	15,0	-76,6
Πορτογαλία	30,0	15,9	-47,1
Σουηδία	53,8	18,2	-66,3
Φινλανδία	114,4	29,7	-74,1

Πίνακας 2. Προτυποποιημένη θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια στις ηλικίες κάτω των 65 ετών σε διάφορες Ευρωπαϊκές Χώρες, 1970-2005 (θάνατοι ανά 100.000 κατοίκους). Πηγή: WHO, European Heart For All Database, 2005, (*) Γερμανία 1990, (**) Δανία 2001, Ιταλία 2002.

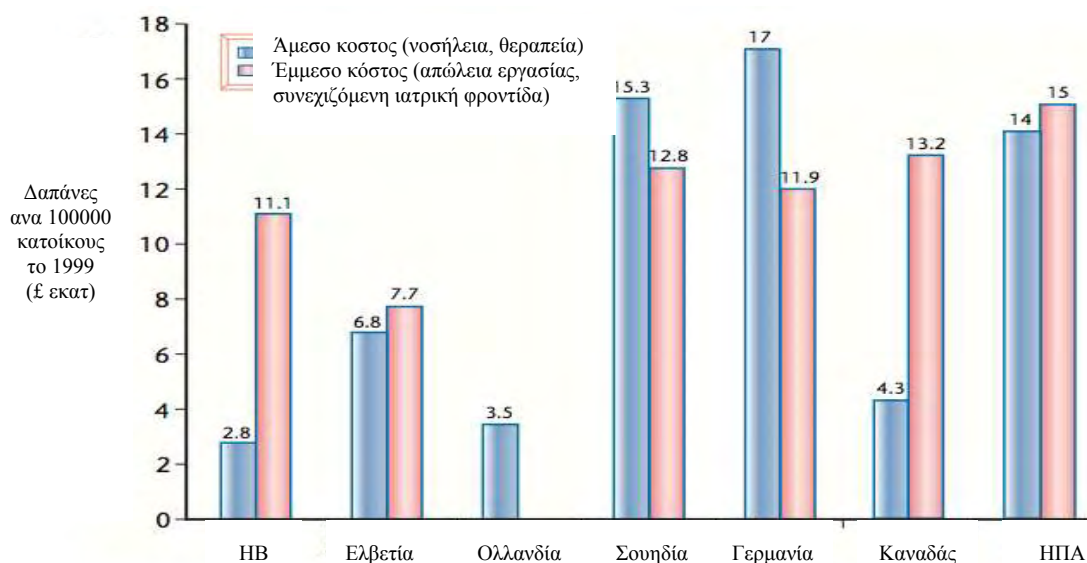
1.4 Οικονομικές επιπτώσεις των ΟΣΣ

Παρά την μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία μείωση της θνητότητας από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο επιπολασμός των μη θανατηφόρων ΟΣΣ παραμένει υψηλός και το οικονομικό κόστος είναι τεράστιο. Σύμφωνα με μελέτες το ετήσιο κόστος της στεφανιαίας νόσου είναι υψηλότερο από οποιαδήποτε άλλη πάθηση (Σχήμα 2) [4].

Το οικονομικό κόστος της στεφανιαίας νόσου δεν αφορά μόνο το άμεσο κόστος του συστήματος υγείας για την νοσηλεία και θεραπευτική αντιμετώπιση αλλά και το κόστος το οποίο σχετίζεται με την μείωση της παραγωγικότητας καθώς και τις παροχές μετά το πέρας της νοσηλείας.

Στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας δείχνουν ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν σημαντική αιτία απώλειας χρόνου παραγωγικής ηλικίας λόγω ανικανότητας εξαιτίας νευροφυτικών διαταραχών και τραυματισμών. Η μελέτη MONICA υπολόγισε ότι το 1990, το 6% της απώλειας παραγωγικής ηλικίας λόγω

ανικανότητας, οφειλόταν στα καρδιαγγειακά νοσήματα στις χώρες με εδραιωμένη καταναλωτική οικονομία (κυρίως τις Νότιες, τις Βόρειες και τις Δυτικές χώρες της Ευρώπης και όλων των κρατών-μελών που συμμετείχαν στην Ε.Ε.) και το 4% στον καρκίνο. Στις χώρες με πρώην Σοσιαλιστικές Οικονομίες (χώρες της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης) το 7% των χαμένων χρόνων παραγωγικής ηλικίας οφειλόταν στα καρδιαγγειακά και το 2% στον καρκίνο. Προκειμένου να μελετηθεί καλύτερα η παράμετρος της απώλειας ετών παραγωγικής ηλικίας, θεσπίστηκε ο όρος DALY (Disability-Adjusted Life Year), ο οποίος ποσοτικοποιεί τη σοβαρότητα της νόσου σε διαφορετικούς πληθυσμούς ανάλογα με τα χρόνια που χάνονται εξαιτίας των πρόωρων θανάτων και τα χρόνια που οι ασθενείς ζουν με ανικανότητα.

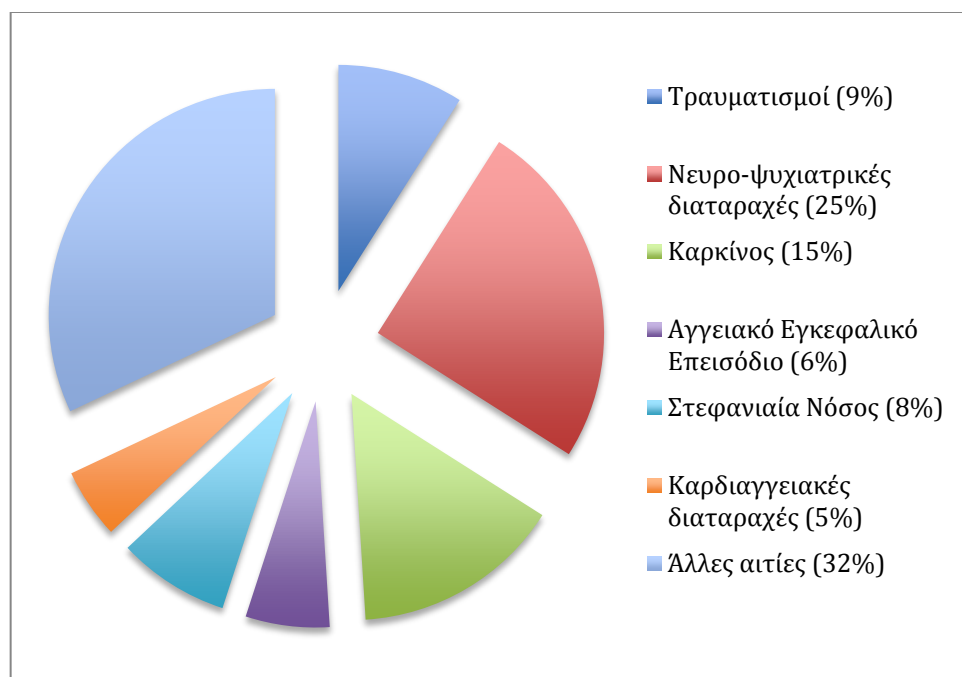


Σχήμα 2. Δαπάνες σχετιζόμενες με την στεφανιαία νόσο ανά 100000 άτομα

Το 2004, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας περιέγραψε ότι το 2002 τα καρδιαγγειακά νοσήματα ήταν η κυριότερη αιτία DALY στην Ευρώπη (23%) και η δεύτερη αιτία DALY στην Ε.Ε. (18%), με τις νευροφυτικές διαταραχές να ευθύνονται για το 25% των συνολικών DALY) (Σχήμα 3).

Στην Ε.Ε. περίπου 11 εκατομμύρια DALY χάθηκαν εξαιτίας των καρδιαγγειακών νοσημάτων το 2002, από τα οποία περίπου τα 5 εκατομμύρια οφείλονταν στη

στεφανιαία νόσο και τα 3 εκατομμύρια στα εγκεφαλικά επεισόδια (Γράφημα 2). Στην Ευρώπη περίπου 150 εκατομμύρια DALY χάθηκαν το 2002 εξαιτίας των καρδιαγγειακών παθήσεων από τα οποία τα 16 εκατομμύρια αποδόθηκαν στη στεφανιαία νόσο και τα 7 εκατομμύρια στα εγκεφαλικά επεισόδια [16].



Σχήμα 3. Αιτίες για DALY (Disability – Adjusted Life Year) στην Ε.Ε το 2002

1.5 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΟΣΣ

Η εμφάνιση των ΟΣΣ σχετίζεται με την παρουσία παραγόντων κινδύνου οι οποίοι διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: 1) τροποποιήσιμοι και 2) μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τους κάτωθι παράγοντες: αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα. Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει την ηλικία, το φύλο και το οικογενειακό ιστορικό. Οι παράγοντες αυτοί σχετίζονται με την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΣΣ.

1.5.1 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Αρτηριακή Υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελούν δύο από τους σημαντικότερους προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης και εξέλιξης της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Επίσης είναι γνωστό ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην υπέρταση και την στεφανιαία νόσο και ισχυρή επίδραση στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τουλάχιστον τα 2/3 των εγκεφαλοαγγειακών παθήσεων και το 1/2 των επεισοδίων ισχαιμικής καρδιοπάθειας μπορούν να αποδοθούν στην αρτηριακή υπέρταση [17]. Τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για την Ελλάδα δείχνουν ότι το 25% των θανάτων στην χώρα μας οφείλονται στην υπέρταση [18]. Η μελέτη ΑΓΤΙΚΗ έδειξε ότι ο επιπολασμός της υπέρτασης είναι σημαντικός αφού όπως βρέθηκε σε αστικές και αγροτικές περιοχές της περιφέρειας Αττικής ήταν 37% στους άνδρες και 25% στις γυναίκες. Σύμφωνα με τα στοιχεία αυτά υπολογίζεται ότι περίπου 2,8 εκατομμύρια ενήλικες στην Ελλάδα έχουν αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης [19]. Άλλη μελέτη στη χώρα μας, η μελέτη CARDIO2000, έδειξε ότι οι αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης φαίνεται να σχετίζονται με διπλασιασμό του στεφανιαίου κινδύνου στους άνδρες και με τετραπλασιασμό του κινδύνου αυτού στις γυναίκες [20].

Σε μεγάλη μεταανάλυση 29 τυχαιοποιημένων μελετών (συνολικά 162.341 ασθενείς) φάνηκε ότι όσο μεγαλύτερη ήταν η μείωση της αρτηριακής πίεσης τόσο μεγαλύτερη ήταν η μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων [21]. Σε άλλη μεταανάλυση η οποία μελέτησε 47.964 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και υπέρταση διαπιστώθηκε ότι λιγότερο από το 1/8 αυτών των υψηλού κινδύνου ασθενών έχει επαρκώς ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση [22].

Η αρτηριακή υπέρταση έχει ιδιαίτερα ισχυρό ρόλο μέσα στο πολυπαραγοντικό μοντέλο που καθορίζει τη στεφανιαία νόσο. Η υπέρταση μέσω της μείωσης στην παροχή οξυγόνου και μέσω της αύξησης των μεταβολικών απαιτήσεων του μυοκαρδίου (αύξηση του διατοίχωματικού stress) συμβάλλει στην διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ ζήτησης και προσφοράς οξυγόνου από το μυοκάρδιο που προκαλεί και το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου [23]. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που επιταχύνουν την εμφάνιση της στεφανιαίας νόσου

έχουν να κάνουν με την αυξημένη αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων με την αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου, τις αυξημένες αντιστάσεις της αντίστοιχης μικροκυκλοφορίας, τη μειωμένη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή και τη μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία. Επιπλέον η αιμοδυναμική επίδραση της υπέρτασης επί των ευάλωτων στεφανιαίων βλαβών αλλά και οι συνέργειες από τη συχνή συνύπαρξη της με άλλους παράγοντες κινδύνου φαίνεται να επιτείνουν την εκδήλωση οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων [24-28]. Η υπέρταση συνδέεται επίσης με διαταραχές της μυοκαρδιακής αιμάτωσης ακόμα και σε απουσία σημαντικών στενώσεων των στεφανιαίων αρτηριών [29]. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου μπορεί να προκύψει και μόνο λόγω της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας λόγω της αύξησης των αντιστάσεων του αγγειακού δικτύου και της μείωσης του αριθμού των τριχοειδών αγγείων στο μυοκάρδιο [30]. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας συνδέεται και με μειωμένη στεφανιαία εφεδρεία ακόμα και σε απουσία επικαρδιακής στεφανιαίας αθηρωμάτωσης.

Σακχαρώδης Διαβήτης

Κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει την σημασία του σακχαρώδη διαβήτη ως παράγοντα κινδύνου τόσο για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης όσο και για την εμφάνιση ΟΣΣ [31]. Εκτός αυτού ο διαρκώς αυξανόμενος επιπολασμός της παχυσαρκίας στον γενικό πληθυσμό οδηγεί σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη και μεταβολικού συνδρόμου τροφοδοτώντας έτσι την εμφάνιση ΟΣΣ.

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη οι οποίοι δεν έχουν ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, παρουσιάζουν ποσοστό καρδιακής θνησιμότητας περίπου 20% σε διάστημα 7 ετών το οποίο είναι ανάλογο αυτού των μη διαβητικών μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου [32]. Επιπλέον, ο κίνδυνος καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε διαβητικούς ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου για χρονικό διάστημα 7 ετών μετά το έμφραγμα είναι περίπου 45% [33]. Η θνησιμότητα κατά την νοσηλεία των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη [34]. Πιο συγκεκριμένα στους ασθενείς αυτούς διπλασιάζεται η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα [35]. Το 1999 στην μελέτη καταγραφής των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου του Μονάχου διαπιστώθηκε αυξημένη θνησιμότητα των διαβητικών

ασθενών κατά τρεις φορές κατά το πρώτο 24ωρο μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο σε σχέση με τα άτομα τα οποία δεν παρουσίαζαν διαβήτη [36]. Στην ίδια μελέτη το 14% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και έμφραγμα του μυοκαρδίου κατέληξαν τις πρώτες 24 ώρες, ενώ στους μη διαβητικούς ασθενείς το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 5% [37]. Τα ποσοστά αυτά ήταν σαφώς μικρότερα δύο χρόνια αργότερα στα πλαίσια της ίδιας αυτής μελέτης με την εντατικοποίηση της αντιμετώπισης των ΟΣΣ (Σχήμα 4).



Σχήμα 4. Η μελέτη καταγραφής εμφραγμάτων του μυοκαρδίου του Μονάχου. Αποτελέσματα της ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας τις πρώτες 24 ώρες. Διαφορές μεταξύ του 1999 και του 2001 ως αποτέλεσμα της εντατικοποιημένης αντιμετώπισης.

Η εμφάνιση ΟΣΣ ή καρδιαγγειακού θανάτου αποτελεί το ¼ όλων των πρωτοεμφανιζόμενων καρδιαγγειακών συμβαμάτων μεταξύ των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη. Η εντατικοποιημένη παρέμβαση, η οποία περιλαμβάνει αντιμετώπιση πολλών παραγόντων κινδύνου στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και μικροαλβουμινουρία, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι για να αποφευχθεί ένα

καρδιαγγειακό επεισόδιο σε βάθος 8 ετών θα πρέπει να αντιμετωπιστούν με επιτυχία 5 ασθενείς με αυτά τα χαρακτηριστικά [38].

Στην Ελλάδα σύμφωνα με τα στοιχεία της μελέτης CARDIO2000 η παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη σχετίζεται με τριπλασιασμό του κινδύνου εμφάνισης ΟΣΣ στους άνδρες και τετραπλασιασμό του αντίστοιχου κινδύνου στις γυναίκες [20]. Εκτός από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην αυξημένη θνησιμότητα, οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση και η υπερλιπιδαιμία, επιπολάζουν σε υψηλότερα ποσοστά σε διαβητικά άτομα [39, 40].

Χωρίς έκδηλο διαβήτη, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναίμία προάγουν την αθηροσκληρωτική εξεργασία μέσα από μια ποικιλία μηχανισμών. Ο κύριος μηχανισμός που οδηγεί στην επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης στον σακχαρώδη διαβήτη είναι η υπεργλυκαιμία λόγω της οποίας παρατηρείται αύξηση της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών και των λιπιδίων και της παραγωγής τελικών προϊόντων υψηλής γλυκοζυλίωσης. Η υπεργλυκαιμία προάγει την παραγωγή προθρομβωτικών πρωτεϊνών, αυξάνει το ρυθμό απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων, μειώνει το ρυθμό πολλαπλασιασμού τους, και αναστέλλει την ινωδολυση, με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [41, 42].

Υπερλιπιδαιμία

Η πρώτη επιδημιολογική μελέτη η οποία έδειξε ότι η αυξημένη χοληστερόλη, η υπέρταση και το κάπνισμα αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε υγιή άτομα ήταν η μελέτη Framingham τη δεκαετία του 1950 [43]. Άλλη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη ήταν η MRFIT την δεκαετία του 1980, στην οποία συμμετείχαν 360.000 περίπου άνδρες στις ΗΠΑ, και η οποία προσδιόρισε ότι ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο ήταν αυξημένος όταν η ολική χοληστερόλη ήταν >250 mg/dl, μέτριος για επίπεδα 200-250 mg/dl και χαμηλός για τιμές <200 mg/dl [44, 45]. Ήταν η πρώτη μελέτη με την βοήθεια της οποίας καθορίστηκαν τα αποδεκτά επίπεδα της ολικής χοληστερόλης. Η μεγαλύτερη ανάλογη μελέτη για τον Ευρωπαϊκό πληθυσμό είναι η μελέτη PROCAM, η οποία διεξήχθη στην Γερμανία και στην οποία συμμετείχαν 4.000 άτομα [46]. Στη συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε ότι η HDL-C είναι σημαντικός προστατευτικός παράγοντας. Επίσης φάνηκε ότι επίπεδα τριγλυκεριδίων 200-400 mg/dl είναι παράγοντας κινδύνου για την αθηροσκλήρωση, ιδιαίτερα σε

περιπτώσεις όπου η HDL-C είναι μικρότερη από 35 mg/dl.

Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το 11,6% των θανάτων στην Ελλάδα οφείλονται σε υψηλά επίπεδα χοληστερόλης [10]. Ανάλυση δεδομένων της μελέτης CARDIO2000 έδειξε ότι η παρουσία υπερχοληστερολαιμίας σχετίζεται με τετραπλασιασμό του στεφανιαίου κινδύνου στους άνδρες, και με πενταπλασιασμό του κινδύνου στις γυναίκες της μελέτης.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας είναι η τροποποίηση της LDL-C και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Μετά την έναρξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, μια σειρά κυτταρικών διεργασιών όπως είναι η φλεγμονή και η οξειδωση των λιποπρωτεϊνών με τις επακόλουθες αλλοιώσεις, συντηρούν την ενδοθηλιακή βλάβη και ευνοούν την πρόοδο της νόσου. Το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο προωθεί το σχηματισμό των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων μέσω διάφορων μηχανισμών, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η αυξημένη προσκόλληση μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα, η αυξημένη διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών για μονοκύτταρα μακροφάγα και λιποπρωτεΐνες τα οποία στη συνέχεια συναθροίζονται στο εσωτερικό του αγγειακού τοιχώματος, η αυξημένη συγκόλληση αιμοπεταλίων και η αυξημένη μετανάστευση και πολλαπλασιασμός των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων [47]. Η κύρια πηγή λίπους της αθηρωματικής πλάκας είναι η LDL. Τα φυσιολογικά μόρια της LDL εισέρχονται στα κύτταρα μέσω των LDL υποδοχέων της κυτταρικής μεμβράνης. Σε παθολογικές καταστάσεις οι LDL παραμένουν στην κυκλοφορία για μεγαλύτερο διάστημα, αλλοιώνονται και δεν αναγνωρίζονται από τους φυσιολογικούς LDL υποδοχείς. Οι τροποποιημένες αυτές LDL έχουν προφλεγμονώδεις ικανότητες και προωθούν την περαιτέρω προσκόλληση μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο οδηγώντας στην δημιουργία και τη συντήρηση ενός παθολογικού φαύλου κύκλου, γιατί και τα μονοκύτταρα (μακροφάγα) προωθούν με τη σειρά τους την οξειδωση των LDL.

Η οξειδωμένη LDL-C εμποδίζει την ενδοθήλιο-εξαρτώμενη χάλαση των αγγείων εμποδίζοντας την έκκριση NO καθώς και την έκκριση του EDHF (Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor) [48]. Οι οξειδωμένες LDL ασκούν την επιβλαβή τους δράση και μέσω της αυξημένης παραγωγής PAI-1 καθώς και ευνοώντας τη μετανάστευση λείων μυϊκών κυττάρων μέσω του PDGF και τον πολλαπλασιασμό τους μέσω του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών(FGF, Fibroblast Growth

Factor) που παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο FGF με τη σειρά του προκαλεί την έκφραση επιφανειακών υποδοχέων στα λεία μυϊκά κύτταρα οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο σε ενδοκυττάρωση οξειδωμένης LDL με αποτέλεσμα την μετατροπή των λείων μυϊκών κυττάρων σε αφρώδη κύτταρα. Η συσσώρευση αφρώδων κυττάρων σε συνδυασμό με τον παθολογικό πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων προκαλεί την πάχυνση του εσωτερικού χιτώνα των αγγείων οδηγώντας σε σημαντική μείωση της διαστολικής ικανότητας του αρτηριακού τοιχώματος [49, 50].

Μοναδικός μηχανισμός προστασίας είναι η αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης από τα περιφερικά κύτταρα, συμπεριλαμβανόμενων των μακροφάγων προς το ήπαρ με τη βοήθεια της HDL-C η οποία προσλαμβάνει την ελεύθερη χοληστερόλη με τη μεσολάβηση ενός παράγοντα μεταφορέα του ABC-1 ο οποίος βρίσκεται στην μεμβράνη των κυττάρων. Η HDL-C αποτελεί επίσης σημαντικό αντιοξειδωτικό και μπορεί να βελτιώσει τα επίπεδα NO συντηρώντας την αντιοξειδωτική κατάσταση των ενδοθηλιακών κυττάρων και μειώνοντας το σχηματισμό υπεροξειδωτικού ανιόντος [51]. Η HDL-C μειώνει την μεταφορά της LPC (λιποπολυσακχαριδάσης) από την οξειδωμένη LDL-C στα ενδοθηλιακά κύτταρα, γεγονός πολύ σημαντικό αφού η LPC ευθύνεται για πολλές από τις αθηρογόνες δράσεις της LDL-C μεταξύ των οποίων είναι και η μείωση της ενδοθήλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής [52]. Εκτός αυτού η HDL-C αναστέλλει την σύνθεση του παράγοντα PAF (Platelet Activating Factor), ο οποίος εκκράζεται από τα κύτταρα του ενδοθηλίου και είναι απαραίτητος για την ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε απάντηση αγγειακού τραυματισμού [51]. Η HDL-C φαίνεται ότι ρυθμίζει ακόμα και τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου για την LDL-C. Με αυτόν τον τρόπο παρά την έκθεση των ενδοθηλιακών κυττάρων σε υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, τα κύτταρα αυτά δε συσσωρεύουν χοληστερόλη με την ίδια ταχύτητα που συμβαίνει στα αθηρωματικά λεία μυϊκά κύτταρα και στα μακροφάγα [52].

Η σχέση των τριγλυκεριδίων με την στεφανιαία νόσο αφορά σε επίπεδα από 150-500 mg/dl και υπάρχει σύσταση από τον NCEP για την αντιμετώπιση τους ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου. Η υπερτριγλυκεριδαιμία συνοδεύεται σχεδόν πάντα από χαμηλά επίπεδα HDL-C και από την παρουσία μικρών πυκνών LDL οι οποίες εμφανίζονται ήδη σε επίπεδα τριγλυκεριδίων 100 mg/dl.

Η μελέτη PROCAM αποκάλυψε τη σημασία της υπερτριγλυκεριδαιμίας και της

χαμηλής HDL-C στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου [46]. Οι μεγάλες VLDL οι οποίες συνοδεύουν τις υπερτριγλυκεριδαίμιες μεταβολίζονται σε μικρές, πυκνές LDL-C. Τα σωματίδια αυτά είναι ιδιαίτερα αθηρωματογόνα γιατί παραμένουν στην κυκλοφορία για μεγαλύτερο διάστημα και οξειδώνονται εύκολα. Οι HDL-C των υπερτριγλυκεριδαϊμών είναι πτωχές σε εστέρες χοληστερόλης και έχουν χαμηλή ικανότητα αντίστροφης μεταφοράς χοληστερόλης (από την περιφέρεια προς το ήπαρ). Εκτός αυτού τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα σχετίζονται με τους θρομβωτικούς και ινωδολυτικούς μηχανισμούς προωθώντας τους πρώτους και παρεμποδίζοντας τους δεύτερους.

Μελέτες όπως η REVERSAL και η ASTEROID κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μπορεί να επιτευχθεί σημαντική υποστροφή των αθηρωματικών βλαβών σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο με την βοήθεια υπολιπιδαιμικής αγωγής μέσω της σημαντικής μείωσης της LDL με παράλληλη αύξηση, έστω και σε χαμηλότερο βαθμό, της HDL [53-55].

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία αποτελεί σε πολλές χώρες του κόσμου ένα σημαντικό πρόβλημα το οποίο σταδιακά προσλαμβάνει χαρακτηριστικά επιδημίας [56]. Το ποσοστό των υπέρβαρων ή παχύσαρκων στις ανεπτυγμένες χώρες είναι περισσότερο από 30% [57]. Η συχνότητα της παχυσαρκίας διαφέρει ανά φύλο και ηλικία στις διάφορες περιοχές του κόσμου. Στις ΗΠΑ το ποσοστό των παχύσαρκών ανδρών είναι 33,3% ενώ των γυναικών είναι 35,3% ποσοστά αυξημένα κατά 30% σε σχέση με τα αντίστοιχα ποσοστά της δεκαετίας του 1980. Σύμφωνα με τα στοιχεία της NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) το 2005-2006 στις ΗΠΑ το 73,5% των ενηλίκων είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για το διάστημα 1988-1994 ήταν 58,5% και για το διάστημα 1972-1974 ήταν 49,1%. Το δε ποσοστό της νοσογόνου παχυσαρκίας παρουσίασε αύξηση 100% τα τελευταία 20 έτη.

Η Ελληνική Εταιρεία Παχυσαρκίας διενήργησε την πρώτη πανελλήνια επιδημιολογική μελέτη με σκοπό την ανεύρεση του επιπολασμού της παχυσαρκίας στην ελληνική επικράτεια. Η έρευνα που έγινε σε 17.341 ενήλικες έδειξε ότι το 26% των ανδρών και το 18,2% των γυναικών ήταν παχύσαρκοι ενώ το 41,1% και το 29,9% αντίστοιχα ήταν υπέρβαροι [58]. Η ίδια μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι

τα ποσοστά εμφάνισης παχυσαρκίας και σωματικού υπέρβαρου στη χώρα μας είναι ιδιαίτερα υψηλά ειδικά στους άνδρες στους οποίους δεν παρουσιάζεται μεταβολή μεταξύ των διαφορετικών ηλικιακών ομάδων. Αντίθετα στις γυναίκες τείνουν αν αυξάνονται με την ηλικία [58]. Σε ανάλογη μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε στη Θεσσαλία, διαπιστώθηκε ότι το 27,9% των ανδρών και το 25,6% των γυναικών ήταν παχύσαρκοι, ενώ υπέρβαροι ήταν το 50,8% των ανδρών και το 29,3% των γυναικών. Όπως κατέδειξε η συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάζεται αυξημένος επιπολασμός παχύσαρκων ανδρών και γυναικών στις αγροτικές περιοχές σε σύγκριση με τις αστικές περιοχές [59].

Η παχυσαρκία και ειδικά η κεντρικού τύπου παχυσαρκία είναι υπεύθυνη για ένα μεγάλο αριθμό περιστατικών σακχαρώδους διαβήτη, υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας. Ο σπλαγγχνικός αλλά και ο υποδόριος ενδοκοιλιακός λιπώδης ιστός απελευθερώνει ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFAs) στην κυκλοφορία [59, 60]. Η περίσσεια απελευθέρωσης των FFAs αυξάνει την παραγωγή γλυκόζης και τριγλυκεριδίων στο ήπαρ αυξάνοντας έτσι και την λιποδυστροφία του οργάνου. Τα FFAs λόγω της λιποτοξικής τους δράσης είναι κρίσιμοι και καθοριστικοί παράγοντες αντίστασης στην ινσουλίνη [61]. Η παροχή μορίων πολύ χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (VLDL-C) από το ήπαρ αυξάνει τα επίπεδα της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (LDL-C) και μειώνει τα επίπεδα της HDL-C. Η LDL-C μετατρέπεται στην οξειδωμένη μορφή μικρών σωματιδίων μικρής πυκνής LDL-C η οποία έχει χαρακτηριστικά ευρύτερης αθηρογόνου δράσης. Η οξειδωμένη LDL-C συμβάλλει στην εξέλιξη των αθηροσκληρωτικών διεργασιών προκαλώντας ενδοθηλιακό τραυματισμό μέσω της αναγέννησης των αφρωδών κυττάρων και του πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων [62].

Τα αυξημένα λιπίδια του ορού συσσωρεύονται στους μύες ως ενδοκυτταρικά λιπίδια τα οποία με την σειρά τους παρεμβαίνουν στην δραστηριότητα της ινσουλίνης προάγοντας την αντίσταση σε αυτήν [63]. Η περίσσεια ενδοκοιλιακού λίπους μπορεί να προκαλέσει υπερπηκτικότητα μέσω της αυξημένης έκκρισης του PAI-1 [64, 65]. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ενδοκοιλιακή εναπόθεση λίπους σχετίζεται με αδιάλειπτη διαδικασία ενεργού φλεγμονής (συσχέτιση της CRP με την περίμετρο μέσης και την ποσότητα ενδοκοιλιακού λίπους σε διάφορες εθνότητες) [66, 67]. Πέραν όλων αυτών των επιδράσεων η ενδοκοιλιακή εναπόθεση λίπους σχετίζεται και

με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [68, 69]. Ο λιπώδης ιστός εκκρίνει βιοδραστικές ουσίες γνωστές ως λιποκυτταροκίνες, οι οποίες ευνοούν την αθηρωμάτωση εμπλεκόμενες άμεσα ή έμμεσα στη χρόνια υποκλινική φλεγμονή προάγοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη και την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες του λιπώδους ιστού είναι ο TNF- α , η IL-6, η λεπτίνη, ο PAI-1, το αγγειοτασιγόνο, το πλασμινογόνο και η βισφατίνη. Με εξαίρεση την λιπονεκτίνη, οι λιποκυτταροκίνες προάγουν τη μετανάστευση και προσκόλληση των μονοκυττάρων στο τοίχωμα των αγγείων και τη μετατροπή τους σε μακροφάγα. Τα μονοκύτταρα από την κυκλοφορία προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και στη συνέχεια μεταναστεύουν στον υποενδοθηλιακό χώρο όπου φαγοκυττάρωνουν οξειδωμένα μόρια LDL-C και μετατρέπονται έτσι σε αφρώδη κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά με τη σειρά τους συσσωρεύονται στο αγγειακό τοίχωμα και καταλήγουν στο σχηματισμό ώριμων αθηρωματικών πλακών οι οποίες είναι έτοιμες να υποστούν ρήξη και να ακολουθήσει ο σχηματισμός θρόμβων.

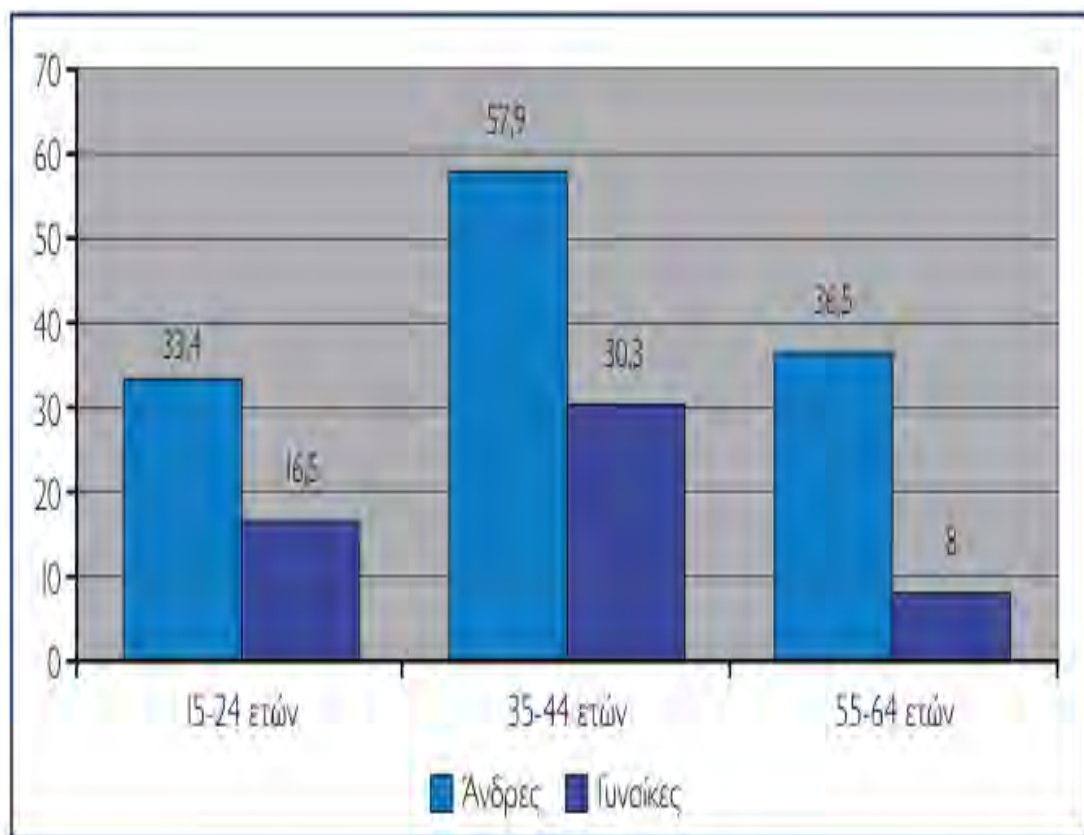
Κάπνισμα

Το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Η επίδραση του σχετίζεται με ελαττωματική ανταπόκριση της στεφανιαίας αιματικής ροής κατά τη διάρκεια αυξημένων μυοκαρδιακών αναγκών και επομένως ενδέχεται να συμβάλλει στην μυοκαρδιακή ισχαιμία σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο [70-72]. Εκτός από την επίδραση του καπνίσματος στους ενεργούς καπνιστές υπάρχουν αρκετές επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες έχουν ασχοληθεί με την επίδραση του παθητικού καπνίσματος στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δείχνουν ότι οι παθητικοί καπνιστές διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε σχέση με τους μη καπνιστές [73-75]. Οι μηχανισμοί οι οποίοι εξηγούν τον αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου στους καπνιστές περιλαμβάνουν την αυξημένη αθηροσκληρωτική εξεργασία, την προαγωγή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, τη δημιουργία θρόμβωσης και την μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα στο αίμα [76].

Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι 30% των θανάτων από στεφανιαία νόσο οφείλονται στο κάπνισμα, με τον κίνδυνο να εμφανίζεται ισχυρά δόσοεξαρτώμενος. Το κάπνισμα δρα συνεργικά με άλλους παράγοντες κινδύνου, αυξάνοντας σημαντικά τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Αρκετές προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει ουσιαστική

μείωση στην θνησιμότητα λόγω της ασθένειας σε πρώην καπνιστές, σε σύγκριση με καπνιστές [77]. Έρευνες έχουν επίσης παρουσιάσει πλεονεκτήματα από τη διακοπή του καπνίσματος, σε άτομα που έχουν ήδη αναπτύξει ασθένειες σχετιζόμενες με το κάπνισμα. Σε καπνιστές με ιστορικό στεφανιαίου επεισοδίου εμφανίζεται 50% μείωση του κινδύνου για δεύτερο επεισόδιο μετά τη διακοπή του καπνίσματος, καθώς και ανάλογη μείωση στη θνησιμότητα [78].

Τα στοιχεία της Eurostat για τις καπνιστικές συνήθειες στην Ελλάδα είναι απογοητευτικά (Σχήμα 5) Χαμηλότερα τα ποσοστά στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, σύμφωνα με την οποία ο επιπολασμός του καπνίσματος ήταν 49% στους άνδρες και 32% στις γυναίκες. Στη μελέτη CARDIO2000 παρατηρήθηκαν παρόμοιες καπνιστικές συνήθειες και επιβεβαιώθηκε και στον ελληνικό πληθυσμό η αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου σε καπνιστές.



Σχήμα 5. Ποσοστό καπνιστών στην Ελλάδα ανά φύλο και ανά ηλικιακή ομάδα

Άλλοι τροποποιήσιμοι και δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Η συστηματική φλεγμονή αποτελεί έναν εύλογο μηχανισμό ο οποίος επιταχύνει την αθηροσκλήρωση και τις οξείες επιπλοκές της. Μια πλειάδα παραγόντων κινδύνου σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, CRP, ινωδογόνου, PAI-1, μεταβολή της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων). Υπάρχει επίσης ένας σημαντικός αριθμός περιβαλλοντικών παραγόντων οι οποίοι επηρεάζονται από τον τρόπο ζωής και οι οποίοι με τη σειρά τους αλληλεπιδρούν με τους προαναφερθέντες παράγοντες. Αυτοί περιλαμβάνουν δίαιτες πλούσιες σε λιπαρά και φτωχές σε αντιοξειδωτικά, το κάπνισμα, την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας καθώς και την παχυσαρκία. Ιογενείς παράγοντες επίσης επηρεάζουν τον ρυθμό εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης.

Άτομα με χαμηλό σωματικό βάρος κατά την γέννηση παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μη θανατηφόρου ΟΣΣ κατά την ενήλικη ζωή τουλάχιστον κατά δύο φορές σε σχέση με τα βρέφη με φυσιολογικό σωματικό βάρος [79]. Το χαμηλό σωματικό βάρος κατά την γέννηση συνδέεται και με άλλους παράγοντες στεφανιαίου κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της επακόλουθης ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 καθώς και της αύξησης της συγκέντρωσης χοληστερόλης και ινωδογόνου. Η συσχέτιση μεταξύ του βάρους κατά την γέννηση και της ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου είναι ανεξάρτητη από παράγοντες κινδύνου οι οποίοι συνδέονται με την εμφάνιση παχυσαρκίας και είναι επίσης ανεξάρτητη από το κάπνισμα και την παρουσία επιβαρυντικών κοινωνικό-οικονομικών παραγόντων. Τα ευρήματα οδήγησαν στην διατύπωση της υπόθεσης Barker, σύμφωνα με την οποία η εμφάνιση στεφανιαίας νόσου “προγραμματίζεται” κατά την ενδομήτριο ζωή [80-82]. Σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου είναι και η έλλειψη σωματικής άσκησης. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι αυξημένα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα νοσηρότητας και θνησιμότητας λόγω στεφανιαίας νόσου [83]. Τα οφέλη αυτά της άσκησης δυνητικά οφείλονται σε πολλούς μηχανισμούς οι οποίοι περιλαμβάνουν αλλαγές στο λιπιδαιμικό προφίλ, στην αρτηριακή πίεση, στον μεταβολισμό των μακροθρεπτικών στοιχείων καθώς και στα επίπεδα ινωδογόνου [84]. Είναι επίσης γνωστή η θετική επίδραση της άσκησης έστω και μικρής διάρκειας

στην διατήρηση κανονικού σωματικού βάρους καθώς και στην πρόληψη της παχυσαρκίας και του σακχαρώδη διαβήτη.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αρκετών μελετών τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου αθηροσκλήρυνσης και εμφάνισης στεφανιαίας νόσου [85, 86]. Η ομοκυστεΐνη μειώνει την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή μειώνοντας την βιοδιαθεσιμότητα του οξειδίου του αζώτου είτε μέσω της μείωσης της σύνθεσης του είτε αυξάνοντας την αποικοδόμηση του μέσω της παραγωγής ελεύθερων ριζών [87]. Τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη συμπλήρωση φυλλικού οξέος της διατροφής.

Προοπτικές μελέτες έχουν καταδείξει τη συσχέτιση μεταξύ του ινωδογόνου πλάσματος και της στεφανιαίας νόσου. Η ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου συνοδεύεται από αύξηση του ινωδογόνου το οποίο αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης και αυξάνεται σε καταστάσεις φλεγμονής ενώ συμμετέχει και στον σχηματισμό θρόμβων [88]. Αντίστοιχα είναι τα ευρήματα και για τη σχέση της C- αντιδρώσας πρωτεΐνης με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου [89].

Αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (a) (Lp(a)), η οποία αποτελείται από την απολιποπρωτεΐνη B-100 στην οποία συνδέεται ομοιοπολικά ένα μόριο απολιποπρωτεΐνης a, σχετίζεται με την παρουσία στεφανιαίας νόσου ειδικά σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία [84]. Με τα επίπεδα της Lp(a) σχετίζονται ισχυρά προφλεγμονώδη οξειδωμένα φωσφολιποειδή. Επιπλέον η Lp(a) λόγω του ότι είναι δομικά ομόλογη με το πλασμινογόνο, παρεμβαίνει στην παραγωγή πλασμίνης προδιαθέτοντας έτσι στις θρομβωτικές επιπλοκές της αθηροσκλήρωσης. Έχει διαπιστωθεί συσχέτιση ψυχοκοινωνικών παραγόντων με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, με τις γυναίκες να επηρεάζονται περισσότερο από τους άνδρες καθώς επίσης και με την αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ η οποία συμβάλλει στα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων, στην εμφάνιση παχυσαρκίας αλλά και αρρυθμιών [90-92].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης INTERHEART σε 52 χώρες, εννέα είναι οι δυνητικά τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου στους οποίους αποδίδεται το 90% των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου [93]. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν την δυσλιπιδαιμία, όπως αυτή εκφράζεται από την αναλογία απολιπρωτεΐνης B προς απολιποπρωτεΐνη A1, το κάπνισμα, την αρτηριακή υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη,

την κοιλιακή παχυσαρκία, τους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες, την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, την κατανάλωση αλκοόλ καθώς και την σωματική άσκηση

1.5.2. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Οικογενειακό ιστορικό

Το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίων επεισοδίων [94-96]. Οι μηχανισμοί οι οποίοι ενοχοποιούνται συμπεριλαμβάνουν αυξημένη επιδεκτικότητα στην αθηροσκλήρωση, την αυξημένη τάση για θρόμβωση καθώς επίσης και άλλους περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες οι οποίοι έχουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση ΟΣΣ [97, 98]. Επιπλέον τα γενετικά γνωρίσματα των ατόμων με θετικό οικογενειακό ιστορικό οδηγούν σε συγκεκριμένους φαινότυπους οι οποίοι χαρακτηρίζονται από την παρουσία κλασσικών παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση ΟΣΣ. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα για την χώρα μας στοιχεία η παρουσία οικογενειακού ιστορικού πρώιμης εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου σχετίζεται με τετραπλασιασμό του κινδύνου εκδήλωσης μη θανατηφόρου στεφανιαίου επεισοδίου στους άνδρες ενώ στις γυναίκες ο αντίστοιχος κίνδυνος είναι μικρότερος. Στην ίδια αυτή μελέτη διαπιστώθηκε ότι το οικογενειακό ιστορικό των κλασσικών παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερχοληστερολαιμία, αυξάνει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης μη θανατηφόρου στεφανιαίου επεισοδίου σε άτομα ελεύθερα καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Ηλικία

Η ηλικία αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ΟΣΣ, συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Περίπου 85% των ανθρώπων που πεθαίνουν από στεφανιαία νόσο είναι άνω των 65 ετών. Η αύξηση του κινδύνου με την πάροδο της ηλικίας αντανακλά την προοδευτική επιδείνωση της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης και την εμφάνιση στεφανιαίων επεισοδίων. Σύμφωνα με τα στοιχεία της μελέτης Framingham σε μεγαλύτερες ηλικίες ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου που οφείλεται σε τροποποιήσιμους παράγοντες μειώνεται, αλλά ο απόλυτος κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά, κάτι που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος λόγω ηλικίας είναι ανεξάρτητος των συνυπαρχόντων

παραγόντων κινδύνου [99, 100].

Φύλο

Για τους άνδρες, ο κίνδυνος αυξάνεται με κάθε δεκατημόριο της ηλικίας και η σύγκριση μεταξύ ανδρών και γυναικών αποδεικνύει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΟΣΣ στις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση είναι ανάλογος του κινδύνου ανδρών ηλικίας μικρότερης κατά 10 έτη, διαφορά η οποία σε ένα βαθμό οφείλεται στις προστατευτικές επιδράσεις των οιστρογόνων [101]. Αυτό φαίνεται από τη σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου μετά την εμμηνόπαυση και από την άμβλυνση αυτής της αύξησης με τη χορήγηση οιστρογόνων κατά την εγγύς μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο [102]. Μετά την εμμηνόπαυση ο κίνδυνος αυξάνεται για τις γυναίκες αλλά παραμένει μικρότερος από αυτόν των ανδρών ανάλογης ηλικίας ενώ μετά την ηλικία των 60 ετών φαίνεται ότι η θνησιμότητα λόγω ΟΣΣ εξισώνεται στα δύο φύλα [103].

Παρόλ' αυτά η ερμηνεία της διαφορετικής επίδρασης του φύλου στην εμφάνιση των ΟΣΣ επηρεάζεται και από παράγοντες όπως η διαγνωστική ευαισθησία του ΗΚΓ και του stress τεστ όπου παρουσιάζονται διαφορές ανα φύλο. Επιπλέον έχει διαπιστωθεί ότι τα ευρήματα και άλλων εξετάσεων διαφέρουν σημαντικά ανά φύλο, όπως η στεφανιογραφία γυναικών με πιθανό ΟΣΣ όπου συχνά δεν αναδεικνύεται η παρουσία απόφραξης των στεφανιαίων αρτηριών. Στη μελέτη RITA 3 διαπιστώθηκε ότι γυναίκες οι οποίες πληρούσαν τα ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια αλλά είχαν και συμπτωματολογία υπέρ NSTEMI δεν παρουσίαζαν απόφραξη στεφανιαίας αρτηρίας σε ποσοστό 50% ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους άνδρες ήταν 12%. Επίσης στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι νόσο τριών αγγείων παρουσίαζε το 26% των ανδρών και μόλις το 16% των γυναικών [104]. Μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία οι γυναίκες με ΟΣΣ παρουσιάζουν σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση σε υψηλότερα ποσοστά από τους άνδρες και μικρότερα ποσοστά ως προς το κάπνισμα [105]. Επίσης σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών MONICA και ARIC, η επίδραση του φύλου φάνηκε να διαφέρει σε αρκετούς παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η υψηλή αρτηριακή πίεση, η υψηλή ολική χοληστερόλη, και η χαμηλή HDL-C. Οι διαφορές αυτές φαίνεται να εξηγούν το 40% των διαφορών που παρατηρούνται στην καρδιαγγειακή θνητότητα μεταξύ των δύο φύλων [106]. Οι διαφορές αυτές της επίδρασης του φύλου στους παράγοντες κινδύνου είναι ανάλογες

και στη χώρα μας όπου επίσης διαπιστώθηκε ότι το οικογενειακό ιστορικό επηρεάζει περισσότερο τους άνδρες.

1.6 Γονιδιακές επιρροές στην αθηροθρόμβωση και την εμφάνιση Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων

Οι κοινές μορφές αθηροσκλήρωσης είναι πολυπαραγοντικές και συνδέονται κυρίως με πολυγονιδιακές διαταραχές και όχι τόσο με μονογονιδιακές ατέλειες. Στις τελευταίες ανήκουν η οικογενής υπερχοληστερολαιμία με διαταραχές στους υποδοχείς της LDL χοληστερόλης και οι οικογενής διαταραχές της απολιποπρωτεΐνης B-100. Ομοίως υπάρχουν μονογονιδιακές διαταραχές οι οποίες συνδέονται με χαμηλή HDL χοληστερόλη, συμπεριλαμβανομένης της έλλειψης της απολιποπρωτεΐνης A1, με διαταραχές της αιμόστασης, όπως και με την αύξηση της ομοκυστεΐνης μέσω της διαταραχής της κυσταθειονίνης β συνθάσης. Πολυγονιδιακές διαταραχές παρουσιάζονται στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η εμφάνιση του οποίου συνδέεται με διαταραχή στην έκφραση του ηπατικού πυρηνικού παράγοντα 4^α, του ηπατικού πυρηνικού παράγοντα 1^α και της γλυκοκινάσης και στην αρτηριακή υπέρταση η οποία συνδέεται με διαταραχές της 11β υδροξυλάσης και των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών. Σε αντίθεση με αυτά μια σειρά κοινών γονιδιακών παραλλαγών συμβάλλουν στην εμφάνιση στεφανιαίας νόσου καθώς και στην εμφάνιση των παραγόντων κινδύνου της στεφανιαίας νόσου. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι διαταραχές στην απολιποπρωτεΐνη E οι οποίες εξηγούν το 5% της διακύμανσης του επιπέδου της χοληστερόλης (LDL και VLDL). Διάφοροι πολυμορφισμοί επηρεάζουν το επίπεδο της HDL χοληστερόλης μέσω της ηπατικής λιπάσης, της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (LPL) και των πρωτεϊνών μεταφοράς. Μια σειρά από αλληλία εξηγεί περισσότερο από το 90% της διακύμανσης της Lp(a). Πολυμορφισμοί επιδρούν στην ρεδουκτάση του τετραϋδροφολικού οξέος και ως εκ τούτου στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης. Ειδικοί πολυμορφισμοί επηρεάζουν το ινωδογόνο, τον PAI-1 και τον παράγοντα πήξης VIII οδηγώντας έτσι σε διαταραχές της αιμόστασης και της ενδογενούς ινωδολύσης. Ανάλογα πολυμορφισμοί που αφορούν το αγγειοτενσινογόνο, τον β2 υποδοχέα και την α-αντουκίνη επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση. Ειδικές βλάβες επιδρούν στο μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης και στην ενδοθηλιακή συνθάση του NO επηρεάζοντας έτσι τον αγγειακό τόνο [107]. Πολυμορφισμοί επηρεάζουν ακόμα και την αθηρωματική πλάκα

ρυθμίζοντας ακόμα και την μήτρα των μεταλλοπρωτεϊνικών επιδρώντας με αυτό τον τρόπο και στην πιθανότητα ρήξης της πλάκας.

Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν δημιουργώντας ειδικούς κλινικούς φαινότυπους όπου ο γενετικά καθορισμένος κίνδυνος για την εμφάνιση ΟΣΣ μεταβάλλεται ή ακόμα και ενισχύεται από την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων.

1.7 Παθοφυσιολογία των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων

Η αθηροσκλήρωση είναι η πιο κοινή αιτία στεφανιαίας νόσου, καρωτιδικής νόσου και περιφερικής αγγειακής νόσου. Σπάνια όμως η αθηροσκλήρωση από μόνη της είναι μοιραία [108].

Απειλητικές για την ζωή εκδηλώσεις της αθηροσκλήρωσης, όπως τα ΟΣΣ, συνήθως οφείλονται σε οξεία θρόμβωση, αποτέλεσμα της διάβρωσης ή της ρήξης ευάλωτης αθηροσκληρωτικής πλάκας, με ή χωρίς επακόλουθη αγγειοσύσπαση, προκαλώντας κρίσιμη μείωση στη ροή του αίματος [109, 110]. Σε σπάνιες περιπτώσεις τα ΟΣΣ έχουν μη αθηροσκληρωτική αιτιολογία και μπορεί να οφείλονται σε αρτηρίτιδα, τραυματισμό, θρομβοεμβολή, συγγενή ανωμαλία, υπερβολική χρήση κοκαΐνης ή επιπλοκή επί καρδιακού καθετηριασμού.

Αθηροσκλήρωση

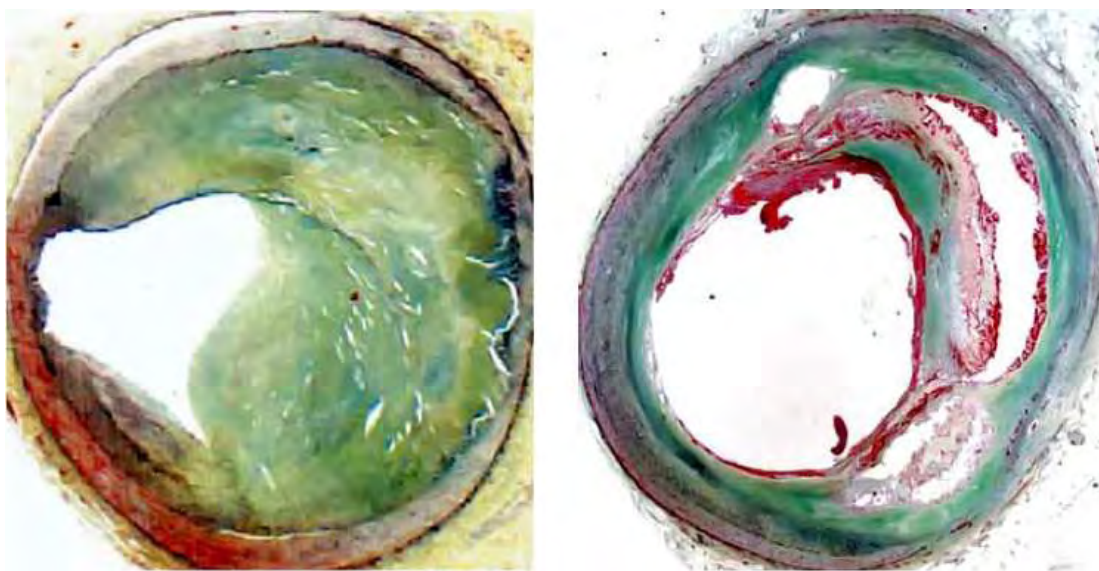
Η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια, πολυ-εστιακή, ανοσο-φλεγμονώδης ινώδο-πολλαπλασιαστική νόσος των μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αρτηριών η οποία καθοδηγείται κυρίως από την συσσώρευση των λιπιδίων [111]. Η αθηροσκλήρωση αρχίζει την εμφάνιση της ακόμα και από την παιδική ηλικία αλλά ο ρυθμός εξέλιξης της ποικίλει και διαφέρει από άνθρωπο σε άνθρωπο. Οι αρχικές αθηρωματικές αλλοιώσεις είναι συνήθως υποκλινικές αλλά στη συνέχεια εμφανίζονται σε πολλαπλά σημεία κατά μήκος του αγγείου προκαλώντας στενώσεις ή και απόφραξεις. Ακόμα και σε ευάλωτα ως προς την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης άτομα η εμφάνιση απόφραξης σε κάποιο αγγείο λόγω της εξέλιξης της νόσου είναι μια διαδικασία η οποία χρειάζεται αρκετές δεκαετίες, διάστημα ικανό για την διακοπή της διαδικασίας και την αποτροπή εμφάνισης των επιπλοκών αυτών μέσω κατάλληλων ελέγχων.

Σειρά αγγειογραφικών και παθολο-ανατομικών ευρημάτων αποδεικνύουν ότι η φυσική εξέλιξη της στεφανιαίας νόσου περιλαμβάνει δύο ξεκάθαρα ευδιάκριτες διαδικασίες: μια σταθερή, ισχυρή και δύσκολα αναστρέψιμη διαδικασία (αθηροσκλήρωση) η οποία οδηγεί σε σταδιακή μείωση της διαμέτρου του αυλού των αγγείων και σε μια άλλη δυναμική και δυνητικά αναστρέψιμη διαδικασία η οποία καταλήγει στην απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών (θρόμβωση, αγγειόσπασμος ή και τα δύο). Ως εκ τούτου η βλάβη των στεφανιαίων αρτηριών περιέχει ένα μείγμα στοιχείων της αθηροσκλήρωσης και της οξείας απόφραξης λόγω θρόμβωσης. Τα στοιχεία της αθηροσκλήρωσης υπερτερούν σε βλάβες οι οποίες ευθύνονται για την

εμφάνιση σταθερής στηθάγχης ενώ αυτά της θρόμβωσης για βλάβες υπεύθυνες για την εμφάνιση ΟΣΣ [109, 110]. Η παθολογική αγγειοδραστικότητα των στεφανιαίων αγγείων είναι κοινή στα ΟΣΣ, αλλά ο σπασμός του αγγείου περιορίζεται στο σημείο της βλάβης υποδηλώνοντας ότι προκαλείται από αγγειοδραστικές ουσίες οι οποίες απελευθερώνονται στο σημείο της βλάβης [112]. Η φλεγμαίνουσα και διαρραγείσα αθηρωματική πλάκα, η οποία ευθύνεται για την εμφάνιση ΟΣΣ μπορεί να περιέχει εν δυνάμει αγγειοσυσπαστικές ουσίες όπως ενδοθηλίνη-1 και η επάλληλη θρόμβωση μπορεί να περιέχει ή να δημιουργεί αγγειοσυσπαστικές ουσίες όπως θρομβίνη καθώς επίσης και σεροτονίνη και θρομβοξάνη Α.

Ευάλωτη αθηρωματική πλάκα

Οι αθηρωματικές πλάκες των στεφανιαίων αρτηριών παρουσιάζουν μεγάλη δομική και βιολογική ετερογένεια και ακόμα και διπλανές πλάκες στο ίδιο αγγείο μπορεί να διαφέρουν σημαντικά (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Διατομή αγγείου όπου παρουσιάζονται δυο διαφορετικές αθηρωματικές πλάκες, μια σταθερή (αριστερά) και μια ευάλωτη (δεξιά).

Οι αθηροσκληρωτικές πλάκες εκτός των κλινικών συμπτωμάτων που ενδέχεται να προκαλούν λόγω του περιορισμού της αιματικής ροής και της αναμενόμενης υποάρδευσης των αντίστοιχων μυοκαρδιακών τμημάτων, συνήθως δεν οδηγούν στην εμφάνιση ΟΣΣ παρά μόνο όταν επιπλακούν με τη δημιουργία θρόμβου. Η αναγνώριση λοιπόν εκείνων των αθηρωματικών αλλοιώσεων οι οποίες ενέχουν και

τον μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΟΣΣ σε συνδυασμό με την κατανόηση των μηχανισμών που ευνοούν τον σχηματισμό τους αποτελεί την μεγαλύτερη πρόκληση για την πληρέστερη κατανόηση και αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της αθηροσκλήρωσης. Η σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης των ευάλωτων προς ρήξη πλακών έγκειται στο γεγονός ότι η ρήξη των αθηρωματικών πλακών ευθύνεται για το 75% των θανατηφόρων καρδιακών συμβαμάτων από θρόμβωση των στεφανιαίων αγγείων ενώ το υπόλοιπο 25% προκαλείται από διάβρωση των πλακών από μηχανισμούς που δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί [113].

Ο όρος ευάλωτη αθηρωματική πλάκα εισήχθη για να περιγράψει τις ευπαθείς προς ρήξη αθηρωματικές πλάκες οι οποίες θεωρήθηκαν υπεύθυνες για την πλειονότητα των ΟΣΣ. Όταν προτάθηκε ο συγκεκριμένος όρος οι αθηρωματικές πλάκες οι οποίες ενοχοποιήθηκαν ως αίτια των ΟΣΣ περιγράφηκαν ως πλάκες με ευμεγέθη λιπώδη πυρήνα, λεπτή ινώδη κάψα και έντονη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων. Σήμερα αναγνωρίζονται διαφορετικοί ιστολογικοί τύποι αθηρωματικών πλακών που εμπίπτουν στον χαρακτηρισμό της ευάλωτης πλάκας και μπορούν να οδηγήσουν στην πρόκληση οξέων στεφανιαίων επεισοδίων.

Το 2003 προτάθηκε ο καθορισμός κριτηρίων για τον ορισμό της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας (Πίνακας 3) [114].

Μείζονα κριτήρια	Ελάσσονα κριτήρια
<ul style="list-style-type: none"> • Ενεργός φλεγμονή (διήθηση μακροφάγων και T λεμφοκυττάρων • Λεπτή ινώδης κάψα με ευμεγέθη λιπώδη πυρήνα • Ενδοθηλιακή απογύμνωση με επιφανειακή συσσώρευση αιμοπεταλίων 	<ul style="list-style-type: none"> • Επιφανειακό επασβεστωμένο οξίδιο • Κίτρινο χρώμα (αγγειοσκοπικά) • Ενδοπλακική αιμορραγία • Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία • Διατακτική αναδιαμόρφωση

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά (κριτήρια) ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας

Προκειμένου να ενιαιοποιηθούν οι διάφοροι όροι οι οποίοι χρησιμοποιούνταν για τη ευάλωτη αθηρωματική πλάκα και την εισαγωγή μιας τυποποιημένης ορολογίας, προτάθηκε η χρήση του όρου «ευάλωτη αθηρωματική πλάκα» για την περιγραφή όλων των ευπαθών προς ανάπτυξη θρόμβωσης πλακών [115].

Παθολογοανατομικές μελέτες σε συνδυασμό με τις νέες *in vivo* απεικονιστικές τεχνικές και την επιτυχή θεραπευτική εφαρμογή θρομβολυτικών παρεμβάσεων έχουν αποσαφηνίσει το ρόλο της θρόμβωσης στην παθογένεση των ΟΣΣ [116]. Οι μηχανισμοί οι οποίοι ευθύνονται για την πρόκληση θρόμβωσης σε έδαφος αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων περιλαμβάνουν την ρήξη της πλάκας, την επιφανειακή θρόμβωση, τη διάβρωση επασβεστωμένου οξιδίου και την ενδοπλακική αιμορραγία.

Ως *ραγείσα* περιγράφεται η αθηρωματική πλάκα με βαθύ τραυματισμό και έλλειμμα ή χάσμα στην ινώδη κάψα η οποία διαχώριζε τον λιπώδη πυρήνα από τα συστατικά του κυκλοφορούντος αίματος. Ρήξη της ινώδους κάψας μπορεί να συμβεί αυτόματα ή κατά την χειρισμών (αγγειοπλαστική ή άλλη επεμβατική παρέμβαση) στην περιοχή της βλάβης. Η αυτόματη ρήξη παρουσιάζεται συχνά στα άκρα της βλάβης όπου εισέρχονται, συσσωρεύονται και ενεργοποιούνται μακροφάγα. Η ρήξη εννοείται από τις μεταλλοπρωτεΐνες όπως είναι οι κολλαγενάσες, οι ελαστάσες και οι καθεψίνες K, I και S οι οποίες εκκρίνονται από τα μακροφάγα [117, 118]. Οι μεταλλοπρωτεΐνες και καθεψίνες αποδομούν την εξωκυττάρια ουσία με αποτέλεσμα τη λέπτυνση της ινώδους κάψας. Αυτό αποδεικνύεται εξαιρετικά

επικίνδυνο κοντά σε αποτιτανωμένες περιοχές γιατί λόγω διαφορετικής ελαστικότητας υπάρχει μεγάλος κίνδυνος διαχωρισμού κατά τη διάρκεια μεταβολών του εύρους του αγγείου κάτι που συμβαίνει κατά τη φυσιολογική λειτουργία του.

Ως *διαβρωμένη* χαρακτηρίζεται μια πλάκα με απώλεια ή δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, χωρίς δομική ανωμαλία ή χάσμα στην επιφάνεια της πλάκας η οποία συνήθως είναι πλούσια σε πρωτεογλυκάνες και στερείται σαφώς αφοριζόμενου πυρήνα. Όταν υπάρχει λιποβριθής νεκρωτικός πυρήνας αυτός συνήθως περιβάλλεται από παχιά ινώδη κάψα πλούσια σε λεία μυικά κύτταρα [119]. Η λιγότερο συχνή μορφή πλάκας που επιπλέκεται με πρόκληση θρόμβωσης είναι μια έντονα επασβεστωμένη πλάκα με απώλεια ή δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων που περιβάλουν ένα επασβεστωμένο οζίδιο.

Η ρήξη ή η διάβρωση της ινώδους κάψας οδηγεί σε έκθεση του κολλαγόνου και του λιπώδους πυρήνα στα στοιχεία του αίματος οδηγώντας σε ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού και οξεία ενδοαγγειακή θρόμβωση. Ο ενδοαγγειακός θρόμβος που δημιουργείται ανάλογα με τον βαθμό της απόφραξης που προκαλεί μπορεί να οδηγήσει σε οξύ στεφανιαίο επεισόδιο όπως ασταθή στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Η βαρύτητα της ενδοαγγειακής απόφραξης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό και από την επίδραση των φυσικών θρομβολυτικών του πλάσματος. Εάν αυτοί υπερνικήσουν τους τοπικούς θρομβωτικούς παράγοντες τότε ο θρόμβος μπορεί να επικοληθεί στο αγγειακό τοίχωμα, αν υποστεί ενδοθηλιοποίηση και σταδιακά να οδηγήσει στην ανάπτυξη στενωτικής ινώδους κάψας [120].

1.8 Διάγνωση και διαστρωμάτωση κινδύνου των ΟΣΣ

Η διάγνωση και η διαστρωμάτωση κινδύνου των ΟΣΣ συνδέονται στενά. Ένα ακριβές ιστορικό είναι απαραίτητο για την διάκριση των ΟΣΣ από άλλες σχετικές με τα συμπτώματα διαγνώσεις. Η κλινική εικόνα των ασθενών με ΟΣΣ περιλαμβάνει πλειάδα συμπτωμάτων. Το βασικό σύμπτωμα είναι το ισχαιμικό προκάρδιο άλγος το οποίο περιγράφεται από τους ασθενείς ως σφίξιμο, βάρος ή κάψιμο. Συχνά οι ασθενείς αυτοί έχουν συνοδά συμπτώματα όπως ναυτία ή ζάλη.

Το προκάρδιο άλγος μπορεί να βαθμονομηθεί σύμφωνα με την Καναδική Καρδιαγγειακή Εταιρεία (CCS) με τον εξής τρόπο: εμμένων προκάρδιο άλγος (>20min) σε ηρεμία, νέα εμφάνιση (de novo) σοβαρής στηθάγχης (CCS Class III), ή

πρόσφατη αποσταθεροποίηση σταθερής στηθάγχης με χαρακτηριστικά τουλάχιστον Class III κατά CCS. Το εμμένων (παρατεταμένο) προκάρδιο άλγος εμφανίζεται στο 80% των περιπτώσεων ενώ η επιδεινούμενη στηθάγχη παρατηρείται μόνο στο 20% των ασθενών [121].

Για την διάκριση των ασθενών με ασταθή στηθάγχη οι οποίοι βρίσκονται σε διαφορετικό επίπεδο κινδύνου εισήχθη η κατάταξη κατά Braunwald (Πίνακας 4) [122,123].

	Κλινική κατάσταση		
	A- εμφάνιση σε μη καρδιακές καταστάσεις οι οποίες εντείνουν την ισχαιμία του μυοκαρδίου (δευτεροπαθής ασταθής στηθάγχη)	B- εμφάνιση χωρίς την παρουσία εξωκαρδιακών καταστάσεων (πρωτοπαθής ασταθής στηθάγχη)	Γ- εμφάνιση έως 2 εβδομάδες μετά από Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου (μετα-εμφραγματική ασταθής στηθάγχη)
Δριμύτητα			
I- νέο επεισόδιο στηθάγχης, χωρίς άλγος κατά την ηρεμία	IA	IB	IG
II- επεισόδιο στηθάγχης σε ηρεμία τον τελευταίο μήνα αλλά όχι τις τελευταίες 48 ώρες (στηθάγχη ηρεμίας, υποξεία)	IIA	IIB	IIΓ
III- στηθάγχη ηρεμίας κατά τις τελευταίες 48 ώρες (στηθάγχη ηρεμίας, οξεία)	IIIA	IIIB-T _{αρνητικό} IIIB-T _{θετικό}	

Πίνακας 4. Κατάταξη κατά Braunwald για την διάκριση των ασθενών με ασταθή στηθάγχη.

Αυτή η κατάταξη, η οποία έχει επιβεβαιωθεί από τα αποτελέσματα προοπτικών μελετών, στηρίζεται στα συμπτώματα και κυρίως στην ένταση του προκάρδιου άλγους, στην διάρκεια του καθώς και στην παθογένεση της ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Οι ασθενείς με ασταθή στηθάγχη κατά την ηρεμία τις τελευταίες 48 ώρες (class IIIb) παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης δυσμενών καρδιακών επεισοδίων.

Οι ασθενείς με STEMI παρουσιάζουν συχνά οξύ προκάρδιο άλγος, ενώ στους ασθενείς με NSTEMI το άλγος έχει μικρότερη ένταση, συχνά παρουσιάζεται ως καύσος, εξαρτάται από το επίπεδο της άσκησης και συνήθως δεν διαρκεί περισσότερο από 20min.

Η άτυπη δε εμφάνιση του ΟΣΣ είναι συχνή. Παρουσιάζεται σε νέα (25-40 ετών) ή ηλικιωμένα άτομα (>75 ετών) και συχνότερα σε γυναίκες και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Στην Multicenter Chest Pain Study, οξεία ισχαιμία του μυοκαρδίου διαγνώσθηκε στο 22% των ασθενών οι οποίοι προσήλθαν σε τμήμα επειγόντων περιστατικών με προκάρδιο άλγος, και στο 13% εξ αυτών το άλγος είχε πλευριτικά χαρακτηριστικά και μόλις στο 7% εξ αυτών παρουσιαζόταν επιδείνωση του άλγους με την ψηλάφηση [124].

Βιοχημικοί δείκτες

Οι βιοχημικοί δείκτες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην αξιολόγηση των ασθενών με προκάρδιο άλγος. Εκτός από τον κλασσικό εργαστηριακό έλεγχο υπάρχουν ειδικοί βιοχημικοί δείκτες οι οποίοι παρουσιάζουν τις παθοφυσιολογικές διαδικασίες οι οποίες πραγματοποιούνται σε αυτούς τους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Ιστολογικές μελέτες σε αυτούς τους ασθενείς έχουν αναδείξει την εστιακή νέκρωση κυττάρων του μυοκαρδίου σε αυτούς τους ασθενείς η οποία μπορεί να αναδειχθεί από την μέτρηση της κρεατινικής κινάσης (CK) και ειδικά από την μέτρηση της CK-MB. Η μυοσφαιρίνη είναι ένα άλλος δείκτης ο οποίος αυξάνεται πριν την CK-MB σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αλλά έχει παρόμοιους περιορισμούς ως προς την ειδικότητα (Πίνακας 5)

	MV (KDa)	Ειδικότητα	Ευαισθησία	Άνοδος μετά από OEM (ώρες)	Μέγιστη τιμή μετά από OEM (ώρες)	Επιστροφή σε φυσιολογικές τιμές (ώρες)
CK-MB	85.0	++	+	4	24	72
Μυοσφαιρίνη	17.8	+	+	2	6-8	24
Τροπονίνη T	33.0	+++	+++	4	24-48	5-21 ημέρες
Τροπονίνη I	22.5	+++	+++	3-4	24-36	5-14 ημέρες

Πίνακας 5. Βιοχημικοί δείκτες για την ανίχνευση μυοκαρδιακής νέκρωσης.

Αυτοί οι βιοχημικοί περιορισμοί της CK-MB και της μυοσφαιρίνης ξεπεράστηκαν με την εισαγωγή της μέτρησης της τροπονίνης. Στις αρχές της δεκαετίας του 1990 οι ισομορφές της τροπονίνης T και της τροπονίνης I εισήχθησαν στην κλινική πράξη. Σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, άνοδος της τροπονίνης στο περιφερικό αίμα μπορεί να ανιχνευθεί σε 3-4 ώρες και μπορεί να διατηρηθεί σε παθολογικά επίπεδα ακόμα και για 2 εβδομάδες (Πίνακας 5). Η μεγάλη αναλογικά άνοδος της τροπονίνης, σε σχέση με τα χαμηλά επίπεδα αυτής στο πλάσμα υγιών ατόμων, επιτρέπει την ανεύρεση μυοκαρδιακής βλάβης περίπου στο 1/3 των ασθενών οι οποίοι παρουσιάζουν ασταθή στηθάγχη ακόμα και όταν δεν παρατηρείται άνοδος της CK-MB [125, 126].

Υπολογισμός κινδύνου

Η ενοποίηση των υποκείμενων κινδύνων για στεφανιαία νόσο και των κινδύνων για θρόμβωση είναι ιδιαίτερα απαιτητική διαδικασία. Ανάλογα υπάρχει μεγάλη ανάγκη για την εφαρμογή απλοποιημένων και εύκολων στην χρήση εργαλείων υπολογισμού του κινδύνου των ασθενών με ΟΣΣ.

Το απλούστερο σύστημα διαστρωμάτωσης κινδύνου για ομάδες ασθενών περιλαμβάνει την ηλικία, την συστολική αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα. Το σύστημα αυτό όμως δεν είναι ιδιαίτερα ακριβές όταν εφαρμόζεται σε μεμονωμένους ασθενείς [127].

TIMI risk score

Το TIMI risk score βασίζεται σε αποτελέσματα κλινικών μελετών και προέρχεται από πληθυσμό με STEMI [128]. Αυτό το σκορ συγκεντρώνει σημεία (πόντους) με βάση την ηλικία, το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, την αρτηριακή υπέρταση ή την παρουσία στηθάγχης και στοιχεία από την κλινική εξέταση όπως η αρτηριακή πίεση, η καρδιακή συχνότητα, το βάρος και την τάξη κατά Killip. Περιλαμβάνει επίσης την ανύψωση του διαστήματος ST ή την παρουσία δεξιού block στο ηλτροκαρδιογράφημα καθώς και τον χρόνο μέχρι την επαναϊμάτωση > 4 ώρες. Η εφαρμογή του συγκεκριμένου σκορ στους ασθενείς της καταγραφής NRM1 απέδειξε ότι οι ασθενείς της καταγραφής έχουν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με όλο τον πληθυσμό της μελέτης και το σκορ αυτό είχε ισχυρή προγνωστική ικανότητα (C index 0.74). Μεταξύ των ασθενών στους οποίους δεν πραγματοποιήθηκε προσπάθεια επαναϊμάτωσης το συγκεκριμένο σκορ υπο-εκτιμούσε τον κίνδυνο θανάτου και είχε μικρότερη ικανότητα διάκρισης των ασθενών οι οποίοι ήταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο (C index 0.65). Παρ' όλα αυτά το συγκεκριμένο σκορ αποτελεί ένα εύχρηστο εργαλείο για την διάκριση των ασθενών σε υψηλού, μέτριου ή χαμηλού κινδύνου. Σε ασθενείς με NSTEMI το TIMI risk score ήταν λιγότερο ακριβές στην πρόγνωση του θανάτου (C index 0.61) [129]. Το σκορ PREDICT περιλαμβάνει στοιχεία για την λειτουργία της αριστεράς κοιλίας κατά την έξοδο των ασθενών και είναι πιο ακριβές στην πρόγνωση του θανάτου [129].

GRACE risk score

Το GRACE risk score βασίζεται σε έναν πληθυσμό ο οποίος περιλάμβανε όλα τα είδη των ΟΣΣ. Πιο συγκεκριμένα βασίζεται οκτώ μεταβλητές οι οποίες έχουν ανεξάρτητη προγνωστική ισχύ για την ενδονοσοκομειακή θνητότητα και για την εντός 6μηνου, μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, θνητότητα ή την εμφάνιση νέου ΟΣΣ. Τα αποτελέσματα του συγκεκριμένου σκορ έχουν ελεγχθεί και σε έναν άλλο εξωτερικό πληθυσμό (μελέτη GUSTO-IIb). Οι οκτώ μεταβλητές έχουν περιλαμβάνουν το 90% της προγνωστικής ικανότητας του πολυπαραγοντικού μοντέλου και το C για την ενδονοσοκομειακή θνητότητα είναι 0.84 και για την μετά την έξοδο από το νοσοκομείο θνητότητα είναι 0.71. Το συγκεκριμένο σκορ καταλήγει σε μια αριθμητική διαβάθμιση του κινδύνου για την ενδονοσοκομειακή και την μετά την

έξοδο από το νοσοκομείο θνητότητα ή την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου μετά την έξοδο από το νοσοκομείο [130].

2. Φλεγμονή και Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα.

2.1. Ο ρόλος της συστηματικής και τοπικής φλεγμονής

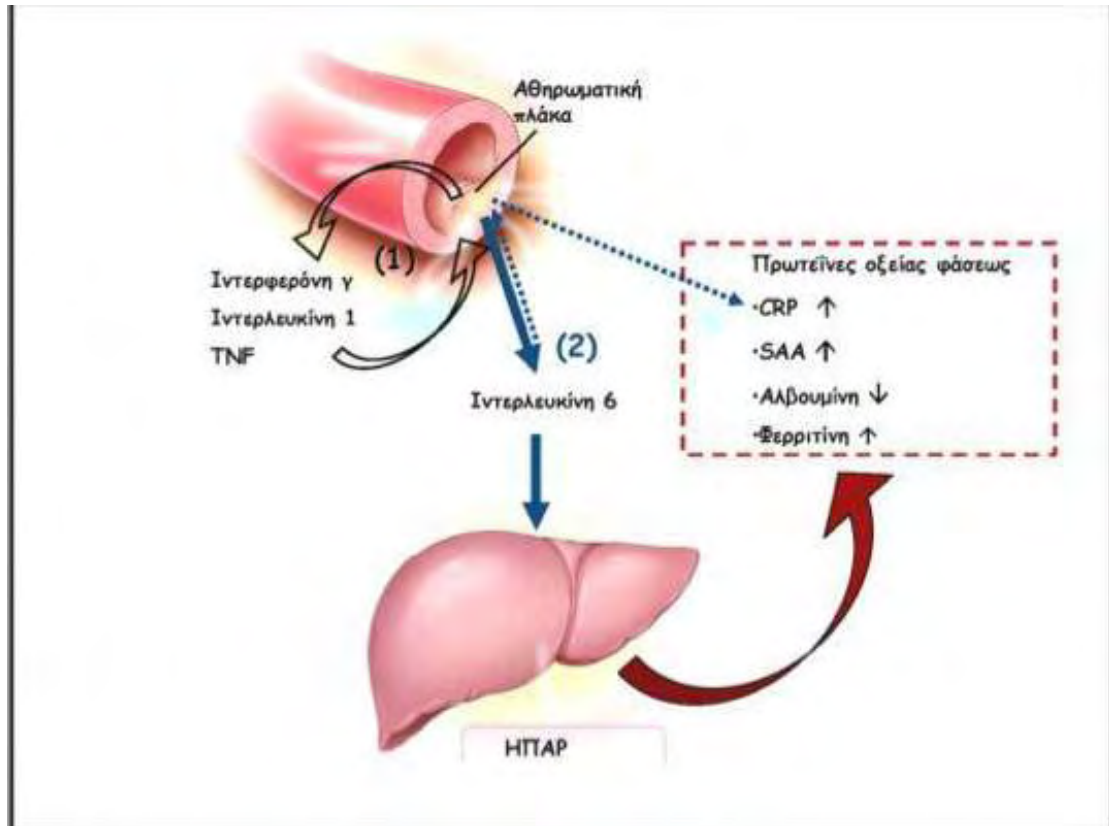
Ο Ross πρότεινε ότι η αθηροσκλήρωση είναι μια φλεγμονώδης νόσος και ουσιαστικά είναι το αποτέλεσμα της φυσιολογικής απάντησης του οργανισμού στη βλάβη του αγγειακού τοιχώματος. Η κινητοποίηση των μηχανισμών φλεγμονής, πήξης, ίνωσης και ινωδύλωσης αποτελεί μέρος του φυσιολογικού μηχανισμού αποκατάστασης ιστικών και κυτταρικών βλαβών του αγγειακού τοιχώματος. Σε μια ιδανική περίπτωση οι προαναφερθέντες μηχανισμοί αλληλεπιδρούν για την επιδιόρθωση της βλάβης. Σε περιπτώσεις όμως όπου η βλάβη είναι επαναλαμβανόμενη ή χρόνια ή έχει διαταραχθεί ο μηχανισμός της αποκατάστασης της, δημιουργείται μια χρόνια αλλοίωση η οποία κινητοποιεί και συντηρεί μια χρόνια φλεγμονώδη διεργασία. Οι αθηρωματικές πλάκες αποτελούν ένα χαρακτηριστικό τέτοιο παράδειγμα. Τα αθηρώματα αποτελούνται από συσσωρευμένα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, φλεγμονώδη κύτταρα (μακροφάγα, T-λεμφοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα και μαστοκύτταρα), εξωκυττάριο λίπος, κολλαγόνο και εξωκυττάρια θεμέλια ουσία πάνω στο ενδοθήλιο το οποίο δυσλειτουργεί [131].

Το ενδοθήλιο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο όχι μόνο στην ρύθμιση του αγγειακού τόνου αλλά είναι υπεύθυνο και για την απελευθέρωση προστακυκλίνης, ενδοθηλίνης-1 και μονοξειδίου του αζώτου τα οποία επηρεάζουν τον θρομβωτικό κίνδυνο και τον αγγειακό τόνο. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου συνδέεται με την ενίσχυση του οξειδωτικού στρες και με την μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου. Το μονοξείδιο του αζώτου συντίθεται από την L-αργινίνη κάτω από την επίδραση της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου και διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ρύθμιση, διατήρηση και αντιδραστικότητα του αγγειακού τόνου. Επιπλέον το μονοξείδιο του αζώτου αντιτίθεται στην δράση ισχυρών αγγειοσυσπαστικών παραγόντων από το ενδοθήλιο όπως η αγγειοτενσίνη –II και η ενδοθηλίνη 1. Πέραν όλων αυτών το μονοξείδιο του αζώτου καταστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων και διατηρεί φυσιολογικό τον αγγειακό τόνο σε μη παθολογικές καταστάσεις.

Παρότι παθολογικά ευρήματα συνδέουν την εμφάνιση ΟΣΣ με την ρήξη ή τη διάβρωση συγκεκριμένων αθηρωματικών πλακών, υπάρχουν στοιχεία για πιο διαδεδομένη φλεγμονή τόσο στην συστηματική κυκλοφορία όσο και στο αρτηριακό

τοιχώμα. Η ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων η οποία έχει παρατηρηθεί στα στεφανιαία αγγεία σε ΟΣΣ αποτελεί απόδειξη της γενικευμένης αυτής φλεγμονής [132]. Αντιθέτως, δεν παρατηρούνται τέτοιες αλλαγές σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη παρά παρουσία στεφανιαίας νόσου σε ανάλογο βαθμό. Επιπλέον υπάρχουν κλινικές αποδείξεις ότι η οξεία συστηματική φλεγμονή επιδρά στην ενδογενή ενδοθηλίο-εξαρτώμενη απελευθέρωση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου η οποία έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες [133]. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της παρουσίας μιας πιο συστηματικής φλεγμονής του αρτηριακού τοιχώματος στα πλαίσια των ΟΣΣ σε περισσότερες της μιας αγγειακές περιοχές [134].

Παρότι μελέτες συχνά αναφέρουν την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου ως απώλεια της ικανότητας αγγειοχάλασης, ο όρος αυτός περικλείει μια γενικευμένη διαταραχή των ομοιοστατικών μηχανισμών η οποία διαφέρει ανάλογα με την κύρια νοσολογική οντότητα. Για παράδειγμα η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στον σακχαρώδη διαβήτη είναι αποτέλεσμα της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (δευτερογενώς λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη) σε συνδυασμό με αυξημένη παραγωγή ενδοθηλίνης-1 (λόγω της υπερινσουλιναϊμίας ή της υπεργλυκαιμίας) [135]. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου εμπλέκεται στην παθογένεση και την κλινική πορεία όλων των γνωστών καρδιαγγειακών νόσων και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων [136]. Η συστηματική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι βασικός προγνωστικός παράγοντας της κλινικής αστάθειας σε ασθενείς με ΟΣΣ [137]. Η αποτίμηση του αγγειακού φαινότυπου δύναται να παρέχει στοιχεία για την συνολική αξιολόγηση της συστηματικής φλεγμονής του αγγειακού τοιχώματος, επιτρέποντας την αναγνώριση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου. Για την καλύτερη κατανόηση της επίδρασης των διαδικασιών φλεγμονής στην σταθερότητα των αθηρωματικών πλακών πρόσφατες μελέτες επικεντρώνονται στο κατά πόσο οι δείκτες φλεγμονής του πλάσματος βοηθούν στην διαστρωμάτωση κινδύνου αυτών των ασθενών. Τόσο στα πρώτα στάδια αθηροσκλήρωσης όσο και μετά την εκδήλωση αυτής μπορούν να ανιχνευθούν στο πλάσμα αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής (Εικόνα 3).



Εικόνα 3. Η παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης όσον αφορά την ανάπτυξη της βλάβης, την εξέλιξη και την αποσταθεροποίηση αυτής. Βιοδείκτες με σαφές παθοφυσιολογικό προφίλ μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να εκτιμηθεί η δραστικότητα της νόσου.

2.2. Δείκτες φλεγμονής

Από μια πληθώρα δεικτών φλεγμονής οι οποίοι έχουν μελετηθεί την τελευταία δεκαετία, η CRP έχει μελετηθεί περισσότερο από όλους. Η CRP, η οποία ονομάζεται έτσι από την ικανότητα της να δημιουργεί ίζημα με το σωματικό C πολυσακχαρίτη του *Streptococcus pneumoniae*, ανήκει στην οικογένεια των πεντραξινών οι οποίες είναι πρωτεΐνες πλάσματος με δεσμούς ασβεστίου.

Η μέση συγκέντρωση της CRP σε υγιείς ενήλικες είναι 0.8mg/l, στο 10% των δειγμάτων είναι περίπου 3mg/l και μόλις στο 1% των δειγμάτων είναι 10mg/l [138]. Η CRP του πλάσματος παράγεται μόνο από τα ηπατοκύτταρα κυρίως κάτω από το μεταγραφικό έλεγχο της ιντερλευκίνης-6 (IL-6). Η ηπατική παραγωγή της CRP αρχίζει αμέσως μετά την επίδραση του ερεθίσματος. Η συγκέντρωση της στο πλάσμα αυξάνεται σε 6 ώρες περίπου στα 5mg/l ενώ η μέγιστη συγκέντρωση παρατηρείται σε

48 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της CRP στο πλάσμα είναι περίπου 19 ώρες και είναι σταθερός κάτω από όλες τις συνθήκες. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι ο μοναδικός παράγοντας που καθορίζει τη συγκέντρωση της κυκλοφορούσας CRP είναι ο ρυθμός παραγωγής της ο οποίος μπορεί να διαταραχθεί κάτω από ποικίλες καταστάσεις (Πίνακας 6) [139].

Όταν το ερέθισμα για την αυξημένη παραγωγή σταματήσει η συγκέντρωση της κυκλοφορούσας CRP μειώνεται αμέσως. Σε σχετική μελέτη η οποία έγινε σε φαινομενικά υγιή άτομα διαπιστώθηκε ότι η τιμή της CRP τείνει να είναι υψηλότερη σε μη αιμοδότες και επίσης τείνει να αυξάνεται με την ηλικία [140]. Τα άτομα του γενικού πληθυσμού τείνουν να έχουν σταθερές συγκεντρώσεις CRP εκτός από περιστασιακές αυξήσεις που σχετίζονται με υποκλινικές λοιμώξεις, φλεγμονές και τραυματισμούς. Στις περισσότερες παθήσεις οι κυκλοφορούσες τιμές της CRP αντανακλούν την πορεία της φλεγμονής και της κυτταρικής καταστροφής με μεγαλύτερη ακρίβεια από άλλες εργαστηριακές παραμέτρους της οξείας φάσης όπως η γλοιότητα του πλάσματος και η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Υψηλές τιμές της CRP ως απάντηση οξείας φάσης**Λοιμώξεις**

Βακτηριακές

Συστηματική/σοβαρή μυκητίαση

Μυκοβακτηρίδιο, ιογενής

Αλλεργικές επιπλοκές της λοίμωξης

Ρευματικός πυρετός

Οζώδες ερύθημα

Φλεγμονώδεις νόσοι

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Νεανική χρόνια αρθρίτιδα

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Ψωριασική αρθρίτιδα

Συστηματική αγγειίτιδα

Σύνδρομο Reiter

Νόσος Crohn

Οικογενής μεσογειακός πυρετός

Νεκρώσεις

Έμφραγμα μυοκαρδίου

Εμβολισμός όγκου

Οξεία παγκρεατίτιδα

Τραυματισμοί

Χειρουργείο

Έγκαυμα

Κάταγμα

Κακοήθειες

Λέμφωμα

Σάρκωμα

Χαμηλές (μέσες) τιμές ή απουσία απάντησης της CRP ως πρωτεΐνη οξείας φάσης

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Σκληρόδερμα

Δερματομυοσίτιδα

Ελκώδης κολίτιδα

Λευχαιμία

Απόρριψη μοσχεύματος (Νόσος ξενιστή κατά του μοσχεύματος)

Πίνακας 6. Μεταβολή της CRP σε διάφορες κλινικές καταστάσεις

2.3. hs-CRP και καρδιαγγειακή νόσος

Υπάρχουν αρκετές μελέτες στις οποίες έχει διαπιστωθεί ότι οι συγκεντρώσεις της CRP στο πλάσμα είναι αυξημένες κατά την εισαγωγή ασθενών με OEM και ιστορικό ασταθούς στηθάγχης. Τιμές της CRP >0.3 mg/dl κατά την εισαγωγή των ασθενών αυτών είχαν ευαισθησία και ειδικότητα 90% και 82% αντίστοιχα ως προγνωστικοί δείκτες καρδιακού συμβάματος (θάνατος καρδιακής αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου). Η ευαισθησία έφτανε το 100% στους ασθενείς με τιμές CRP >1.0 mg/dl κατά την εισαγωγή τους. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυξημένες τιμές CRP στους ασθενείς αυτούς αποτελούν προγνωστικό δείκτη φτωχής έκβασης. Η μετα-ανάλυση όλων των σχετικών μελετών το 2000 έδειξε σχετικό κίνδυνο 2.0 για εμφάνιση στεφανιαίου επεισοδίου σε ασθενείς με μια μόνο τιμή στο ανώτερο τριτημόριο σε σχέση με άτομα του γενικού πληθυσμού και με τιμές στο κατώτερο τριτημόριο [141]. Ακολούθησαν και άλλες μελέτες και μετα-αναλύσεις με ανάλογα αποτελέσματα. Τελευταία δίδεται έμφαση στην CRP υψηλής ευαισθησίας, όρος ο οποίος σχετίζεται με την ικανότητα της μεθόδου που χρησιμοποιείται να ανιχνεύει χαμηλότερες τιμές.

Η μεγάλη ενασχόληση με την CRP οφείλεται στο γεγονός ότι είναι μια εξαιρετικά σταθερή παράμετρος στον ορό ή το πλάσμα με μέθοδο προσδιορισμού αξιόπιστη, καλά τυποποιημένη και εύκολα επαναλαμβανόμενη. Εκτός αυτού οι βιολογικές ιδιότητες της CRP ως αντίδραση οξείας φάσης είναι εξαιρετικά ευνοϊκές για τη χρήση της ως ευαίσθητου ποσοτικού και συστηματικού δείκτη απάντησης οξείας φάσης. Αντίθετα κανένας άλλος δείκτης συστηματικής φλεγμονής όπως οι κυτταροκίνες, η SAA, αρνητικές πρωτεΐνες οξείας φάσης όπως η λευκωματίνη ή ακόμα και αδροί δείκτες όπως η ΤΚΕ και ο αριθμός των πολυμορφοπύρηνων δεν έχουν τέτοια σταθερά και επιθυμητά χαρακτηριστικά. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό γιατί αποδίδεται στην CRP (σε σχέση με τους άλλους δείκτες) καλύτερη προγνωστική αξία [141].

Σε αρκετές μεγάλες μελέτες όπως η μελέτη Framingham καθώς και η Women's Health Study μετά από 10ετη παρακολούθηση έδειξαν ότι η CRP είναι προγνωστικός παράγοντας μελλοντικού καρδιαγγειακού νοσήματος σε υγιή άτομα. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών οδήγησαν την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία καθώς και το NCDCP (National Center for the Prevention Disease Control) να συστήσουν την CRP ως δείκτη για καρδιαγγειακή νόσο σε άτομα με δείκτη κινδύνου Framingham μεταξύ 10% και 20%. Στις συστάσεις τους τιμές CRP <1 mg/dl

χαρακτηρίζονται χαμηλού κινδύνου, τιμές 1-3 mg/dl ως μέσου κινδύνου και τιμές >3 mg/dl ως υψηλού κινδύνου. Οι συστάσεις αυτές αφορούν την υψηλής ευαισθησίας CRP και μόνο σε περιπτώσεις όπου έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο λοίμωξης, φλεγμονής ή/και τραυματισμού για διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων.

Υπάρχουν καταστάσεις στις οποίες παρατηρούνται αυξημένες τιμές της CRP. Τέτοιες καταστάσεις είναι: η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, το μεταβολικό σύνδρομο, η αρτηριακή υπέρταση, το σύνδρομο υπνικής άπνοιας και η χρόνια φλεγμονή. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, οι οποίοι ήδη έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, επίπεδα CRP >3mg/dl υποδηλώνουν ακόμα μεγαλύτερο κίνδυνο (Πίνακας 7).

Σκόρ κινδύνου κατά Framingham	Κίνδυνος
(10-20%)	
<1.0mg/dl	Χαμηλός
1.0-3.0 mg/dl	Μέσος
>3.0mg/dl	Υψηλός

Πίνακας 7. Υψηλής ευαισθησίας CRP (hs-CRP) και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι άμεσοι τρόποι μείωσης της CRP περιλαμβάνουν την απώλεια βάρους και την χρήση στατινών ή φιβρατών, πιογλιταζόνης και ασπιρίνης σε άτομα με στεφανιαία νόσο καθώς και υψηλές δόσεις α-τοκοφερόλης (με στερεοχημική διαμόρφωση RRR) [142].

Η ιστική νέκρωση είναι σημαντικό ερέθισμα οξείας φάσης με αποτέλεσμα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου να υπάρχει μαζική απάντηση από την CRP η ένταση της οποίας αντανακλά την έκταση της νέκρωσης του μυοκαρδίου. Η υψηλότερη δε τιμή της CRP 48 ώρες μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου υποδηλώνει δυναμικά την έκβαση μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου [143]. Αυτό επιβεβαιώνεται και από τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών όπως η μελέτη FRISC-II και η μελέτη GUSTO-IV όπου η άνοδος της CRP σε ένα διάστημα 120 ωρών βρέθηκε μόνο σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης [144]. Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα της μελέτης CAPTURE όπου επίσης διαπιστώθηκε αύξηση της CRP σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης [125]. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι η CRP συν-αποθηκεύεται με το δραστηριοποιημένο συμπλήρωμα μέσα σε όλη την

εμφρακτική περιοχή και υπάρχουν δεδομένα μελετών σύμφωνα με τα οποία αυτή ακριβώς η απάντηση της CRP δεν αντανάκλα μόνο την ιστική καταστροφή αλλά συμβάλλει και στην σοβαρότητα της μυοκαρδιακής ισχαιμικής βλάβης.

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ακόμα και σε ασθενείς με ΟΣΣ και αρνητική τροπονίνη, το αυξημένο επίπεδο της CRP αποτελεί προγνωστικό δείκτη αυξημένου κινδύνου ανάλογου επεισοδίου στο μέλλον [145, 146]. Στην μελέτη CAPTURE μόνο η αύξηση της τροπονίνης T αποτελούσε προγνωστικό δείκτη για τις αρχικές 72 ώρες, αλλά τόσο η τροπονίνη T όσο και η CRP αποτελούσαν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για τους πρώτους 6 μήνες μετά το ΟΣΣ [125]. Η μελέτη FRISC επιβεβαίωσε τη σχέση της θνητότητας με την αύξηση της CRP της στιγμή του συμβάματος καθώς και την αύξηση και την διατήρηση του σχετικού κινδύνου τα επόμενα χρόνια. Σε όλες τις μελέτες η προγνωστική αξία της CRP ήταν ανεξάρτητη αλλά λειτουργούσε και προσθετικά στην προγνωστική αξία της τροπονίνης. Το σημαντικότερο είναι ότι η CRP έχει προγνωστική αξία μεταξύ των ασθενών χωρίς στοιχεία μυοκαρδιακής νέκρωσης. Ακόμα και σε ασθενείς με αρνητική τροπονίνη, η αύξηση της CRP αποτελεί προγνωστικό παράγοντα μελλοντικών ανεπιθύμητων συμβαμάτων [146, 147]. Σχετικά πρόσφατα στην προοπτική μελέτη Reykjavik, η οποία βασίστηκε σε στοιχεία μεγάλου αριθμού ασθενών τους οποίους παρακολούθησαν για 20 χρόνια, διαπιστώθηκε ότι η προοπτική αξία μιας τιμής της CRP κατά την στιγμή του συμβάματος δεν ήταν τόσο ισχυρή όσο είχε εκτιμηθεί αρχικά [148, 149]. Η προσθήκη της CRP σε άλλους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου (όπως η LDL-C) άλλαζε λίγο την προγνωστική τους αξία.

3. Προδιαβήτης

3.1. Εισαγωγή

Η παχυσαρκία και ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελούν τη σύγχρονη παγκόσμια πανδημία, η οποία βρίσκεται σε πλήρη εξέλιξη. Μόνο στις ΗΠΑ ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη ανέρχεται σε 21,1 εκατομμύρια, παρουσιάζοντας αύξηση κατά περίπου 3 εκατομμύρια τα δύο τελευταία χρόνια ενώ, τουλάχιστον το 25% των ατόμων με διαβήτη στις ΗΠΑ, δεν γνωρίζουν ότι έχουν ΣΔ. Καθώς ο επιπολασμός του διαβήτη συνεχώς αυξάνει, οι σχετιζόμενες με τον διαβήτη νοσηρότητα και θνητότητα έχουν εξελιχθεί σε μείζονα ζητήματα της δημόσιας υγείας. Στη σύγχρονη εποχή, εκτός από τις κοινωνικές παραμέτρους της νόσου, υπάρχει ακόμα μια σημαντική παράμετρος: η οικονομική πλευρά του ζητήματος. Ο διαβήτης είναι μια ακριβή νόσος. Το ετήσιο σχετιζόμενο με τον διαβήτη κόστος στις ΗΠΑ είναι \$174 δισεκατομμύρια. Το άμεσα σχετιζόμενο με τον διαβήτη κόστος, επιπλοκές και ιατρική περίθαλψη, είναι \$116 δισεκατομμύρια, ενώ το έμμεσο κόστος της πάθησης, αναπηρία και πρόωγη θνητότητα, ανέρχεται σε \$58 δισεκατομμύρια [150].

Οι ασθενείς με διαβήτη είναι επιρρεπείς σε πολλαπλές και σύνθετες επιπλοκές. Αυτές οι επιπλοκές περιλαμβάνουν τόσο την καρδιαγγειακή νόσο (καρδιακές παθήσεις, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αγγειακή νόσο), όσο και την μικροαγγειακή νόσο (αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια και μικροαλβουμινουρία) [151]. Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν αποδείξει ότι οι επιπλοκές στον διαβήτη ξεκινούν νωρίς κατά τη «διαδρομή» από τη φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη έως την εμφάνιση του διαβήτη. Υπάρχει ένα διάστημα στη γλυκαιμική κατάσταση μεταξύ της φυσιολογικής ανοχής της γλυκόζης και του διαβήτη, οι τιμές του οποίου δεν είναι «αθώες», αλλά αποτελούν τον προάγγελο του διαβήτη και των επιπλοκών του.

Η πρόωγη διαπίστωση και θεραπευτική παρέμβαση των ατόμων τα οποία βρίσκονται σε αυτήν τη γλυκαιμική κατάσταση έχει την δυναμική της μείωσης ή καθυστέρησης της εξέλιξης σε διαβήτη και της εμφάνισης των σχετιζομένων με αυτό μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών [152].

3.2. Ορισμός και κατηγορίες προδιαβήτη

Ως προδιαβήτης χαρακτηρίζεται η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG, Impaired Fasting Glucose) με σάκχαρο νηστείας 100-125mg/dl, και η διαταραχη ανοχής στη φόρτιση γλυκόζη (IGT, Impaired Glucose Tolerance) με 75 γραμμάρια γλυκόζης από το στόμα (OGTT, Oral Glucose Tolerance Test) με σάκχαρο νηστείας εντός των φυσιολογικών ορίων και 2 ώρες μετά τη φόρτιση 140-199mg/dl. Οι καταστάσεις αυτές μπορεί να εμφανίζονται ξεχωριστά ή και να συνυπάρχουν. Η διάγνωση του διαβήτη στις μέρες μας τίθεται όταν το σάκχαρο νηστείας, σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις, είναι ίσο ή μεγαλύτερο από 126 mg/dl, όταν είναι μεγαλύτερο από 200 mg/dl 2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη, όταν είναι >200 mg/dl σε τυχαία μέτρηση ή όταν η HbA1c είναι >6,5% σύμφωνα με πρόσφατο statement της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA). Η καμπύλη ανοχής γλυκόζης με 75gr γλυκόζης, είναι η απλούστερη μέθοδος την οποία διαθέτουμε για την ανίχνευση των ατόμων με διαβήτη. Υπάρχουν δε πολλές αναφορές που σημειώνουν ότι η ανίχνευση υπεργλυκαιμίας στις 2 ώρες κατά τη διενέργεια της OGTT είναι σημαντικότερη από την μέτρηση σακχάρου νηστείας, διότι με αυτόν τον τρόπο μπορούν να διαγνωσθούν περισσότερα άτομα με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [153].

Ο προδιαβήτης είναι αρχικό στάδιο στην εξέλιξη της φυσικής ιστορίας του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. Η συγκεκριμένη μεταβολική διαταραχή, αν και δεν έχει κλινική συμπτωματολογία και δεν αποτελεί ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα, πρέπει και να ανιχνεύεται έγκαιρα και να αντιμετωπίζεται με την ανάλογη σοβαρότητα, διότι εξελίσσεται σε σακχαρώδη διαβήτη και συνδέεται με καρδιαγγειακά συμβάματα [154].

Τα άτομα τα οποία παρουσιάζουν IFG ή IGT ή και τις δύο αυτές καταστάσεις έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. Τα αποτελέσματα μεγάλων επιδημιολογικών μελετών δείχνουν ότι άτομα με IGT έχουν για κάθε έτος μετά τη διάγνωση, 6% έως 10% μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης διαβήτη, ενώ, για τα άτομα με IFG και IGT ο συνολικός κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη σε 6 χρόνια είναι αυξημένος κατά 65%, εξαιρετικά υψηλός, αν αναλογιστούμε ότι η πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη για τους νορμογλυκαιμικούς στο ίδιο χρονικό διάστημα είναι μόλις 5%. Στη μελέτη Da Qing IGT and Diabetes study το 68% των ατόμων με IGT εμφάνισαν διαβήτη στον προκαθορισμένο χρόνο παρακολούθησης της μελέτης [155].

Ένα ιδιαίτερα σημαντικό εύρημα των μελετών για τον προδιαβήτη είναι το γεγονός ότι τουλάχιστον το 50% των ατόμων με IGT πληρούν τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με τον ορισμό του NCEP (National Cholesterol Education Program). Εκτός από τις δύο καταστάσεις τις οποίες περιγράψαμε (IFG και IGT) και οι οποίες αποτελούν την «κλασσική» θεώρηση του προδιαβήτη, σε ένα πρόσφατο statement του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ενδοκρινολογίας και της Αμερικάνικης Ένωσης Ενδοκρινολόγων προτείνεται στον όρο αυτό να προστεθεί και το Μεταβολικό Σύνδρομο (NCEP). Η πρόταση αυτή στηρίζεται στα αποτελέσματα μεγάλων μελετών σύμφωνα με τα οποία το μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου. Συγκεκριμένα η μελέτη Framingham έδειξε, μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία, ότι ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ήταν 2,54 φορές μεγαλύτερος για τους άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο έναντι εκείνων χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη ήταν 6,92 φορές μεγαλύτερος για τους άνδρες με μεταβολικό σύνδρομο, έναντι αυτών χωρίς μεταβολικό σύνδρομο. Αντίστοιχα για τις γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ήταν 1,5 και για την εμφάνιση διαβήτη 6,5 φορές μεγαλύτερος έναντι εκείνων χωρίς μεταβολικό σύνδρομο [156]. Επίσης στην San Antonio Study φάνηκε ότι η παρουσία IGT αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη περίπου 5 φορές, όσες και η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου [157]. Επιπλέον, από τα αποτελέσματα της Insulin Resistance Atherosclerosis Study φαίνεται ότι άτομα με IGT ή IFG ή μεταβολικό σύνδρομο έχουν 8-10% πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη για κάθε έτος μετά τη διάγνωση της εκάστοτε διαταραχής, ενώ αυτοί οι οποίοι παρουσίαζαν συνδυασμό των καταστάσεων αυτών είχαν πιθανότητα εμφάνισης διαβήτη μεγαλύτερη από 20% για κάθε έτος.

3.3 Έλεγχος προδιαβήτη

Το πρόβλημα του προδιαβήτη είναι μεγάλο και κατά τα πρότυπα του διαβήτη λαμβάνει σταδιακά διαστάσεις επιδημίας. Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία υπολογίζεται ότι 57 εκατομμύρια άτομα στις Η.Π.Α παρουσιάζουν προδιαβήτη, λογιζόμενοι σε αυτήν την κατηγορία εκείνοι οι οποίοι παρουσιάζουν διαταραχή στο σάκχαρο νηστείας (IFG) και εκείνοι με διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης (IGT). Παγκοσμίως ο αριθμός των ατόμων με προδιαβήτη είναι περίπου 314 εκατομμύρια, ενώ υπολογίζεται ότι το 2025 ο αριθμός των ατόμων με προδιαβήτη θα ανέρχεται σε

418 εκατομμύρια. Είναι γνωστό ότι ο προδιαβήτης αυξάνει τον βραχυπρόθεσμο κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) από 3 έως 10 φορές με κάποιους πληθυσμούς να παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο από άλλους. Φαίνεται λοιπόν ξεκάθαρα ότι το πρόβλημα του προδιαβήτη είναι τεράστιο και ότι είναι απαραίτητος ο έλεγχος σε άτομα τα οποία έχουν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση κάποιας από τις μορφές του προδιαβήτη. Γνωστοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση προδιαβήτη είναι το ιστορικό πολυκυστικών ωοθηκών, παιδιά γονέων με ΣΔτ2 και άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία. Αυξημένος επιπολασμός προδιαβήτη παρατηρείται και σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι ο ΣΔτ2 παρατηρείται με ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα πια και σε εφήβους αλλά όχι σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 10 ετών. Έτσι λοιπόν έλεγχος για προδιαβήτη πρέπει να γίνεται στον πληθυσμό εκείνο ο οποίος έχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη (Πίνακας 8).

-
- Οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη
 - Καρδιαγγειακή νόσος
 - Παχυσαρκία
 - Καθιστική ζωή
 - Προηγηθείσα διάγνωση IGT, IFG ή μεταβολικού συνδρόμου
 - Αρτηριακή Υπέρταση
 - Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, χαμηλή τιμή HDL ή και τα δύο
 - Ιστορικό διαβήτη κύησης
 - Γέννηση παιδιού με σωματικό βάρος >4kg
 - Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
 - Λήψη αντιψυχωσικών φαρμάκων ή θεραπεία για σχιζοφρένεια ή για διπολική διαταραχή
 - Άτομα μη λευκής φυλής
-

Πίνακας 8. Παράγοντες οι οποίοι ενέχουν αυξημένο κίνδυνο παρουσίας προδιαβήτη ή εμφάνισης ΣΔτ2

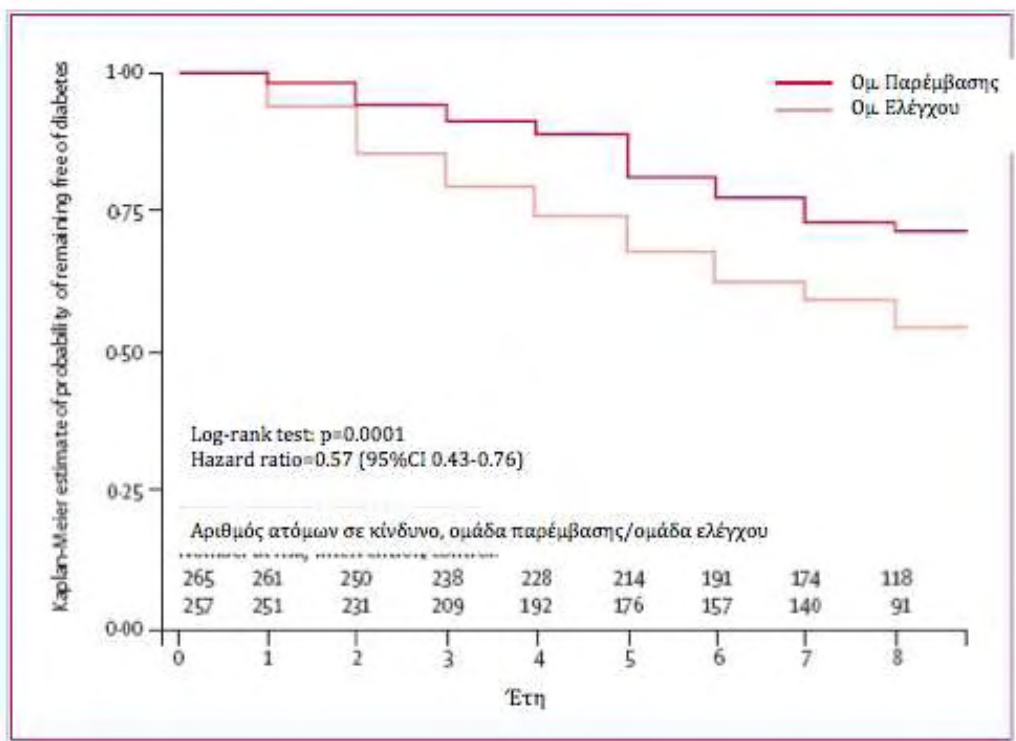
Υπάρχουν παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την εξέλιξη του προδιαβήτη (τόσο του IFG όσο και του IGT) σε σακχαρώδη διαβήτη. Πρόσφατη μεγάλη μελέτη (Addition Study) ανέδειξε αυτούς τους παράγοντες μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται αναστρέψιμοι παράγοντες, όπως ο Δείκτης Μάζας Σώματος (Body Mass Index-BMI) αλλά και μη αναστρέψιμοι, όπως η ηλικία (Εικόνα 5). Σε μεγάλη Φινλανδική μελέτη, 522 άτομα μέσης ηλικίας, παχύσαρκα και με IGT τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν διαίτα και διαιτητικές συμβουλές ή εντατικές εξατομικευμένες συμβουλές για μείωση του βάρους και κατάλληλη πρόσληψη τροφής και οδηγίες για αυξημένη σωματική δραστηριότητα [158]. Μετά από 3,2 έτη παρακολούθησης υπήρξε σχετική μείωση επίπτωσης του διαβήτη στην ομάδα παρέμβασης κατά 58% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Παράγοντες	IFG RR (95% CI)	IGT RR (95% CI)
Φύλο (άνδρες vs γυναίκες)	1.03 (0.6-1.52)	0.79 (0.60-1.04)
Ηλικία (για κάθε 5 έτη)	1.08 (0.93-1.26)	0.99 (0.89-1.09)
BMI (για κάθε kg/m ²)	1.04 (1.01-1.08)*	1.02 (0.99-1.05)
Γνωστή αρτηριακή υπέρταση	1.02 (0.76-1.49)	1.46 (1.11-1.93)*
Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ	1.15 (0.78-1.70)	1.17 (0.88-1.55)
HbA1c (για κάθε 0.5%)	1.40 (1.09-1.80)*	1.23 (1.08-1.47)*
Γλυκόζη πλάσματος νηστείας (για κάθε 0.5 mmol/l)	3.19 (2.33-4.37)*	1.65 (1.43-1.95)*
Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά από OGTT	1.10 (1.00-1.21)*	1.26 (1.18-1.35)*

Εικόνα 5. Παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την εξέλιξη από IFG και IGT σε διαβήτη (1821 άτομα με IGT ή IFG. Παρακολούθηση για 3 χρόνια. * p<0,05).

Στο Πρόγραμμα Πρόληψης του Διαβήτη (DPP) τα άτομα που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν νεότερα, πιο παχύσαρκα αλλά με την ίδια γλυκαιμική διαταραχή με τα άτομα της Φινλανδικής μελέτης [159]. Τα άτομα της συγκεκριμένης μελέτης τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες παρέμβασης που συμπεριλάμβαναν την ομάδα εντατικής διατροφικής παρέμβασης και συμβουλών άσκησης, την ομάδα η οποία ελάμβανε μετφορμίνη και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Μετά από μέση παρακολούθηση 2, 8 ετών παρατηρήθηκε σχετική μείωση της εξέλιξης σε διαβήτη κατά 58% στην ομάδα του τρόπου ζωής και η κατά 31% σχετική μείωση της εξέλιξης σε διαβήτη στην ομάδα της μετφορμίνης σε σύγκριση με τα άτομα μάρτυρες [160].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών, η σωματική δραστηριότητα και η απώλεια βάρους οφελούν όχι μόνο στην πρόληψη του διαβήτη αλλά και στη βελτίωση της καρδιαγγειακής κατάστασης και της ποιότητας ζωής. Πρέπει να σημειωθεί ότι η επίδραση στη μείωση επίπτωσης του διαβήτη συνεχίζεται και μετά το τέλος της υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης (Σχήμα 6) [161].



Σχήμα 6. Επίδραση στη μείωση της επίπτωσης του διαβήτη μετά το τέλος της υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης (Finish Diabetes Prevention Study: 4 έτη παρέμβασης και 3 έτη παρακολούθησης)

3.4. Παθοφυσιολογία του προδιαβήτη

Οι σημαντικές επιδημιολογικές διαφορές μεταξύ IFG και IGT υποδεικνύουν την ύπαρξη διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών οι οποίοι συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτών των μορφών διαταραχής της ομοιοστασίας της γλυκόζης. Παρότι και οι δύο αυτές καταστάσεις σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση, παρουσιάζουν διαφορές ως προς τη θέση της ινσουλινοαντίστασης. Τα άτομα τα οποία έχουν μόνο IFG παρουσιάζουν ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη και φυσιολογική μυϊκή ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ τα άτομα εκείνα τα οποία έχουν μόνο IGT έχουν

φυσιολογική ή ελαφρά μειωμένη ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη και μέτρια ή σοβαρή μυϊκή ινσουλινοαντίσταση. Έτσι, δεν αποτελεί έκπληξη ότι άτομα τα οποία έχουν και IFG και IGT παρουσιάζουν και ηπατική αλλά και μυϊκή αντίσταση στην ινσουλίνη [162].

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας ο οποίος παρουσιάζει διαφορές μεταξύ των δύο αυτών καταστάσεων του προδιαβήτη είναι ο ρυθμός έκκρισης της ινσουλίνης. Τα άτομα τα οποία παρουσιάζουν μόνο IFG παρουσιάζουν μειωμένη έκκριση ινσουλίνης κατά το πρώτο στάδιο (0-10 min) μετά από ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης όπως και στο αντίστοιχο στάδιο κατά την λήψη γλυκόζης από του στόματος (τα πρώτα 30 min), ενώ η όψιμη φάση έκκρισης (60-120 min) δεν επηρεάζεται σε αυτά τα άτομα [162].

Εντελώς διαφορετικά είναι τα πράγματα για τα άτομα τα οποία έχουν μόνο IGT. Τα άτομα αυτά κατά τη δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης παρουσιάζουν διαταραχή τόσο στο πρώτο όσο και στο δεύτερο στάδιο έκκρισης της ινσουλίνης.

Ο συνδυασμός ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη και διαταραχής στην έκκρισή της εξηγεί την υπέρμετρη αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης νηστείας, (γλυκονεογένεση) οδηγώντας έτσι στην εμφάνιση υπεργλυκαιμίας νηστείας σε άτομα με IFG. Ο μηχανισμός αυτός εξηγεί και την αύξηση της γλυκόζης πλάσματος, η οποία παρατηρείται στα άτομα αυτά, κατά την πρώτη ώρα της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης. Παρόλα αυτά, η αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης αποκαθιστά την ινσουλινική ανασταλτική δράση στην ηπατική γλυκονεογένεση και έτσι εξηγείται η μη ύπαρξη καθυστερημένης υπεργλυκαιμίας σε άτομα με IFG. Εν αντιθέσει με τα προαναφερθέντα για τους IFG, σε άτομα μόνο με IGT, η διαταραχή της δεύτερης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης σε συνδυασμό με τη μυϊκή και ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί στη διατήρηση της υπεργλυκαιμίας ακόμα και 2 ώρες μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης [162].

3.5. Προδιαβήτης και καρδιαγγειακή νόσος

Η συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας με τη στεφανιαία νόσο ήταν για αρκετές δεκαετίες πεδίο έντονης αντιπαράθεσης. Αρκετές δεκαετίες πριν οι επιδημιολογικές μελέτες του Bedford και του Tecumseh έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και νοσηρότητας από στεφανιαία νόσο, αλλά και θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Η συνεκτίμηση όμως 11 διαφορετικών

επιδημιολογικών μελετών στο πλαίσιο της International Collaborative Study δεν απέδειξε σαφή και ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ασυμπτωματικής υπεργλυκαιμίας και στεφανιαίας νόσου. Τα τελευταία χρόνια όμως σημαντικές επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν θετικά τη στεφανιαία νόσο με την υπεργλυκαιμία νηστείας. Η ανάλυση τριών από τις σημαντικότερες επιδημιολογικές μελέτες, (Paris Prospective Study, Whitehall Study και Helsinki Policemen Study) έδειξε ότι μετά από 20 χρόνια παρακολούθησης άτομα με γλυκόζη νηστείας άνω της 97,5 εκατοστιαίας θέσης κατανομής είχαν σημαντικά αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα, 2,7 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τα άτομα με χαμηλότερη γλυκόζη νηστείας. Ακόμη, στη μελέτη Nurses' Health Study στην οποία παρακολούθηθηκαν 110.000 νοσηλεύτριες για 20 χρόνια φάνηκε ότι είναι αυξημένος ο καρδιαγγειακός κίνδυνος ακόμα και πριν την εμφάνιση του ΣΔ.

Στην μελέτη DECODE (των 22000 ασθενών) οι τιμές του σακχάρου πλάσματος 2 ώρες μετά από φόρτιση με 75gr γλυκόζης παρουσίαζαν γραμμική συσχέτιση με την αναλογία πιθανοτήτων κινδύνου για την θνητότητα οποιασδήποτε αιτίας, καθώς οι τιμές αύξαναν προοδευτικά από τα 95mg/dl στα 200mg/ dl. Στη μελέτη επίσης Funagata (παρακολούθηση 15 ετών), φάνηκε ότι τα άτομα με IGT παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας (συγκριτικά με μη διαβητικούς) ενώ τα άτομα με IFG δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας. Η Honolulu Heart Study, με 23 χρόνια παρακολούθηση, κατέδειξε επίσης συσχέτιση των αιφνίδιων θανάτων με τις αυξημένες τιμές γλυκόζης 2 ώρες μετά από φόρτιση με 75gr γλυκόζης [163].

Από τα παραπάνω καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ καρδιαγγειακών συμβαμάτων και προδιαβήτη. Παρατηρείται επίσης συσχέτιση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και των επιπέδων γλυκόζης, έστω και αν τα επίπεδα γλυκόζης είναι εντός των θεωρούμενων φυσιολογικών ορίων.

4. Σακχαρώδης Διαβήτης και Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα

4.1. Εισαγωγή

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας των διαβητικών παγκοσμίως. Από συγκλίνοντα δεδομένα φαίνεται ότι η καρδιαγγειακή νόσος είναι υπεύθυνη για το 75% των θανάτων ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και το 35% των θανάτων ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ενώ η στεφανιαία νόσος εκτιμάται ότι ευθύνεται για το 75% των θανατηφόρων αυτών καρδιαγγειακών επεισοδίων [164].

Παρότι οι εξελίξεις στην αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου και στις τεχνικές των επαναγγειωτικών παρεμβάσεων έχουν μειώσει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σημαντικά την τελευταία δεκαετία εντούτοις κατά το ίδιο χρονικό διάστημα ο ρυθμός καρδιαγγειακής θνητότητας στον διαβητικό πληθυσμό παρουσιάζει αύξηση [165].

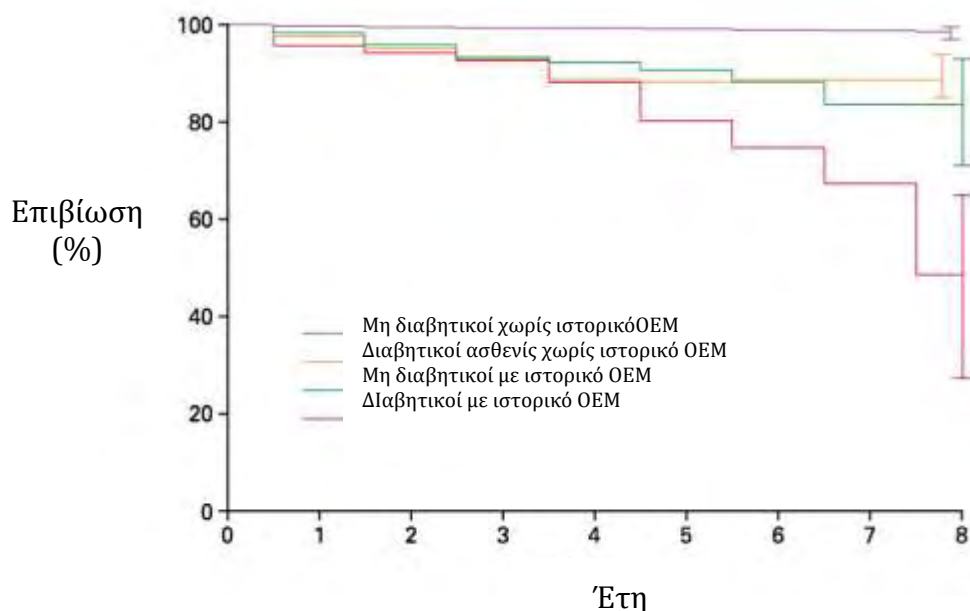
4.2. Συσχέτιση του Σακχαρώδη Διαβήτη με τα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα

Μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες όπως η Framingham Study και η Strong Heart Study δείχνουν σχετικό κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο διπλάσιο για τους διαβητικούς άνδρες και πενταπλάσιο για τις διαβητικές γυναίκες [166]. Μεγάλη φινλανδική μελέτη παρακολούθησης, επταετούς διάρκειας, τεκμηρίωσε ότι οι διαβητικοί χωρίς ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου παρουσιάζουν την ίδια επίπτωση στεφανιαίων συμβαμάτων με τους μη διαβητικούς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (Σχήμα 7) [167].

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής εξηγούν με τον καλύτερο τρόπο γιατί οι οδηγίες και οι στόχοι πρωτογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου στα διαβητικά άτομα είναι παρόμοιοι με τους στόχους δευτερογενούς πρόληψης στα μη διαβητικά άτομα.

Ιδιαίτερη σημασία δίνεται και στον προδιαβήτη, κατάσταση η οποία συνδέεται με αυξημένη επίπτωση των παραγόντων κινδύνου, με αυξημένη τη συχνότητα παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου και με διπλασιασμό του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου [167]. Μελέτη ανάλογου περιεχομένου κατέδειξε τη μεγάλη επίπτωση προδιαβήτη (και πιο συγκεκριμένα IGT) και σακχαρώδη διαβήτη σε μη γνωστούς διαβητικούς οι οποίοι νοσηλεύθηκαν για ΟΣΣ. Πιο συγκεκριμένα φάνηκε ότι το 31% των νοσηλευθέντων παρουσίαζε μη γνωστό σακχαρώδη διαβήτη και το

35% παρουσίαζε IGT. Επανελέγχος τρεις μήνες μετά το ΟΣΣ έδωσε τα ίδια περίπου αποτελέσματα (25% σακχαρώδης διαβήτης και 40% IGT) [168].



Σχήμα 7 . Πιθανότητα θανάτου από ΟΣΣ σε 1059 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και 1378 άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη με και χωρίς ιστορικό προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με δεδομένα διαφόρων μεγάλων μελέτων (όπως η UKPDS) που δείχνουν ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν σε ποσοστό περίπου 50%, κατά τη στιγμή διάγνωσης του σακχαρώδη διαβήτη, καρδιαγγειακές επιπλοκές [169]. Επιβεβαιώνεται λοιπόν η ticking clock hypothesis του S. Haffner σύμφωνα με την οποία το ρολόι του κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου χτυπά πολύ πριν την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη σαν αποτέλεσμα κυρίως της παρουσίας του συνδρόμου ινσουλινοαντίστασης για μεγάλο χρονικό διάστημα πριν την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη.

Η παρουσία του συνδρόμου ινσουλινοαντίστασης επαυξάνει σημαντικά τον εξαιτίας του σακχαρώδη διαβήτη ήδη αυξημένο στεφανιαίο κίνδυνο. Η μελέτη NHANES III έδειξε σχεδόν διπλασιασμό του στεφανιαίου κινδύνου όταν εκτός του διαβήτη συνυπάρχει μεταβολικό σύνδρομο, ενώ οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο

παρουσίαζαν τον ίδιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου με την ομάδα των ασθενών που είχε σακχαρώδη διαβήτη [170].

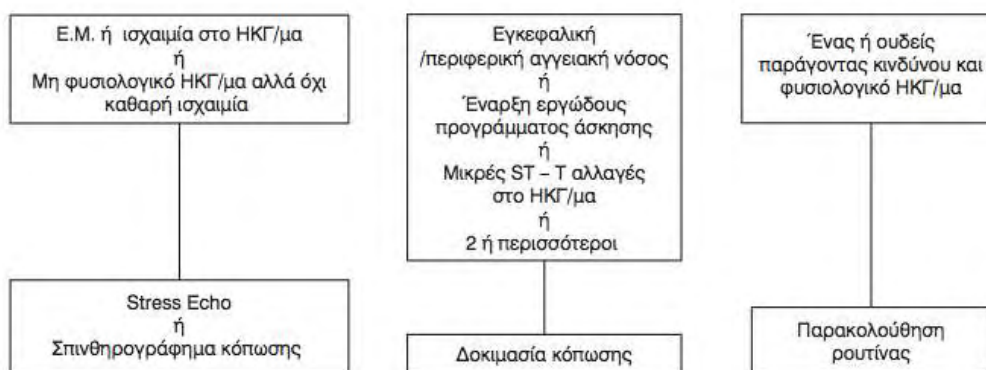
Η αθηροσκληρωτική πλάκα της στεφανιαίας νόσου των διαβητικών ασθενών δεν διαφέρει από αυτήν των μη διαβητικών ασθενών. Όμως οι στεφανιαίες αθηροκληρωτικές αλλοιώσεις των διαβητικών είναι πλέον διάχυτες και πολυεστιακές και συνοδεύονται από γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διαταραχές της μικροκυκλοφορίας του μυοκαρδίου.

Ενδιαφέρον στην περίπτωση της στεφανιαίας νόσου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζει και η διερεύνηση της παράπλευρης κυκλοφορίας. Σε μελέτη με ανάλογο περιεχόμενο τεκμηριώθηκε ότι διαβητικοί ασθενείς με στεφανιαία νόσο παρουσιάζουν συχνότερα παράπλευρη κυκλοφορία βαθμού III με το κατά Cohen και Rentrop σύστημα αξιολόγησης [171]. Η ανάπτυξη αυτού του παράπλευρου δικτύου κυκλοφορίας φαίνεται ότι είναι η προστατευτική αντίδραση του μυοκαρδίου του διαβητικού ασθενούς. Το συγκεκριμένο εύρημα ήταν εμφανέστερο στην υποκατηγορία των διαβητικών ανδρών ηλικίας μικρότερης των 55 ετών ενώ διαπιστώθηκε ότι η ολική παράπλευρη κυκλοφορία αναπτύσσεται στους διαβητικούς ασθενείς κυρίως στην δεξιά στεφανιαία και το εγγύς τμήμα του πρόσθιου κατιόντα. Στις συγκεκριμένες στεφανιαίες περιοχές υπήρχαν και οι περισσότερες ολικές αποφράξεις. Ανεξάρτητα πάντως από τον αμυντικό αυτό μηχανισμό του μυοκαρδίου των διαβητικών ασθενών είναι αναμφισβήτητο ότι οι διαβητικοί παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο από την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μερικών από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου όπως η αρτηριακή υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία.

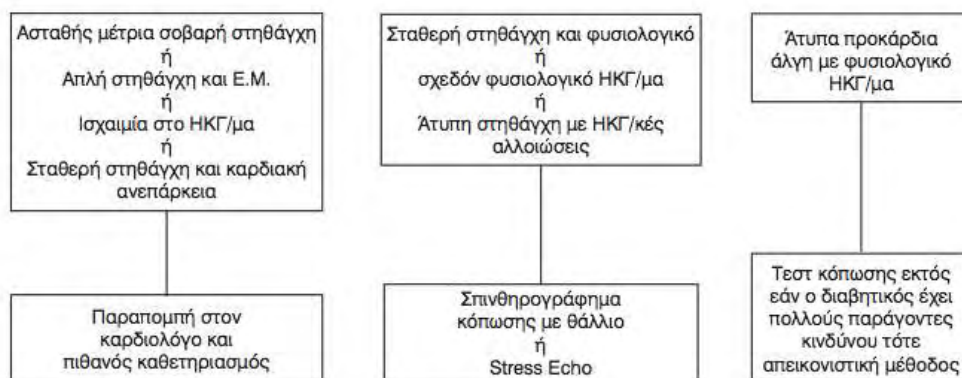
4.3. Ιδιαιτερότητες του ελέγχου για Στεφανιαία Νόσο στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη.

Η μεγάλη μελέτη MRFIT έδειξε ότι οι διαβητικοί σε κάθε επίπεδο οποιουδήποτε από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, αλλά και σε οποιονδήποτε συνδυασμό αυτών, παρουσιάζουν τριπλάσιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου [172]. Εκτός αυτού σε άλλη μελέτη, σε απόλυτα συγκρίσιμους, ως προς τους παράγοντες κινδύνου, πληθυσμούς διαβητικών και μη με στεφανιαία νόσο, διαπιστώθηκε ότι οι διαβητικοί παρουσίαζαν συχνότερα νόσο τριών αγγείων. Λόγω αυτών των σημαντικών ευρημάτων κρίθηκε

αναγκαίος ο έλεγχος για στεφανιαία νόσο τόσο σε ασυμπτωματικούς (Σχήμα 8) όσο και σε συμπτωματικούς (Σχήμα 9) διαβητικούς ασθενείς.



Σχήμα 8. Αλγόριθμος καρδιακού ελέγχου ασυμπτωματικών για στεφανιαία νόσο διαβητικών ασθενών

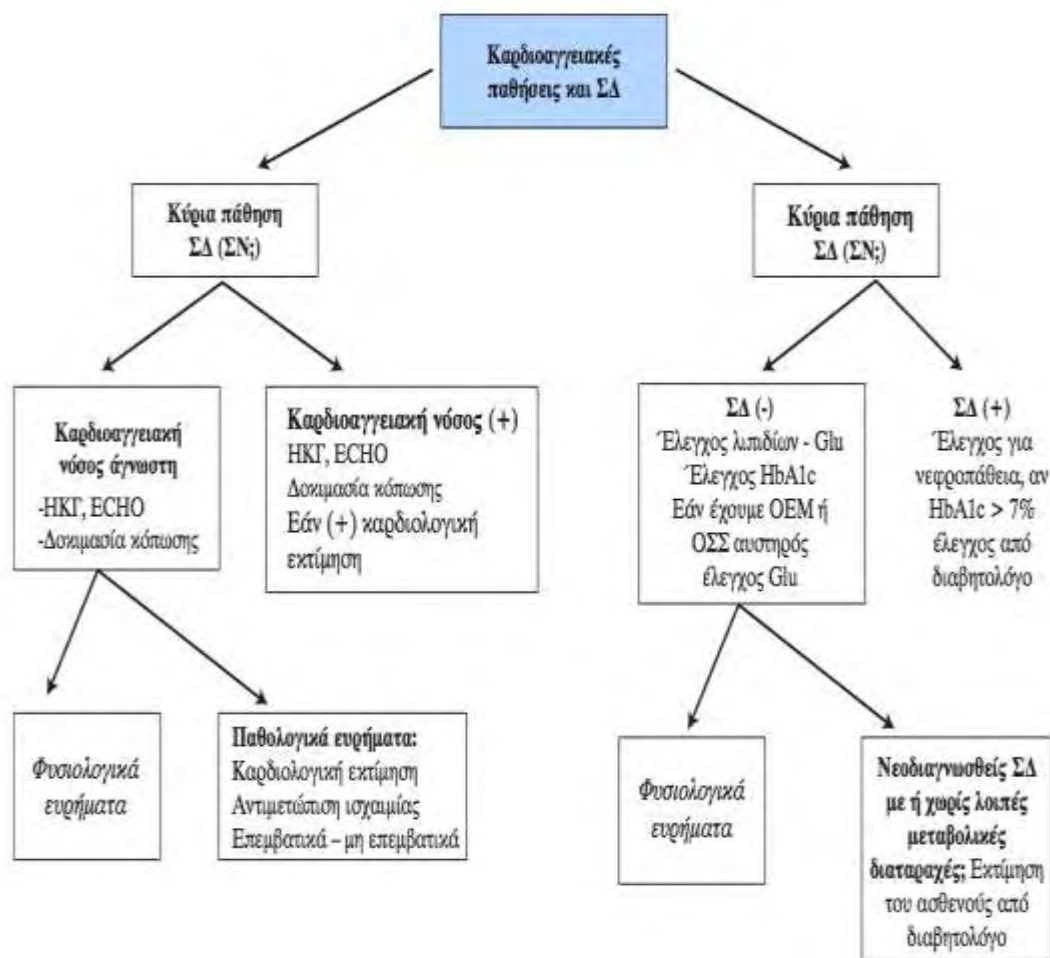


Σχήμα 9. Αλγόριθμος καρδιακού ελέγχου συμπτωματικού διαβητικού στεφανιαίου ασθενούς.

Τα τελευταία χρόνια χαρακτηρίζονται από μια εργώδη παγκόσμια προσπάθεια έγκαιρης ανίχνευσης και αποτελεσματικής πρωτογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου. Εκτός αυτού χαρακτηριστικό των τελευταίων ετών είναι η εισαγωγή νέων

δεικτών και παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο, οι πολλές μελέτες με τις οποίες οι ερευνητές προσπαθούν να διερευνήσουν το ειδικό βάρος αυτών των δεικτών εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου όπως επίσης και από τη βελτίωση των απεικονιστικών μεθόδων εκτίμησης της στεφανιαίας νόσου με την αξιοποίηση των νέων τεχνολογιών.

Το 2007 η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική (ECS) και η Ευρωπαϊκή Διαβητολογική Εταιρεία σε κοινή δήλωση ομοφωνίας έδωσαν μια απλουστευμένη προσέγγιση και κατεύθυνση σύμφωνα με την οποία οι ασυμπτωματικοί διαβητικοί ή οι διαβητικοί με υποψία στεφανιαίας νόσου πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογράφημα, δοκιμασία κόπωσης και υπερηχογραφικό έλεγχο καρδιάς, χωρίς άλλα στοιχεία εξειδίκευσης, επιλογής και αξιολόγησης (Σχήμα 10).



Σχήμα 10. Αλγόριθμος διερεύνησης ασθενών με Στεφανιαία Νόσο και/ή Σακχαρώδη Διαβήτη σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής

Καρδιολογικής Εταιρείας. OEM: Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, ΟΣΣ: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο, Glu: Γλυκόζη.

Ως προς τις ομάδες διαβητικών που πρέπει να ελεγχθούν η Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) είναι ακόμα πιο σαφής. Στις ομάδες ασθενών της ομοφωνίας του 1998 προστέθηκαν ως νέες ομάδες υψηλού κινδύνου αυτοί οι οποίοι παρουσιάζουν μικρολευκωματινουρία ή έχουν καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια ή αμφιβληστροειδοπάθεια (Πίνακας 9).

Διαβητικοί αυξημένου κινδύνου που πρέπει να ελέγχονται για στεφανιαία νόσο

- Μικρολευκωματουρία ή ΧΝΑ
 - Άλλη αθηρωσκληρωτική αγγειακή νόσος
 - Παθολογικό ΗΚΓ ηρεμίας
 - Αυτόνομη νευροπάθεια
 - Αμφιβληστροειδοπάθεια
 - Ηλικία (>65 έτη) και φύλο (άνδρες)
 - Ανεξήγητη δύσπνοια
 - Πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου
-

Πίνακας 9. Έλεγχος για στεφανιαία νόσο στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη

4.4. Παθοφυσιολογικά δεδομένα των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη.

Τα δεδομένα των μεγάλων μελετών όπως η MRFIT δείχνουν ότι εκτός των κλασσικών παραγόντων κινδύνου, η υπεργλυκαιμία και η εκπορευόμενη από αυτήν γενικότερη κατάσταση συμβάλλει σημαντικά στον αυξημένο επιπολασμό της στεφανιαίας νόσου και στην πτωχή πρόγνωση των ΟΣΣ στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Τα δε αίτια της πτωχής πρόγνωσης των ΟΣΣ στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη συνοψίζονται στον Πίνακα 10.

Πτωχή πρόγνωση επί ΟΣΣ

- Διαβητική μυοκαρδιοπάθεια
 - Εκτεταμένη στεφανιαία αθηρωμάτωση
 - Διαταραχές αιμοπεταλίων
 - Διαταραχές πηκτιδολογικού μηχανισμού
 - Αυτόνομη νευροπάθεια
 - Αυξημένη κατανάλωση λιπαρών οξέων (αυξημένες απαιτήσεις σε O₂)
 - Ανεπαρκής θεραπεία
-

Πίνακας 10. Αίτια πτωχής πρόγνωσης των ΟΣΣ σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη

Οι δε πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι εξηγούν τις ιδιαιτερότητες των ΟΣΣ στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είναι [167]:

- Γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου και των άλλων πρωτεϊνών του αγγειακού τοιχώματος
- Γλυκοζυλίωση και οξειδωση λιποπρωτεϊνών και κυρίως της LDL
- Αυξημένο οξειδωτικό stress και δημιουργία ελεύθερων ριζών O₂ στα γλυκοζυλιωμένα τελικά προϊόντα των πρωτεϊνών με συνέπεια τη βλάβη του ενδοθηλίου
- Δραστηριοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C με συνέπεια αυξημένη παραγωγή αυξητικών παραγόντων, δυσλειτουργία του ενδοθηλίου με αυξημένη παραγωγή ενδοθηλίνης και PDGF και μειωμένη παραγωγή NO και προστακυκλίνης
- Αιμορρολογικές και πηκτιδολογικές διαταραχές (αυξημένη προσκόλληση αιμοπεταλίων, αυξημένο PAI και ινωδογόνο).

Η δε ινσουλινοαντίσταση η οποία παρατηρείται στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη αποτελεί σημαντικό παράγοντα τόσο για την στεφανιαία νόσο όσο και για την έκβαση των ΟΣΣ στα άτομα αυτά [173]. Αυτό γιατί η ινσουλινοαντίσταση συνδέεται τεκμηριωμένα με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τη δυσλιπιδαιμία (κυρίως λόγω των μικρών πυκνών LDL), την μικρολευκωματινουρία, την αρτηριακή υπέρταση και το αυξημένο PAI, δηλαδή συνδέεται με παράγοντες οι οποίοι ευοδώνουν την αθηρωματική διαδικασία.

5. Ινσουλινοαντίσταση

5.1. Εισαγωγή

Η ινσουλινοαντίσταση είναι μια παθολογική κατάσταση κατά την οποία υπάρχει διαταραχή στη δράση της ινσουλίνης σε περιφερικούς ιστούς στόχους μεταξύ των οποίων οι μύες, το ήπαρ και ο λιπώδης ιστός. Αρχικά στα άτομα τα οποία παρουσιάζουν τελικά ΣΔτ2 τα β κύτταρα του παγκρέατος αυξάνουν την παραγωγή ινσουλίνης για να ξεπεράσουν την ινσουλινοαντίσταση και να διατηρήσουν την ευγλυκαιμία. Τελικά ο ΣΔτ2 εμφανίζεται στα άτομα με ινσουλινοαντίσταση όταν τα β-κύτταρα δεν μπορούν να ανταπεξέλθουν στις αυξημένες ανάγκες τις οποίες δημιουργεί η ινσουλινοαντίσταση [174]. Επίσης η ινσουλινοαντίσταση είναι θεμελιώδες χαρακτηριστικό του μεταβολικού συνδρόμου το οποίο περιλαμβάνει και την κεντρική παχυσαρκία, την δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση [175]. Με εξαίρεση την σπάνια περίπτωση της μονογονιδιακής μορφής της ινσουλινοαντίστασης η κοινή μορφή της είναι εξαιρετικά ετερογενής καθοριζόμενη από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες [176]. Το περιβαλλοντικό στοιχείο αντανakλά την δυσμενή παγκόσμια στροφή προς τον δυτικό τρόπο διαβίωσης ο οποίος χαρακτηρίζεται από την υπερφαγία και τον καθιστικό τρόπο ζωής οι οποίοι οδηγούν στην εμφάνιση της παχυσαρκίας [177].

5.2 Σύνδρομο ινσουλινοαντίστασης

Υπάρχουν αρκετά στοιχεία τα οποία συνηγορούν υπέρ μια αυτής καθ'εαυτής σχέσης της ινσουλινοαντίστασης και των παραμέτρων που συνδέονται με αυτήν, με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων [178-180]. Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει ότι τόσο τα ισχνά (αδύνατα) άτομα με ΣΔτ2 όσο και τα παχύσαρκα άτομα με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία με τη σειρά της η επιδρά στη σύνθεση του γλυκογόνου [181-183]. Ο ΣΔτ2 και η παχυσαρκία αποτελούν βασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [184, 185]. Το βασικό κοινό σημείο το οποίο αποτελεί τον ενωτικό κρίκο όλων των παραμέτρων του συνδρόμου ινσουλινοαντίστασης βρίσκεται σε κυτταρικό-μοριακό επίπεδο, προάγει την φλεγμονή και την αθηρωμάτωση και επίσης επιδεινώνει άλλες παραμέτρους του συνδρόμου ινσουλινοαντίστασης οι οποίες αποτελούν από μόνες τους ισχυρούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [183].

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί κεντρικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου ινσουλινοαντίστασης και γνωστό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα άτομα με αρτηριακή υπέρταση παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη, με πρωταρχική συμμετοχή την διαταραχή στη σύνθεση του γλυκογόνου [186-188].

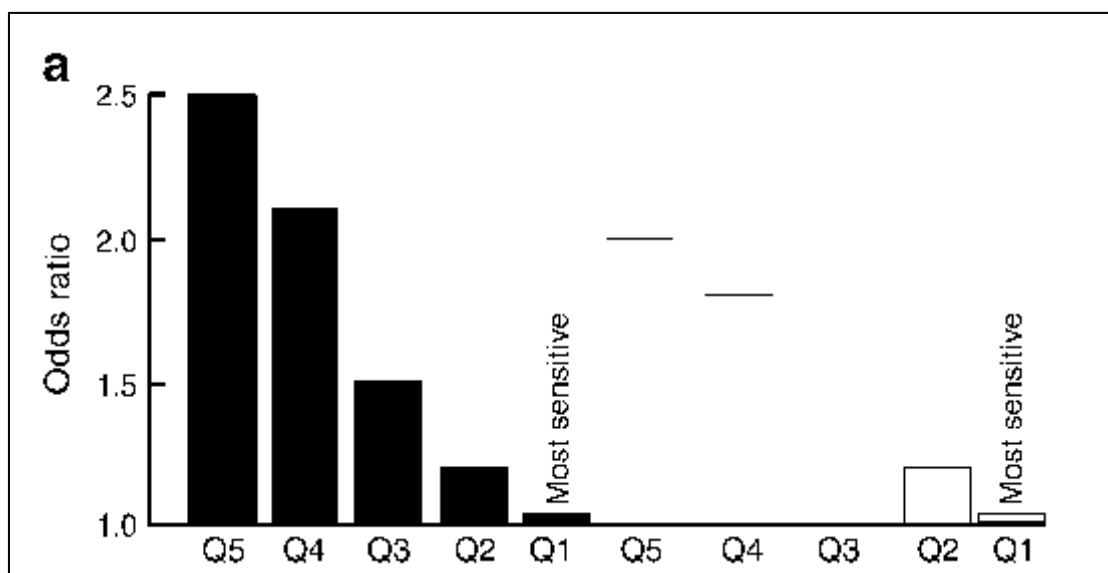
Τα παχύσαρκα άτομα και αυτά με ΣΔτ2 παρουσιάζουν δυσλιπιδαιμία η οποία χαρακτηρίζεται από υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλή HDL και μικρά πυκνά αθηρογόνα σωματίδια LDL. Κάθε ένα από τα χαρακτηριστικά της δυσλιπιδαιμίας αποτελεί παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου [179, 189]. Η εμφάνιση υπερτριγλυκεριδαιμίας κατά την παρουσία ινσουλινοαντίστασης, λόγω της διαταραχής στη σύνθεση του γλυκογόνου, είναι επαρκώς τεκμηριωμένη [190, 191]. Η συχνότητα εμφάνισης υπερχοληστερολαιμίας δεν είναι αυξημένη στα άτομα με ΣΔτ2 [189]. Όταν όμως παρουσιάζεται αύξηση στην LDL- χοληστερόλη τότε αυτή δρα συνεργικά με άλλους παράγοντες κινδύνου προάγοντας την αθηρωμάτωση [192].

Προκειμένου να εξεταστεί η σχέση της ινσουλινοαντίστασης με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων ερευνητές συνέκριναν άτομα με γνωστή στεφανιαία νόσο και φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη με άτομα χωρίς στεφανιαία νόσο τα οποία επίσης δεν παρουσίαζαν διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης. Διαπίστωσαν ότι τα άτομα με στεφανιαία νόσο παρουσίαζαν αντίσταση στην ινσουλίνη κυρίως μέσω της διαταραχής στην σύνθεση του γλυκογόνου στους σκελετικούς μύες. Σε ανάλογα συμπεράσματα έχουν καταλήξει και άλλες μελέτες στο παρελθόν [193]. Ασφαλή συμπεράσματα προς αυτή την κατεύθυνση έχουν εξαχθεί και με την χρήση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων όπου διαπιστώθηκε ότι τόσο μη διαβητικοί ασθενείς με στεφανιαία νόσο όσο και διαβητικοί ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη [194].

Συνοψίζοντας μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι κάθε παράμετρος του μεταβολικού συνδρόμου χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη στην οποία εμπλέκεται η διαταραχή στην σύνθεση του γλυκογόνου στο μυϊκό κύτταρο. Ινσουλινοαντίσταση παρουσιάζεται πριν από το στάδιο της διαταραχής στην ανοχή της γλυκόζης και ακόμα πριν διαγνωσθεί οποιαδήποτε τέτοια διαταραχή [195, 196].

Υπάρχουν αρκετές προοπτικές μελέτες οι οποίες έχουν καταδείξει τον προγνωστικό ρόλο της ινσουλινοαντίστασης στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στην μελέτη του Σαν Αντόνιο (San Antonio Heart Study) η ινσουλινοαντίσταση είχε

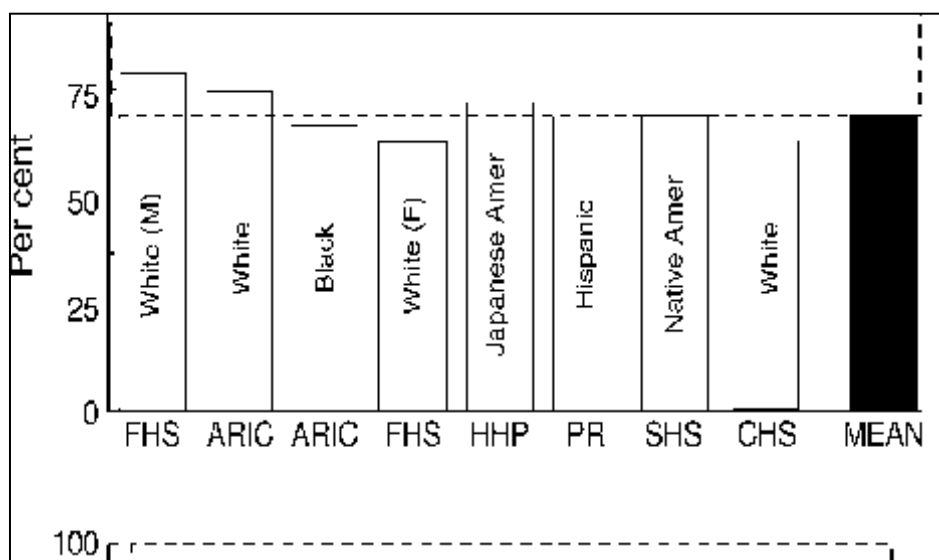
ποσοτικοποιηθεί με την βοήθεια του δείκτη HOMA (HOMA-IR) σε 2564 άτομα, μη διαβητικούς, τους οποίους παρακολούθησαν στην συνέχεια για 8 έτη [197]. Τα άτομα τα οποία βρίσκονταν στο ανώτερο πεμπτημόριο ινσουλινοαντίστασης παρουσίασαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 2,5 φορές (Σχήμα11).



Σχήμα 11. Συσχέτιση της ινσουλινοαντίστασης με την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων μετά από 8 έτη παρακολούθησης μη διαβητικών ατόμων στην μελέτη του Σαν Αντόνιο [197].

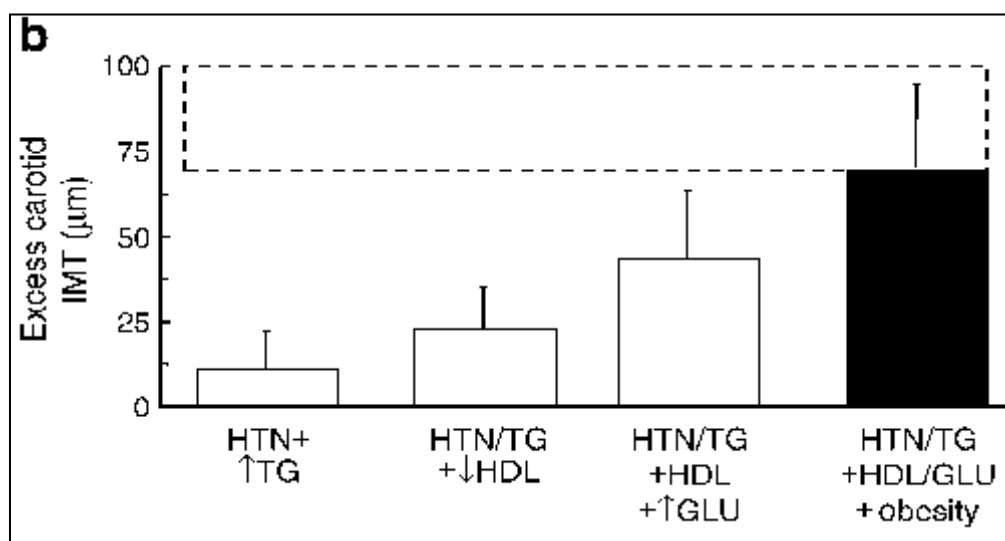
Σε μια άλλη μεγάλη προοπτική μελέτη (Botnia Study) 3.606 μη διαβητικά άτομα παρακολούθηθηκαν για 6,9 έτη και διαπιστώθηκε ότι το μεταβολικό σύνδρομο οδηγεί σε αύξηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά τρεις φορές. Κάθε παράμετρος του μεταβολικού συνδρόμου όπως και η ινσουλινοαντίσταση (HOMA-IR) αυτή καθ'εαυτή συσχετίστηκε με αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων από 1,5 έως 2 φορές [198]. Ανάλογα αποτελέσματα προέκυψαν και από άλλες μελέτες όπως η Bruneck, η Verona και οι μελέτες για την σχέση ινσουλινοαντίστασης και αθηρωμάτωσης (Insulin Resistance Atherosclerosis studies) [199, 200]. Ισχυρή συσχέτιση έχει επίσης διαπιστωθεί μεταξύ της ινσουλινοαντίστασης και του πάχους του έσω μέσω χιτώνα των καρωτίδων, συσχέτιση η οποία συνεισφέρει στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου [201].

Η ανάλυση έξι προοπτικών μελετών από τον D' Agostino και τους συνεργάτες του κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ανεξάρτητη συσχέτιση της ινσουλινοαντίστασης με τις καρδιαγγειακές παθήσεις [202]. Έχει επίσης βρεθεί ότι μηχανές υπολογισμού καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η Framingham (Framingham Cardiovascular Risk Engine) μπορούν να εξηγήσουν μέχρι ένα συγκεκριμένο ποσοστό τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Σχήμα 12).



Σχήμα 12. Προγνωστική αξία (%) του καρδιαγγειακού κινδύνου με την χρήση μηχανών υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου στις μελέτες : Framingham Heart Study (FHS), Atherosclerosis Risk in Community Study (ARIC), Honolulu Heart Program (HHP), Strong Heart Study (SHS), Cardiovascular Heart Study (CHS) [202].

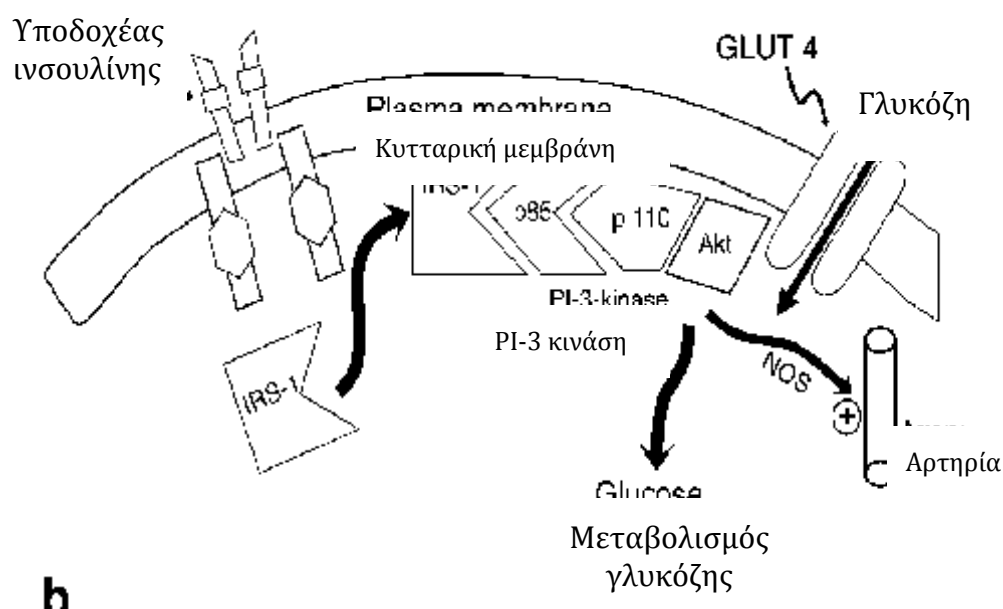
Η προαναφερθείσα μηχανή μπορεί να εξηγήσει το 69% του διαπιστωμένου καρδιαγγειακού κινδύνου αφήνοντας ένα σημαντικό ποσοστό (31%) χωρίς να μπορεί να το υπολογίσει. Ανάλογα στη μελέτη ARIC η υπολογιζόμενη αύξηση του πάχους του έσω μέσου χιτώνα των καρωτίδων μπορούσε να αποδοθεί μόνο κατά 70% στην δυσλιπιδαιμία, την αρτηριακή υπέρταση, την διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης και την παχυσαρκία (Σχήμα 13) [203].



Σχήμα 13. Το ποσοστό του κινδύνου που δεν μπορεί να αποδοθεί στους παράγοντες που εξετάζονται στις μελέτες αυτές φαίνεται ότι είναι αυτό που αντιστοιχεί στην ινσουλινοαντίσταση [203].

5.3. Μοριακοί μηχανισμοί ινσουλινοαντίστασης.

Για να επιτευχθούν τα βιολογικά αποτελέσματα από την δράση της ινσουλίνης θα πρέπει αυτή αρχικά να προσδεθεί σε ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων (Σχήμα 14).



Σχήμα 14. Μηχανισμός μετάδοσης του σήματος της ινσουλίνης σε άτομα με φυσιολογική ανοχή στην γλυκοζή.

Η σύνδεση με τους υποδοχείς αυτούς ενεργοποιεί έναν άλλο μηχανισμό «αγγελιοφόρων», ο οποίος προάγει τον καταράκτη φωσφορλίωσης – αποφωσφορλίωσης ο οποίος ενεργοποιεί την μεταφορά της γλυκόζης μέσω των GLUT4, την φωσφορλίωση της γλυκόζης μέσω της εξοκινάσης II, την συνθάση του γλυκογόνου η οποία ρυθμίζει την σύνθεση του γλυκογόνου και την φωσφοφρουκτοκινάση και την πυροσταφυλική αφυδρογονάση οι οποίες ρυθμίζουν την γλυκόλυση και την οξείδωση της γλυκόζης [204].

Στους μυς η σύνδεση της ινσουλίνης με τους υποδοχείς της οδηγεί στην φωσφορλίωση της τυροσίνης του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης IRS-1 το οποίο μεσολαβεί στη επίδραση της ινσουλίνης στο μεταβολισμό της γλυκόζης [204]. Στο ήπαρ η φωσφορλίωση του IRS-2 προάγει την δράση της ινσουλίνης. Το IRS-1 ενεργοποιεί την φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη (PI)-3 κινάση η οποία καταλύει την 3΄ φωσφορλίωση του PI, του PI-4 φωσφορικού άλατος και του PI-4,5 διφωσφορικού και αυξάνει την μεταφορά της γλυκόζης και την σύνθεση του γλυκογόνου [205-208]. Οι αναστολείς της PI-3 κινάσης αναστέλουν την μεταφορά της γλυκόζης, την εξοκινάση II και την σύνθεση του γλυκογόνου [207, 209, 210].

Η σηματοδότηση της ινσουλίνης διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στην ενεργοποίηση της συνθάσης του νιτρικού οξειδίου η οποία ρυθμίζει την παραγωγή νιτρικού οξειδίου [211-213]. Το νιτρικό οξείδιο έχει ισχυρή αγγειοδιασταλτική και αντι-αθηρωματική δράση. Η έλλειψη του νιτρικού οξειδίου ενεργοποιεί πολλούς διαφορετικούς μηχανισμούς οι οποίοι συμμετέχουν στην διαδικασία της αθηρωμάτωσης [214, 215]. Η διαταραχή λοιπόν στην σηματοδότηση της ινσουλίνης δεν επηρεάζει μόνο την χρησιμοποίηση της γλυκόζης αλλά μέσω διαφόρων μονοπατιών προκαλεί αρτηριακή υπέρταση και προάγει και την αθηρωματική διαδικασία.

Η ινσουλίνη είναι ένας ισχυρός αυξητικός παράγοντας η αυξητική δράση του οποίου επάγεται από το μονοπάτι της MAP (mitogen-activated protein) κινάσης [216-218]. Μετά την αλληλεπίδραση μεταξύ του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης IRS-1 και ομολόγων κολλαγόνου πρωτεϊνών (SHC), ενεργοποιείται η εξωκυττάρια ρυθμιστική κινάση, μετατοπίζεται εντός του πυρήνα και καταλύει την φωσφορλίωση μεταγραφικών παραγόντων οι οποίοι επάγουν την κυτταρική αύξηση, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την κυτταρική διαφοροποίηση [219]. Αυτό το παθοφυσιολογικό

μονοπάτι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αθηρωματική διαδικασία. Η αναστολή της MAP κινάσης αποτρέπει την αυξητική δράση της ινσουλίνης αλλά δεν έχει καμία επίδραση στις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης [220, 221]. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στο μεταβολικό παθοφυσιολογικό μονοπάτι της PI-3 κινάσης με άθικτη τη σηματοδότηση της MAP-κινάσης ενεργοποιεί πολλαπλά φλεγμονώδη μονοπάτια συμπεριλαμβανομένων κάποιων τα οποία επίσης προάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη όπως του αναστολέα $\kappa\beta$ (IkB)/πυρηνικού παράγοντα $\kappa\beta$ (NF κ B) και της c-Jun N-τελικής κινάσης [222, 223]. Δεν αποτελεί έκπληξη λοιπόν ότι ακόμα και η φυσιολογική υπερινσουλιναιμία ενεργοποιεί πολλαπλά γονίδια τα οποία συμμετέχουν στην φλεγμονώδη διαδικασία.

Βλάβη των υποδοχέων ινσουλίνης στον ΣΔτ2

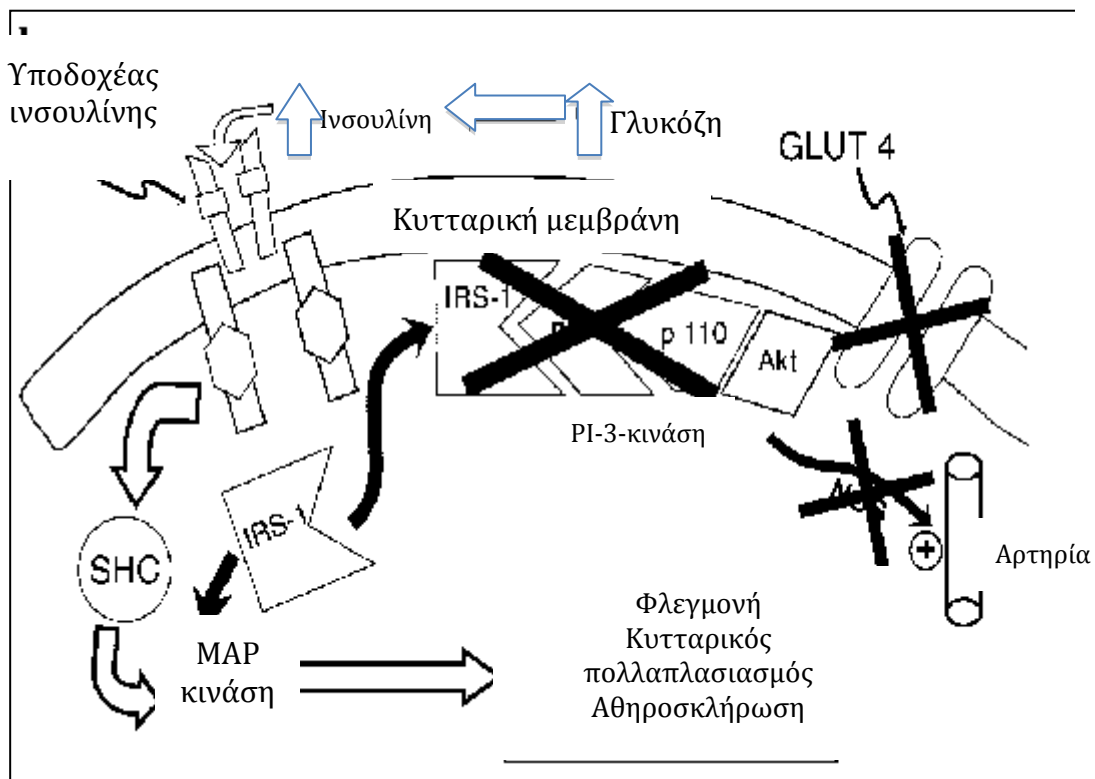
Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει μειωμένη δέσμευση της ινσουλίνης σε μονοκύτταρα και λιποκύτταρα στον ΣΔτ2. Παρ' όλα αυτά σε μυς και ήπαρ η δέσμευση της ινσουλίνης σε διαλυτούς υποδοχείς ινσουλίνης είναι φυσιολογική σε παχύσαρκους νορμογλυκαιμικούς και σε αδύνατα άτομα με ΣΔτ2 [224].

Δραστηριότητα κινάσης της τυροσίνης στους υποδοχείς ινσουλίνης

Σε νορμοβαρείς και παχύσαρκους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη παρατηρείται μειωμένη επίδραση της ινσουλίνης στην δραστηριότητα της κινάσης της τυροσίνης στους υποδοχείς της ινσουλίνης. Αυτή η μείωση δεν μπορεί να εξηγηθεί από την μείωση του αριθμού των υποδοχέων [225]. Η ομαλοποίηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας με την απώλεια βάρους διορθώνει την βλάβη της κινάσης της τυροσίνης στους υποδοχείς ινσουλίνης, γεγονός το οποίο καταδεικνύει ότι αυτή η διαταραχή είναι επίκτητη [226].

Βλάβες στη μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης (IRS-1 και PI-3 κινάση).

Όπως φαίνεται στο σχήμα 15 στους σκελετικούς μυς αδύνατων νορμογλυκαιμικών ατόμων η φυσιολογική υπερινσουλιναιμία αυξάνει τους υποδοχείς της ινσουλίνης και την φωσφορυλίωση της IRS-1 τυροσίνης από 150% έως 200% [227, 228].



Σχήμα 15. Σε άτομα με ΣΔτ2 υπάρχει διαταραχή στη μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης στο επίπεδο του IRS-1 η οποία μειώνει την μεταφορά, την φωσφορυλίωση και τον μεταβολισμό της γλυκόζης καθώς και την σύνθεση και ενεργοποίηση του νιτρικού οξειδίου στο ενδοθήλιο.

Σε παχύσαρκα μη διαβητικά άτομα η ενεργοποίηση αυτών των γεγονότων από την ινσουλίνη στους μυς είναι μειωμένη ενώ σε άτομα με ΣΔτ2 η ινσουλίνη δεν έχει σημαντική διεγερτική επίδραση [227]. Η σχέση της PI-3 κινάσης με τους IRS-1/IRS-2 είναι εξαιρετικά μειωμένη σε παχύσαρκους μη διαβητικούς και σε άτομα με ΣΔτ2 και σχετίζεται με την μειωμένη δράση της συνθάσης του γλυκογόνου στους μυς και με την *in-vivo* διάθεση της ινσουλίνης.

Σηματοδότηση της MAP κινάσης

Σε άτομα με ΣΔτ2 και σε παχύσαρκους μη διαβητικούς με αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρείται ότι η αντίσταση αυτή στο μονοπάτι της PI-3 κινάσης έρχεται σε αντίθεση με την φυσιολογική διεγερτική επίδραση της ινσουλίνης στο μονοπάτι της

MAP κινάσης [227]. Η διατήρηση της δράσης της ινσουλίνης στο επίπεδο της MAP κινάσης και η διαταραχή που παρουσιάζεται στη δράση της στο επίπεδο της PI-3 κινάσης αντιπροσωπεύουν έναν σημαντικό μηχανισμό για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη.

Μοριακή σχέση της αντίστασης στην ινσουλίνη με την αθηροσκλήρωση

Είναι ήδη επαρκώς τεκμηριωμένο ότι διαταραχή στην ενεργοποίηση της φωσφορυλίωσης της τυροσίνης στο IRS-1/PI-3 κινάσης σε αδύνατα άτομα με ΣΔτ2 καθώς και σε παχύσαρκους μη διαβητικούς δημιουργεί σημαντική διαταραχή στην μεταφορά και στην φωσφορυλίωση της γλυκόζης καθώς και στην σύνθεση του γλυκογόνου [229, 230]. Επειδή η συνθάση του νιτρικού οξειδίου ενεργοποιείται από το ίδιο αυτό μονοπάτι της PI-3 κινάσης παρουσιάζεται μείωση στην παραγωγή του νιτρικού οξειδίου [231] κάτι το οποίο οδηγεί σε διαταραχή του ενδοθηλίου [232, 233] και επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης [234, 235]. Αυτή η αλληλουχία παθολογικών καταστάσεων δημιουργεί την μοριακή σύνδεση της αντίστασης στην ινσουλίνη με την φλεγμονή και την επιτάχυνση της διαδικασίας της αθηροσκλήρωσης στα άτομα με ΣΔτ2. Είναι αυτή ακριβώς η μοριακή σύνδεση η οποία μπορεί βοηθήσει στον υπολογισμό του 30% του καρδιαγγειακού κινδύνου που υπολείπεται από τους υπολογισμούς των σχετικών μηχανών υπολογισμού κινδύνου [236-238]. Αυτή η αλληλουχία παθολογικών καταστάσεων εξηγεί επίσης γιατί η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων [197, 200, 201].

Αφότου εγκατασταθεί η βλάβη στην σηματοδότηση της ινσουλίνης ξεκινά ένας κύκλος αρνητικής ανατροφοδότησης. Η διαταραχή στην χρησιμοποίηση της γλυκόζης προκαλεί υπεργλυκαιμία η οποία διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης. Επειδή υπάρχει βλάβη στο μονοπάτι της IRS-1/PI-3 κινάσης, το μονοπάτι της MAP κινάσης διεγείρεται υπερβολικά αφού διατηρεί την ευαισθησία του στην ινσουλίνη. Η αυξημένη φωσφορυλίωση της σερίνης του IRS-1 η οποία προκαλείται από μεταβολικές και φλεγμονώδης διαταραχές οι οποίες παρατηρούνται στον σακχαρώδη διαβήτη επηρεάζουν ακόμα περισσότερο την σηματοδότηση της ινσουλίνης μέσω του μονοπατιού της PI-3 κινάσης [239-241]. Σε διαβητικούς και σε παχύσαρκους ασθενείς η συνεχιζόμενη διέγερση του μονοπατιού της MAP κινάσης προκαλεί πολλαπλασιασμό των λείων μυικών ινών των αγγείων, αύξηση στον σχηματισμό του

κολλαγόνου καθώς και υπερβολική παραγωγή αυξητικών παραγόντων και φλεγμονωδών κυτοκινών, παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στην επιτάχυνση της διαδικασίας της αθηροσκλήρωσης [227]. Οι ίδιες ακριβώς βλάβες στην σηματοδότηση της ινσουλίνης οι οποίες παρουσιάζονται στους μυς σε άτομα με ΣΔτ2 παρουσιάζονται και στις λείες μυικές ίνες των αγγείων τους [242, 243]. Η επίδραση των λείων μυικών ινών των αγγείων στην αγγειοτενσίνη II έχει ιδιαίτερη σημασία αφού η υπερινσουλιναϊμία διπλασιάζει την ικανότητα της αγγειοτενσίνης II να ενεργοποιεί τον NF-κΒ [244] έναν ισχυρότατο πυρηνικό μεταγραφικό παράγοντα ο οποίος με τη σειρά του ενεργοποιεί πολλαπλά φλεγμονώδη μονοπάτια τα οποία συμμετέχουν στην αθηροσκλήρωση [245, 246] και προκαλούν την φωσφορυλίωση της σερίνης του IRS-1 η οποία αναστέλλει στην σηματοδότηση της ινσουλίνης [247]. Η αγγειοτενσίνη II συμμετέχει επίσης στην φωσφορυλίωση της σερίνης του IRS-1 τόσο στο σκελετικούς μυς όσο και στις λείες μυικές ίνες των αγγείων [248]. Οι μηχανισμοί αυτοί μας δίνουν την παθοφυσιολογική σχέση ανάμεσα στην αντίσταση στην ινσουλίνη, την αθηρωμάτωση και την αρτηριακή υπέρταση.

5.4 Εκτίμηση-Μέτρηση της αντίστασης στην ινσουλίνη

Ένας δείκτης γίνεται μετρήσιμη μεταβλητή όταν μπορεί να βρεθεί σε ένα βιολογικό δείγμα ή μπορεί να εντοπιστεί μέσω κάποιας απεικονιστικής μεθόδου σε έναν ιστό και αντικατοπτρίζει τον υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό της νόσου, έχει προγνωστική αξία για την εμφάνιση νέων επεισοδίων και δείχνει την απόκριση στην θεραπεία. Οι δείκτες χρησιμεύουν ως ευαίσθητοι πρώτοι ανιχνευτές βλαβών των οργάνων στόχων [249]. Τα διάφορα εργαλεία υπολογισμού κινδύνου που χρησιμοποιούνται σήμερα δεν υπολογίζουν με ακρίβεια τον κίνδυνο που σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο [250]. Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι υπάρχουν παράμετροι οι οποίοι δεν εντάσσονται σε αυτούς τους υπολογισμούς και οι οποίοι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, απόρροια της παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου όσο και για τον ακριβή υπολογισμό του κινδύνου αυτού.

Η εκτίμηση και η μέτρηση της αντίστασης στην ινσουλίνη έχει μελετηθεί εκτενώς τα τελευταία χρόνια. Έχει μεγάλη σημασία να δημιουργηθούν μοντέλα τα οποία να είναι κατάλληλα για την διερεύνηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, της έκβασης των θεραπευτικών παρεμβάσεων και της κλινικής πορείας ασθενών με αντίσταση στην

ινσουλίνη η οποία αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα διαφόρων διαταραχών. Η αντίσταση στην ινσουλίνη εγκαθίσταται πολύ πριν την εμφάνιση των νοσημάτων με τα οποία σχετίζεται. Είναι εξαιρετικά σημαντικό να κατηγοριοποιούνται και να αντιμετωπίζονται τα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη όσο πιο νωρίς γίνεται γιατί η υπερινσουλιναίμια μπορεί να υπάρχει για μεγάλο χρονικό διάστημα αυξάνοντας σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου καθώς και νοσημάτων που σχετίζονται με τις παραμέτρους αυτές [175].

Για την διατήρηση της ομοιοστασίας της γλυκόζης και για την καλύτερη δυνατή χρήση αυτής υπάρχουν πολλοί φυσιολογικοί «στόχοι» της ινσουλίνης συμπεριλαμβανομένων του εγκεφάλου, των β-κυττάρων του παγκρέατος, του μυοκαρδίου και του αγγειακού ενδοθηλίου [251]. Η επίδραση της ινσουλίνης σε αυτούς τους στόχους έχει ως σκοπό τον συντονισμό της μεταβολικής και καρδιαγγειακής ομοιόστασης κάτω από φυσιολογικές συνθήκες [252-254]. Είναι απαραίτητη λοιπόν η εισαγωγή μιας μεθόδου για τον υπολογισμό και την ακριβή αξιολόγηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και για τον υπολογισμό πιθανών μεταβολών αυτής μετά από κατάλληλες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

5.5. Εισαγωγή και χρήση των δεικτών υπολογισμού της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Η ποσοτικοποίηση της αντίστασης στην ινσουλίνη έχει μεγάλη σημασία τόσο για την βασική έρευνα όσο και για την κλινική πράξη. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να αξιολογηθεί με διάφορους τρόπους πολλοί από τους οποίους είναι δύσκολο να εφαρμοσθούν στην κλινική πράξη.

Μεταξύ των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και για την μέτρηση της δράσης της ινσουλίνης σε όλο τον οργανισμό, το ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναϊκό clamp αποτελεί την πιο ακριβή μέθοδο η οποία όμως παρουσιάζει δυσκολίες αφού απαιτεί την χορήγηση ινσουλίνης και στην συνέχεια πολλαπλές λήψεις αίματος.

Η αντισταθμιστική υπερινσουλιναίμια παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με την αντίσταση στην ινσουλίνη, αποτελεί δε καλύτερο τρόπο ανεύρεσης των ασθενών με αντίσταση στην ινσουλίνη από ότι οι μετρήσεις για την εκτίμηση της ανοχής στην γλυκόζη [255]. Από την άλλη όμως οι μέθοδοι για την μέτρηση της ινσουλίνης δεν

έχουν τυποποιηθεί με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να συγκριθούν οι απόλυτες τιμές της συγκέντρωσης της ινσουλίνης στο πλάσμα με αυτές που προκύπτουν από τις μετρήσεις διαφορετικών εργαστηρίων [256].

Υπήρξε επείγουσα ανάγκη για την θεώρηση και άλλων δεικτών οι οποίοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη παράλληλα με την ανάπτυξη νέων υποκατάστατων δεικτών για την αντίσταση στην ινσουλίνη οι οποίοι θα είναι πιο εύχρηστοι και οι οποίοι θα προκύψουν μέσα από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες. Υπάρχουν πολλοί τέτοιοι δείκτες οι οποίοι έχουν προταθεί και για τους οποίους υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση στην διεθνή βιβλιογραφία [257-259].

Πρίν από 17 περίπου έτη δημιουργήθηκε το μαθηματικό μοντέλο υπολογισμού της ομοιόστασης (HOMA) το οποίο παρουσίαζε την φυσιολογικά δυναμική σχέση μεταξύ της ινσουλίνης και της γλυκόζης και το οποίο παρείχε τις απαραίτητες εξισώσεις για τον υπολογισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-IR) και της λειτουργίας του β-κυττάρου από ταυτόχρονες μετρήσεις της ινσουλίνης και της γλυκόζης νηστείας [260]. Επιπλέον ο ποσοτικός δείκτης ελέγχου ευαισθησίας στην ινσουλίνη (QUICKI) ο οποίος προέρχεται από τον λογαριθμικό μετασχηματισμό των επιπέδων της γλυκόζης πλάσματος νηστείας και της ινσουλίνης, έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ένα εξαιρετικά αξιόπιστο δείκτη για την εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη ανάλογο του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναιμικού clamp.

Η αποτελεσματικότητα και η ακρίβεια στην εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη των παράγωγων δεικτών εξαρτάται από το μέγεθος της συσχέτισης τους με την υπό εκτίμηση παράμετρο. Υπάρχουν αρκετοί τέτοιοι μέθοδοι ποσοτικοποίησης της αντίστασης στην ινσουλίνη (Πίνακας 11)

Μέθοδος	Σχόλια	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Ευγλυκαιμικό – υπερινσουλιαιμικό τεστ	Η βασική μέθοδος ποσοτικοποίησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη	Απευθείας μέτρηση της ινσουλίνης σε σταθερές συνθήκες	Εργαστηριακή μέθοδος, ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης, συχνές αιμοληψίες
Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT)	Χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πράξη	Βοηθά στην αξιολόγηση άλλων υποκατάστατων δεικτών	Χρήσιμο για την ανοχή της γλυκόζης αλλά όχι τόσο για την αντίσταση στην ινσουλίνη
Γλυκόζη νηστείας	Εύκολος τρόπος για την μέτρηση της αντίστασης στην ινσουλίνη	Ανιχνεύει την αντίσταση στην ινσουλίνη πριν από κλινική της εμφάνιση	Δεν υπάρχει τυποποίηση της διαδικασίας εκτίμησης της ινσουλίνης
Γλυκόζη/Ινσουλίνη (G/I ratio)	Ανάλογη με τη μέθοδο μέτρησης της ευαισθησίας της ινσουλίνης	Εξαιρετική ευαισθησία και ειδικότητα	Δεν αποκαλύπτει την φυσιολογία της ευαισθησίας της ινσουλίνης
Insulinogenic index (IGI)	Δείκτης της λειτουργίας του β-κυττάρου	Μέτρηση της πρώτης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης	Δεν είναι ευρέως τυποποιημένη
Υπολογισμός του μοντέλου ομοιόστασης (HOMA)	Αξιολογεί την εγγενή λειτουργία του β-κυττάρου και την ευαισθησία στην ινσουλίνη	Εύκολη μέθοδος, ελάχιστα επεμβατική	Η ευαισθησία της ινσουλίνης σε άτομα τα οποία λαμβάνουν ινσουλίνη χρήζει περαιτέρω επικύρωσης
Ποσοτικός δείκτης ευαισθησίας της ινσουλίνης (QUICKI)	Μαθηματική μετατροπή της γλυκόζης νηστείας και της ινσουλίνης	Ακριβής εκτίμηση της ευαισθησίας της ινσουλίνης, ελάχιστα επεμβατικός	Δεν έχουν καθοριστεί τα φυσιολογικά όρια για κάθε εργαστήριο
Μοντέλο ανάλυσης των αποτελεσμάτων συχνά επαναλαμβανόμενων τεστ ανοχής γλυκόζης	Έμμεση μέτρηση της ευαισθησίας/αντίστασης της ινσουλίνης	Η ανάλυση απαιτεί συγκεκριμένο πρόγραμμα	Πολλαπλές αιμοληψίες
Δείκτης αντίστασης της ινσουλίνης νηστείας (FIRI)	(Γλυκόζη νηστείας χ ινσουλίνη νηστείας)/25		

Πίνακας 11. Μέθοδοι μέτρησης της ινσουλινοαντίστασης

Ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναιμικό clamp

Το ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναιμικό clamp έχει περιγραφεί ως η μέθοδος αναφοράς για την ποσοτικοποίηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη επειδή μετρά άμεσα την επίδραση της ινσουλίνης στη χρησιμοποίηση της γλυκόζης σε σταθερές in vivo συνθήκες [261]. Το ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναιμικό clamp είναι δύσκολο να εφαρμοσθεί σε μεγάλη κλίμακα λόγω της χαοτικής διαδικασίας η οποία περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης, συχνές αιμοληψίες σε ένα διάστημα 3 ωρών και την προσαρμογή της συνεχούς έγχυσης γλυκόζης.

Η εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη με την βοήθεια του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναιμικού clamp και του τεστ καταστολής της ινσουλίνης είναι πειραματικά απαιτητική, περίπλοκη και μη πρακτική μέθοδος η οποία δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε επιδημιολογικές μελέτες. Αυτές οι μέθοδοι είναι κοπιώδης, δύσκολες και δαπανηρές γι' αυτό σπάνια χρησιμοποιούνται τόσο σε μελέτες όσο και στην καθημέρα κλινική πράξη. Αναπόφευκτα με την πάροδο των χρόνων αναπτύχθηκε μια πλειάδα υποκατάστατων δεικτών για την εκτίμηση της ευαισθησίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Υποκατάστατοι δείκτες εκτίμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη

Ινσουλίνη πλάσματος νηστείας

Η μέτρηση της ινσουλίνης πλάσματος νηστείας έχει θεωρηθεί από παλιά ως η πιο πρακτική προσέγγιση για την μέτρηση της αντίστασης στην ινσουλίνη [256]. Έχει ανευρεθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ινσουλίνης νηστείας και της δράσης της ινσουλίνης όπως αυτή μετρήθηκε μέσω της τεχνικής του clamp. Διαπιστώθηκε πως μια σημαντική επικάλυψη μεταξύ των ατόμων με αντίσταση στην ινσουλίνη και των φυσιολογικών ατόμων αφού δεν έχει τυποποιηθεί η μέθοδος μέτρησης της ινσουλίνης. Παρ' όλα αυτά με μια αξιόπιστη και κυρίως τυποποιημένη μέθοδο μέτρησης της ινσουλίνης η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να ανευρεθεί πολύ πριν την εμφάνιση κλινικών σημείων των σχετιζόμενων με αυτήν νοσημάτων [262].

Καθώς τα επίπεδα της γλυκόζης μεταβάλλονται γρήγορα κατά την μεταγευματική κατάσταση, η χρήση της ινσουλίνης νηστείας για την εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη πρέπει να γίνει μετά από νηστεία κατά τη διάρκεια της νύχτας αφού τα διάφορα επίπεδα γλυκόζης μπορούν να επηρεάσουν την μέτρηση της ινσουλίνης.

Σε υγιή άτομα αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης νηστείας (με φυσιολογική τιμή γλυκόζης νηστείας) παραπέμπει σε αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η χρήση της ινσουλίνης πλάσματος νηστείας για την εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι περιορισμένη λόγω του υψηλού ποσοστού των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και της έλλειψης πιστοποίησης της μεθόδου μέτρησης. Για να ξεπεραστεί το ζήτημα αυτό έχει ζητηθεί από την ομάδα εργασίας της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρίας η πιστοποίηση της μεθόδου σε κάποιο κεντρικό εργαστήριο [263]. Πάντως και χωρίς την πιστοποίηση της μεθόδου η ανεύρεση υψηλών τιμών ινσουλίνης νηστείας σε άτομα τα οποία δεν παρουσιάζουν διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης συνηγορεί υπέρ της παρουσίας αντίστασης στην ινσουλίνη και εκτός αυτού τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης αποτελούν προμήνυμα της ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη [262].

Μοντέλο εκτίμησης της ομοιόστασης (HOMA)

Το μοντέλο εκτίμησης της ομοιόστασης αναπτύχθηκε αρχικά από τον Matthews και τους συνεργάτες του το 1985 [260]. Είναι μια μέθοδος για την ποσοτικοποίηση της αντίστασης στην ινσουλίνη και της λειτουργίας του β-κυττάρου με τη χρήση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και της ινσουλίνης πλάσματος νηστείας.

Τα επίπεδα της ινσουλίνης εξαρτώνται από την επίδραση του β-κυττάρου του παγκρέατος στην συγκέντρωση της ινσουλίνης ενώ η συγκέντρωση της γλυκόζης ρυθμίζεται από επίδραση της ινσουλίνης στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Η πιθανή λοιπόν ελλατωματική λειτουργία του β-κυττάρου οδηγεί στην μειωμένη ανταπόκριση αυτού στην έκκριση ινσουλίνης υπό τη διέγερση της γλυκόζης [264-266]. Ανάλογα η αντίσταση στην ινσουλίνη παρουσιάζεται μέσα από την μειωμένη κατασταλτική δράση της ινσουλίνης στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Το μοντέλο HOMA αποδεδειγμένα αποτελεί ένα σημαντικό κλινικό και επιδημιολογικό εργαλείο για την εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Το μοντέλο HOMA περιγράφει την ομοιόσταση γλυκόζης-ινσουλίνης μέσα από ένα σύνολο μη γραμμικών εξισώσεων. Η εξίσωση προσέγγισης της αντίστασης στην ινσουλίνη έχει απλοποιηθεί και σε αυτήν την πιο απλή μορφή της περιλαμβάνει τιμές γλυκόζης και πλάσματος νηστείας. Το αποτέλεσμα του γινομένου δε αυτών των τιμών (γλυκόζης και ινσουλίνης) είναι δείκτης ηπατικής αντίστασης στην ινσουλίνη. Η εξίσωση για τον υπολογισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη έχει την κάτωθι

μορφή:

HOMA-IR= (γλυκόζη x ινσουλίνη)/22,5. Η συγκέντρωση της ινσουλίνης αναφέρεται σε $\mu\text{U/L}$ και της γλυκόζης σε mmol/L . Η σταθερά 22,5 που χρησιμοποιείται στην εξίσωση υπολογισμού του HOMA-IR προκύπτει από την τιμή 5 $\mu\text{U/L}$ για την ινσουλίνη πλάσματος νηστείας και από την τιμή 4,5 mmol/L για την γλυκόζη πλάσματος νηστείας οι οποίες είναι τιμές ενός τυπικά υγιούς ατόμου.

Το μοντέλο HOMA εκτίμησης του β -κυττάρου είναι παράμετρος εκτίμησης της δραστηριότητας της ινσουλίνης και αποτελεί δείκτη της βασικής έκκρισης ινσουλίνης από το β -κύτταρο. Η εξίσωση αυτή είναι η εξής: **HOMA1-%B= (20 x ινσουλίνη)/(γλυκόζη -3,5).**

Δείκτης ευαισθησίας της ινσουλίνης QUICKI

Ο ποσοτικός δείκτης ελέγχου ευαισθησίας της ινσουλίνης (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)) είναι μια μαθηματική μετατροπή των συγκεντρώσεων της γλυκόζης νηστείας και της ινσουλίνης νηστείας και η οποία αποτελεί δείκτη ευαισθησίας της ινσουλίνης με καλύτερη θετική προγνωστική αξία [267]. Είναι μια παραλλαγή των εξισώσεων HOMA αφού στηρίζεται στην λογαριθμική μετατροπή των συγκεντρώσεων ινσουλίνης και γλυκόζης με μια μικρή στρέβλωση στην κατανομή των τιμών της γλυκόζης νηστείας.

Ο δείκτης QUICKI έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζει εξαιρετικά καλύτερη γραμμική συσχέτιση με τον προσδιορισμό της ευαισθησίας της ινσουλίνης μέσω του clamp γλυκόζης σε σχέση με άλλες μεθόδους ειδικά σε παχύσαρκους και διαβητικούς [268]. Ο δείκτης αυτός είναι σχεδόν πανομοιότυπος με τον δείκτη HOMA αν εξαιρέσουμε την λογαριθμική μετατροπή των τιμών ινσουλίνης και γλυκόζης και έχει την κάτωθι μορφή:

$$\text{QUICKI} = 1/[\log(\text{Ινσουλίνη } \mu\text{U/mL}) + \log(\text{Γλυκόζη mg/dL})].$$

Ο δείκτης QUICKI δεν πρέπει να λογίζεται ως εξαιρετικά νέο μοντέλο αλλά ως μια λογαριθμική μετατροπή του HOMA κάτι που εξηγεί άλλωστε την σχεδόν τέλεια συσχέτιση του με τον δείκτη HOMA-IR. Ο δείκτης QUICKI παρουσιάζει κατά την χρήση του τα ίδια μειονεκτήματα με τον δείκτη HOMA-IR.

Σε καταστάσεις οι οποίες συνδέονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης και η υπερλιπιδαιμία ή σε συνδυασμούς των μεταβολικών αυτών διαταραχών ο δείκτης QUICKI έχει

παρατηρηθεί ότι είναι μικρότερος από αυτόν υγιών εθελοντών. Ενήλικες με τιμές του δείκτη QUICKI κάτω από 0.357 (τιμή η οποία αποτελεί το κατώτερο όριο διαστήματος εμπιστοσύνης 95% υγιών ατόμων) τείνουν να έχουν υψηλότερο ρίσκο παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου [268]. Κάθε εργαστήριο οφείλει να καθορίσει τα δικά του φυσιολογικά όρια για τον δείκτη QUICKI αφού οι διαφορές στον καθορισμό της ινσουλίνης μεταξύ των εργαστηρίων είναι αναπόφευκτες.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η στεφανιαία νόσος είναι μια πολυπαραγοντική νόσος η οποία ενέχεται αιτιολογικά σε μεγάλο βαθμό στη νοσηρότητα και τη θνητότητα της σύγχρονης εποχής. Γνωρίζουμε επίσης ότι ο επιπολασμός του διαταραγμένου μεταβολισμού γλυκόζης είναι υψηλός μεταξύ των ατόμων που εισέρχονται για νοσηλεία μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο, παρά τις διαφωνίες τις διεθνούς βιβλιογραφίας για το ύψος του επιπολασμού αυτού.

Το πόσο σημαντική είναι η παρουσία του σακχαρώδη διαβήτη και η συσχέτιση του με την καρδιαγγειακή νόσο έχει δειχθεί από πολλές σχετικές μελέτες. Οι γνωστότερες εξ αυτών (Framingham, Bedford, Paris Prospective Study) αναφέρουν αύξηση του καρδιαγγειακού θανάτου κατά 2-3 φορές στους διαβητικούς άνδρες και 3-5 φορές στις γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη. Είναι επίσης γνωστό ότι η καρδιαγγειακή νόσος ευθύνεται για το 80% των θανάτων των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη εκ των οποίων το 75% οφείλεται σε στεφανιαία νόσο και το 25% σε περιφερική αγγειοπάθεια. Το 75% των νοσοκομειακών νοσηλειών των διαβητικών ασθενών οφείλονται σε καρδιαγγειακά συμβάματα. Είναι επίσης γνωστό ότι το 50% των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών έχουν ήδη καρδιαγγειακή νόσο.

Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη έχουν τον ίδιο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου με τα μη διαβητικά άτομα που είναι μεγαλύτερα κατά 15 χρόνια [269]. Μετα-ανάλυση 37 προοπτικών μελετών (από το 1966 έως το 2005) έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος για τις γυναίκες και τους άνδρες με διαβήτη είναι 3,5 και 2,06 φορές μεγαλύτερος αντίστοιχα σε σχέση με τους μη διαβητικούς και παρά την προσαρμογή ως προς την ηλικία και τους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου ο σχετικός κίνδυνος παρέμεινε υψηλός και ήταν 3,12 για τις γυναίκες και 1,99 για τους άνδρες [270].

Σημαντικές οι διαφορές στην στεφανιαία νόσο στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με τους μη διαβητικούς (νεότερη ηλικία, αυξημένος αριθμός γυναικών, σιωπηλή ισχαιμία, πιο εκτεταμένη στεφανιαία αθηρωμάτωση, διαταραχή στον αιμοστατικό και ινωδολυτικό μηχανισμό, αυξημένος μεταβολισμός ελεύθερων λιπαρών οξέων, παρουσία αυτόνομης νευροπάθειας, συχνότερα νόσος τριών αγγείων, χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης και χειρότερη έκβαση).

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία τα οποία να καθορίζουν το ύψος της ινσουλινοαντίστασης σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο και την συσχέτιση αυτής με την έκβαση κατά τη νοσηλεία και το πρώτο έτος μετά το πέρας αυτής των ασθενών αυτών ανάλογα με το γλυκομεταβολικό τους προφίλ και την παρουσία φλεγμονής όπως αυτή εκφράζεται με τις τιμές της hs-CRP.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της συσχέτισης της έκβασης των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων με τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης και τους δείκτες φλεγμονής σε γνωστούς διαβητικούς, σε νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς, σε IGT και σε νορμογλυκαιμικούς ασθενείς.

3. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Συνολικά στη μελέτη αυτή εντάχθηκαν 602 ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύθηκαν στην Μονάδα Εμφραγμάτων της Καρδιολογικής Κλινικής του Π.Γ.Ν.Π «Τζάνειο» από τον Απρίλιο του 2007 έως τον Μάρτιο του 2009 με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο.

Κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη:

1. συνεχές θωρακικό άλγος κατά την εισαγωγή ανθεκτικό στη χορήγηση νιτροδών και με διάρκεια ≥ 30 λεπτά.
2. ανάσπαση του ST-διαστήματος ≥ 2 mm σε ≥ 2 παρακείμενες προκάρδιες απαγωγές ή ≥ 1 mm σε ≥ 2 διαδοχικές απαγωγές των άκρων
3. εισαγωγή εντός των πρώτων 12 ωρών από την έναρξη του άλγους.
4. στηθάγχη, όπως άλγος ηρεμίας το τελευταίο 24ώρο, διάρκειας >5 λεπτών, με κατάσπαση του τμήματος ST στο καρδιογράφημα εισαγωγής ≥ 0.1 mm σε τουλάχιστον δύο συνεχόμενες προκάρδιες απαγωγές, ή αυξημένα επίπεδα καρδιακής τροπονίνης I κατά την εισαγωγή (για τους ασθενείς με NSTEMI).

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη:

1. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 και με ειδικό τύπο διαβήτη:
 - α) κύησης
 - β) από νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος
 - γ) από ενδοκρινοπάθειες

- δ) από φαρμακευτικές και χημικές ουσίες
2. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από ενεργό λοίμωξη, από νεοπλασματική νόσο, ή από οποιαδήποτε άλλη νόσο ή κατάσταση η οποία μπορεί να επηρεάζει τις τιμές της hs-CRP (φλεγμονώδεις διαταραχές όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, ρευματικός πυρετός, οροαρνητικές αρθρίτιδες, αγγειίτιδες, νόσος του Crohn, οικογενής μεσογειακός πυρετός, ιστική κάκωση, απόρριψη νεφρικού ή μυελικού μοσχεύματος, πρόσφατες χειρουργικές επεμβάσεις, εγκαύματα, τραυματισμοί.
 3. Επίσης αποκλείστηκαν όλοι εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει τις τιμές της hs-CRP όπως κοτρικοστεροειδή και οιστρογόνα.
 4. Αποκλείστηκαν ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια (στάδιο 4)
 5. Ασθενείς με στηθάγχη δευτερογενούς αιτιολογίας.

4. ΜΕΘΟΔΟΙ

Σε όλους τους ασθενείς της μελέτης έγινε καταγραφή των σωματομετρικών χαρακτηριστικών (βάρος, ύψος, περίμετρος μέσης), καταγραφή του ιατρικού ιστορικού και των συνηθειών οι οποίες σχετίζονται με την εμφάνιση και την έκβαση καρδιαγγειακών νοσημάτων (κάπνισμα). Ειδικά για τους γνωστούς διαβητικούς έγινε καταγραφή της διάρκειας της νόσου και της αντιδιαβητικής αγωγής. Πραγματοποιήθηκε επίσης έλεγχος για τον εντοπισμό περιφερικής νευροπάθειας στους γνωστούς διαβητικούς.

Εργαστηριακός έλεγχος πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς στους οποίους καθορίστηκε το λιπιδαιμικό προφίλ και καταγράφηκαν οι υπό εξέταση δείκτες φλεγμονής. Οι δείκτες ινσουλινοαντίστασης υπολογίστηκαν με την μέτρηση της γλυκόζης και της ινσουλίνης σε πρωινή αιμοληψία μετά από 12 ώρες νηστεία κατά το πρώτο 24ωρο μετά την εισαγωγή των ασθενών. Όλοι οι μη διαβητικοί ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης OGTT με 75gr γλυκόζης ένα μήνα μετά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο για να καθοριστεί το γλυκαιμικό τους προφίλ. Με την βοήθεια των εργαστηριακών εξετάσεων κατά τη νοσηλεία και με τα αποτελέσματα της OGTT οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες: γνωστοί διαβητικοί, νεοδιαγνωσμένοι διαβητικοί, ασθενείς με παθολογική ανοχή γλυκόζης

(IGT) και νορμογλυκαιμικοί. Στην ομάδα των IGT συμπεριλήφθηκαν τόσο οι ασθενείς με διαταραχή γλυκόζης νηστείας όσο και οι ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν τιμές γλυκόζης 2 ώρες μετά την OGTT 140-200 mg/dl.

Τα καταληκτικά σημεία τα οποία αναζητήθηκαν και καταγράφηκαν τόσο κατά την νοσηλεία, όσο και μετά την έξοδο των ασθενών και για διάστημα 12 μηνών μετά το Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο ήταν: θάνατος, νέο επεισόδιο Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου, οξύ πνευμονικό οίδημα (καρδιακής αιτιολογίας) και αρρυθμίες. Η καταγραφή των συμβαμάτων αυτών μετά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο έγινε μέσω τηλεφωνικών συνεντεύξεων οι οποίες πραγματοποιούνταν κάθε τρεις μήνες.

Βιοχημικές τεχνικές

Ο προσδιορισμός των βιοχημικών παραμέτρων πραγματοποιήθηκε από το Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Π.Γ.Ν.Π «Τζάνειο». Οι μετρήσεις γίνονταν μετά από πρωινή αιμοληψία κατά το πρώτο πρωινό μετά την εισαγωγή των ασθενών.

Μέτρηση της γλυκόζης

Η μέτρηση της γλυκόζης πραγματοποιήθηκε με ενζυμική μέθοδο. Για την πραγματοποίηση της μέτρησης χρησιμοποιήθηκε διάλυμα το οποίο περιείχε φαινόλη και δύο ένζυμα, την οξειδάση της γλυκόζης και την υπεροξειδάση. Η χρήση της φαινόλης οφείλεται στην ιδιότητα της να απορροφά στο διάλυμα την φωτεινή ενέργεια. Μετά την προσθήκη του δείγματος ξεκινά μια διαδικασία κατά την οποία μεταβάλλεται το χρώμα του διαλύματος. Η γλυκόζη του δείγματος παρουσία της οξειδάσης οξειδώνεται σε γλουκονικό οξύ με σχηματισμό H_2O_2 . Στη συνέχεια το H_2O_2 αντιδρά με την υπεροξειδάση και τη φαινόλη για το σχηματισμό/παραγωγή έγχρωμου συμπλοκου. Όσο περισσότερη γλυκόζη υπάρχει στο δείγμα τόσο περισσότερο σύμπλοκο παράγεται. Ακολουθεί μια φάση κατά την οποία το χρώμα του της προγηθείσας αντίδρασης σταθεροποιείται. Ο αναλυτής εκπέμπει δέσμη φωτός η οποία και απορροφάται κατά ένα μέρος από το σύμπλοκο. Είναι γνωστό ότι η απορρόφηση φωτός από μια φωτοευαίσθητη ουσία είναι ευθέως ανάλογη της συγκέντρωσης της (σύμφωνα με το νόμο Lambert-Beer). Επομένως μεγαλύτερη απορρόφηση του συμπλοκου προϊόντος αντιστοιχεί έμμεσα σε μεγαλύτερη συγκέντρωση γλυκόζης.

Μέτρηση της hs-CRP

Τα δείγματα του αίματος λαμβάνονταν σε ειδικά σωληνάρια τα οποία υποβάλλονται σε φυγοκέντρηση για 20 λεπτά και μετά γινόταν λήψη του υπερκείμενου πλάσματος. Η μέτρηση γινόταν στη συσκευή Hitachi 902 της εταιρίας Roche. Ο προσδιορισμός της hs-CRP έγινε ποσοτικά στον ορό αίματος μετά από πρωινή αιμοληψία με τη μέθοδο της ανοσοθολοσιμετρίας σύμφωνα πάντα με τις οδηγίες της κατασκευάστριας εταιρίας. Η συγκεκριμένη μέθοδος στηρίζεται στην αρχή της ανοσολογικής συγκόλλησης ενισχυμένης με χρήση σφαιριδίων και αποτελεί ανάλυση υψηλής ευαισθησίας (λάτεξ). Στο δείγμα του ορού προστίθεται τρις-υδρόξυμεθυλο-αμινομεθάνιο (ρυθμιστικό διάλυμα) και στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα που περιέχει μικροσφαιρίδια λάτεξ επικαλυμμένα με μονοκλωνικά αντισώματα ποντικού anti-CRP. Τα αντισώματα anti-CRP – λάτεξ αντιδρούν με τα αντιγόνα (CRP) στο δείγμα του ορού και σχηματίζουν το σύμπλεγμα αντιγόνου/αντισώματος. Μετά από συγκόλληση τα σχηματιζόμενα ανοσοσυμπλέγματα μετρώνται θολοσιμετρικά. Το φυσιολογικό εύρος τιμών της hs-CRP κυμαίνεται σε όρια 0.0-0.5 mg/dl [271].

Μέτρηση της ινσουλίνης

Η μέτρηση της ινσουλίνης πραγματοποιήθηκε με ραδιοανοσομετρική μέθοδο (Immune Radio Metric Assay – (IRMA)). Η συγκεκριμένη μέθοδος στηρίζεται στην σύγκριση της δέσμευσης σε ειδικό αντίσωμα σεσημασμένου αντιγόνου με ραδιενεργό ισότοπο I^{125} σε άγνωστης περιεκτικότητας δείγματα έναντι της δέσμευσης γνωστής συγκέντρωσης διαλύματος μη σεσημασμένου αντιγόνου. Με τη χρησιμοποίηση των δειγμάτων γνωστής περιεκτικότητας σχεδιάζεται μια πρότυπη καμπύλη βάσει της οποίας υπολογίζονται οι συγκεντρώσεις της προς μέτρηση ουσίας.

Μετά την απαραίτητη ανάμειξη τα προς εξέταση δείγματα επωάζονται για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα προκειμένου να πραγματοποιηθεί η απαραίτητη αντίδραση αντισώματος – αντιγόνου και να δημιουργηθούν τα απαραίτητα συμπλέγματα. Μετά το πέρας της διαδικασίας επώασης τα ραδιενεργώς σεσημασμένα αντιγόνα τα οποία βρίσκονται σε περίσσεια, παραμένουν ελεύθερα. Στο επόμενο στάδιο της διαδικασίας διαχωρίζονται τα συμπλέγματα αντιγόνου – αντισώματος από τα ελεύθερα αντιγόνα και μετράται η ραδιενέργεια των συμπλεγμάτων με τον υπολογισμό της γ-ακτινοβολίας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η

συγκέντρωση του μη σεσημασμένου αντιγόνου τόσο μικρότερη είναι η ποσότητα του ραδιενεργού που θα δεσμευτεί από το αντίσωμα.

Δείκτης ινσουλινικής δράσης

Ως δείκτη ινσουλινοαντίστασης χρησιμοποιήσαμε τον δείκτη HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) ο οποίος υπολογίζεται από το πηλίκο: γινόμενο συγκέντρωσης γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα επί της συγκέντρωσης της ινσουλίνης νηστείας στο πλάσμα /22.5 [260]. Η μονάδα μέτρησης της γλυκόζης είναι mmol/l ενώ η μονάδα μέτρησης της ινσουλίνης είναι μU/ml.

$$\text{HOMA} = \frac{(\text{Γλυκόζη νηστείας}) \times (\text{Ινσουλίνη νηστείας})}{22.5}$$

Δείκτης ελέγχου της ευαισθησίας της ινσουλίνης QUICKI

Ο δείκτης QUICKI αποτελεί έναν ποσοτικό δείκτη ελέγχου της ευαισθησίας της ινσουλίνης ο οποίος ουσιαστικά είναι μια παραλλαγή της εξίσωσης του δείκτη HOMA αφού στηρίζεται στην λογαριθμική μετατροπή των συγκεντρώσεων του ινσουλίνης και γλυκόζης με μια μικρή στρέβλωση στην κατανομή των τιμών της γλυκόζης νηστείας. Ο δείκτης QUICKI έχει την κάτωθι μορφή:

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log(\text{Ινσουλίνη } \mu\text{U/ml}) + \log(\text{Γλυκόζη mg/dl})]$$

Ανθρωπομετρικοί δείκτες

Σε όλους τους ασθενείς της μελέτης υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) δηλαδή το πηλίκο του σωματικού βάρους σε χιλιόγραμμα προς το ύψος σε μέτρα υψωμένα στο τετράγωνο. Ο ΔΜΣ αποτελεί έναν αδρό αλλά ικανοποιητικό και εύχρηστο δείκτη ο οποίος σχετίζεται ικανοποιητικά με τον λιπώδη ιστό στα περισσότερα άτομα. Σύμφωνα με τον ΔΜΣ ένα άτομο μπορεί να χαρακτηριστεί ως ελλιποβαρές όταν ο ΔΜΣ είναι < 18.5 kg/m², με φυσιολογικό σωματικό βάρος όταν ο ΔΜΣ είναι 18.5 – 25 kg/m², ως υπέρβαρο όταν ο ΔΜΣ είναι 25 – 30 kg/m² και ως παχύσαρκο όταν ο ΔΜΣ είναι >30 kg/m². Ειδικά για την παχυσαρκία μπορούμε να

διακρίνουμε τρία στάδια αυτής με βάση τον ΔΜΣ. Έτσι έχουμε παχυσαρκία σταδίου I όταν ο ΔΜΣ είναι 30-35 kg/m², παχυσαρκία σταδίου II όταν ο ΔΜΣ είναι 35 – 40 kg/m² και παχυσαρκία σταδίου III (νοσογόνο) όταν ο ΔΜΣ είναι >40 kg/m².

Μετρήθηκε επίσης και η περίμετρος μέσης ως δείκτης ύπαρξης ενδοκοιλιακού λίπους. Η μέτρηση της περιμέτρου της μέσης έγινε στο μέσο της απόστασης από την τελευταία πλευρά ως την λαγόνια ακρολοφία. Ως γνωστό η κοιλιακή παχυσαρκία έχει διαφορετικά όρια σε άνδρες και γυναίκες. Έτσι κοιλιακή παχυσαρκία ορίζεται ως περίμετρος μέσης >102cm στους άνδρες και >88cm στις γυναίκες [272].

Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης

Οι μη διαβητικοί ασθενείς (γνωστοί διαβητικοί και σε όσους ετέθει η διάγνωση κατά την πααρμονή τους στο νοσοκομείο) υποβλήθηκαν ένα μήνα μετά την έξοδο τους από την Καρδιολογική Κλινική σε δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (OGTT) για την κατηγοριοποίηση των μη διαγνωσμένων διαβητικών και των IGT. Της δοκιμασίας αυτής προηγήθηκε συγκεκριμένο διαιτολόγιο διατήρησης βάρους για τουλάχιστον τις τρεις τελευταίες ημέρες πριν τη δοκιμασία. Σύμφωνα με το διαιτολόγιο αυτό το 55% των ημερήσιως προσλαμβανόμενων θερμίδων ήταν από υδατάνθρακες, το 25% από ακόρεστα λίπη και το 20% από πρωτεΐνες. Για το ίδιο διάστημα υπήρχε σύσταση αποφυγής της έντονης σωματικής άσκησης. Μετά από 12ωρη νηστεία γινόταν αιμοληψία για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων γλυκόζης πλάσματος. Στη συνέχεια ο ασθενής ελάμβανε 75gr γλυκόζης και γινόταν αιμοληψία ανά ώρα για τις επόμενες δύο ώρες για τον προσδιορισμό της γλυκόζης πλάσματος. Κατά το διάστημα αυτό ο ασθενής παρέμενε κατακεκλιμένος.

4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η επεξεργασία και η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Η κανονική κατανομή των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε με το τεστ των Kolmogorov-Smirnov. Οι μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσες τιμές \pm τυπική απόκλιση, ενώ οι μεταβλητές με μη κανονική κατανομή ως διάμεσος και το ανάλογο εύρος τιμών. Ως στατιστικά σημαντική κρίθηκε η τιμή p -value <0.05 . Μη παραμετρικές αναλύσεις (Mann Whitney test) καθώς και παραμετρικές αναλύσεις (t-test) εφαρμόστηκαν όπου είχαν ένδειξη αναλόγως της κατανομής, κανονικής ή μη των δεδομένων μας. Η σύγκριση των συνεχών μεταβλητών έγινε με τη χρήση ANOVA ή Kruskal-Wallis όπου κρίθηκε απαραίτητο. Οι διχοτομούμενες μεταβλητές παρουσιάζονται ως ποσοστά. Η συσχέτιση μεταξύ των διχοτομούμενων μεταβλητών ελέγχθηκε με το χ^2 ή το Fisher's exact test στις περιπτώσεις όπου αυτό κρίθηκε κατάλληλο. Ως διαχωριστικά σημεία για τους βιοδείκτες χρησιμοποιήθηκε το ανώτερο τεταρτημόριο. Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα Cox regression ανάλυσης για την διαπίστωση της προγνωστικής αξίας των επιμέρους βιοδεικτών καθώς και συνδυασμού αυτών ως προς τα τελικά σημεία της μελέτης τόσο για το διάστημα της νοσηλείας όσο και κατά την δώδεκα μηνών παρακολούθηση των ασθενών μετά το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Η αναλογία πιθανοτήτων κινδύνου (HR) καθώς και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI) για τα προκαθορισμένα τελικά σημεία μελετήθηκαν μετά από προσαρμογή ως προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

Από τους 602 ασθενείς της μελέτης πλήρη στοιχεία συγκεντρώθηκαν για 536 ασθενείς (71,6% άνδρες και 28,4% γυναίκες) μέσης ηλικίας 67,11±9,13 έτη. Το 33,6% νοσηλεύθηκε με διάγνωση NSTEMI, το 47,6% με διάγνωση STEMI και το 18,8% με διάγνωση ασταθούς στηθάγχης. Η μέση τιμή του ΔΜΣ ήταν υψηλή συνολικά για τον πληθυσμό της μελέτης (Πίνακας 1), χωρίς να παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ($p=0,714$). Το ποσοστό των νορμοβαρών ασθενών ήταν χαμηλό (17,2%) και ιδιαίτερα υψηλό των υπέρβαρων (54,8%) και παχύσαρκων ασθενών (26,9%). Η περίμετρος είχε υψηλή μέση τιμή και διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την παθολογική περίμετρο μέσης με τις γυναίκες να παρουσιάζουν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό συχνότερα παθολογικές τιμές σε σχέση με τους άνδρες της μελέτης ($p<0,001$) (Πίνακας 2).

	Μέση τιμή	Standard Deviation (SD)
Ηλικία (έτη)	67,11	9,13
Φύλο (άνδρες) (%)	71,6	
ΔΜΣ (kg/m ²)	28,30	3,96
ΔΜΣ >30 (kg/m ²) (%)	26,9	

Πίνακας 1. Δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

	Άνδρες	Γυναίκες	p-value
Ηλικία (έτη)	65,74±8,70	70,56±9,30	<0.001
ΔΜΣ (kg/m ²)	28,35±3,83	28,20±4,29	0.714
Περίμετρος μέσης (cm)	99,68±7,96	95,66±9,91	<0.001
Παθολογική περίμετρος μέσης (%)*	37,5	76,3	<0.001

Πίνακας 2. Δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης κατά φύλο. *(παθολογική περίμετρος μέσης για τους άνδρες >102 cm και για τις γυναίκες >88 cm)

Διακόσιοι επτά (207) ασθενείς (38,6%) είχαν γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Ιδιαίτερα υψηλό ήταν το ποσοστό των ασθενών με γνωστή αρτηριακή υπέρταση, με μεταβολικό σύνδρομο καθώς και το ποσοστό των καπνιστών (Πίνακας 3).

	Μέση τιμή	Standard Deviation (SD)
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	207,17	44,04
HDL (mg/dl)	41,25	8,16
LDL (mg/dl)	130,58	40,12
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	137,35	65,72
Σάκχαρο εισαγωγής (mg/dl)	187,66	86,17
Μέση τιμή σακχάρου νοσηλείας (mg/dl)	125,16	25,59
HbA1c (%)	6,24	1,02
hs-CRP (mg/dl)	3,45	2,90
WBC (/mm ³)	11136,19	5211,74
Ινωδογόνο (mg/dl)	400,45	93,01
TKE	24,53	8,21
HOMA	3,49	2,89
QUICKI	0,329	0,044
Στεφανιαία Νόσος (%)	38,6	
Αρτηριακή Υπέρταση (%)	74,6	
Δυσλιπιδαιμία (%)	47,7	
Μεταβολικό σύνδρομο (%)	64	
Κάπνισμα (%)	64,8	

Πίνακας 3. Εργαστηριακά χαρακτηριστικά και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου του υπό μελέτη πληθυσμού

Μεταξύ των δύο φύλων διαπιστώθηκε διαφορά ως προς το κάπνισμα με τους άνδρες να είναι συχνότερα καπνιστές σε σχέση με τις γυναίκες (Πίνακας 4).

	Άνδρες	Γυναίκες	p-value
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	207,58±45,55	208,17±42,28	0.886
HDL (mg/dl)	40,51±7,71	43,26±8,6	0.001
LDL (mg/dl)	129,66±41,16	130,61±38,75	0.874
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	136,0±63,42	135,07±64,84	0.879
Σάκχαρο εισαγωγής (mg/dl)	176,31±62,75	184,13±77,87	0.227
Μέση τιμή σακχάρου νοσηλείας (mg/dl)	123,71±24,23	124,8±26,07	0.725
HbA1c (%)	6,25±1,03	6,21±1,01	0.711
hs-CRP (mg/dl)	3,03±2,33	2,81±2,45	0.327
WBC (/mm ³)	11250,4±5951,4	10847,6±2505,9	0.420
Ινωδογόνο (mg/dl)	407,82±90,70	381,83±96,44	0,003
TKE (mm/1h)	24,37±8,43	25,06±7,61	0.351
HOMA	3,30±2,6	2,97±2,24	0.170
QUICKI	0,326±0,049	0,331±0,048	0.883
Στεφανιαία Νόσος (%)	43,4	36,7	0.151
Αρτηριακή Υπέρταση (%)	71,5	78,3	0.128
Δυσλιπιδαιμία (%)	50,3	36,8	0.005
Μεταβολικό Σύνδρομο (%)	60,9	66,8	0.396
Κάπνισμα (%)	79,6	28,3	<0.0001

Πίνακας 4. Εργαστηριακά χαρακτηριστικά και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών της μελέτης κατά φύλο

Από τους 536 ασθενείς της μελέτης, οι 199 ήταν νορμογλυκαιμικοί (δεν παρουσίαζαν διαταραχή ως προς τον μεταβολισμό της γλυκόζης), οι 168 ήταν γνωστοί διαβητικοί, ενώ σε πρόσθετους 59 ασθενείς η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη ετέθει κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους είτε μετά την διενέργεια της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης (OGTT). Οι υπόλοιποι 110 ήταν οι ασθενείς με παθολογική ανοχή γλυκόζης (IGT), διάγνωση η οποία ετέθει μετά την διενέργεια της OGTT ή παθολογική γλυκόζη νηστείας (IFG).

Η διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη, για την ομάδα των γνωστών διαβητικών ασθενών, ήταν $9,17 \pm 8,02$ έτη (με το ενδοτεταρτημοριακό εύρος να είναι 4-13 έτη). Από τους ασθενείς αυτούς 5 (2,5%) ήταν μόνο σε δίαιτα, 41 (20,5%) σε μονοθεραπεία με μετφορμίνη, 30 (15%) σε μονοθεραπεία με σουλφονουλουρία, 85 (42,5%) σε θεραπεία με συνδυασμό σουλφονουλουρίας και μετφορμίνης, 10 (5%) σε διπλό συνδυασμό σουλφονουλουρίας και γλιταζόνης, 2 (1,0%) σε μονοθεραπεία με ακαρβόζη και 27 (13,5%) ασθενείς ήταν σε θεραπεία με ινσουλίνη. Το 53,6% των γνωστών διαβητικών ασθενών ήταν υπέρβαροι και το 33,3% ήταν παχύσαρκοι (Πίνακας 5). Περιφερική νευροπάθεια παρουσίαζαν 64 (32%) ασθενείς. Ιδιαίτερα υψηλός ήταν ο επιπολασμός γνωστής στεφανιαίας νόσου (47,6%) της αρτηριακής υπέρτασης (86,9%) και του μεταβολικού συνδρόμου (90,5%) μεταξύ αυτών των ασθενών (Πίνακας 5). Οι ασθενείς της συγκεκριμένης ομάδας παρουσίαζαν τις υψηλότερες τιμές hs-CRP και του δείκτη HOMA και την χαμηλότερη τιμή του δείκτη QUICKI (Πίνακας 6).

Από τους νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς, η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ετέθει σε 50 (62,5%) ασθενείς και μόλις σε 30 (37,5%) μετά την διενέργεια OGTT. Οι ασθενείς αυτοί είχαν μέση ηλικία $66,69 \pm 7,94$ έτη, είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε σημαντικό ποσοστό (42,4%), ενώ σημαντική ήταν η παρουσία της αρτηριακής υπέρτασης (72,9%) και του μεταβολικού συνδρόμου (54,2%) (Πίνακας 5). Το 53,8% των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών ήταν υπέρβαροι και το 22,5% παχύσαρκοι (Πίνακας 5). Ιδιαίτερα υψηλό ήταν το σάκχαρο εισαγωγής καθώς και οι τιμές της hs-CRP και του δείκτη ινσουλινοαντίστασης (HOMA) για την συγκεκριμένη ομάδα, ενώ ιδιαίτερα χαμηλή ήταν η μέση τιμή του δείκτη QUICKI (Πίνακας 6). Μεταξύ της ομάδας αυτής και της ομάδας των γνωστών διαβητικών ασθενών δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο στην

μέση τιμή της hs-CRP ($p=0,485$), όσο και στην τιμή του δείκτη HOMA ($p=0,116$) και στην τιμή του δείκτη QUICKI (0,203).

Οι ασθενείς με διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης παρουσίαζαν υψηλό ποσοστό θετικού ιστορικού για στεφανιαία νόσο (39,1%), υψηλό ποσοστό δυσλιπιδαιμίας, αρτηριακής υπέρτασης και του μεταβολικού συνδρόμου (Πίνακας 5). Το 53,3% των ασθενών αυτής της ομάδας ήταν υπέρβαροι και το 23,3% παχύσαρκοι (Πίνακας 5). Υψηλό ήταν το ποσοστό των καπνιστών μεταξύ των ασθενών αυτών (Πίνακας 5). Αρκετά υψηλή ήταν επίσης η μέση τιμή του σακχάρου εισαγωγής καθώς και της hs-CRP για τους ασθενείς της συγκεκριμένης ομάδας (Πίνακας 6).

Η ομάδα των νορμογλυκαιμικών ασθενών δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντικές διαφορές με τις άλλες ομάδες ως προς την ηλικία και την κατά φύλο κατανομή (Πίνακας 5). Παρουσίαζαν όμως κοιλιακή παχυσαρκία σε μικρότερο βαθμό (μικρότερη περίμετρο μέσης), σημαντικά μικρότερο ποσοστό παχύσαρκων ασθενών καθώς και μικρότερο ποσοστό αρτηριακής υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας, ιστορικού στεφανιαίας νόσου και μεταβολικού συνδρόμου (Πίνακας 5). Το 57,3% των ασθενών χωρίς διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης ήταν υπέρβαροι και το 24,6% ήταν παχύσαρκοι (Πίνακας 5). Σε αντίθεση με τις άλλες ομάδες ασθενών όπου το κάπνισμα κυμαινόταν σε χαμηλότερα επίπεδα οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρουσίαζαν το υψηλότερο ποσοστό καπνιστών (Πίνακας 5). Είχαν δε τις υψηλότερες τιμές ολικής χοληστερόλης και LDL χοληστερόλης και τις χαμηλότερες τιμές hs-CRP και ινσουλινοαντίστασης και αντίστοιχα την υψηλότερη μέση τιμή για τον δείκτη QUICKI (Πίνακας 6).

	Νορμογλυ- καιμικοί (n=199)	ΣΔ (n=168)	ΣΔ νεοδιαγνωσθέντες (n=59)	IGT (n=110)	p- value
Ηλικία (έτη)	69,88± 12,52	63,63± 12,52	68,59± 10,95	66,62± 10,89	0,002
Φύλο (άνδρες) (%)	71,7	71,5	74	72,5	0,947
ΔΜΣ (kg/m ²)	27,89± 3,62	29,35± 4,27	28,09± 4,49	27,51± 3,53	<0,001
ΔΜΣ >30 (kg/m ²)	24,6	33,3	22,5	23,3	0,033
Περίμετρος μέσης (cm)	96,98± 9,11	100,69± 7,71	98,41±7,76	98,53± 8,94	<0,001
ΣΝ (%)	29,6	47,6	42,4	39,1	0,001
Δυσλιπιδαιμία (%)	38,6	51,2	47,5	52,7	0,023
ΑΥ (%)	63,6	86,9	72,9	70,9	0,001
ΜΣ (%)	47,5	90,5	55	52	<0,001
Κάπνισμα (%)	71	58,4	57,5	70	0,017

Πίνακας 5. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου των ομάδων του υπό μελέτη πληθυσμού

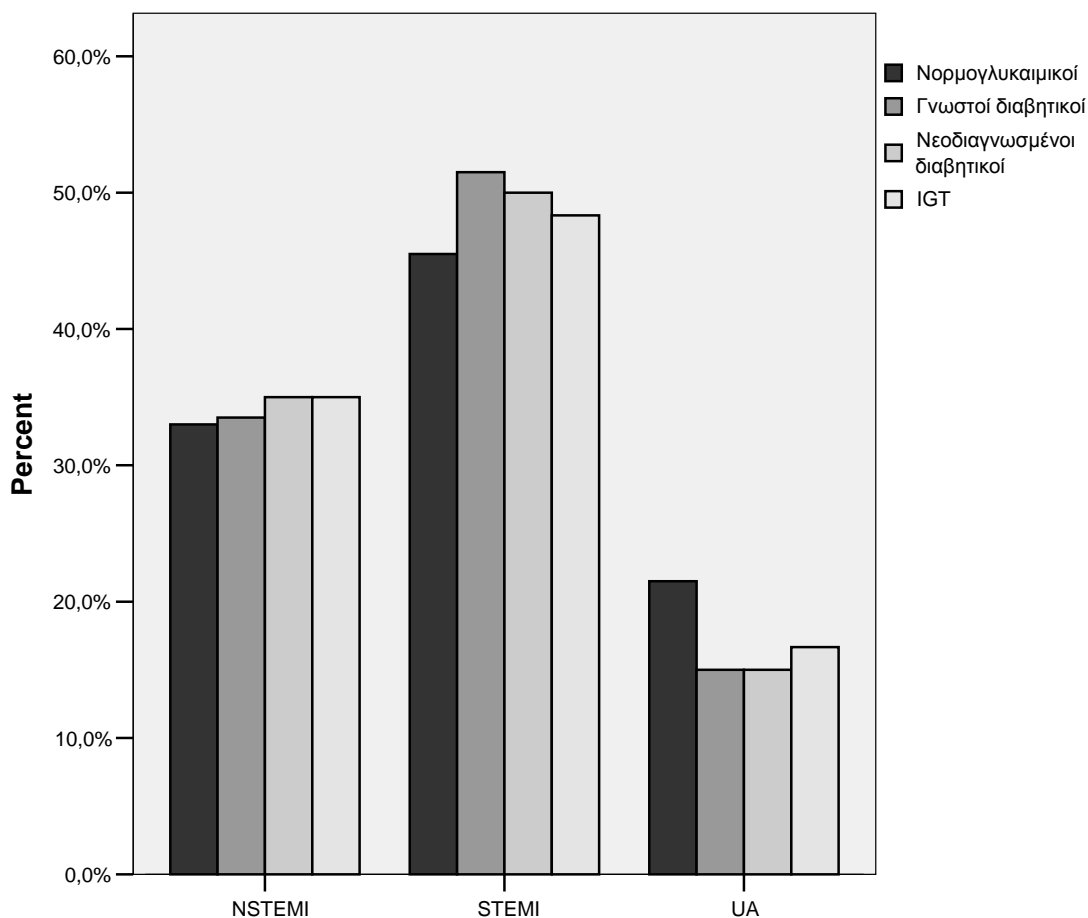
	Νορμογλυ- καιμικοί (n=199)	ΣΔ (n=168)	ΣΔ Νεο- διαγνωσθέντες (n=59)	IGT (n=110)	p- value
Ολ.	211,60	201,88	205,83	209,58	0,149
Χοληστερόλη (mg/dl)	±48,83	±46,01	±42,78	±41,36	
HDL (mg/dl)	41,83±7,67	40,39±8,33	44,19± 10,16	39,78± 6,50	0,001
LDL (mg/dl)	143,26 ±39,65	131,75 ±43,58	134,83 ±42,17	144,06 ±37,81	0,012
TG (mg/dl)	132,56 ±51,10	148,66 ±83,97	134,0 ±65,58	128,66 ±48,57	0,025
Σάκχαρο εισαγωγής (mg/dl)	130,29 ±33,19	227,98 ±92,79	269,34 ±101,14	160,68 ±84,45	<0,001
Μέση τιμή σακχάρου νοσηλείας (mg/dl)	103,05 ±20,15	132,61 ±23,48	128,91 ±27,98	116,68 ±20,37	<0,001
HbA1c (%)	5,30±0,92	7,25± 0,80	7,17± 0,67	5,90± 0,82	<0,001
hs-CRP (mg/dl)	2,80±2,08	3,83±2,81	3,60±2,68	3,05±2,50	<0,001
WBC (/mm ³)	9996,6± 2502,9	12864,4± 8389,6	11264,5± 1602,8	10489,3± 2308,2	<0,001
Ινωδογόνο (mg/dl)	378,86±90,01	428,2±93,3	401,13±87,41	396,7±91,0	<0,001
TKE (mm)	24,3±6,4	26,2±10,2	23,4±5,4	22,9±8,3	0,005
HOMA	1,83±1,49	4,81±2,82	4,14±2,13	2,77±2,01	<0,001
QUICKI	0,357±0,043	0,303±0,031	0,304±0,027	0,332±0,036	<0,001

Πίνακας 6. Εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ομάδων του υπό μελέτη πληθυσμού

6.2. Εμφάνιση επιπλοκών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης

Λόγω STEMI νοσηλεύθηκε το 51,5% των γνωστών διαβητικών, το 50% των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών, το 48,3% των ασθενών με διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης (IGT) και το 45,5% των νορμογλυκαιμικών ασθενών. Με διάγνωση NSTEMI νοσηλεύθηκε το 33,5% των γνωστών διαβητικών, το 35% των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών, το 35% των ασθενών με IGT και το 33% των νορμογλυκαιμικών ασθενών. Σε αντίθεση με τις προηγούμενες διαγνώσεις, με διάγνωση ασταθή στηθάγχη νοσηλεύθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό οι νορμογλυκαιμικοί ασθενείς (21,5%) ακολουθούμενοι από τους ασθενείς με IGT (16,7%) και με τους γνωστούς διαβητικούς (15%) και τους νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς να ακολουθούν και να νοσηλεύονται για ασταθή στηθάγχη σε μικρότερο ποσοστό (15%) σε σχέση με τις άλλες ομάδες ασθενών (Σχήμα 1) χωρίς να διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την κατανομή των συγκεκριμένων διαγνώσεων στις υπό μελέτη ομάδες ($p=0,707$).

Κατά την διάρκεια της νοσηλείας το 8,2% των ασθενών παρουσίασε τουλάχιστον μια από τις υπό παρακολούθηση επιπλοκές με τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (MACE-major adverse cardiac events) να αποτελούν το 4,3% των επιπλοκών αυτών. Για την συγκεκριμένη μελέτη και σύμφωνα με τα υπό αναζήτηση τελικά σημεία, ως MACE καθορίσαμε τον θάνατο (καρδιαγγειακής αιτιολογίας) και την επανεμφάνιση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου. Από τις υπό εξέταση ομάδες του συγκεκριμένου πληθυσμού τουλάχιστον μια επιπλοκή παρουσίασε το 15% των γνωστών διαβητικών ασθενών, το 9,2% των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών, το 7,2% των ασθενών με διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης και το 5,5% των νορμογλυκαιμικών ασθενών (Πίνακας 7). Οι γνωστοί διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν περισσότερα MACE (6,6%), με την ομάδα των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών να ακολουθεί με 5,1% και τους υπόλοιπους ασθενείς να παρουσιάζουν σημαντικά μικρότερα ποσοστά [3,6% για τους IGT και 3,5% για τους νορμογλυκαιμικούς ασθενείς ($p=0,563$)].



Σχήμα 1. Κατανομή των διαγνώσεων εισαγωγής στην μονάδα εμφραγμάτων στις επιμέρους ομάδες του υπό μελέτη πληθυσμού

Κατά τους πρώτους τρεις μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο καταγράφηκε τουλάχιστον μια επιπλέον επιπλοκή στο 9,2% των ασθενών. Από τους γνωστούς διαβητικούς τουλάχιστον μια επιπλοκή παρουσίασε το 13,2% των ασθενών. Από τις υπόλοιπες ομάδες τις περισσότερες επιπλοκές παρουσίασε η ομάδα των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών (8,5%) και λιγότερες οι άλλες δύο ομάδες των IGT (7,2%) και των νορμογλυκαιμικών ασθενών (6,5%) (Πίνακας 8).

MACE παρατηρήθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό στους γνωστούς διαβητικούς (8,4%) και σε μικρότερο βαθμό σε νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς (6,8%), σε IGT (4,5%), και νορμογλυκαιμικούς (4%) με τις ομάδες των γνωστών και νεοδιαγνωσμένων διαβητικών ασθενών να μην παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p=0,124$), όπως και μεταξύ των νορμογλυκαιμικών και των IGT ($p=246$).

	Νορμογλυ- καιμικοί (n=199)	ΣΔ (n=168)	ΣΔ Νεο- διαγνωσθέντες (n=59)	IGT (n=110)	Επιπλοκές στο σύνολο των ασθενών
Αρρυθμίες (%)	2,0	4,2	3,4	2,7	3,0
ΟΠΟ (%)	0,5	3	1,7	0,9	1,5
ΟΣΣ (%)	1,0	2,4	1,7	1,8	1,7
Θάνατος (%)	2,0	5,4	3,4	1,8	3,2
Σύνολο (%)	5,5	15	9,2	7,2	9,4

Πίνακας 7. Επιπλοκές κατά την διάρκεια της νοσηλείας

ΟΠΟ: Οξύ Πνευμονικό Οίδημα, ΟΣΣ: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο, IGT: Impaired Glucose Tolerance

	Νορμογλυ- καιμικοί (n=199)	ΣΔ (n=168)	ΣΔ Νεο- διαγνωσθέντες (n=59)	IGT (n=110)	Επιπλοκές στο σύνολο των ασθενών
Αρρυθμίες (%)	2,0	3,6	1,7	1,8	2,4
ΟΠΟ (%)	0,5	1,2	0	0,9	0,7
ΟΣΣ (%)	2,0	4,2	3,4	2,7	3,0
Θάνατος (%)	2,0	4,2	3,4	1,8	2,8
Σύνολο (%)	6,5	13,2	8,5	7,2	8,9

Πίνακας 8. Επιπλοκές κατά τους πρώτους τρεις μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο

ΟΠΟ: Οξύ Πνευμονικό Οίδημα, ΟΣΣ: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο, IGT: Impaired Glucose Tolerance

Μετά το τέλος των έξι μηνών παρακολούθησης, επιπλοκές συνολικά παρουσίαζε το 15,5% των ασθενών (επιπλέον 6,6% του υπό μελέτη πληθυσμού παρουσίασε επιπλοκές στο διάστημα μεταξύ των τριών και των έξι μηνών παρακολούθησης). Από τους γνωστούς διαβητικούς τουλάχιστον μια επιπλοκή παρουσίασαν επιπλέον 9% των ασθενών. Για τις υπόλοιπες ομάδες τα ποσοστά των ασθενών που παρουσίασαν επιπλοκές από τους τρεις έως τους έξι μήνες μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο ήταν: 6,8% για τους νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς, 5,4% για τους IGT και 5% για τους νορμογλυκαιμικούς ασθενείς. MACE παρουσίασε το 6% των γνωστών διαβητικών, το 5,1% των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών, το 3,6% των IGT και το 3% των νορμογλυκαιμικών (Πίνακας 9).

Το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι παρουσίασαν τουλάχιστον μια επιπλοκή κατά το διάστημα από την έξοδο τους από την κλινική έως το τέλος της περιόδου παρακολούθησης (12 μήνες) ήταν συνολικά 22,2%. Οι γνωστοί διαβητικοί παρουσίασαν επιπλέον επιπλοκές (κατά το διάστημα 6-12 μήνες) κατά 11,4%, με τους νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς (8,9%), τους IGT (6,3%) και τους νορμογλυκαιμικούς (5%) να παρουσιάζουν στατιστικά λιγότερες επιπλοκές από τους γνωστούς διαβητικούς ($p=0,006$). MACE παρουσίασε το 7,8% των γνωστών διαβητικών κατά το συγκεκριμένο διάστημα παρακολούθησης, το 5,1% των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών, το 4,5% των IGT και το 2,5% των νορμογλυκαιμικών ασθενών με την διαφορά μεταξύ γνωστών διαβητικών και των υπόλοιπων ομάδων να είναι στατιστικά σημαντική ($p<0,05$) (Πίνακας 10).

	Νορμογλυ- καιμικοί (n=199)	ΣΔ (n=168)	ΣΔ Νεο- διαγνωσθέντες (n=59)	IGT (n=110)	Επιπλοκές στο σύνολο των ασθενών
Αρρυθμίες (%)	1,5	2,4	1,7	1,8	1,9
ΟΠΟ (%)	0,5	2,4	1,7	0	0,4
ΟΣΣ (%)	1,5	3,0	3,4	1,8	2,2
Θάνατος (%)	1,5	3,0	1,7	1,8	2,1
Σύνολο (%)	5	9	6,8	5,4	6,6

Πίνακας 9. Επιπλέον επιπλοκές κατά το διάστημα 3-6 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο

ΟΠΟ: Οξύ Πνευμονικό Οίδημα, ΟΣΣ: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο, IGT: Impaired Glucose Tolerance

	Νόρμωγλυ- καιμικοί (n=199)	ΣΔ (n=168)	ΣΔ Νεο- διαγνωσθέντες (n=59)	IGT (n=110)	Επιπλοκές στο σύνολο των ασθενών
Αρρυθμίες (%)	1,5	2,4	1,7	1,8	1,9
ΟΠΟ (%)	1,0	1,2	1,7	0	0,9
ΟΣΣ (%)	1,5	4,2	3,4	1,8	2,6
Θάνατος (%)	1,0	3,6	1,7	2,7	2,2
Σύνολο (%)	5	11,4	8,5	6,3	7,6

Πίνακας 10. Επιπλέον επιπλοκές κατά το διάστημα 6-12 μήνες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο

ΟΠΟ: Οξύ Πνευμονικό Οίδημα, ΟΣΣ: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο, IGT: Impaired Glucose Tolerance

Συνολικά κατά τους 12 μήνες της παρακολούθησης, μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, τουλάχιστον μια επιπλοκή παρουσίασε το 22,2% των ασθενών. Οι περισσότερες επιπλοκές παρουσιάστηκαν στην ομάδα των γνωστών διαβητικών (32,4%), με τους νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς (20,4%), τους IGT (18,9%) και τους νορμογλυκαιμικούς ασθενείς (16,5%) να ακολουθούν με την διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική μεταξύ των γνωστών διαβητικών και των υπολοίπων ομάδων ($p<0,05$), όπως και μεταξύ των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών και των νορμογλυκαιμικών ασθενών ($p<0,005$) (Πίνακας 11). MACE παρουσίασε το 14,9% των ασθενών. Οι γνωστοί διαβητικοί παρουσίασαν MACE (22,2%) σε μεγαλύτερο ποσοστό από τους νεοδιαγνωσμένους (17%) τους IGT (12,6%) και τους νορμογλυκαιμικούς (9,5%) ασθενείς με την διαφορά να είναι στατιστικά σημαντική μεταξύ των γνωστών διαβητικών και των υπόλοιπων ομάδων ($p<0,05$).

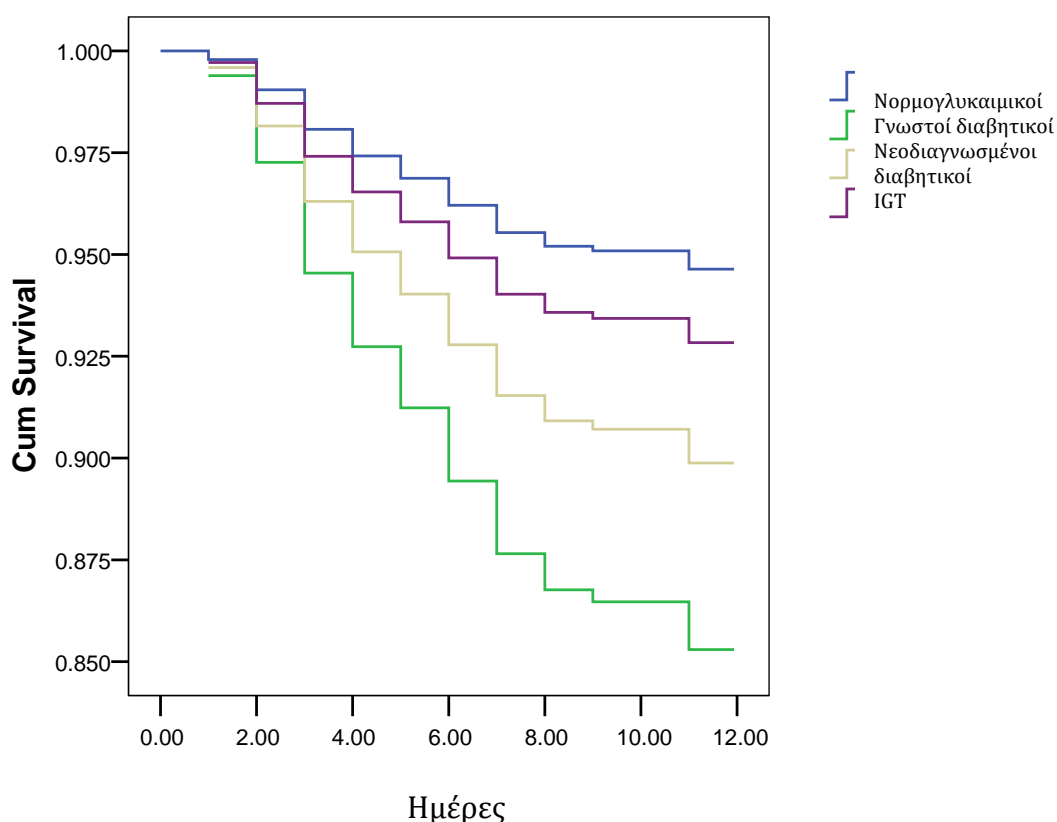
	Νόρμωγλυ- καιμικοί (n=199)	ΣΔ (n=168)	ΣΔ Νεο- διαγνωσθέντες (n=59)	IGT (n=110)	Επιπλοκές στο σύνολο των ασθενών
Αρρυθμίες (%)	5	8,4	3,4	5,4	5,2
ΟΠΟ (%)	2	4,2	3,4	0,9	2,4
ΟΣΣ (%)	5	11,4	10,2	6,3	7,8
Θάνατος (%)	4,5	10,8	6,8	6,3	7,1
Σύνολο (%)	16,5	34,8	23,8	18,9	22,5

Πίνακας 11. Σύνολο επιπλοκών κατά τους 12 μήνες παρακολούθησης (μετά την έξοδο από το νοσοκομείο)

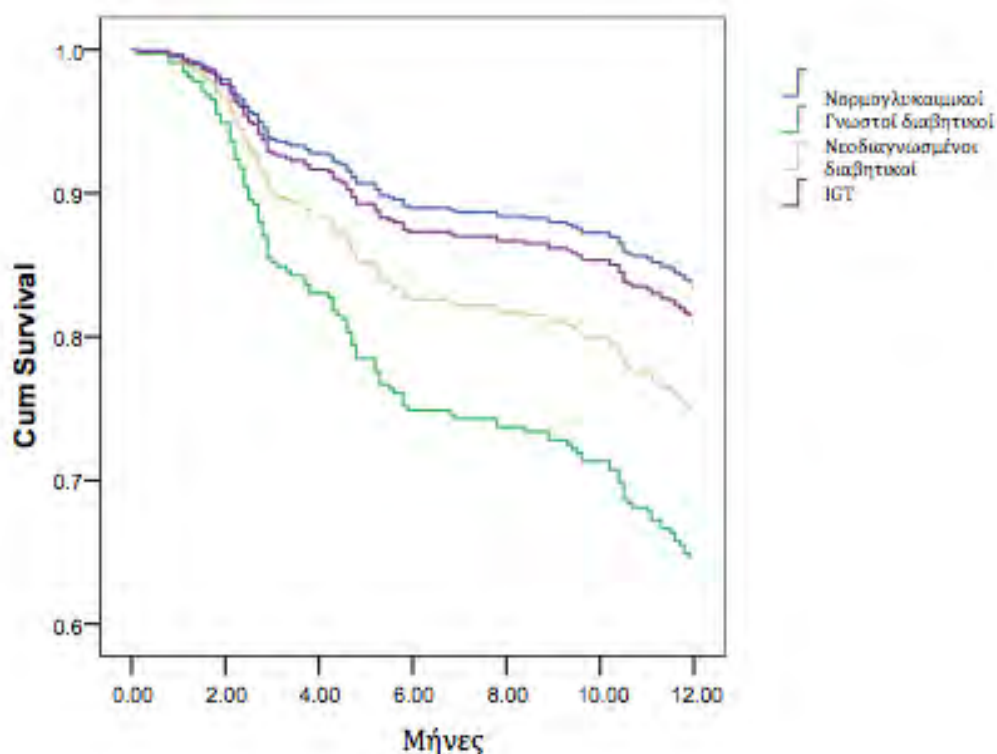
ΟΠΟ: Οξύ Πνευμονικό Οίδημα, ΟΣΣ: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο, IGT: Impaired Glucose Tolerance

6.3. Επίδραση του γλυκαιμικού προφίλ των ασθενών στην εμφάνιση των επιπλοκών

Όπως αποδεικνύεται και από την ανάλυση επιβίωσης διαπιστώνουμε ότι το γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επιβίωση των ασθενών μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο με τον σακχαρώδη διαβήτη να έχει την ισχυρότερη επίδραση, τόσο για το διάστημα της νοσηλείας ($p=0,003$) (Σχήμα 2), όσο και κατά την διάρκεια των 12 μηνών της παρακολούθησης ($p<0,001$) (Σχήμα 3) των ασθενών μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο.



Σχήμα 2. Καμπύλη εμφάνισης καταληκτικών σημείων των ασθενών της μελέτης κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ανάλογα με το γλυκαιμικό προφίλ τους.



Σχήμα 3. Καμπύλη εμφάνισης καταληκτικών σημείων των ασθενών της μελέτης κατά τη διάρκεια των 12 μηνών παρακολούθησης μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο ανάλογα με το γλυκαιμικό προφίλ τους.

6.4. Συσχέτιση των δεικτών φλεγμονής και ινσουλινοαντίστασης με την εμφάνιση επιπλοκών

Σύμφωνα με τα στοιχεία της βιβλιογραφίας σχετικά με την ινσουλινοαντίσταση, χωρίσαμε τους ασθενείς σε τρεις ομάδες σύμφωνα με την τιμή του δείκτη HOMA: Ομάδα 1 (χαμηλής ινσουλινοαντίστασης) με τιμές <2, Ομάδα 2 (ενδιάμεσης ινσουλινοαντίστασης) με τιμές 2-6 και Ομάδα 3 (υψηλής ινσουλινοαντίστασης) με τιμές >6. Τα άτομα με υψηλό δείκτη ινσουλινοαντίστασης παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά από τους υπόλοιπους ασθενείς ως προς τον δείκτη μάζας σώματος, την ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων, τα λευκά αιμοσφαίρια, της hs-CRP, το ινωδογόνο, το σάκχαρο εισαγωγής, την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την HDL, την LDL, το κλάσμα εξώθησης,

το μεταβολικό σύνδρομο και το ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (Πίνακας 12). Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την HDL, την δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα και το ιστορικό στεφανιαίας νόσου (Πίνακας 12).

Για την στατιστική ανάλυση χωρίσαμε τις τιμές των δεικτών φλεγμονής καθώς και τις τιμές του δείκτη QUICKI σε τριτημόρια σύμφωνα με τις τιμές τις οποίες καταγράψαμε κατά την διάρκεια της μελέτης. Με την χρήση Cox regression ανάλυσης διερευνήσαμε σε μοντέλα μονοπαραγοντικής ανάλυσης αρχικά, την πιθανή συσχέτιση των δεικτών ινσουλινοαντίστασης καθώς και των δεικτών φλεγμονής με την έκβαση τόσο κατά την διάρκεια της νοσηλείας όσο και στους 12 μήνες παρακολούθησης μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύμβαμα για το σύνολο του πληθυσμού της μελέτης. Όλες οι αναλύσεις έγιναν μετά από προσαρμογή ως προς πιθανούς (τεκμηριωμένους βιβλιογραφικά) συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα και η κοιλιακή παχυσαρκία (με την βοήθεια της περιμέτρου μέσης).

6.4.1. Συσχέτιση των δεικτών φλεγμονής και ινσουλινοαντίστασης με την εμφάνιση επιπλοκών κατά τη νοσηλεία

Από τους υπό εξέταση δείκτες για την έκβαση κατά την νοσηλεία στατιστικά σημαντική σχέση διαπιστώθηκε μόνο για την hs-CRP τόσο κατά την χρήση των τριτημορίων (HR=1,712, 95%CI: 1,193-2,458, p=0,004), όσο και κατά την χρήση της ως συνεχούς μεταβλητής (HR=1,205, 95%CI: 1,133-1,282, p=0,001). Αντιθέτα από την hs-CRP, δεν διαπιστώθηκε ανάλογη σχέση με την έκβαση κατά την νοσηλεία για το ινωδογόνο (HR=1,125, 95%CI: 0,796-1,365, p=0,798), την ΤΚΕ (HR=1,013, 95%CI: 0,983-1,043, p=0,398), τα λευκά αιμοσφαίρια (HR=1,114, 95%CI: 0,792-1,566, p=0,535). Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα και για τον δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA, ο οποίος επίσης δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική σχέση με την έκβαση κατά την νοσηλεία (HR=1,353, 95%CI: 0,939-1,950, p=0,796), όπως και για τον δείκτη QUICKI (HR=0,846, 95%CI: 0,334-2,147, p=0,725).

	Ομάδα 1 (HOMA<2)	Ομάδα 2 (HOMA:2-6)	Ομάδα 3 (HOMA>6)	p-value
Ηλικία (έτη)	67,87±8,99	66,86±8,70	65,76±10,27	0,151
ΔΜΣ (kg/m ²)	27,80±2,97	28,95±4,46	30,80±4,08	0,002
ΤΚΕ (mm)	21,64±6,29	26,42±8,31	28,47±13,20	0,010
WBC (/μl)	9711,6±2738,9	12487,3±2607,7	15019,6±13398,8	0,014
hs-CRP (mg/l)	1,81±1,01	3,59±3,74	5,49±2,80	0,001
Ινωδογόνο (mg/dl)	317,41±87,14	419,39±62,23	498,08±66,03	0,001
Σάκχαρο εισαγωγής (mg/dl)	147,91±43,24	175,40±57,29	211,64±80,33	0,001
HbA1c (%)	5,69±0,74	6,18±0,98	6,84±0,99	0,001
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	210,61±53,48	199,62±44,95	193,80±45,66	0,273
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	126,84±41,07	137,63±63,76	164,00±110,39	0,066
HDL (mg/dl)	41,00±6,05	41,06±9,13	39,69±8,95	0,623
LDL (mg/dl)	144,24±47,39	131,02±40,98	128,30±45,05	0,061
Μεταβολικό Σύνδρομο(%)	50,3	63,2	74,3	0,001
Αρτηριακή Υπέρταση (%)	66,1	75,8	78,1	0,026
Δυσλιπιδαιμία (%)	42,5	45,1	51,7	0,582
Κάπνισμα (%)	61,3	54,5	59,3	0,764
Ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου (%)	35,5	33,3	44,1	0,424

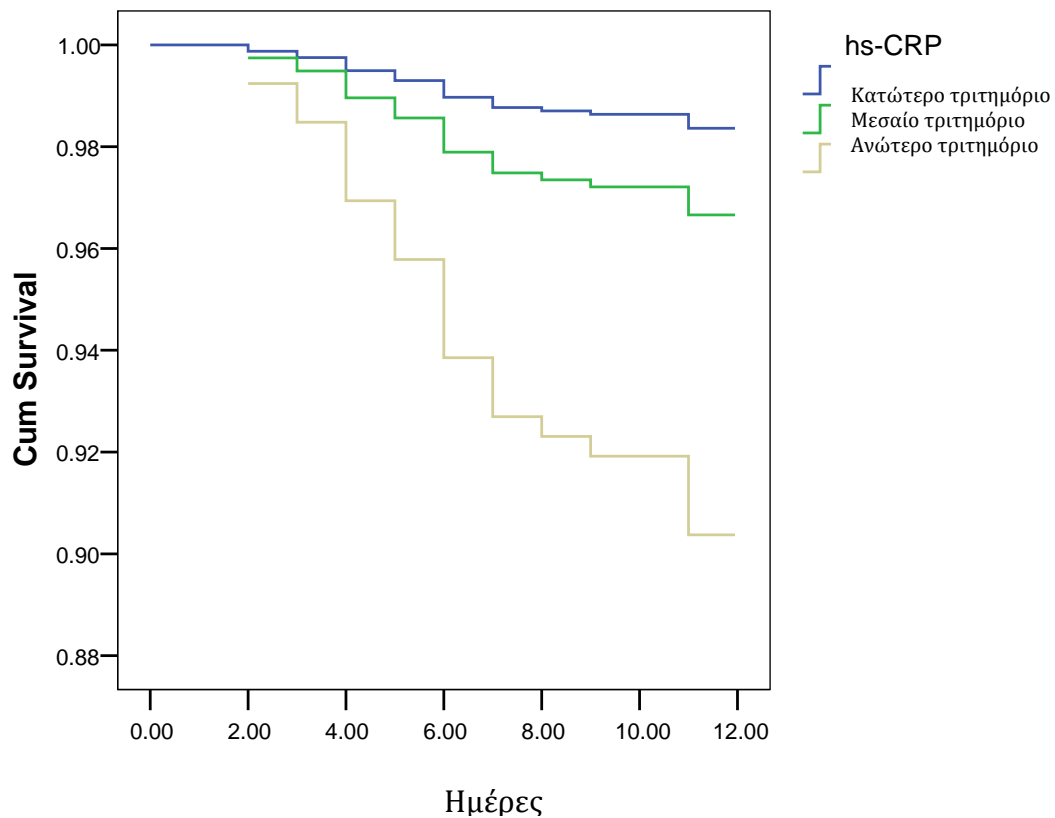
Πίνακας 12. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με την βαρύτητα της ινσουλινοαντίστασης

Για να διαπιστώσουμε την πιθανή συσχέτιση των δεικτών φλεγμονής και ινσουλινοαντίστασης με τα MACE κατά την διάρκεια της νοσηλείας πραγματοποιήθηκε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική Cox regression ανάλυση με τελικό σημείο τις συγκεκριμένες επιπλοκές. Από τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης διαπιστώσαμε ότι στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα MACE παρουσιάζουν η hs-CRP ($p=0,001$) και ο δείκτης HOMA ($p=0,009$) ενώ ο δείκτης QUICKI παρουσιάζει στατιστική τάση ($p=0,052$) (Πίνακας 13).

	Μονοπαραγοντική ανάλυση		Πολυπαραγοντική ανάλυση	
	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
HOMA	1,967 (1,184-3,267)	0,009	2,457 (1,203-5,019)	0,014
QUICKI	0,611 (0,372-1,004)	0,052	0,550 (0,284-1,085)	0,085
hs-CRP	2,612 (1,474-4,628)	0,001	1,917 (1,443-4,077)	0,019
TKE	0,632 (0,384-1,038)	0,070	0,546 (0,392-1,105)	0,108
WBC	1,146 (0,714-1,838)	0,573	0,788 (0,436-1,425)	0,431
Ινωδογόνο	1,443 (0,890-2,339)	0,137	1,206 (0,661-2,201)	0,542

Πίνακας 13. Cox regression ανάλυση για την εμφάνιση MACE κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

Στατιστικά σημαντική η διαφορά μεταξύ του ανώτερου και του κατώτερου τριτημορίου για την hs-CRP ($p=0,004$). Συγκεκριμένα οι ασθενείς στο ανώτερο τριτημόριο είχαν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν MACE σε σύγκριση με τους ασθενείς στο κατώτερο τριτημόριο (HR=6,131, 95%CI:1,797-8,921). Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του δεύτερου και του κατώτερου τριτημορίου της hs-CRP ($p=0,310$) (Σχήμα 4).



Σχήμα 4. Καμπύλη Kaplan-Meier μονοπαραγοντικής εκτίμησης των επιπλοκών κατά τη νοσηλεία ανάλογα με τα τριτημόρια της hs-CRP.

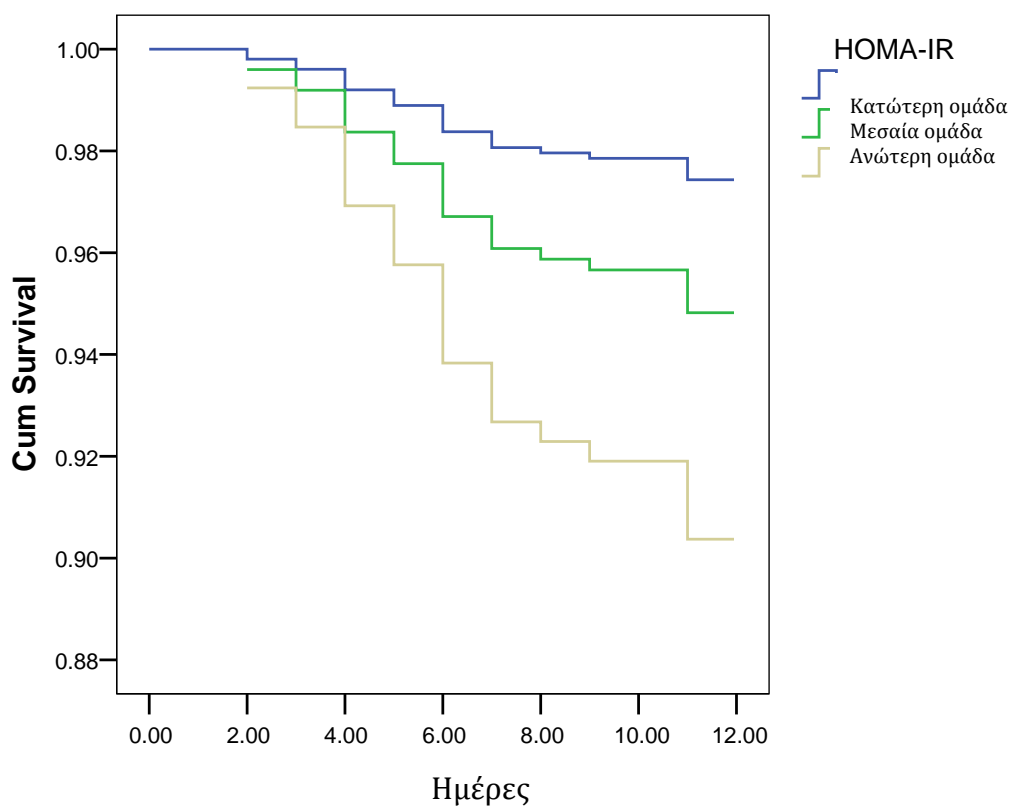
Οι ασθενείς με δείκτη HOMA στο ανώτερο τριτημόριο είχαν σχεδόν 4 φορές (HR=3,895 95%CI: 1,386-10,994 p=0,010) υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης MACE σε σύγκριση με τους ασθενείς με HOMA στο κατώτερο τριτημόριο. Δεν διαπιστώθηκε ανάλογη στατιστική διαφορά μεταξύ δεύτερου και κατώτερου τριτημορίου του δείκτη HOMA (p=0,155) (Σχήμα 5).

Για τον δείκτη QUICKI δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του ανώτερου και του κατώτερου τριτημορίου (p=0,143), όπως και μεταξύ του δεύτερου και του κατώτερου τριτημορίου (p=0,188) (Σχήμα 6).

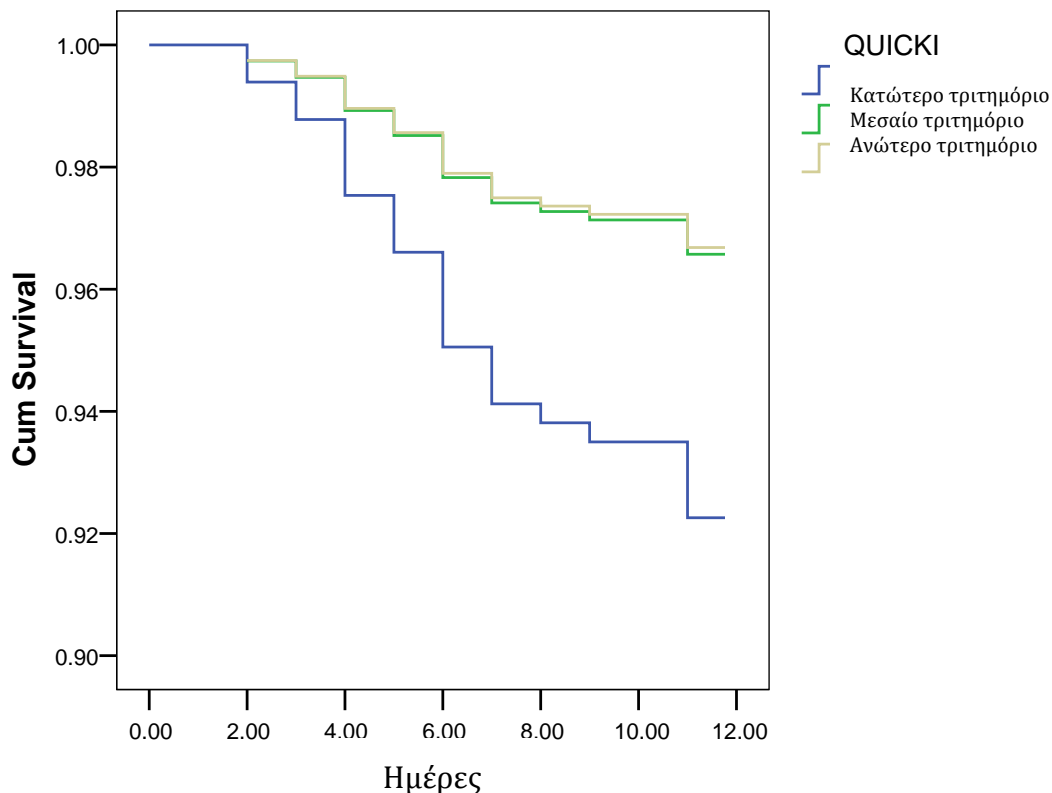
Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση, η hs-CRP (HR=1,917 95%CI:1,443-4,077 p=0,019) και ο δείκτης HOMA (HR=2,457 95%CI:1,203-5,019 p=0,019) διατήρησαν

την ανεξάρτητη συσχέτιση τους με την εμφάνιση των MACE κατά τη νοσηλεία, ενώ για τον δείκτη QUICKI διαπιστώθηκε εκ νέου στατιστική τάση (HR=0,550 95%CI:0,284-1,084 p=0,085).

Η επιμέρους ανάλυση των ομάδων των ασθενών δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με κάποιον από τους υπό εξέταση δείκτες, πιθανόν λόγω του μικρού αριθμού συμβαμάτων ανά κατηγορία ασθενών.



Σχήμα 5. Καμπύλη Kaplan-Meier μονοπαραγοντικής εκτίμησης των επιπλοκών κατά τη νοσηλεία ανάλογα με τις τρεις ομάδες τιμών του δείκτη HOMA-IR.



Σχήμα 6. Καμπύλη Kaplan-Meier μονοπαραγοντικής εκτίμησης των επιπλοκών κατά τη νοσηλεία ανάλογα με τα τριτημόρια του δείκτη QUICKI.

6.4.2. Συσχέτιση των δεικτών φλεγμονής και ινσουλινοαντίστασης με την εμφάνιση επιπλοκών κατά τους 12 μήνες μετά τη νοσηλεία

Ακολούθησε μονοπαραγοντική Cox regression ανάλυση για τον έλεγχο της πιθανής συσχέτισης των υπό εξέταση δεικτών με την έκβαση κατά τους 12 μήνες παρακολούθησης μετά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο. Διαπιστώσαμε ότι η έκβαση του συνόλου των ασθενών κατά τη μελέτη, σχετίζεται με τον δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA ($p < 0,001$), τον δείκτη QUICKI ($p < 0,001$), με την hs-

CRP ($p < 0,001$), και τα λευκά αιμοσφαίρια ($p = 0,004$), ενώ δεν διαπιστώθηκε κάποια συσχέτιση με την τιμή του ινωδογόνου ($p = 0,264$) και με την ΤΚΕ ($p = 0,012$) (Πίνακας 14). Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς με τιμές hs-CRP στο δεύτερο τριτημόριο είχαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών ($HR = 2,002$, $95\%CI: 1,324-3,027$, $p = 0,001$) κατά τους 12 μήνες μετά το ΟΣΣ, ενώ αυτοί με τις υψηλότερες τιμές hs-CRP είχαν 2,192 ($95\%CI: 1,452-3,311$, $p < 0,001$) φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών σε σχέση με αυτούς του κατώτερου τριτημορίου. Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε και μεταξύ των κατηγοριών του δείκτη HOMA, αλλά και αυτών του δείκτη QUICKI με ανάλογες πιθανότητες εμφάνισης επιπλοκών. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς με τον υψηλότερο δείκτη HOMA είχαν διπλάσιο κίνδυνο από αυτούς με τις χαμηλότερες τιμές ($HR = 2,086$ $95\%CI: 1,365-3,184$, $p = 0,001$). Οι ασθενείς με τιμές του δείκτη QUICKI στο κατώτερο τριτημόριο είχαν επίσης διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών σε σύγκριση με τους ασθενείς με τις υψηλότερες τιμές ($HR = 2,167$ $95\%CI: 1,449-3,239$, $p < 0,001$)

	Exp (B)	95% CI	p-value
HOMA	1,485	1,221-1,805	<0,001
QUICKI	0,631	0,504-0,791	<0,001
hs-CRP	1,435	1,185-1,738	<0,001
TKE	1,112	0,994-1,229	0,206
WBC	1,261	1,043-1,1524	0,017
Ινωδογόνο	1,113	0,922-1,344	0,264

Πίνακας 14. Μονοπαραγοντική Cox regression ανάλυση των δεικτών ινσουλινοαντίστασης και των δεικτών φλεγμονής, για τους 12 μήνες παρακολούθησης για το σύνολο των ασθενών.

Ακολούθησε πολυπαραγοντική βηματική Cox regression ανάλυση κατά την οποία την στατιστική τους σημαντικότητα διατήρησαν η hs-CRP, ο δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA καθώς και ο δείκτης QUICKI (Πίνακας 15), απόδειξη ότι οι συγκεκριμένοι δείκτες αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιπλοκών κατά το διάστημα των 12 μηνών μετά από ΟΣΣ. Η δε προσθήκη του δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA στο μοντέλο με την hs-CRP βελτιώνει την συσχέτιση του μοντέλου αυτού με την έκβαση των ασθενών στατιστικά σημαντικά

($p=0,045$). Ανάλογα τα αποτελέσματα και με την προσθήκη του δείκτη QUICKI στο μοντέλο με την hs-CRP ($p=0,033$).

	Exp (B)	95% CI	p-value
hs-CRP	1,276	1,014-1,606	0,012
HOMA	1,285	1,010-1,615	0,038
QUICKI	0,670	0,515-0,872	0,022

Πίνακας 15. Παράγοντες οι οποίοι διατηρούν την στατιστικά σημαντική τους σχέση με την έκβαση μετά τους 12 μήνες παρακολούθησης σε πολυπαραγοντική Cox regression ανάλυση.

Ακολουθήσαμε την ίδια διαδικασία τόσο για τους νορμογλυκαιμικούς όσο και για τους γνωστούς διαβητικούς, τους νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς, και τους IGT προκειμένου να διαπιστώσουμε ποιοι από τους υπό εξέταση παράγοντες σχετίζονται με την έκβαση των ασθενών αυτών κατά τους πρώτους 12 μήνες μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο.

Για τους νορμογλυκαιμικούς ασθενείς και κατά την μονοπαραγοντική Cox regression ανάλυση διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την hs-CRP ($p=0,009$), τα λευκά αιμοσφαίρια ($p=0,032$), τον δείκτη ινσουλινοαντίστασης HOMA ($p=0,013$), τον δείκτη QUICKI ($p=0,006$), ενώ δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική σχέση με την TKE ($p=0,056$) και το ινωδογόνο ($p=0,866$). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση των συγκεκριμένων δεικτών για την ομάδα των νορμογλυκαιμικών ασθενών την στατιστική της σημαντικότητα διατήρησε μόνο η hs-CRP ($p=0,013$) (Πίνακας 16).

	Μονοπαραγοντική ανάλυση		Πολυπαραγοντική ανάλυση	
	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
HOMA	1,969 (1,151-3,368)	0,013	1,278 (0,898-2,729)	0,126
QUICKI	0,516 0,322-0,826	0,006	0,765 (0,514-1,435)	0,145
hs-CRP	1,783 (1,117-1,977)	0,009	1,675 (1,113-2,177)	0,013
TKE	1,466 (0,990-2,173)	0,056	1,307 (0,857-1,993)	0,214
WBC	1,477 (1,034-2,111)	0,032	1,291 (0,823-2,026)	0,266
Ινωδογόνο	1,033 (0,713-1,497)	0,862	1,076 (0,488-1,234)	0,284

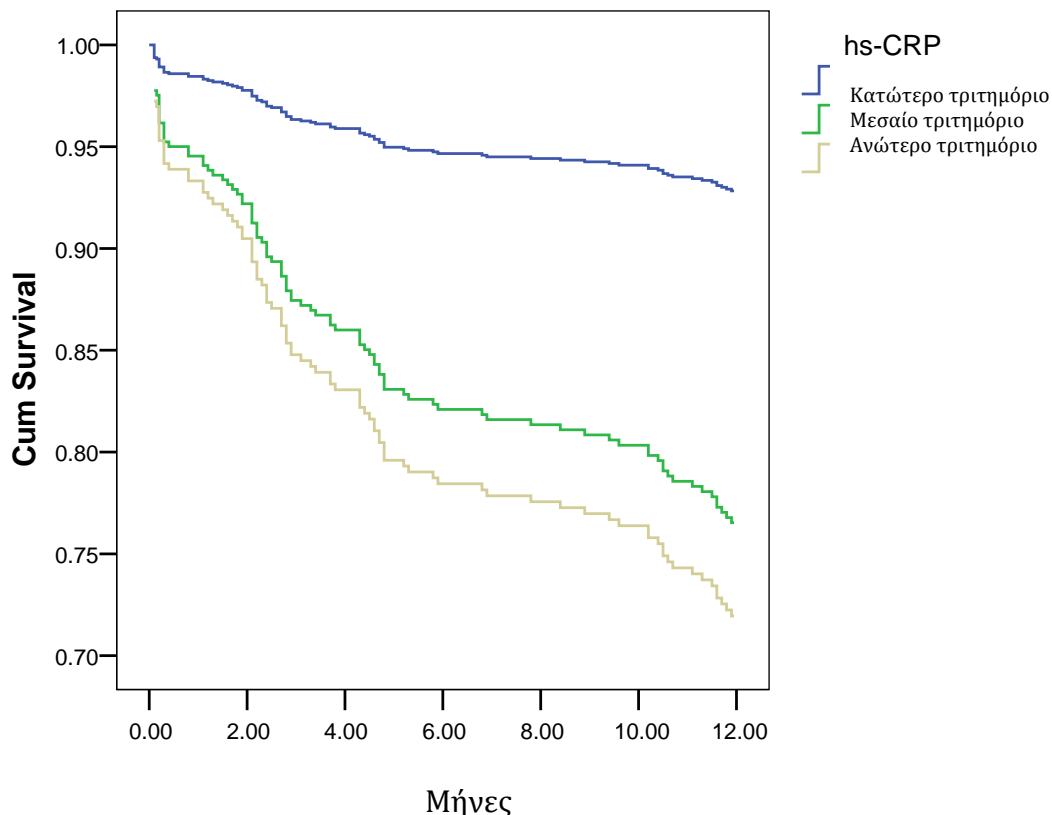
Πίνακας 16. Cox regression ανάλυση για τις επιπλοκές 12 μήνες μετά από ΟΣΣ για τους νορμογλυκαιμικούς ασθενείς.

Ο παράγοντας ο οποίος σχετίζεται με την έκβαση των γνωστών διαβητικών σε μονοπαραγοντική ανάλυση είναι η hs-CRP (HR=1,279, 95%CI: 1,096-1,855, p=0,037). Δεν διαπιστώθηκε κάποια συσχέτιση με τον δείκτη HOMA (HR=1,259, 95%CI:0,852-1,861, p=0,248), τον δείκτη QUICKI (HR=1,036, 95%CI:0,719-1,492, p=0,351) τα λευκά αιμοσφαίρια (HR=1,051, 95%CI: 0,712-1,268, p=0,731) την TKE (HR=1,073, 95%CI:0,589-1,524, p=0,063) και το ινωδογόνο (HR=1,096, 95%CI:0,679-1,182, p=0,436).

Ανάλογα τα αποτελέσματα και για τους νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς όπου διαπιστώνουμε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της hs-CRP (HR=2,056, 95%CI:1,034-4,090, p=0,040) με την έκβαση κατά τους 12 μήνες της παρακολούθησης. Δεν διαπιστώθηκε ανάλογα σημαντική συσχέτιση με τον δείκτη HOMA (HR=1,220, 95%CI:0,552-2,696, p=0,624), τον δείκτη QUICKI (HR=0,600, 95%CI: 0,262-1,373, p=0,226), τα λευκά αιμοσφαίρια (HR=1,060, 95%CI: 0,534-2,104, p=0,867), την TKE (HR=1,135, 95%CI:0,613-2,101, p=0,688) και το ινωδογόνο (HR=1,083, 95%CI:0,448-1,587, p=0,579).

Για την ομάδα των IGT διαπιστώθηκε συσχέτιση μόνο της hs-CRP με το σύνολο των επιπλοκών κατά τους μήνες της παρακολούθησης (HR=1,447, 95%CI:1,099-2,302, p=0,037). Δεν διαπιστώθηκε κάτι ανάλογο για τον δείκτη HOMA (HR=1,059, 95%CI:0,502-1,830, p=0,412), τον δείκτη QUICKI (HR=0,737 95%CI:0,407-1,302, p=0,311) τα λευκά αιμοσφαίρια (HR=1,069, 95%CI:0,618-1,848, p=0,812), την ΤΚΕ (HR=1,041, 95%CI:0,419-1,261, p=0,328) και το ιωδογόνο (HR=1,054, 95%CI:0,665-1,670, p=0,823).

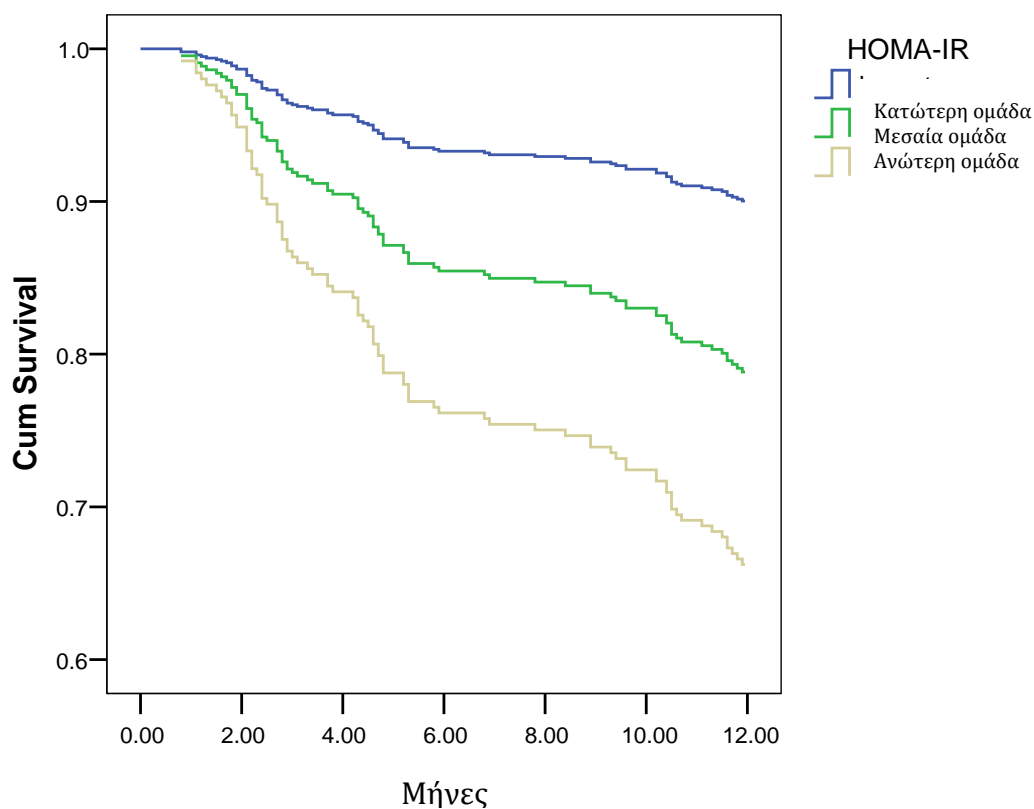
Στην αρχική ανάλυση χρησιμοποιήσαμε το σύνολο των επιπλοκών κατά τους 12 μήνες της παρακολούθησης. Για να διαπιστώσουμε την πιθανή συσχέτιση των δεικτών φλεγμονής και ινσουλινοαντίστασης με τα MACE, πραγματοποιήσαμε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική Cox regression ανάλυση με τελικό σημείο της συγκεκριμένες επιπλοκές. Από τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης διαπιστώσαμε ότι στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα MACE παρατηρείται για τον δείκτη HOMA (p<0,0001), την hs-CRP (p<0,0001), τον δείκτη QUICKI (p<0,001), τα λευκά αιμοσφαίρια (p=0,007) και το ιωδογόνο (p=0,009) (Πίνακας 15). Στατιστικά σημαντική η διαφορά μεταξύ των τριτημορίων της hs-CRP. Οι ασθενείς στα ανώτερα δύο τριτημόρια παρουσίαζαν περισσότερα MACE σε σχέση με αυτούς στο πρώτο τριτημόριο καθώς και τον μικρότερο χρόνο ελεύθερο συμβάντων (Σχήμα 7). Ειδικά οι ασθενείς οι οποίοι είχαν τις υψηλότερες τιμές hs-CRP (ήταν στο ανώτερο τριτημόριο) είχαν 4,426 φορές (95%CI:2,398-8,170, p<0,001) υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης MACE από αυτούς στο χαμηλότερο τριτημόριο, ενώ αυτοί οι οποίοι βρίσκονταν στο δεύτερο τριτημόριο είχαν 3,612 φορές (95%CI:1,930-6,699, p<0,001) υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση πάντα με τους ασθενείς του πρώτου τριτημορίου (με τις χαμηλότερες τιμές).



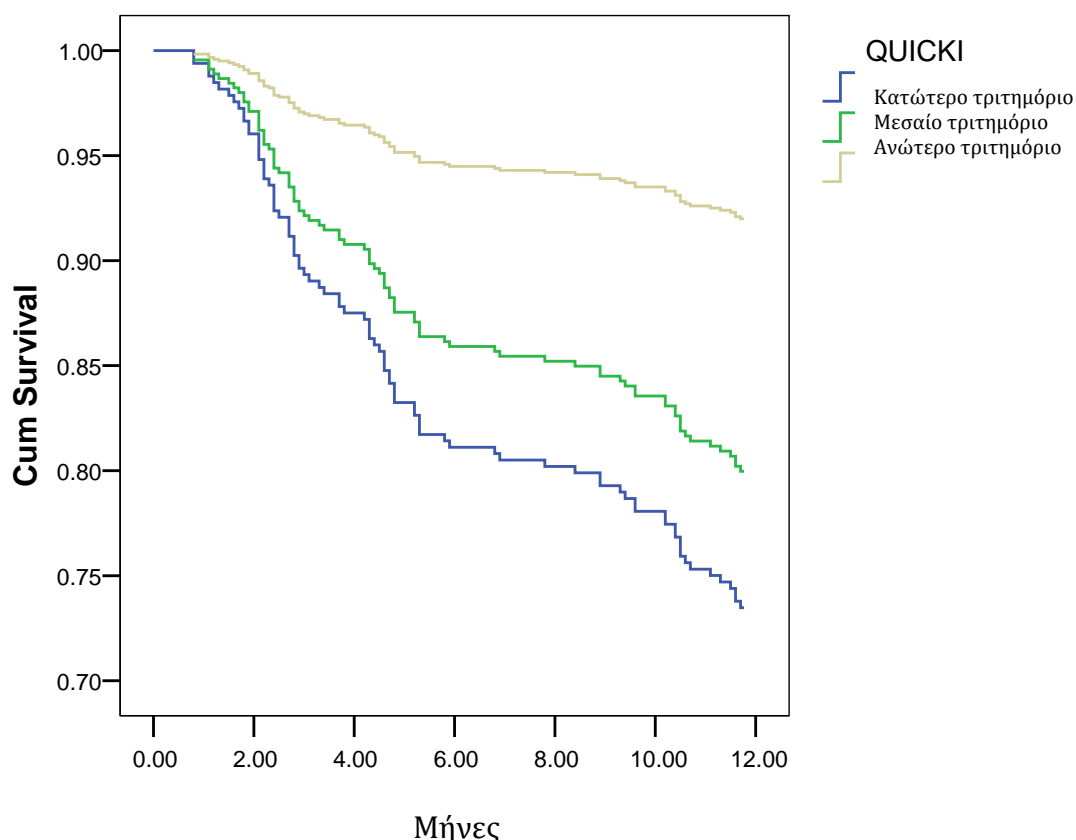
Σχήμα 7. Καμπύλη Kaplan-Meier μονοπαραγοντικής εκτίμησης των MACE κατά τους 12 μήνες παρακολούθησης ανάλογα με τα τριτημόρια της hs-CRP

Όσο για τον δείκτη HOMA οι ασθενείς στα ανώτερα δύο τριτημόρια παρουσίαζαν περισσότερα MACE σε σχέση με αυτούς στο πρώτο τριτημόριο καθώς και τον μικρότερο χρόνο ελεύθερο συμβάντων (Σχήμα 8). Οι ασθενείς με τις υψηλότερες τιμές του δείκτη HOMA (ανώτερο τριτημόριο) είχαν 3,945 φορές (95%CI:2,331-6,676, $p < 0,001$) υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης MACE σε σχέση με τους ασθενείς με τις χαμηλότερες τιμές (κατώτερο τριτημόριο), ενώ αυτοί οι οποίοι βρίσκονταν στο δεύτερο τριτημόριο είχαν 2,238 φορές (95%CI:1,366-3,666, $p = 0,001$) υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης MACE σε σχέση πάντα με τους ασθενείς του κατώτερου τριτημορίου.

Ανάλογα με τα αποτελέσματα του δείκτη HOMA ήταν και τα αποτελέσματα για τον δείκτη QUICKI. Έτσι οι ασθενείς με τις υψηλότερες τιμές είχαν πολύ λιγότερες πιθανότητες εμφάνισης MACE σε σύγκριση με αυτούς με τις χαμηλότερες τιμές (HR=0,311, 95%CI:0,182-0,531, $p<0,001$), ενά ανάλογα λιγότερες πιθανότητες επιπλοκών παρουσιάζουν και αυτοί με τις ενδιάμεσες τιμές του δείκτη QUICKI σε σύγκριση πάντα με τους ασθενείς με τις χαμηλότερες τιμές (HR=0,618, 95%CI:0,399-0,956, $p=0,030$) (Σχήμα 9).



Σχήμα 8. Καμπύλη Kaplan-Meier μονοπαραγοντικής εκτίμησης των MACE κατά τους 12 μήνες παρακολούθησης ανάλογα με τις ομάδες (κατηγορίες τιμών) του δείκτη HOMA-IR.



Σχήμα 9. Καμπύλη Kaplan-Meier μονοπαραγοντικής εκτίμησης των MACE κατά τους 12 μήνες παρακολούθησης ανάλογα με τα τριτημόρια του δείκτη QUICKI

Κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση στατιστικά σημαντική συσχέτιση διαπιστώθηκε για την hs-CRP ($p=0,013$) και για τον δείκτη HOMA ($p=0,004$) και τον δείκτη QUICKI ($p=0,026$) οι οποίοι διατήρησαν την ανεξάρτητη συσχέτιση τους με την εμφάνιση MACE κατά τους 12 μήνες της παρακολούθησης (Πίνακας 17).

Μονοπαραγοντική ανάλυση	Πολυπαραγοντική ανάλυση
----------------------------	----------------------------

	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
HOMA	1,971 (1,527- 2,542)	<0,0001	1,561 (1,148- 2,121)	0,004
QUICKI	0,568 (0,442- 0,730)	<0,001	0,718 (0,537- 0,961)	0,026
hs-CRP	1,861 (1,445- 2,397)	<0,0001	1,466 (1,083- 1,984)	0,013
TKE	1,033 (0,736- 1,183)	0,568	1,081 (0,613- 1,995)	0,095
WBC	1,391 (1,094- 1,770)	0,007	1,042 (0,704- 1,259)	0,684
Ινωδογόνο	1,380 (1,085- 1,755)	0,009	0,892 (0,654- 1,217)	0,472

Πίνακας 17. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική Cox regression ανάλυση για τα MACE για το σύνολο των ασθενών για τους 12 μήνες παρακολούθησης.

Η hs-CRP αποτελεί τον μοναδικό από τους δείκτες φλεγμονής ο οποίος σχετίζεται με την εμφάνιση MACE κατά τους πρώτους 12 μήνες μετά από ΟΣΣ στην ομάδα των νορμογλυκαιμικών ασθενών. Συγκεκριμένα οι νορμογλυκαιμικοί ασθενείς με υψηλή hs-CRP έχουν περίπου 2 φορές περισσότερες πιθανότητες (HR=2,001, 95% CI:1,195-3,345, p=0,008) να παρουσιάσουν τουλάχιστον ένα MACE κατά τους πρώτους 12 μήνες μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο. Τα λευκά αιμοσφαίρια (p=0,054), η TKE (p=0,378) και το ινωδογόνο (p=0,275) δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα MACE. Ο δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA επίσης παρουσιάζει συσχέτιση με την εμφάνιση MACE στην ομάδα των νορμογλυκαιμικών ασθενών (HR=2,438, 95% CI:1,378-4,314 p=0,002), όπως και ο δείκτης QUICKI (HR=0,500,

95%CI:0,294-0,849, $p=0,010$) ενώ η hs-CRP διατηρεί τη στατιστική της συσχέτιση με την εμφάνιση των επεισοδίων και κατά την βηματική πολυπαραγοντική ανάλυση (HR=1,477, 95%CI:1,034-2,116, $p=0,032$).

Στους γνωστούς διαβητικούς η hs-CRP (HR=1,542, 95%CI:1,063-2,237, $p=0,023$), ο δείκτης HOMA (HR=1,482, 95%CI:1,069-2,266, $p=0,039$) και ο δείκτης QUICKI (HR=0,810 95%CI:0,453-0,901, $p=0,031$) σχετίζονται με την εμφάνιση MACE κάτι το οποίο δεν παρατηρείται για τα λευκά αιμοσφαίρια ($p=0,539$), την TKE ($p=0,148$) και το ινωδογόνο ($p=0,212$).

Ανάλογα τα αποτελέσματα και για τους νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς στους οποίους παρατηρείται συσχέτιση της hs-CRP (HR=2,400, 95%CI:1,062-5,425, $p=0,035$) του δείκτη HOMA (HR=1,364, 95%CI:1,046-2,881, $p=0,046$) και του δείκτη QUICKI (HR=0,832, 95%CI:0,313-0,887, $p=0,041$) με τα MACE, χωρίς να παρουσιάζεται κάτι ανάλογο για τα λευκά αιμοσφαίρια ($p=0,867$), την TKE ($p=0,688$) και το ινωδογόνο ($p=0,579$).

Στην ομάδα των IGT παρατηρείται συσχέτιση της hs-CRP (HR=1,354, 95%CI:1,096-4,670, $p=0,023$), του δείκτη HOMA (HR=1,269, 95%CI:1,038-2,848, $p=0,047$) και του δείκτη QUICKI (HR=0,482, 95%CI:0,421-0,724, $p=0,036$) με τα MACE ενώ δε διαπιστώνεται κάτι ανάλογο για τα λευκά αιμοσφαίρια ($p=0,605$), την TKE ($p=0,328$) και το ινωδογόνο ($p=0,119$).

Διαπιστώνουμε ότι η συσχέτιση η οποία παρουσιάστηκε στο σύνολο του πληθυσμού μεταξύ της hs-CRP, του δείκτη HOMA και του δείκτη QUICKI με τα MACE διατηρήθηκε και στις επιμέρους ομάδες ασθενών χωρίς κάποιος από τους άλλους δείκτες να έχει ανάλογη στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια διερεύνησης της συσχέτισης της έκβασης των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων με τους δείκτες ινσουλινοαντίστασης και τους δείκτες φλεγμονής σε διαφορετικές ομάδες ασθενών, ανάλογα με την παρουσία ή όχι σακχαρώδη διαβήτη ή πιθανής διαταραχής στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Έγινε διερεύνηση της συγκεκριμένης συσχέτισης σε νορμογλυκαιμικούς ασθενείς, σε γνωστούς διαβητικούς, σε νέο-διαγνωσμένους διαβητικούς και σε ασθενείς με προδιαβήτη (διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης και παθολογική γλυκόζη νηστείας). Υπάρχουν στοιχεία πρόσφατων μεγάλων Ευρωπαϊκών μελετών σύμφωνα με τα οποία ο επιπολασμός των διαβητικών μεταξύ των ατόμων με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο αυξάνει διαρκώς και κυμαίνεται από 29% έως 35% [273]. Η μελέτη GAMI (Glucose tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction) επιβεβαίωσε την αρχική υπόθεση ότι η διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης είναι εξαιρετικά κοινή σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και μπορεί να ανιχνευθεί από τα πρώτα στάδια της νόσου [274]. Η δε συχνότητα παρουσίας μη διαγνωσμένων διαβητικών στον πληθυσμό αυτό των ατόμων με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο αυξάνει διαρκώς [274]. Στην μεγάλη μελέτη Euro Heart Survey που διεξήχθη σε 110 κέντρα σε 25 Ευρωπαϊκές χώρες, φάνηκε ότι το 31% των ασθενών με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο είχε γνωστό σακχαρώδη διαβήτη, ενώ συνολικά στη συγκεκριμένη μελέτη περισσότεροι από το 65% των ασθενών με στεφανιαία νόσο παρουσίαζαν διαβήτη ή διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης [275].

Για τον καθορισμό των υπό εξέταση ομάδων και για την ανεύρεση των μη διαγνωσμένων διαβητικών καθώς και των IGT πραγματοποιήσαμε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης ένα μήνα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, χρόνος ικανός για να εξαχθεί αξιόπιστο συμπέρασμα. Υπάρχουν ανάλογες μελέτες στις οποίες έχουν πραγματοποιηθεί δοκιμασίες ανοχής γλυκόζης κατά την έξοδο από το νοσοκομείο, ένα μήνα μετά την έξοδο και τρεις και δώδεκα μήνες μετά χωρίς να υπάρχουν σημαντικές διαφορές ως προς την ακρίβεια και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων [276]. Το διάστημα του ενός μήνα είναι αρκετό για την αποφυγή της επίδρασης της υπεργλυκαιμίας (stress υπεργλυκαιμία) η οποία παρουσιάζεται σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και οφείλεται στην αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και στην επιταχυνόμενη παραγωγή γλυκόζης [277].

Μετά τον καθορισμό των ομάδων διαπιστώσαμε ότι οι γνωστοί διαβητικοί παρουσίαζαν στεφανιαία νόσο, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και μεταβολικό σύνδρομο σε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό από τις άλλες ομάδες ακολουθούμενοι από νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς και IGT. Οι διάφορες εκφράσεις της μακροαγγειοπαθητικής νόσου (στεφανιαία νόσος, εγκεφαλοαγγειακή νόσος και περιφερική αγγειοπάθεια) είναι πολύ συχνότερες και πλέον σοβαρές στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη γεγονός το οποίο οφείλεται στα χαρακτηριστικά της αθηρωματικής νόσου η οποία στο σακχαρώδη διαβήτη είναι σοβαρή γενικευμένη και πολυεστιακή [275, 277].

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφανίζουν σε μεγάλη συχνότητα αρτηριακή υπέρταση [278]. Ο αναφερόμενος επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία των ασθενών, τη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη, το βαθμό της παχυσαρκίας και τη συχνότητα της διαβητικής νεφροπάθειας, ενώ ο συνδετικός κρίκος μεταξύ σακχαρώδη διαβήτη και υπέρτασης είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη [279, 280].

Από τα εργαστηριακά ευρήματα διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων των ασθενών ως προς την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια την HDL και την LDL χοληστερόλη με τους νορμογλυκαιμικούς ασθενείς να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές με γνωστούς, νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς καθώς και με τους ασθενείς με IGT. Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν διάφορες μορφές δυσλιπιδαιμίας [281]. Η παθοφυσιολογία της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας είναι πολυπαραγοντική [282, 283]. Η αντίσταση στην ινσουλίνη με την σταδιακή αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ διαδραματίζει κομβικό ρόλο στην προώθηση της τυπικής τριάδας της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας η οποία αποτελείται από υψηλή συγκέντρωση τριγλυκεριδίων, χαμηλή HDL και αύξηση στην συγκέντρωση των μικρών πυκνών LDL [283].

Τα άτομα με προδιαβήτη καθώς και αυτά με νεοδιαγνωσθέντα σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν ανάλογο λιπιδαιμικό προφίλ με τα φυσιολογικά άτομα. Αρκετές μελέτες προσπάθησαν να διερευνήσουν το συγκεκριμένο λιπιδαιμικό αλλά και το γενικότερο μεταβολικό προφίλ των ατόμων με προδιαβήτη καταλήγοντας συχνά σε αντικρουόμενα αποτελέσματα [284, 285]. Σε κάποιες μελέτες φάνηκε ότι τα άτομα με προδιαβήτη παρουσιάζουν αυξημένες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων, μειωμένες

συγκεντρώσεις HDL- χοληστερόλης, καθώς και αυξημένα ποσοστά υπέρτασης και παχυσαρκίας σε σχέση με φυσιολογικά άτομα [286]. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν λιγότερο ξεκάθαρα όταν εξετάστηκαν οι διάφορες ομάδες του προδιαβήτη ξεχωριστά. Πιο συγκεκριμένα υπάρχουν μελέτες στις οποίες δεν βρέθηκαν διαφορές αναφορικά με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ των ατόμων με IFG και των φυσιολογικών ατόμων [287]. Στην παρούσα μελέτη τα άτομα με προδιαβήτη παρουσιάζουν συγκρίσιμο, αν και ελαφρά δυσμενέστερο μεταβολικό προφίλ σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα δεδομένου ότι εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές HDL-χοληστερόλης. Σε σύγκριση με τους νορμογλυκαιμικούς παρουσιάζουν επίσης αρτηριακή υπέρταση και μεταβολικό σύνδρομο σε υψηλότερο ποσοστό, χωρίς η διαφορά μεταξύ τους να είναι στατιστικά σημαντική. Η έλλειψη σαφέστερων διαφορών μεταξύ των νορμογλυκαιμικών και των IGT μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι και οι νορμογλυκαιμικοί ασθενείς στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν ήδη υψηλού κινδύνου ασθενείς λόγω της παχυσαρκίας, της αρτηριακής υπέρτασης, του καπνίσματος, της δυσλιπιδαιμίας και του αρκετά υψηλού ποσοστού ατόμων μεταξύ των νορμογλυκαιμικών με θετικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

Από την ανάλυση των δεδομένων της παρούσας μελέτης φάνηκε ότι οι διαβητικοί ασθενείς παρουσίαζαν τις περισσότερες επιπλοκές τόσο κατά την νοσηλεία όσο και κατά τους δώδεκα μήνες της παρακολούθησης. Τόσο στο σύνολο των επιπλοκών όσο και στις επιμέρους κατηγορίες ακολουθούσαν οι νεοδιαγνωσμένοι διαβητικοί οι οποίοι σε κάποιες χρονικές στιγμές δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά από τους γνωστούς διαβητικούς. Τις λιγότερες επιπλοκές παρουσίαζαν οι νορμογλυκαιμικοί ασθενείς τόσο κατά την διάρκεια της νοσηλείας όσο και κατά τους δώδεκα μήνες της παρακολούθησης. Πιο συγκεκριμένα επιπλοκές κατά την νοσηλεία παρουσίασε το 14,9% των γνωστών διαβητικών, το 10,2% των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών, το 7,3% των IGT και το 5,5% των νορμογλυκαιμικών. Από τους ασθενείς αυτούς κατά την διάρκεια της νοσηλείας κατέληξε το 5,4% των γνωστών διαβητικών, το 3,4% των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών, το 1,8% των IGT και το 2,0% των νορμογλυκαιμικών ασθενών με τη διαφορά μεταξύ γνωστών και νεοδιαγνωσμένων διαβητικών και των υπόλοιπων ομάδων να είναι στατιστικά σημαντική. Ανάλογα τα αποτελέσματα και για την ενός έτους έκβαση μετά το οξύ στεφανιαίο σύμβαμα. Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι επιπλοκές κατά τους πρώτους δώδεκα μήνες παρουσίασε το 32,1% των διαβητικών ασθενών, το 25,4% των

νεοδιαγνωσμένων, το 18,2% των IGT και το 16,1% των νορμογλυκαιμικών ασθενών. Από τους ασθενείς αυτούς κατέληξε το 10,7% των γνωστών διαβητικών, το 6,8% των νεοδιαγνωσμένων διαβητικών, το 6,4% των IGT και το 4,5% των νορμογλυκαιμικών.

Όπως έχει καταδειχθεί από τα αποτελέσματα μελετών παρέμβασης και μελετών καταγραφής, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στις μελέτες GRACE και CRUSADE φάνηκε αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνητότητα των διαβητικών ασθενών σε σχέση με άτομα χωρίς διαβήτη [288, 289] ενώ οι μελέτες Euro Heart Survey και OASIS κατέδειξαν αυξημένη ενός και δύο ετών θνητότητα αντίστοιχα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο [290, 291]. Πιο συγκεκριμένα σε κάποιες μελέτες φάνηκε ότι η θνητότητα των ασθενών με διαβήτη μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο είναι 7-18% κατά τις πρώτες 30 ημέρες από το σύμβαμα, 10,4-34% μετά από ένα έτος και μπορεί να φτάσει έως το 43% μετά από πέντε έτη [292, 293]. Στην παρούσα μελέτη τα αποτελέσματα για την ενός έτους θνητότητα των ασθενών με διαβήτη ήταν στα κατώτερα όρια ανάλογων αποτελεσμάτων ευρωπαϊκών μελετών αλλά υψηλότερη από τα αποτελέσματα άλλων ελληνικών μελετών [294].

Στην μεγάλη Ελληνική πολυκεντρική μελέτη TARGET φάνηκε ότι το 12,2% των ασθενών παρουσίασε τουλάχιστον μια επιπλοκή κατά την νοσηλεία ενώ το 2,2% των ασθενών για το ίδιο χρονικό διάστημα παρουσίασε ένα μείζων καρδιαγγειακό σύμβαμα (MACE). Στην παρούσα μελέτη το 9,3% των ασθενών παρουσίασε τουλάχιστον μια επιπλοκή κατά την νοσηλεία ενώ MACE παρουσίασε το 4,9% των ασθενών, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στο μεγαλύτερο ποσοστό διαβητικών (σε σχέση με την μελέτη TARGET) καθώς και στο γεγονός ότι οι ασθενείς της παρούσας μελέτης ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και με υψηλότερη παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου από τους ασθενείς της μελέτης TARGET [295].

Οι ασθενείς με διαβήτη παρουσιάζουν γενικά περισσότερες επιπλοκές σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες ασθενών. Εξήγηση για τις διαφορές αυτές παρέχει εν μέρει η ιδιαιτερότητα της αθηρωματικής νόσου η οποία στο διαβήτη είναι πλέον σοβαρή, πολυεστιακή και γενικευμένη. Αναφέρονται επίσης ιδιαίτεροι βιοχημικοί και μοριακοί μηχανισμοί, που εξηγούν την επίδραση της υπεργλυκαιμίας στο αγγειακό τοίχωμα (κύκλος πολυολών, γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών, πρωτεϊνική κινάση C, οδός εξοζαμίνης, οξειδωτικό stress), ενώ ο διαβήτης σχετίζεται με υπερπηκτικότητα,

αυξημένη φλεγμονή, με ιδιαίτερα επηρεασμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, λόγω και της παρουσίας της ινσουλινοαντίστασης επί σακχαρώδη διαβήτη και με ασταθείς ευάλωτες αθηρωματικές πλάκες. Εκτός αυτών των παραγόντων η πτωχή πρόγνωση των οξέων ισχαιμικών συμβαμάτων στους διαβητικούς ασθενείς αλλά και στους νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς και στους ασθενείς με διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης οφείλεται και στην υπεργλυκαιμία ιδιαίτερα κατά την περίοδο της νοσηλείας. Η υπεργλυκαιμία αυτή των οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων ευνοεί την πτωχή πρόγνωση αυτών με μια ποικιλία μηχανισμών τους οποίους ευοδώνει [296, 297]. Στους μηχανισμούς αυτούς περιλαμβάνονται η μείωση του ισχαιμικού preconditioning και η προώθηση της απόπτωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων, η μείωση της παράπλευρης στεφανιαίας κυκλοφορίας και η αύξηση του μεγέθους της εμφρακτικής μυοκαρδιακής περιοχής. Επίσης ευοδώνεται η ανάπτυξη της προθρομβωτικής κατάστασης (αυξημένη συγκέντρωση αιμοπεταλίων, αύξηση θρομβοξάνης A2, PAI, παράγοντα Von Willebrand), η ανάπτυξη της αγγειακής φλεγμονής (αύξηση CRP, ιντερλευκίνης-6, TNF-α, NFK-β, MMP-2, MMP-9), ενώ οδηγεί και σε παράταση του QT και αρρυθμιολογική επιβάρυνση του ισχαιμούντος μυοκαρδίου, καταστάσεις οι οποίες διορθώνονται με τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας. Παρατηρείται επίσης αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οι οποίες προκαλούν ιστική βλάβη. Ιδιαίτερα η μεταγευματική υπεργλυκαιμία και οι μεγάλες διακυμάνσεις των επιπέδων του σακχάρου φαίνεται ότι ευνοούν την δημιουργία ελεύθερων ριζών O₂. Η υπεργλυκαιμία συνδέεται και με αυξημένη παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων και επηρεασμένης μυοκαρδιακής χρησιμοποίησης της γλυκόζης με αποτέλεσμα τη αύξηση της κατανάλωσης O₂ και επιπλέον χειροτέρευσης της μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

Οι καταστάσεις οι οποίες ευοδώνονται από την υπεργλυκαιμία εξηγούν σε ένα βαθμό και την πτωχή έκβαση των Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων στους νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς. Παρατηρείται δε μεγαλύτερη συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας κατά την νοσηλεία με την εμφάνιση επιπλοκών σε μη γνωστούς διαβητικούς σε σύγκριση με την υπεργλυκαιμία νοσηλείας των γνωστών διαβητικών. Πιθανολογείται επίσης ότι οι ασθενείς αυτοί είτε είχαν διαβήτη ο οποίος δεν είχε διαγνωσθεί πριν τη νοσηλεία, ούτε φυσικά είχε αντιμετωπιστεί και οι οποίοι κατά τη νοσηλεία τους για Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο δεν αντιμετωπίστηκαν με εντατική ινσουλινοθεραπεία όπως οι αντίστοιχοι γνωστοί διαβητικοί ασθενείς, ενώ είναι επίσης γνωστό και επαρκώς

τεκμηριωμένο ότι ένας υψηλότερος βαθμός stress απαιτείται για να προκαλέσει παρόμοια υπεργλυκαιμία σε ασθενείς χωρίς γνωστό διαβήτη συγκριτικά με τους ασθενείς με γνωστό διαβήτη [296].

Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι τα άτομα με προδιαβήτη παρουσιάζουν περισσότερες επιπλοκές από τους νορμογλυκαιμικούς ασθενείς τόσο κατά την νοσηλεία όσο και κατά τους δώδεκα μήνες της παρακολούθησης. Ειδικά για τα MACE υπάρχει σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο αυτών ομάδων στο τέλος του έτους. Οι διαφορές αυτές και εδώ οφείλονται στην υπεργλυκαιμία, συσχέτιση η οποία για πολλά έτη αποτελούσε πεδίο έντονης αντιπαράθεσης. Η ανάλυση τριών από τις σημαντικότερες επιδημιολογικές μελέτες (Paris Prospective Study, Whitehall Study, Helsinki Policemen Study) έδειξε ότι μετά από 20 χρόνια παρακολούθησης άτομα με γλυκόζη νηστείας άνω της 97,5 εκατοστιαίας θέσης κατανομής είχαν σημαντικά αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα, 2.7 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τα άτομα με χαμηλότερη γλυκόζη νηστείας. Ακόμη στη μελέτη Nurse's Health Study στην οποία παρακολούθησαν 110.000 νοσηλεύτριες για 20 χρόνια φάνηκε ότι είναι αυξημένος ο καρδιαγγειακός κίνδυνος ακόμα και πριν την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη [298]. Σε άλλη μεγάλη μελέτη, με παρακολούθηση 15 ετών φάνηκε ότι τα άτομα με IGT παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας (σε σύγκριση με μη διαβητικούς) ενώ τα άτομα με IFG δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας [299].

Το γεγονός ότι παρατηρούνται διαταραχές στην ενδοθηλιακή λειτουργία ατόμων με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου πριν την εγκατάσταση καρδιαγγειακής νόσου, αποδεικνύει ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί τον βασικό παράγοντα για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης [300]. Το στάδιο πριν την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη χαρακτηρίζεται από υπερ-ινσουλιναμία η οποία με τη σειρά της προάγει την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυικών ινών. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα στον σχηματισμό θρόμβου και συμβάλλει στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε άτομα με προδιαβήτη.

Επειδή η αθηροσκλήρωση είναι μια διαδικασία στην εξέλιξη της οποίας σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η φλεγμονή, αρκετοί δείκτες φλεγμονής έχουν αξιολογηθεί κατά το παρελθόν ως πιθανά προγνωστικά εργαλεία για τον καθορισμό του

καρδιαγγειακού κινδύνου [301]. Ειδικά για την hs-CRP έχει αναφερθεί ότι παρουσιάζει υψηλότερα επίπεδα στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη [302]. Όσο για τις τιμές αυτές έχουν καταγραφεί σημαντικές διαφορές ανάλογα με την εθνικότητα τόσο για τους ασθενείς με διαβήτη [303, 304] όσο και για αυτούς χωρίς διαβήτη [305, 306]. Στην παρούσα μελέτη διαπιστώσαμε στατιστικά σημαντικές διαφορές στην συγκέντρωση της hs-CRP μεταξύ των ομάδων που εξετάστηκαν με τους διαβητικούς να παρουσιάζουν τις υψηλότερες τιμές και να ακολουθούν οι νεοδιαγνωσμένοι διαβητικοί και οι ασθενείς με IGT, ενώ οι νορμογλυκαιμικοί ασθενείς παρουσίαζαν τις χαμηλότερες τιμές.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώσαμε ότι από τους υπό εξέταση δείκτες φλεγμονής μόνο η hs-CRP σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με την έκβαση κατά τους 12 μήνες παρακολούθησης σε όλες τις ομάδες ασθενών, ενώ στο σύνολο των ασθενών διατήρησε την στατιστική της συσχέτιση με την έκβαση και στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς με υψηλές τιμές hs-CRP είχαν 2,192 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών από αυτούς με τις χαμηλότερες τιμές (κατώτερο τριτημόριο). Ακόμα και οι ασθενείς με τιμές στο δεύτερο τριτημόριο παρουσίαζαν διπλάσιο κίνδυνο σε σύγκριση με αυτούς με τις χαμηλότερες τιμές. Ανάλογα τα αποτελέσματα της μελέτης και κατά την συσχέτιση της hs-CRP με τα MACE. Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς με τις υψηλότερες τιμές hs-CRP ανώτερο τριτημόριο παρουσίαζαν τετραπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης MACE ενώ αυτοί με τιμές στο δεύτερο τριτημόριο παρουσίαζαν 3,6 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης MACE σε σχέση με τους ασθενείς με τιμές hs-CRP στο κατώτερο τριτημόριο.

Η φλεγμονή και η θρόμβωση αποτελούν τα βασικά στοιχεία τόσο της νέκρωσης του μυοκαρδίου όσο και της διαταραχής των αθηρωματικών πλακών των στεφανιαίων αρτηριών στα οξέα στεφανιαία συμβάματα [116]. Αμέσως μετά τα συγκεκριμένα συμβάματα η συγκέντρωση στο πλάσμα της παραγόμενης στο ήπαρ C-αντιδρώσας πρωτεΐνης αυξάνεται κατά αρκετές φορές. Κάποιοι συγγραφείς πιθανολογούν ότι ειδικά στα Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα η αύξηση της CRP αντανακλά κυρίως την έκταση της βλάβης του μυοκαρδίου, η οποία με τη σειρά της καθορίζει την πρόωρη θνησιμότητα, και όχι τόσο την φλεγμονή των στεφανιαίων αγγείων η οποία μπορεί να οδηγήσει σε επανεμφάνιση των μη θανατηφόρων στεφανιαίων συμβαμάτων [307].

Σε άλλες μελέτες Οξέων Στεφανιαίων Συνδρόμων οι υψηλές τιμές της CRP κατά την

προσαγωγή των ασθενών σχετίζονται τόσο με την πρόωρη θνησιμότητα [308, 309] όσο και με αυτή η οποία παρουσιάζεται μετά τους πρώτους 6 μήνες από την εμφάνιση του συμβάματος [147]. Σε πιο μακροχρόνια παρακολούθηση (μεγαλύτερη των 6 μηνών) σε ασθενείς είτε με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα είτε με χρόνια στεφανιαία νόσο οι υψηλές τιμές της CRP σχετίζονται με την εμφάνιση θανατηφόρου αλλά και μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου [310] και αντανακλούν την γνωστή σχέση μεταξύ του χαμηλού βαθμού φλεγμονής της χρόνιας νόσου των στεφανιαίων αγγείων και του μακροχρόνιου καρδιαγγειακού κινδύνου. Πρόσφατη μεγάλη μελέτη απέδειξε την συσχέτιση τόσο της CRP όσο και συνδεδεμένων με αυτή βιοδεικτών με την θνησιμότητα μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο [311]. Η παρούσα μελέτη παρέχει περαιτέρω αποδείξεις σχετικά με την συσχέτιση των υψηλών τιμών της hs-CRP και του πρώιμου καρδιαγγειακού κινδύνου εμφάνισης θανατηφόρων και μη θανατηφόρων συμβαμάτων ανεξάρτητα από το γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών, ενώ αποδεικνύει την ιδιαίτερα ισχυρή συσχέτιση της hs-CRP με την εμφάνιση MACE τόσο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας όσο και κατά τους πρώτους 12 μήνες μετά το Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο.

Από τα δεδομένα που εξετάστηκαν φάνηκε ότι ο μεγάλος βαθμός ινσουλινοαντίστασης, όπως αυτός καταγράφεται μέσω των τιμών του δείκτη HOMA, αλλά και των τιμών του δείκτη QUICKI σχετίζεται με την έκβαση των ασθενών κατά τους πρώτους 12 μήνες μετά από οξύ στεφανιαίο σύμβαμα. Ειδικά για την πιθανή συσχέτιση της ινσουλινοαντίστασης με την εμφάνιση MACE διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς με υψηλή ινσουλινοαντίσταση (υψηλότερο τριτημόριο για τον δείκτη HOMA και χαμηλότερο τριτημόριο για τον δείκτη QUICKI) έχουν τέσσερις περίπου φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης MACE σε σχέση με τους ασθενείς με την μικρότερη ινσουλινοαντίσταση (κατώτερο τριτημόριο). Διαπιστώσαμε επίσης ότι ακόμα και οι ασθενείς με ενδιάμεση ινσουλινοαντίσταση (τιμές στο δεύτερο τριτημόριο) παρουσιάζουν σχεδόν δύο φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης MACE σε σχέση με τους ασθενείς με την μικρότερη ινσουλινοαντίσταση (κατώτερο τριτημόριο). Οι δύο δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν παρουσιάζουν εξαιρετική συσχέτιση αφού μαθηματικά συνδέονται. Ο δείκτης QUICKI είναι ανάλογος του $1/\log(\text{HOMA})$. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο αυτών δεικτών ως προς την συσχέτιση τους με την εμφάνιση επιπλοκών, στο σύνολο του υπό εξέταση πληθυσμού, αλλά και με την συσχέτιση τους με τα MACE.

Διαπιστώθηκε μια μικρή υπεροχή του δείκτη QUICKI ως προς την βελτίωση του προγνωστικού μοντέλου της hs-CRP, αν και πρέπει να σημειωθεί ότι και η επίδραση του HOMA στο συγκεκριμένο προγνωστικό μοντέλο ήταν στατιστικά σημαντική.

Η αυξημένη συγκέντρωση ινσουλίνης και γλυκόζης στο πλάσμα είναι άμεσες συνέπειες της αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία προάγει την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης τόσο μέσω της αυξημένης συγκέντρωσης ινσουλίνης και γλυκόζης όσο και μέσω μηχανισμών οι εμπλέκουν την δυσλιπιδαιμία, την αρτηριακή υπέρταση και την φλεγμονή [312, 313]. Μελέτες σε ζώα έχουν αποδείξει ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στα πρώιμα αλλά και στα όψιμα στάδια της αθηροσκλήρωσης, ενώ η υπεργλυκαιμία φαίνεται να επηρεάζει σχεδόν αποκλειστικά τα πρώιμα στάδια της αθηροσκλήρωσης [313]. Επιπλέον η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να τροποποιεί την επίδραση της ινσουλίνης στο αγγειακό τοίχωμα. Η αντι-αθηρογόνος επίδραση της ινσουλίνης, στο στάδιο της ευαισθησίας της ινσουλίνης, μετατρέπεται σε προ-αθηρογόνο στο στάδιο της αντίστασης της ινσουλίνης [314].

Η αντίσταση στην ινσουλίνη παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με υποκλινικούς δείκτες αθηροσκλήρωσης, συμπεριλαμβανόμενου του δείκτη ασβεστοποίησης των στεφανιαίων αρτηριών (CAC) [315]. Σύμφωνα όμως με τα αποτελέσματα άλλων ανάλογων μελετών η συγκεκριμένη συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως αυτή καθορίζεται από τον δείκτη HOMA, δεν είναι ανεξάρτητη αλλά σχετίζεται με την παρουσία παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου. Εκτός από αυτά τα ευρήματα πρόσφατη μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη παρουσιάζει ανεξάρτητη συσχέτιση με την εξέλιξη των αθηροσκληρωτικών πλακών σε διαβητικούς αλλά και σε μη διαβητικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο [316]. Επίσης μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με προδιαβήτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη παρουσιάζει ανεξάρτητη συσχέτιση με διαταραχές της αιμάτωσης του μυοκαρδίου χωρίς να επηρεάζεται από το γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών και από την παχυσαρκία [317]. Παρουσιάζεται λοιπόν ως λογικό το αποτέλεσμα πρόσφατης μετα-ανάλυσης σύμφωνα με την οποία ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου αυξάνεται κατά 46% για κάθε αύξηση του δείκτη HOMA ίση με την τυπική απόκλιση, ενώ αυτή που σχετίζεται με την συγκέντρωση της γλυκόζης νηστείας είναι 21%, ενώ αυτή που σχετίζεται με την συγκέντρωση της ινσουλίνης νηστείας είναι μόλις 4% [318].

Σύμφωνα με μελέτες ο δείκτης QUICKI παρουσιάζει εξαιρετική γραμμική συσχέτιση με το ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναιμικό clamp το οποίο αποτελεί την μέθοδο αναφοράς για την ποσοτικοποίηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη [319-321]. Στη συγκεκριμένη μελέτη δεν διαπιστώθηκε σημαντική υστέρηση του δείκτη HOMA, ενώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι και οι δύο αυτοί δείκτες αποτελούν τους πιο εύχρηστους και καλά τεκμηριωμένους υποκατάστατους δείκτες εκτίμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώσαμε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με την εμφάνιση επιπλοκών κατά τους πρώτους 12 μήνες μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και μάλιστα φαίνεται ότι βελτιώνει το προγνωστικό μοντέλο της hs-CRP. Η αντίσταση στην ινσουλίνη παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση MACE κατά την νοσηλεία των ασθενών και παρουσιάζει ανεξάρτητη συσχέτιση με την εμφάνιση MACE κατά τους πρώτους 12 μήνες μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Ο υπολογισμός της hs-CRP αποτελεί τον πιο ισχυρό, ανεξάρτητο και ταυτόχρονα αξιόπιστο δείκτη για την εμφάνιση πρώιμων αλλά και όψιμων επιπλοκών μετά από οξύ στεφανιαίο σύμβαμα τόσο για γνωστούς διαβητικούς, όσο και για νεοδιαγνωσμένους διαβητικούς, για ασθενείς με διαταραχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης αλλά και για νορμογλυκαιμικούς. Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται ότι βελτιώνει το μοντέλο της hs-CRP για τον υπολογισμό του κινδύνου εμφάνισης του συνόλου των επιπλοκών μετά από οξύ στεφανιαίο σύμβαμα, αλλά το σημαντικό είναι ότι παρουσιάζει ανεξάρτητη συσχέτιση με την εμφάνιση MACE κατά τους πρώτους 12 μήνες μετά από οξύ στεφανιαίο σύμβαμα. Ο υπολογισμός της αντίστασης της ινσουλίνης θα μπορούσε να βοηθήσει στον διαχωρισμό των ασθενών, μετά από οξύ στεφανιαίο σύμβαμα, σε ασθενείς χαμηλού και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση MACE τουλάχιστον κατά τους πρώτους 12 μήνες της παρακολούθησης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Myocardial infarction redefined – a consensus statement of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 1502-1513.
2. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 2001;358: 1533-1513.
3. American Heart Association. Heart and Stroke Statistical Update 2001. Dallas TX: American Heart Association.
4. Pitsavos C, et al. 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, Mar 16;5:23
5. Fox KA, Goodman SG, Klein W et al. management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23: 1177-1189.
6. 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 Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23: 1190-1201.
7. Topol EJ. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357: 1905-1914.
8. DHSS. Hospital Episodes Statistics, 2003. London: Department of Health.
9. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355: 688-700.
10. Marques-Vidal P, Ruidavets JB, Cambou JP, Ferrieres J. Incidence, recurrence, and case fatality rates for myocardial infarction in southwestern France, 1985 to 1993. *Heart* 2000; 84: 171-175.

11. Abrahamson P, Dellborg M, Rosengren A, Wilhelmsen L. Improved long-term prognosis after myocardial infarction 1984-1991. *Eur Heart J* 1998; 19: 1512-1517.
12. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Short-term prognosis of patients with acute coronary syndromes through the evaluation of physical activity status, the adoption of Mediterranean diet and smoking habits: The Greek Acute Coronary Syndromes (GREECS) study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13(6): 901-908.
13. Papathanasiou et al. An epidemiology study of acute coronary syndromes in northwestern Greece. *Angiology* 2004 Mar-Apr; 55(2): 187-194.
14. Moschos N, Christoforaki M, Antonatos P. Seasonal distribution of acute myocardial infarction and its relation to acute infections in a mild climate. *Int J Cardiol* 2004 Jan; 93(1): 39-44.
15. WHO, European Health for All Database 2005.
16. Petersen S, Peto V, Rayner M. European cardiovascular disease statistics 2005 edition.
17. WHO, World Health Report 2002; Reducing Risk Promoting Healthy Life, 2002. Geneva: World Health Organization.
18. World Health Organization. Shares of total deaths and DALYs attributable to 10 leading risk factors in the WHO European Region, 2002.
19. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysochoou C, Stefanadis C. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 2003, 3: 32.
20. Chrysochoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. Gender differences on the risk evaluation of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 study. *Prev Cardiol* 2003 Spring;6(2): 71-77.
21. Staessen J, Wang J, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-15.
22. McLean DL, Simpson SH, McAlister FA, et al. Treatment and blood pressure control in 47,964 people with diabetes and hypertension: a systematic review of observational studies. *Can J Cardiol* 2006; 22(10): 855-60.
23. Weber MA. Role of hypertension in coronary artery disease. *Am J Nephrol* 1996; 16(3): 210-6.

24. Nitenberg A, Antony I. Epicardial coronary arteries are not adequately sized in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 115-123.
25. Megnier JL, Simon A, Lemarié M, et al. Hypertension promotes coronary calcium deposit in asymptomatic men. *Hypertension* 1996; 27: 949-954.
26. Antony I, Nitenberg A. Coronary vascular reserve is similar reduced in hypertensive patients without any other coronary risk factors and in normotensive smokers and hypercholesterolemic patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Hypertens* 1997; 10: 181-188.
27. Egashira K, Suzuki S, Hirroka Y, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of large epicardial and resistance coronary arteries in patients with essential hypertension. Different responses to acetylcholine and substance P. *Hypertension* 1995; 25: 201-206.
28. Scheler S, Motz W, Strauer BA. Mechanism of angina pectoris in patients with systemic hypertension and normal epicardial coronary arteries by arteriogram. *Am J Cardiol* 1994;73: 478-482.
29. Brush JE, Cannon RO, Shenke WH, et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Eng J Med* 1988; 319: 1302-1307.
30. Marcus ML, Mueller TM, Gascho JA, Kerber RE. Effects of cardiac hypertrophy secondary to hypertension on the coronary circulation. *Am J Cardiol* 1979;44: 1023-1028.
31. Schnell O, Standl E. Impaired glucose tolerance, diabetes and cardiovascular disease. *Endor Pract* 2006; 12(Suppl. 1): 16-19.
32. Standl E, Schnell O. A new look at the heart in diabetes mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia* 2000; 43: 1455-1469.
33. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
34. Loewel H, Koenig W, Engel S, et al. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 2000; 43: 218-226.

35. Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;21: 920-925.
36. Otter W, Kleybrink S, Doering W, et al. Hospital outcome of acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004;21: 183-187.
37. Norhammar A, Malmberg K, Ryden L, et al. Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA): under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24: 838-844.
38. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348: 383-393.
39. van de Horst IC, Nijsten MW, Vogelzang M, Zijlstra F. Persistent Hyperglycemia ia na independent predictor of outcome in acute myocardial infarction. *Cardiovascular Diabetology* 2007;6:2
40. Agewall S, Fagerberg B, Attvall S, et al. Carotid artery wall intima-media thickness is associated with insulin mediated glucose disposal in men at high and low coronary risk. *Stroke* 1995;26: 956-960.
41. Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007;99[suppl]:6B-14B.
42. Getz GS. Report on the Workshop on Diabetes and Mechanisms of Atherogenesis. *Arter Thromb and Vasc Biol* 1993;13:459-464.
43. Kannel WB, Larson M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience. *Cardiology* 1993;82:137-152.
44. Stamler J, Wentworth D, Neaton J. Is the relationship between serum cholesterol and risk of death from coronary heart disease continues or graded? *JAMA* 1986;256:2823-8.
45. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, et al. Serum cholesterol, blood pressure and mortality; implication from a cohort of 361662 men. *Lancet* 1986;2:933-6.

46. Assmann G, Schuttler H. Results and conclusions of the PROCAM study. In: Assmann G (ed) Lipid metabolism disorders and Coronary Heart Disease 2nd Edit. Munich MMY Medizin Verlag 1993.
47. Kuikka J, Raitakari OT, Gould KL. Imaging of the endothelial dysfunction in coronary atherosclerosis. *Eur J Nucl Med* 2001 Oct;28(10):1567-78.
48. Holvoet P. Endothelial dysfunction, oxidation of low density lipoprotein, and cardiovascular disease. *Thromb Haemostasis* 1999;3(4):287-293.
49. Davies M. Going from immutable to mutable atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 2001;88:2F-9F.
50. Stulz T, Ceska R. Cholesterol lowering and the vessel wall: New insights and Future Perspectives. *Physiol Res* 2001;50:461-461.
51. Conell B, Genest J. High Density Lipoproteins and Endothelial Function. *Circulation* 2001;104:1978-1983.
52. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *The J of Biol Chem* 1997;272:20963-20966.
53. Schoenhagen P, Tuzcu EM, Apperson-Hansen C, et al. Determinants of arterial wall remodelling during lipid-lowering therapy: serial intravascular ultrasound observations from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) trial. *Circulation* 2006;113(24):2789-9.
54. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. *N Engl J Med*, 2005 Jan 6;352(1):29-38.
55. Scheen AJ. Clinical study of the month: ASTEROID: regression of coronary atherosclerosis with rosuvastatin at a maximal daily dose of 40mg. *Rev Med Liege*, 2006 Apr;61(4):267-72.
56. Manson JE, Bassuk SS. Obesity in the US: A fresh look at its high look. *JAMA* 2003;289:229-230.
57. Haslam DW, James PT. Obesity. *Lancet* 2005;366:1197-209.
58. Kapantais E, Tzotzas T, Ioannidis I, et al. First national epidemiological survey on the prevalence of obesity and abdominal fat distribution in Greek adults. *Ann Nutr Metab*, 2006;50(4):330-8.

59. Koukoulis GN, Sakka C, Katsaros F, et al. High rates of obesity prevalence in adults living in central Greece: data from the ARGOS study. *Hormones* 2010 Jul-Sep;9(3):253-62
60. Guo Z, Hensrud DD, Johnson CM, et al. Regional post prandial fatty acid metabolism in different obesity phenotypes. *Diabetes*, 1999;48:1586.
61. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity dependent NIDDM> genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995;44:863.
62. Connell B, Genest J. High Density Lipoproteins and Endothelial Function. *Circulation*, 2001;104:1978-1983.
63. Persengin G, Ghosh S, Gerow K, et al. Metabolic defects in lean nondiabetic offsprings of NIDDM parents: a cross-sectional study. *Diabetes*, 1997;46:1001.
64. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, et al. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue-possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes*, 1997;46:860.
65. Mertens I, van der Planken M, Corthouts B et al. Visceral fat is a determinant of PAI-I activity in diabetic and non-diabetic overweight and obese women. *Horm Metab Res*, 2001;33(10):602.
66. Lemieux I, Pascot A, Prudhomme D et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001;21(6):961.
67. Chambers JC, Eda S, Bassett P, et al. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Asians from United Kingdom compared with European whites. *Circulation*, 2001;104(2):145.
68. Hashimoto M, Akishita M, Eto M et al. The impairment of flow-mediated vasodilatation in obese men with visceral fat accumulation. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1998;22:477.
69. Brook RD, Bard RL, Rudenfire M et al. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol*, 2001;88:1264.
70. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation*, 1992;86:1664-1669.

71. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation*, 1995;92:1094-1100.
72. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 1994;309:901-911.
73. La Vecchia C, D'Avanzo B, Franzosi MG, et al. Passive smoking and the risk of acute myocardial infarction. *Lancet*, 1993;341:505-506.
74. He Y, Lam TH, Li LS, et al. Passive smoking at work as a risk factor for coronary heart disease in Chinese women who have never smoked. *BMJ*, 1994;308:380-384.
75. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease-A meta-analysis of epidemiological studies. *N Engl J Med*, 2005;340: 920-926.
76. Hung J, Lam YT, Lacoste L, et al. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995;92: 2432-2436.
77. Ockene IS, Miller NH. For the American Heart Association Task Force on Risk Reduction, Cigarette Smoking, Cardiovascular Disease, and Stroke. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997;96: 3243-3247.
78. Salonen JT. Stopping smoking and long-term mortality after acute myocardial infarction. *British Heart J* 1980;43: 463-469.
79. Martyn CN, Barker DJ, Osmond C. Mother's pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet* 1996;348: 1264-1268.
80. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311:171-174.
81. Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ et al. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and cause glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest* 1998;101: 2174-2181.

82. Edwards CR, Benediktsson R Lindsay RS, Secki JR. Dysfunction of placental glucocorticoid barrier: link between fetal environment and adult hypertension? *Lancet* 1993;341: 355-357.
83. Lakka TA, Venalainen R, Rauramara R, et al. Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction in men. *NEJM* 1994;330: 1549-1554.
84. Schuler G, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary artery disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102: 1082-1085.
85. Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti G, et al. Hyperhomocysteinemia: Is a novel risk factor in hypertension? *Journal of Nephrology* 2002;15:414-421.
86. Sadeghian S, Fallahi F, Salarifar M, et al. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in premature coronary artery disease. *BMC Cardiovascular Disorders* 2006;6: 38.
87. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997;95: 1119-1121.
88. Koenig W. Fibrinogen and coronary risk. *Current Cardiology Reports* 1999;1: 112-118.
89. Gotto AM. Role of C-reactive protein in coronary risk reduction: Focus on primary prevention. *Am J Cardiol* 2007;99(5): 718-725.
90. Hallman T, Burell G, Setterlind S, et al. Psychosocial risk factors for coronary heart disease, their importance compared with other risk factors and gender differences in sensitivity. *J Cardiovasc Med* 2001;8(1): 39-49.
91. Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. *BMJ* 1999;318: 1460-1467.
92. Kawachi I, Sparrow D, Kubzansky LD, et al. Prospective study of a self-report A scale and risk of coronary heart disease: test of the MMPI-2 type A scale. *Circulation* 1998;98: 405-412.
93. Buja LM, Willerson JT. Role of inflammation in coronary plaque disruption. *Circulation* 1994;89: 503-505.

94. Barrett-Connor E, Khaw K. Family history of heart attack as an independent predictor of death due to cardiovascular disease. *Circulation* 1984;69: 1065-1069.
95. Friedlander Y, Siscovick DS, Weinmann S, et al. Family history as a risk factor for primary cardiac arrest. *Circulation* 1998;97: 155-160.
96. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, et al. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* 2001;104: 393-398.
97. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, et al. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *NEJM* 2000;343: 840-846.
98. O'Donnell CJ, Larson MG, Feng D, et al. Genetic and environmental contributions to platelet aggregation: the Framingham heart study. *Circulation*, 2001;103: 3051-3056.
99. Kannel WB, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. *American Heart Journal* 2004;148(1): 16-26.
100. Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *The American Journal of Cardiology* 1989;64: 1066-1068.
101. British Heart Foundation. *Coronary Heart Disease Statistics, 2004*. British Heart Foundation.
102. Castanho VS, Oliveira LS, Pinheiro HP, et al. Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study in a Brazilian population. *BMC Public Health* 2001;1: 3.
103. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, et al. Sex, age, cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Circulation* 1999;99: 1165-1172.
104. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002;360: 743-751.
105. Elsaesser A, Hamm CW. Acute coronary syndrome: the risk of being female. *Circulation* 2004;109: 565-567.

106. WHO MONICA Project. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project: registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90: 583-612.
107. Lucis AEJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;47: 233-241.
108. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83: 361-366.
109. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001;104: 503-516
110. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104: 365-372.
111. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420: 868-874.
112. Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1994;90: 5-11.
113. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, et al. *Hurst's the Heart*. New York, NY: McGraw-Hill 2004: 1123-39.
114. Naghani M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003;108: 1664-72
115. Shaar JA, Muller JE, Falk E, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. *Eur Heart J* 2004;25: 1077-82.
116. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 3481-8.
117. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinase in vascular remodelling and atherogenesis: the good, the bad and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251-62.
118. Sun J, Sukhova GK, Wolters PJ, et al. Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines. *Nat Med* 2007;13:719-24.
119. Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-63.

120. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934-40.
121. Hemingway H, Fitzpatrick NK, Gnani S, et al. Prospective validity of measuring angina severity with Canadian Cardiovascular Society class: The ACRE study. *Can J Cardiol* 2004;20:305-309.
122. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410-414.
123. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;102: 118-122.
124. Lee TH, Cook EF, Weisberg M , et al. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985;145: 65-69.
125. 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: 1535-1542.
126. Heeschen C, Goldman BU, Terres W, Hamm CW. Cardiovascular risk and therapeutic benefit of coronary interventions for patients with unstable angina according to the troponin T status. *Eur Heart J* 2000;21:1159-1166.
127. Dorsch MF, Lawrance RA, Sapsford RJ, et al. A simple benchmark for evaluating quality of care of patients following acute myocardial infarction. *Heart* 2001;86:150-154.
128. Morrow DA, Antman EM, Parsons L, et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA* 2001;286:1356-1359.
129. Singh M , Reeder GS, Jacobsen SJ, et al. Scores for post-myocardial infarction risk stratification in the community. *Circulation* 2002;106:2309-2314.
130. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post-discharge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727-2733.

131. Ross R. Atherosclerosis is a inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138 (5 Pt 2):3419-20.
132. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347:5-12.
133. Chia S, Ludiam CA, Fox KA, Newby DE. Acute systemic inflammation enhances endothelium-dependent tissue plasminogen activator release in men. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:333-339.
134. Keaney JF, Vita JA. The value of inflammation for predicting unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:55-57.
135. Mather K, Anderson TJ, Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res* 2001;38:415-422.
136. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101:1899-1906.
137. Fichtischerer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the 'vulnerable' patient. *Circulation* 2004; 110: 1926-1932.
138. Shine B, De Beer FC, Pepys MB. Solid phase radioimmunoassay for C-reactive protein. *Clin Chim Acta* 1981;117: 13-23.
139. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351-1357.
140. Hutchinson WL, Koenig W, Fronlich M et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000 Jul; 46(7): 934-8.
141. Danesh J. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
142. Markers of inflammation and cardiovascular disease – application to clinical and public health practise. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
143. Ueda S, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82: 513-520.

144. James Sk, Lindahl B, Siegbahn A et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108: 275-281.
145. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid: a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
146. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-1465.
147. 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. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med* 2000; 343: 1139-1147.
148. Koenig W. Update on C-reactive protein as a risk marker in cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2003; 84: S58-S61.
149. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-1565.
150. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998;21: 1414-1431.
151. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007. cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf.
152. CL Gillies, KR Abrams, PC Lambert, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334: 229.

153. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, Alberti KG. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med* 2002;19: 708-723.
154. Bergenstal RM. Diabetes mellitus carbohydrate metabolism and lipid disorders. In *Endocrinology*, 4th edition; 2001.
155. Pan XR, Li GW, Liu PA, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997 Apr;20(4): 537-44.
156. Aguillar-Sallinas CA, Mehta R, Rojas R, et al. Management of the metabolic syndrome as a strategy for preventing the macrovascular complications of type 2 diabetes: controversial issues. *Curr Diabetes Rev* 2005 May;1(2): 145-58.
157. Nijpels G. Determinants for the progression from impaired glucose tolerance to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1998 Sept;28: 8-13.
158. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by change in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 May;344(18) 1343-50.
159. Diabetes Prevention Program: Design and methods for a clinical trial in the prevention in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22: 623-634.
160. The Diabetes Prevention Program Research Group: Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the DPP. *Diabetes* 2005;14: 1150-1156.
161. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368(9548): 1637-9.
162. Bock C, Dalla Man C, Campioni M et al. Pathogenesis of pre-diabetes: mechanisms of fasting and postprandial hyperglycemia in people with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 2006 Dec;55(12):3536-49
163. Rodriguez BL, Lau N, Burchfiel CM, et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1999;22: 1262-1265.

164. Resnick HE, Sllorr RI, Kuller L, et al. Prevalence and clinical implications of American Diabetes Association – defined diabetes and other categories of glucose deregulation in other adults. *J Clin Epidemiol* 2001;54: 869-876.
165. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999;281: 1291-1297.
166. Kanne WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. *JAMA* 1979;241: 2035-2038.
167. Beckman JA, Geagel MA, Libby D. Diabetes and atherosclerosis. *JAMA* 2002;287: 2570-2581.
168. Norhamar A, Tenerz A, Nilsoon G et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and on previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359: 2140-2144.
169. Davidson M. Is treatment of insulin resistance beneficial independent of glycemia? *Diabetes Care* 2003;26: 3184-3186.
170. Charles MA, Landsman PB, Teusch SM et al. NCEP – Defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2002;52: 1210-1214.
171. Melidonis A, Tournis S, Kouvaras G, et al. Comparison of coronary collateral circulation in diabetic and non-diabetic patients suffering from coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1999;22: 465-471.
172. Stalner J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risks, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16: 434-444.
173. American Diabetes Association. Position statement: Standards of medical care for patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002;25 Supp 11:S33-50.
174. GM Reaven. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12): 1595-1607.
175. G Rao. Insulin resistance syndrome. *American Family Physician* 2001;63(6): 1159-1163.

176. Mayer EJ, Newman MA, Austin MA, et al. Genetic and environmental influences on insulin levels and the insulin resistance: an analysis of women twins. *The American Journal of Epidemiology*;43(4): 323-332.
177. Unger RH. Reinventing type 2 diabetes: pathogenesis, treatment, and prevention. *J Am Med Assoc* 2007;299(10): 1185-1187.
178. 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: 3143-3421.
179. Miranda PJ, DeFronzo RA, Callif RM, et al. The metabolic syndrome evaluation of pathologic and therapeutic outcomes. *Am Heart J* 2005;149:20-45.
180. Reaven GM. Bunting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37: 1594-1607.
181. DeFronzo RA, Gummarson R, Bjorkman O, et al. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in non-insulin dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1985;76: 149-155.
182. Bonadonna R, Groop L, Kraemer N, et al. Obesity and insulin resistance in man: a dose response study. *Metabolism* 1990;39: 452-459.
183. Bajaj M, DeFronzo RA. Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *J Nucl Cardiol* 2003;10: 311-323.
184. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S adults. *New Engl J Med* 1999;341: 1097-1105.
185. Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, et al. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA* 1999;282:1530-1538.
186. Reaven G. Insulin resistance, hypertension and coronary heart disease. *J Clin Hypert* 2003;5:269-274.
187. Solini A, DeFronzo RA. Insulin resistance, hypertension, and cellular ion transport systems. *Acta Diabetologica* 1992;29: 196-200.
188. DeFronzo RA. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. *Neth J Med* 1997;50:191-1917

189. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16: 434-444.
190. Jeppesen J, Hollenbeck CB, Zhou ML, et al. Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 1995;15:320-324.
191. Kudolo GB, Bressler P, DeFronzo RA. Plasma PAF acetylhydrolase in non-insulin dependent diabetes mellitus and obesity: effect of hyperinsulinemia and lovastatin treatment. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1997;17: 97-113.
192. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML et al. LDL cholesterol as a strong predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low-LDL: The Strong Heart Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000;20: 830-835.
193. Paternostro G, Camisi PG, Lammerstma AA et al. Cardiac and skeletal muscle insulin resistance in patients with coronary heart disease. A study with positron emission tomography. *J Clin Invest* 1996; 98: 2094-2099.
194. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D et al. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:3020-3024.
195. Abdul-Ghani M, Tripathy D, DeFronzo RA. Contribution of beta cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006;29: 1130-1139.
196. Abdul-Ghani M, Jenkinson C, Richardson D et al. Insulin secretion and insulin action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VAGES). *Diabetes* 2006;55: 1430-1435.
197. Bonora E, Kiechl S, Willeit J et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population: the Btunek Study. *Diabetes Care* 2007;30: 318-324.

198. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24: 683-689.
199. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2002;25: 1135-1141.
200. Howard G, O'Leary Dh, Zaccaro D et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996;93: 1809-1817.
201. Ferrannini E, Balkau B, Coppack SW et al. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 2885-2892.
202. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286: 180-187.
203. Goldsen SH, Folsom AR, Coresh J et al. Risk factor grouping related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2002;51: 3069-3076.
204. White MF, Livingston JN, Baker JM et al. Mutation of the insulin receptor at tyrosine 960 inhibits signal transmission but does not affect its tyrosine kinase activity. *Cell* 1992;54: 641-649.
205. Sun XJ, Miralpeix M, Myers MG et al. Expression and function of IRS-1 in insulin signal transmission. *J Biol Chem* 1992;267: 22662-22672.
206. Ruderman N, Kapeller R, White MF et al. Activation of phosphatidylinositol-3-kinase by insulin. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990;87: 1411-1415.
207. Brady MJ, Nairin AC, Saltiel AR. The regulation of glycogen synthase by protein phosphatase 1 in 3T3-I 1 adipocytes. *J Biol Chem* 1997;272:29698-29703.
208. Dent P, Lavoigne A, Nakielny S et al. The molecular mechanisms by which insulin stimulates glycogen synthesis in mammalian skeletal muscle. *Nature* 1990;348: 302-308.

209. Osawa H, Sutherland C, Robey R et al. Analysis of the signalling pathway involved in the regulation of hexokinase II gene transcription by insulin. *J Biol Chem* 1996;272: 16690-16694.
210. Cross D, Alessi DR, Vanderhead JR et al. The inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin or insulin-growth factor 1 in the rat skeletal muscle cell line L6 is blocked by wortmannin but not rapamycin: evidence that wortmannin blocks activation of the mitogen-activated protein kinase pathway in L6 cells between Ras and Raf. *Biochem* 1994;303: 21-26.
211. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A et al. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent: a novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994;94: 1172-1179.
212. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV et al. Roles of insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin signalling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2000;101: 1539-1545.
213. Montagnani M, Chen H, Barr VA et al. Insulin-stimulated activation of eNOS is independent of Ca^{2+} but requires phosphorylation by Akt at Ser(1179). *J Biol Chem* 2001;276: 30392-30398.
214. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and disease. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005;23: 233-246.
215. Naruse K, Shimizu K, Muramatsu M et al. Long-term inhibition of NO synthesis promote atherosclerosis in the hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. PGH2 does not contribute to impaired endothelium-dependent relaxation. *Arterioscler Thromb* 1994;14: 746-752.
216. Tokudome T, Horio T, Yoshihara F et al. Direct effects of high glucose and insulin on protein synthesis in cultured cardiac myocytes and DNA and collagen synthesis in cardiac fibroblasts. *Metabolism* 2004;53: 710-715.
217. Sasaoka T, Ishiki M, Sawa T et al. Comparison of the insulin and insulin-like growth factor 1 mitogenic intracellular signalling pathways. *Endocrinology* 1996;137: 4427-4434.

218. Wang L, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 2004;53: 2735-2740.
219. Tanigushi Cm, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:85-96.
220. Jiang ZY, Lin YW, Clermont A et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *J Clin Invest* 1999;104: 447-457.
221. Lazer DF, Wiese RJ, Brady MJ et al. Mitogen-activatedproyein kinase inhibition does not block the stimulation of glucose utilization by insulin. *J Biol Chem* 1995;270: 20801-20807.
222. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J et al. Reversal of obesity and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science* 2001;293: 1673-1677.
223. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002;420: 333-336.
224. Caro JF, Sinha MK, Raju Sm et al. Insulin receptor kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without non-insulin dependent diabetes. *J Clin Invest* 1987;79: 1330-1337.
225. Nyomba BL, Ossowski VM, Bogardus C et al. Insulin-sensitive tyrosine kinase relationship with in vivo insulin action in humans. *Am J Physiol* 1990;258: E964-E974.
226. Freidenberg GR, Reichart D, Olefsky JM et al. reversibility of defective adipocyte insulin receptor kinase activity in non insulin dependent diabetes mellitus. Effect of weight loss. *J Clin Invest* 1988;82: 1398-1406.
227. Cusi K, Maezono K, Osman A et al. Insulin resistance differentially affects the PI-3 kinase and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000;105: 311-320.
228. Pratipanawatr W, Pratipanawatr T, Cusi K et al. Skeletal muscle insulin resistance in normoglycemic subjects with a strong family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin-stimulated insulin receptor sunstrate-1 tyrosine phosphorylation. *Diabetes* 2001;50: 2572-2578.
229. Pendergrass M, Bertoldo A, Bonadonna R et al. Muscle glucose transport and proshorylation in type 2 diabetic, obese non-diabetic, and

- genetically predisposed individuals. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292: E92-E100.
230. Pendergrass M, Koval J, Vogt C et al. Insulin-induced hexokinase II expression is reduced in obesity and NIDDM. *Diabetes* 1998;47: 387-394.
231. Kashyar SR, Roman LJ, McLain J et al. Insulin resistance is associated with impaired nitric oxide synthase (NOS) activity in skeletal muscle of type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 1100-1105.
232. Cabellero AE, Arora S, Saouaf R et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48:1856-1862.
233. Cerosismo E, DeFronzo RA. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diab Metab Res Rev* 2006;22:423-436.
234. Hsueh WA, Lyon CJ, Quinones MJ. Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med* 2004;117: 109-117.A
235. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002;21:40L-48L.
236. D' Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286: 180-187.
237. Wilson PWF, D' Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circ* 1998;97: 1837-1847.
238. Goldsen Sh, Folsom AR, Coresh J et al. Risk factor grouping related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2002;51: 3069-3076.
239. Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85alpha: the two sides of a coin. *Diabetes* 2006;55: 2392-2397.
240. Aguirre V, Werner Ed, Giraud J et al. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem* 2002;277: 1531-1537.

241. Liu YF, Herschkovitz A, Boura-Halfon S et al. Serine phosphorylation proximal to its phosphotyrosine binding domain inhibits insulin receptor substrate 1 function and promotes insulin resistance. *Mol Cell Biol* 2004;24: 9668-9681.
242. Sasaoka T, Rose DW, Jhum BH et al. Evidence for a functional role of Shc proteins in mitogenic signaling induced by insulin, insulin-like growth factor-1, and epidermal growth factor. *J Biol Chem* 1994;269: 13689-13694.
243. Hsueh WA, Law RE. Insulin signaling in the arterial wall. *Am J Cardiol* 1999;84: 21J-24J.
244. Golovchenko I, Goalstone ML, Watson P et al. Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of nuclear factor-kB induced by angiotensin II, hyperglycemia and advanced glycosylation end products in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2000;87: 746-762.
245. Hajra L, Evans AI, Chen M et al. The NF-kappa B signal transduction pathway in aortic endothelial cells is primed for activation in regions predisposed to atherosclerotic lesion formation. *PNAS* 2000;97: 9052-9057.
246. de Winther MP, Kanters E, Kraal G et al. Nuclear factor kappa B signaling in atherogenesis. *Art Throm Vasc Biol* 2005;25: 904-914.
247. Gao Z, Hwang D, Bataille F et al. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. *J Biol Chem* 2002;277: 48115-48121.
248. Folli F, Kahn CR, Hansen H et al. Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels. *J Clin Invest* 1997;100: 48115-48121.
249. Djau VJ. Markers of malign across the cardiovascular continuum: interpretation and application. *Circulation* 2004;109: IV1-IV2.
250. Rosenson RS. Assessing risk across the spectrum of patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96: 8E-10E.
251. Accili D. Lillu lecture 2003: the struggle for mastery in insulin action: from triumvirate to republic. *Diabetes* 2004;53: 1633-1642.
252. Prodi E, Obici S. Minireview: the brain as a molecular target for diabetic therapy. *Endocrinology* 2006;147: 2664-2669.

253. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444: 840-846.
254. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev* 2007;28: 463-491.
255. Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000;23: 242-256.
256. Thomas GN, Critchley JA, Tomlinson B et al. Obesity, independent of insulin resistance, is a major determinant of blood pressure in normoglycemic Hong Kong Chinese. *Metabolism* 2000;49: 1523-1528.
257. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993; 137: 959-965.
258. Duncan MH, Singh BM, Wise PH et al. A simple measure of insulin resistance. *Lancet* 1995;346: 120-121.
259. Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2000;151: 190-198.
260. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28: 412-419.
261. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237: E214-E223.
262. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998;21: 310-314.
263. Hsieh CH, Kuo SW, Hung YJ et al. Metabolic characteristics in individuals with impaired glucose homeostasis. *Int J Clin Pract* 2005;59: 639-644.
264. Legro RA, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 2694-2698.

265. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1992;22: 1462-1470.
266. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modelling. *Diabetes Care* 2004;27: 1487-1495.
267. Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using calibration model. *Diabetes* 2005;54: 1914-1925.
268. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 144-147.
269. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006 Jul 1;368(9529): 29-36.
270. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006 Jan 14;332(7533): 73-8.
271. Eda S, Kaufmann J, Roos W, Pohl S. Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range. *J Clin Lab Anal* 1998;12(3): 137-44
272. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005 Apr 16-22;365: 1415-28.
273. Bassard JP, Hamm CW, Ardissino D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28: 1598-660.
274. Wallander M, Malmberg K, Norhammar A et al. Oral glucose test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI study. *Diabetes Care* 2008 Jan;31(1):36-8

275. Malgorzata B, Ryden L, Ferrari R et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Europe Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25: 1880-1890.
276. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A et al. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care* 2003 Oct;26(10): 2770-6.
277. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355: 773-778.
278. Fuller JH, Stevens LK. Epidemiology of hypertension in diabetic patients and implication of treatment. *Diabetes Care* 1991;14: 8-12.
279. Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988;11(Suppl): 821-827.
280. Saad MF, Howard G, Rewers M et al. Insulin resistance but not insulinemia is associated with hypertension: the insulin resistance atherosclerotic study. *Circulation* 1994;89: 934.
281. Hachem SB, Mooradian AD. Familial dyslipidaemias: an overview of genetics, pathophysiology and management. *Drugs* 2006;66: 1949-69.
282. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009;5: 150-9.
283. Chalil TJ, Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35: 491-510
284. Davies MJ, Raymond NT, Day JL et al. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabet Med* 2000;17: 433-440
285. Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T, Shaper F et al. Impaired fasting glucose is not a risk factor of atherosclerosis. *Diabet Med* 1999;16: 212-218
286. Twiggs SM, Kamp MC, Davis TM et al. Prediabetes: a position statement from the Australian Diabetes Society and Australian Diabetes Educators Association. *MJA* 2007;186: 461-465

287. Blake D, Meigs J, Muller D et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 2004;53: 1549-1555
288. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F et al. GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004;164(13): 1457-63
289. Brogan GX, Peterson ED, Mulgund J et al. Treatment disparities in the care of patients with and without diabetes presenting with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Diabetes Care* 2006;29(1): 90-14
290. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J* 2006;27: 2969-74
291. 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: 1014-1019
292. Mellbin LG, Anselmino M, Ryden L. Diabetes, prediabetes and cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010 May;17(1): 9-14
293. Stolar M. Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2010 Mar;123(3 Suppl): S3-11
294. Zairis MN, Adamopoulou EN, Manousakis SJ et al. The impact of hs C-reactive protein and other inflammatory biomarkers on long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndromes. *Atherosclerosis* 2007 Oct;194(2): 397-402
295. Andrikopoulos G, Tzeis S, Mants I et al. Epidemiological characteristics and in-hospital management of acute coronary syndrome patients in Greece: Results from the TARGET study. *Hellenic J Cardiol* 2011;53: 33-40

296. Deedwania P, Kostborod M, Barett E et al. Hyperglycaemia and acute coronary syndrome. A scientific statement from the AHA. *Circulation* 2008;117: 1610-1619
297. Malmberg K, Norhammar A, Weber H et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99(20): 2626-32.
298. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation* 2011 Nov 8;124(19): 2145-54
299. Crandall JP, Shamon H, Cohen HW. Post-challenge hyperglycemia in older adults is associated with increased cardiovascular risk profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5): 1595-601
300. Schachiner V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101: 1899-1906
301. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342: 836-43
302. Wen J, Liang Y, wang F et al. C-reactive protein, gamma-glutamyltransferase and type 2 diabetes in a Chinese population. *Clin Chim Acta* 2010;411: 198-203
303. Sitzer M, Markus HS, Mendall MA et al. C-reactive protein and carotid intimal medial thickness in a community population. *J Cardiovasc Risk* 2002;9: 97-103
304. Kang ES, Kim HJ, Ahn CW et al. Relationship of serum high sensitivity C-reactive protein to metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69: 151-9
305. Palmieri V, Tracy RP, Roman MJ et al. Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care* 2003;26: 2764-9

306. Matsumoto K, Sera Y, Abe Y et al. Inflammation and insulin resistance are independently related to all-cause of death and cardiovascular events in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2003;169: 317-21
307. De Servi S, Mariani M, Mariani G, Mazzone A. C-reactive protein increase in unstable coronary disease cause or effect? *Am J Coll Cardiol* 2005;46: 1496-1502
308. 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
309. Suleiman M, Aronson D, Reisner SA et al. Admission C-reactive protein levels and 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 2003;115: 695-701
310. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT et al. Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules. *Heart* 2001;85: 623-627
311. Zamani P, Schwartz G, Olsson A et al. Inflammatory biomarkers death and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *J Am Heart Assoc* 2012 Jan 28;2(1): e003103 doi: 10.1161/JAHA. 112.003103
312. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010;107: 1058-1070
313. Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab* 2011;14: 575-585
314. Yu Q, Gao F, Ma XL. Insulin says NO to cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2011;89: 516-524
315. Rodriguez A, Muller DC, Metter EL et al. Aging, androgens, and the metabolic syndrome in a longitudinal study of aging. *J Clin Endocr Metab* 2007;92: 3568-3572
316. Xuanqi An, Dong Yu, Ruiyan Z et al. Insulin resistance predicts progression of de novo atherosclerotic plaques in patients with coronary heart disease: a one-year follow up study. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:71

317. Nasr G, Sliem H. Silent myocardial ischemia in prediabetics in relation to insulin resistance. *J Cardiovasc Dis Res* 2010;1(3): 116-21
318. Gast K, Tjeerdema N, Stijnen T et al. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: Meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(12): e52036, doi:10.137
319. Skrha J, Haas T, Sindelka G et al. Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 135-141
320. Uwaifo GI, Fallon EM, Chin J et al. Indices of insulin action, disposal, and secretion derived from fasting samples and clamps in normal glucose-tolerant black and white children. *Diabetes Care* 2002;25: 2081-2087
321. Yokohama H, Emoto M, Fujimara S et al. Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment are useful indexes of insulin resistance in type 2 diabetic patients with wide range of fasting plasma glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 1481-1484