Χ Α Ρ Ο Κ Ο Π Ε Ι Ο Π Α Ν Ε Π Ι Σ Τ Η Μ Ι Ο
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Επιδημιολογία οξέος στεφανιαίου συνδρόμου: κοινωνικό-οικονομικοί και συμπεριφοριστικοί προσδιοριστές δεύτερης εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Δεκαετής επανέλεγχος μελέτης GREECS (2003-2013)

ΒΕΝΕΤΙΑ ΝΟΤΑΡΑ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2016

Η έγκριση της παρούσας διδακτορικής διατριβής από το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέως (Ν5343/1932, Αρθρ. 202).

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

(αρ. Αποφ. Γ.Σ.Ε.Σ. Τμήματος 7α/27-06-2013)

Παναγιωτάκος Δημοσθένης, Καθηγητής Βιοστατιστικής-Επιδημιολογίας της Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών (*Επιβλέπον μέλος*)

Πολυχρονόπουλος Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής Προληπτικής Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Πίτσαβος Χρήστος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών«Ιπποκράτειο»

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Παναγιωτάκος Δημοσθένης, Καθηγητής Βιοστατιστικής-Επιδημιολογίας της Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Πίτσαβος Χρήστος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Πολυχρονόπουλος Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής Προληπτικής Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Γιαννακούλια Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ραλλίδης Λουκιανός, Αναπληρωτής Καθηγητής, Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, «ΑΤΤΙΚΟΝ» Νοσοκομείο

Λιονής Χρήστος, Καθηγητής Γενικής Ιατρικής και Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Κουτής Χαρίλαος, Καθηγητής Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Δημόσιας Υγείας, Τμήμα Δημόσιας Υγείας και Κοινοτικής Υγείας (Κατεύθυνση Δημόσιας Υγείας), Τ.Ε.Ι. Αθήνας

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής μου, η οποία πραγματοποιήθηκε κατά τα έτη 2013-2016 στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που συνέβαλαν στην εκπόνηση της.

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότατες ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα Καθηγητή Βιοστατιστικής-Επιδημιολογίας της Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Δημοσθένη Παναγιωτάκο που, ως υποδειγματική μορφή Δασκάλου, αποτέλεσε πολύτιμη πηγή εμπειρίας και απόκτησης επιστημονικών γνώσεων στον τομέα της καρδιολογικής επιδημιολογίας. Με τις πολύτιμες συμβουλές του και την αδιάλειπτη υποστήριξη και καθοδήγηση του ολοκληρώθηκε η μακρά και εποικοδομητική πορεία της διατριβής. Θα ήθελα επίσης να τον ευχαριστήσω βαθύτατα για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και να εξάρω την ακαδημαϊκή του δεινότητα. Αποτελεί πρότυπο για την ακαδημαϊκή πορεία μου και ευελπιστώ στη συνέχιση της συνεργασίας μας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα και να εκφράσω τη βαθιά εκτίμηση μου στον Ομότιμο Καθηγητή Καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, κ. Χρήστο Πίτσαβο για την πολύτιμη συνεργασία, την καλόπιστη και εποικοδομητική κριτική, τη διαρκή υποστήριξη του όλο αυτό το διάστημα αλλά και το χρόνο που αφιέρωσε συμβάλλοντας στην ομαλή διεξαγωγή της διατριβής μου. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Προληπτικής Ιατρικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Ευάγγελο Πολυχρονόπουλο για την εξαιρετική συνεργασία και τη συμβολή του στην περάτωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους Διευθυντές των Καρδιολογικών Κλινικών για τη βοήθεια τους στο σχεδιασμό και υλοποίηση της μελέτης, τόσο κατά την έναρξη της όσο και στον 10ετή επανέλεγχο. Συγκεκριμένα τους κκ. Αντώνιο Αντωνούλα, Ιωάννη Κόγια, Πέτρο Στραβοπόδη, Γεώργιο Παπανάγνου, Σπύρο Ζόμπολο και Ιωάννη Μαντά. Θα ήθελα να εκφράσω τη βαθιά ευγνωμοσύνη μου στα υπόλοιπα μέλη της ερευνητικής ομάδας, η συνεισφορά των οποίων ήταν ανεκτίμητη, και ιδιαίτερα τους κκ. Αντώνιο Καρανάσιο, Λάμπρο Ρίζο, Μιχαήλ Μπαρμπαρούση, Γιώργο Κασσιμάτη, Γιώργο Γιαννόπουλο, Σοφία Αράπη, Κων/να Μασσούρα, Σιδέρη Σκέβο, Νίκο Δασκαλόπουλο, Αλέξανδρο Χαλαμανδάρη, Έλενα

Τσοπανάκη, Μόσχω Μιχαλοπούλου, Ελένη Κάλλη, Μαργαρίτα Βέρδη, Νίκο Βασιλείου, Ευάγγελο Παπαταξιάρχη, Δέσποινα Τζανόγλου, Γεωργία Κούλη, Σεμίνα Κουρούπη, Μαριφέι Μπαλή και Ιφιγένεια Στεργιούλη.

Τέλος, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στο σύζυγο μου Ευστάθιο και τα παιδιά μου, Ιωάννα, Γεωργία και Γιώργο για την αμέριστη συμπαράσταση και κατανόηση καθ'όλη τη διάρκεια της προσπάθειας μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η στεφανιαία νόσος παρουσιάζει αυξημένη νοσηρότητα σε παγκόσμια κλίμακα και με δεδομένη την προοδευτική γήρανση του πληθυσμού, αποτελεί σημαντικό νοσολογικό φορτίο, τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες, με τεράστιο οικονομικό κόστος. Επιπλέον, ευθύνεται για το 20% των θανάτων στην Ευρώπη, ετησίως και ένας σημαντικός αριθμός αυτών αποδίδεται σε τροποποιήσιμους παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής. Ωστόσο, η μακροπρόθεσμη επίδραση των κοινωνικο-οικονομικών και συμπεριφοριστικών προσδιοριστών έχει ελάχιστα αξιολογηθεί και αναλυθεί, στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης της νόσου, αποτελώντας καινοτόμο ερευνητικό πεδίο. Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η καταγραφή της 10ετούς επίπτωσης (2003-2013) δεύτερης εκδήλωσης Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ) μέσω της αποτίμησης των προαναφερθέντων προσδιοριστών όπως, κάπνισμα, διατροφή, σωματική δραστηριότητα, κατάθλιψη, κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο.

Μεθοδολογία: Από τον Οκτώβριο 2003 μέχρι το Σεπτέμβριο 2004 συλλέχθηκε δείγμα από καρδιολογικές κλινικές 6 γενικών νοσοκομείων της Ελλάδας και εντάχθηκαν σχεδόν όλοι οι διαδοχικοί ασθενείς (*v*=2,172) με διαγνωσμένο Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο. Κατά τα έτη 2013-2014 πραγματοποιήθηκε ο 10ετής επανέλεγχος, όπου συμμετείχαν 1,918 ασθενείς (88% ποσοστό συμμετοχής). Πληροφορίες, αναφορικά με τα κλινικά, κοινωνικο-δημογραφικά, ψυχολογικά και τρόπου ζωής χαρακτηριστικά ελήφθησαν μέσω προσωπικής συνέντευξης. Κατά τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα λογαριθμικής παλινδρόμησης, τα οποία εκτίμησαν την επίδραση του εκπαιδευτικού και οικονομικού επιπέδου, της ψυχολογικής κατάστασης, της σωματικής δραστηριότητας, του καπνίσματος των κλινικών παραγόντων και διατροφικών συνιστωσών στον 10ετή κίνδυνο επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου.

Αποτελέσματα: Η 10ετής επίπτωση νέου ΟΣΣ επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) ήταν *v*=811 (37,3%) (78,8% στους άνδρες και 21,2% στις γυναίκες (*p*=0,016); η 10ετής επίπτωση ΟΣΣ θνητότητας ήταν 17,7% (74,5% στους άνδρες και 25,5% στις γυναίκες) (*p*=0,016). Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν 8,08 έτη για τους άνδρες και 7,78 έτη για τις γυναίκες (*p*=0,07). Μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς υψηλής εκπαίδευσης είχαν καλύτερη 10ετή πρόγνωση. Επίσης, αναδείχθηκε ο προστατευτικός ρόλος της καλής/πολύ καλής οικονομικής κατάστασης, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (HR=0.76, 95%CI 0.60, 0.95, *p*=0.01). Μελετώντας το ρόλο της κατάθλιψης και της οικογενειακής κατάστασης στην επίπτωση των ΟΣΣ, παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Συγκεκριμένα, στους «μη έγγαμους» ασθενείς (πχ. άγαμοι, διαζευγμένοι, χήροι) 1-μονάδα αύξηση της κλίμακας CES-D συσχετίστηκε με

2% μεγαλύτερο κίνδυνο για επαναλαμβανόμενα ΟΣΣ επεισόδια (HR=1.02, 95%CI 1.00, 1.04) και με 4% υψηλότερο κίνδυνο για θανατηφόρο ΟΣΣ επεισόδιο, κατά τη 10ετία (HR=1.04, 95%CI 1.02, 1.06). Αναφορικά με το κάπνισμα παρατηρήθηκε ότι για κάθε 30 πακέτα-έτη καπνίσματος ο κίνδυνος για επαναλαμβανόμενο ΟΣΣ αυξανόταν κατά 6% (95%CI 1.03,1.30) και για θανατηφόρο ΟΣΣ κατά 8% (95%CI 1.03,1.63). Οι ασθενείς που ανέφεραν έκθεση σε παθητικό κάπνισμα είχαν 33% υψηλότερο κίνδυνο για θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο συμβάν ACS (95%CI 1.12, 1.60) και 27% μεγαλύτερο κίνδυνο για θανατηφόρο συμβάν ΟΣΣ (95%CI 1.01, 1.60). Επιπρόσθετα, σημαντικά αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της σωματικής δραστηριότητας («μέτρια»/«ενεργή» έναντι «αδρανής»/«χαμηλή») και της 10-ετούς πρόγνωσης του ΟΣΣ (OR=0.74 95% CI 0.53, 1.03). Από τα κλινικά χαρακτηριστικά, ο σακχαρώδης διαβήτης φάνηκε να αποτελεί τον σημαντικότερο επιβαρυντικό παράγοντα στην επανεμφάνιση συμβαμάτων ΟΣΣ, συγκριτικά με τους άλλους δύο κλινικούς παράγοντες (αρτηριακή υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία). Μελετώντας επιμέρους διατροφικές συνήθειες, αναδείχθηκε ο προστατευτικός ρόλος της αποκλειστικής κατανάλωσης ελαιολάδου έναντι του συνδυασμού με άλλα λίπη και έλαια. Επιπρόσθετα, θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στην κατανάλωση έστω και μίας μερίδας γλυκών/εβδομάδα και στην εμφάνιση ενός νέου ΟΣΣ επεισοδίου (OR=1.23, 95% CI 0.99, 1.53), όπως επίσης και στην κατανάλωση καφέ φάνηκε ότι οι ασθενείς που κατανάλωναν 1-2 φλιτζάνια καφέ/ημέρα είχαν 35% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επαναλαμβανόμενων επεισοδίων ΟΣΣ (θανατηφόρων ή μη), σε σύγκριση με τους ασθενείς που ανέφεραν ποτέ/σπάνια κατανάλωση (95%CI 1.01, 1.79).

Συμπεράσματα: Το ΟΣΣ θεωρείται η πιο προβλέψιμη πολυπαραγοντική χρόνια νόσος καθώς οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου είναι τροποποιήσιμοι. Η παρούσα διατριβή ανέδειξε κοινωνικο-δημογραφικά, τρόπου ζωής (συμπεριφοριστικά) και κλινικά χαρακτηριστικά των στεφανιαίων ασθενών, τα οποία αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της μακροπρόθεσμης δευτερογενούς πρόγνωσης της νόσου. Με γνώμονα τον σύγχρονο τρόπο ζωής αλλά και την ολοένα επιταχυνόμενη αλλαγή του δημογραφικού χάρτη, κρίνεται αναγκαία η λήψη μέτρων δημόσιας υγείας στο πλαίσιο της δευτεροβάθμιας φροντίδας υγείας, με έμφαση στην αποτελεσματική διαχείριση των περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου και διαμόρφωση κατάλληλων δομών πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας.

Λέξεις Κλειδιά: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο; δευτερογενής πρόληψη; παράγοντες κινδύνου; προαγωγή υγείας; δομές πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας; δημόσια υγεία.

ABSTRACT

Introduction: The increased coronary heart disease (CHD) morbidity rate, worldwide, as well as the progressive aging of the population, is considered as the greatest public health burden, in both developed and developing countries. Additionally, CHD is responsible for almost 20% of deaths in Europe annually, while a significant number of them is attributed to modifiable risk factors related to lifestyle habits. However, the long term impact of socio-economic and behavioral determinants has been scarcely evaluated and examined, in the context of secondary disease prevention, posing an innovative research project. Thus, the aim of the present work was to investigate the association between behavioral/socio-economic characteristics and the 10-year (2004-2014) Acute Coronary Syndrome (ACS) prognosis, among cardiac patients.

Methodology: From October 2003 to September 2004, almost all consecutive patients (n = 2,172) diagnosed with ACS (i.e. acute myocardial infarction (AMI) or unstable angina (UA)) that were hospitalized in the cardiology clinics or the emergency units of 6 major General Hospitals in Greece were enrolled in the study. During 2013-14, the 10-year follow-up was performed in 1,918 participants (88% participation rate). Information regarding the clinical, socio-demographic, psychological and behavioral characteristics was obtained, through personal interview, by a standard questionnaire. The development of fatal or non-fatal ACS events was recorded through medical records or hospital registries. Logistic regression models were applied to evaluate the impact of educational, financial, psychological, physical, smoking and clinical patients' status on the 10-year ACS prognosis had lower risk of any ACS recurrent event (fatal-non fatal), within the decade.

Results: The overall fatal/non-fatal 10-year ACS incidence was *n*=811 (37.3%); of them 78.8% were men and 21.2% were women, (*p*=0.016)). Of the n=811 ACS events, 383 (47.3%) were fatal, and, thus, the overall 10-year fatal incidence was 17.7% (74,5% men and 25,5% women) (*p*=0,016). The median follow-up time was 8,08 years for men and 7,78 years for women, 8.4 years (*p*=0,07). After taking into account various potential confounders, it was observed that ACS patients in high educational level had better 10-year prognosis. Additionally, the protective role of good/very good financial status has been revealed, statistically significant results (HR=0.76, 95%CI 0.60, 0.95, *p*=0.01). A significant interaction was observed between depressive symptoms, marital status and the10-year ACS incidence. Specifically, among non-married, single or divorced patients, 1-point increase in the CES-D score was associated with 2% higher risk of having recurrent ACS events (HR=1.02, 95%CI 1.00, 1.04) and 4% higher risk of having fatal ACS event (HR=1.04, 95%CI 1.02, 1.06), during the decade.Regarding smoking habits, it

was observed that for every 30 pack-years of smoking the associated ACS risk increased by 6% (95%CI 1.03,1.30) and for fatal ACS event by 8% (95%CI 1.03,1.63). Patients who reported exposure to secondhand smoke had 33% higher risk for any ACS event (fatal, non-fatal) (95%CI 1.12, 1.60) and 27% higher risk for fatal ACS event (95%CI 1.01, 1.60). Moreover, a significant inverse association was revealed between physical activity (moderate/HEPA vs. inactive/low) and the 10-year ACS incidence (OR=0.74 95% CI 0.53, 1.03). Evaluating the clinical factors, diabetes mellitus was highlighted as the sole aggravating clinical factor in ACS recurrent events, in relation to the other two factors (hypertension and hypercholesterolaemia). Regarding dietary habits, the cardioprotective role of exclusive olive oil consumption vs. a combination of added fats was observed, even among obese patients. Furthermore, patients with even 1 portion of sweet /week consumption experienced 23% higher risk of a recurrent ACS event, as compared with the ones who reported never/rare consumption (95% CI 0.99, 1.53), while patients who consumed 1-2 cups of coffee/day had 35% higher risk of recurrent fatal or non-fatal ACS episodes when compared with those who reported never/rare consumption, during the follow-up period (95%CI 1.01, 1.79).

Conclusions: ACS is regarded as the most preventable, multifactorial chronic disease due to modifiable risk behaviors. The present work highlighted the significant role of socio-demographic, behavioral and clinical characteristics in the long-term cardiovascular prognosis, among ACS patients. Taking into account the demographic changes and the adverse aspects of modern lifestyle habits, it is crucial for public health strategies to be embedded within the secondary health care provision, with emphasis given on the effective management of environmental risk factors and development of primary health care services.

Key words: Acute Coronary Syndrome; secondary prevention; risk factors; health promotion; primary health care services; public health.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.Εισαγωγή....16

1.1 Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων....16

1.2 Επιδημιολογία Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ)....20

1.3 Δευτερογενής Πρόληψη Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου....24

1.4 Κοινωνικοοικονομικοί και συμπεριφοριστικοί προσδιοριστές δεύτερης εκδήλωσης ΟΣΣ....27

1.4.1 Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και δευτερογενής πρόληψη ΟΣΣ....27

1.4.2 Κάπνισμα και δευτερογενής πρόληψη ΟΣΣ....29

1.4.3 Σωματική δραστηριότητα και δευτερογενής πρόληψη ΟΣΣ....31

1.4.4 Κατάθλιψη και δευτερογενής πρόληψη ΟΣΣ....33

1.4.5 Μεσογειακή διατροφή και δευτερογενής πρόληψη ΟΣΣ....34

1.4.6 Κατανάλωση αλκοόλ και δευτερογενής πρόληψη ΟΣΣ....37

2. Σκοπός....40

3. Μεθοδολογία....40

3.1 Σχεδιασμός....40

3.2 Βιοηθική....40

3.3 Δείγμα της μελέτης....40

3.3.1 Κριτήρια διάγνωσης του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου....41

3.3.2 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της μελέτης (2003-2004)....42

3.3.3 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά κατά τον 10ετή επανέλεγχο (2003-2014)....44

3.4 Στατιστική ανάλυση....46

4. Αποτελέσματα....48

4.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών και 10ετής καρδιαγγειακή νοσηρότητα....49

4.2 Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών και 10ετής καρδιαγγειακή θνητότητα....53

4.3 Κοινωνικοδημογραφικά / τρόπου ζωής χαρακτηριστικά & 10ετής επίπτωση (2004-2014) Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου....58

4.3.1 Ο ρόλος του επιπέδου εκπαίδευσης στη 10ετή επίπτωση (2004-2014) καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας από κάθε αιτία....58

4.3.2 Ο ρόλος της οικονομικής κατάστασης και της συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή στη 10ετή επίπτωση (2004-2014) καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας από κάθε αιτία....61

4.3.3 Ο ρόλος της κατάθλιψης και της οικογενειακής κατάστασης στη 10ετή επίπτωση (2004-2014) του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ)....85

4.3.4 Κάπνισμα και 10ετής (2004-2014) πρόγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ): η μελέτη GREECS....98

4.3.5 Η κατάθλιψη σε σχέση με τη 10ετή πρόγνωση (2004-2014) του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ); ο διαμεσολαβητικός ρόλος της διατροφής και της οικονομικής κατάστασης: η μελέτη GREECS 112

4.3.6 Η σωματική δραστηριότητα και 10-ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ); η αλληλεπίδραση με το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και το σακχαρώδη διαβήτη: επιδημιολογική μελέτη GREECS 128

4.3.7 Το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης και υπερχοληστερολαιμίας στη 10ετή πρόγνωση (2004-2014) του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ): η μελέτη GREECS 145

4.3.8 Κατανάλωση γλυκών και 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο: ο ρόλος του κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου 157

4.3.9 Ο ρόλος της κατανάλωσης καφέ στη 10ετή επίπτωση ΟΣΣ, σε καρδιαγγειακούς ασθενείς: η μελέτη GREECS.....171

4.3.10 Αποκλειστική κατανάλωση ελαιολάδου και 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο: ο ρόλος του εκπαιδευτικού επιπέδου και του Δείκτη Μάζας Σώματος: επιδημιολογική μελέτη GREECS 1843

4.3.11Μοντέλο εκτίμησης 10ετούς κινδύνου θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο: επιδημιολογική μελέτη GREECS……..198

5. Συζήτηση.....209

5.1 Βασικότερα ευρήματα.....209

5.1.1 Επίπεδο εκπαίδευσης και 10ετής επίπτωση του ΟΣΣ.....209

5.1.2 Ο ρόλος του οικονομικού επιπέδου και της συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή στη 10ετή επίπτωση του ΟΣΣ και του θανάτου από κάθε αιτία 210

5.1.3Κάπνισμα και 10ετής επίπτωση του ΟΣΣ.....21312

5.1.4 Καταθλιπτικά συμπτώματα και 10ετής επίπτωση του ΟΣΣ. Ο διαμεσολαβητικός ρόλος της οικογενειακής και οικονομικής κατάστασης, της διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας. ..21514

5.1.5 Σωματική δραστηριότητα και 10ετής επίπτωση του ΟΣΣ; αλληλεπίδραση με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). 21716

5.1.6 Διατροφικές συνήθειες και 10ετής επίπτωση του ΟΣΣ: κατανάλωση γλυκών, ελαιολάδου και καφέ.....21918

5.1.7 Σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία σε σχέση με τη 10ετή επίπτωση του ΟΣΣ.....22322

5.2 Περιορισμοί.....2243

5.3 Γενίκευση των συμπερασμάτων: επιπτώσεις στη Δημόσια Υγεία 22524

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 226

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΟΣΣ: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

ΟΕΜ: Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου

ΑΣ: Ασταθή Στηθάγχη

ΑΥ: Αρτηριακή Υπέρταση

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης

ΚΟΕ: κοινωνικοοικονομικό επίπεδο

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΕΠΙΚ: Ευρωπαϊκό Πρόγραμμα συνεργασίας Ιατρικής και Κοινωνίας

ΣΛ: σχετικός λόγος

ΔΕ: διάστημα εμπιστοσύνης

ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος

ΣΚ: σχετικός κίνδυνος

GREECS: GREEk acute Coronary Syndrome

SHEEP: Stockholm Heart Epidemiology Program

EUROASPIRE: European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events

DALY's: Disability Adjusted Life Years

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

ESC: European Society of Cardiology

UA: Unstable Angina

STEMI/NSTEMI: ST-segment Elevation Myocardial Infarction/ Non ST-segment Elevation Myocardial Infarction

CPK-MB: Creatine phosphokinase-MB

MedDietScore: Mediterranean Dietary Score

CES-D:Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

IPAQ: International Physical Activity Questionnaire

ZDRS: Zung Self Rating Depression

STAI: State-Trait Anxiety Inventory

CI: Confidence Interval

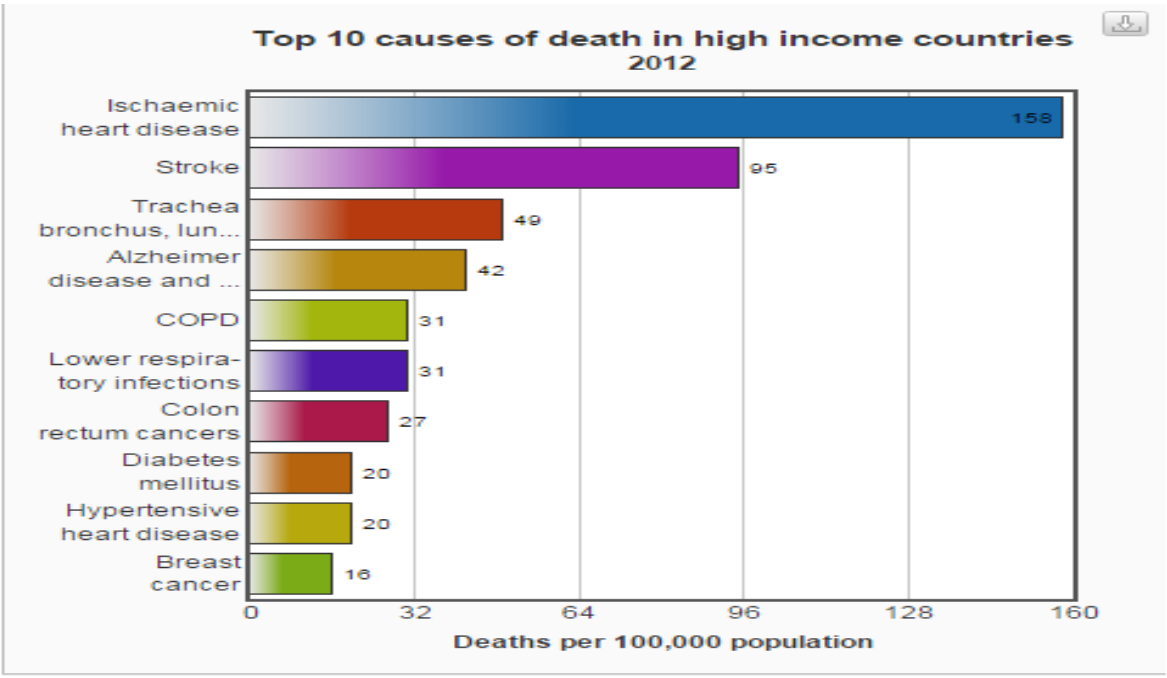
OR: Odds Ratio

HR: Hazard Ratio

1.Εισαγωγή

1.1 Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία πρόωρου θανάτου παγκοσμίως, εκπροσωπώντας το 31% των θανάτων από κάθε αιτία, εκ των οποίων περίπου 7,3 εκατομμύρια οφείλονται στη στεφανιαία νόσο και 6,7 εκατομμύρια στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Επιπροσθέτως, πάνω από το 75% των καρδιαγγειακών θανάτων καταγράφεται στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (WHO Fact sheet 2015). Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι κατέχουν την πρώτη αιτία θανάτου και στις χώρες υψηλού εισοδήματος (***Εικόνα 1.1***) (WHO Fact sheet 2014). Τις επόμενες δεκαετίες εκτιμάται πως τα έτη ζωής προσαρμοσμένα στην αναπηρία (Disability Adjusted Life Years-DALYs), αποδιδόμενα στα καρδιαγγειακά νοσήματα, θα αυξηθούν από 85 εκατομμύρια DALYs το 1990 σε περίπου 150 εκατομμύρια DALYs το 2020, σημειώνοντας δραματική μείωση της παραγωγικότητας, παγκοσμίως (Perk 2012). Διευκρινίζεται ότι τα DALYs συνυπολογίζουν την πρώιμη θνησιμότητα, νοσηρότητα και τα έτη με αναπηρία, αντικατοπτρίζοντας την επιβάρυνση της νόσου σε οικονομικό και κοινωνικό επίπεδο (Sassi 2006).



Εικόνα 1.1: Οι 10 πιο συχνές αιτίες θανάτου στις χώρες υψηλού εισοδήματος, 2012

(WHO Fact sheet 2014)

Παρά το γεγονός ότι, στις ανεπτυγμένες χώρες τα ποσοστά πρόωρης θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο παρουσιάζουν μια σταδιακή αλλά μικρής κλίμακας μείωση, ιδιαίτερα σε άτομα μέσης ηλικίας, ωστόσο η νόσος ευθύνεται για περίπου το 50% των θανάτων στην Ευρώπη. Γεωγραφικά, ο ρυθμός θνησιμότητας σε άτομα ηλικίας <65 ετών είναι υψηλότερος στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη συγκριτικά με τη Βόρεια, Νότια και Δυτική Ευρώπη. Συγκεκριμένα, στη Ρωσική Ομοσπονδία είναι 13 φορές υψηλότερος απ' ότι στη Γαλλία και για τις γυναίκες είναι περίπου 16 φορές υψηλότερος (Nichols 2012). Στο συγκεκριμένο σημείο κρίνεται απαραίτητο να αναφερθεί ότι οι γυναίκες κάθε ηλικίας αναδεικνύονται, τα τελευταία χρόνια, ως ομάδα υψηλού κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας με τα ποσοστά να ανέρχονται στο 51% συγκριτικά με τους άνδρες που βρίσκονται στο 42% (Nichols 2014). Οι χώρες της Δυτικής Ευρώπης έχουν γενικότερα υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας σε σχέση με τις χώρες της Νότιας Ευρώπης. Για παράδειγμα στην Ιρλανδία το ποσοστό είναι 1.7 φορές μεγαλύτερο σε σχέση με την Ιταλία, και για τα δύο φύλα (***Εικόνα 1.2***) (Nichols et al 2012).

Στην Ελλάδα, μέχρι το 2011, παρατηρείται μείωση της προτυπωμένης κατά ηλικία καρδιαγγειακής θνησιμότητας, ωστόσο, σύμφωνα με τη διάγνωση εξόδου ισχαιμικού ή άλλου καρδιαγγειακού επεισοδίου, η νοσηρότητα την επταετία 2001-2007 έχει αυξηθεί κατά 122/100.000 ασθενείς, αποτελώντας μείζων θέμα δημόσιας υγείας (***Εικόνα 1.3 α,β***). Να σημειωθεί ότι, η διάγνωση εξόδου δεν είναι προτυπωμένη κατά ηλικία και ενδεχομένως να αντανακλά, σε κάποιο βαθμό, την επίπτωση της γήρανσης του πληθυσμού (***Εικόνα 1.3,β***). Παρά τη μείωση θνησιμότητας, κατά 16% στους άνδρες και 15% στις γυναίκες, η Ελλάδα μέχρι το 2009 κατατασσόταν στην 15^{η} θέση (το 2001) και στην 9^{η} (το 2009) στην πρόωρη καρδιαγγειακή θνησιμότητα (<65 ετών) στους άνδρες, μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών (Nichols et al 2012; Nichols et al 2014).

Figure 1.4a **Age-standardized death rates from CHD, men aged under 65, latest available year, Europe**

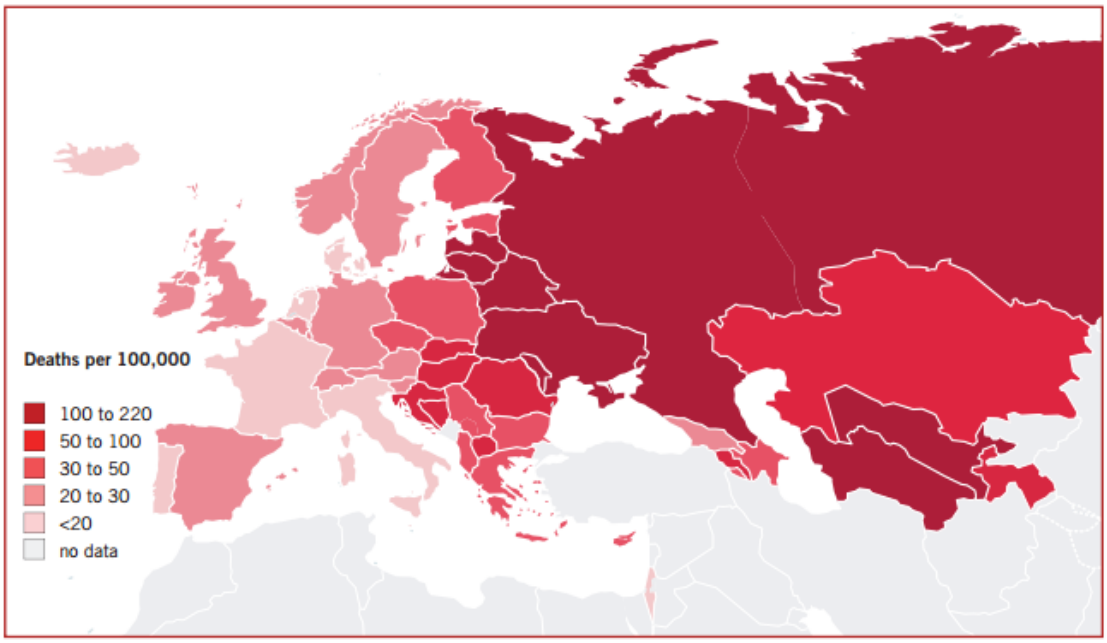
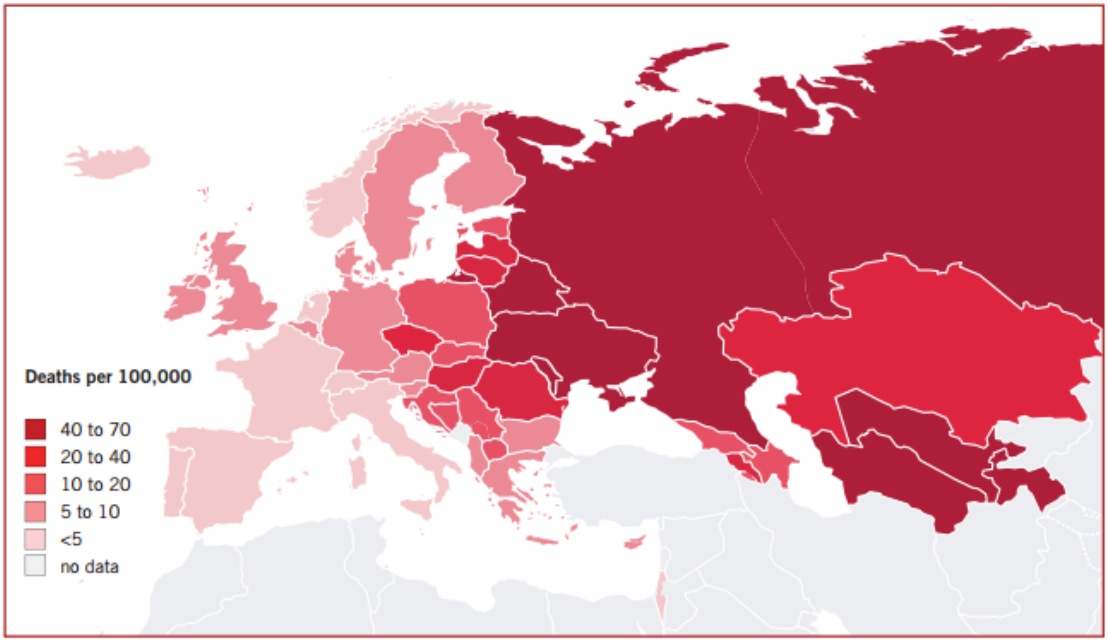


Figure 1.4b **Age-standardized death rates from CHD, women aged under 65, latest available year, Europe**



Εικόνα 1.2: Γεωγραφική κατανομή ρυθμού καρδιαγγειακής θνησιμότητας ανά 100.000, σταθμισμένος ως προς την ηλικία και στα δύο φύλα, στην Ευρώπη. (Nichols et al 2012)

Age-standardized death rates from cardiovascular disease and coronary heart disease by country and sex (per 100 000 population)

Country	Latest year	Males				Females			
		CVD—total		CHD		CVD—total		CHD	
		Age-standardized mortality rate	10-year change in mortality rate	Age-standardized mortality rate	10-year change in mortality rate	Age-standardized mortality rate	10-year change in mortality rate	Age-standardized mortality rate	10-year change in mortality rate
Albania	2004	490.7	10%	156.5	56%	354.8	42%	89.6	123%
Armenia	2012	524.5	−28%	351.8	−26%	356.5	−34%	211.4	−33%
Austria	2011	241.4	−36%	125.5	−29%	161.0	−36%	65.3	−30%
Azerbaijan	2007	616.8	−18%	149.3	−72%	488.9	0%	93.2	−70%
Belarus	2009	892.7	−5%	642.2	−1%	427.6	−21%	283.6	−16%
Belgium	2010	197.5	−32%[a]	72.9	−39%[a]	129.6	−31%	31.1	−41%
Bosnia and Herzegovina	2011	474.7	n/a	93.5	n/a	385.4	n/a	54.8	n/a
Bulgaria	2011	732.4	−14%	145.6	−40%	478.3	−19%	73.5	−49%
Croatia	2012	415.5	−30%	202.8	−4%	283.0	−30%	123.8	2%
Cyprus	2011	219.2	n/a	99.3	n/a	161.2	n/a	42.7	n/a
Czech Republic	2012	403.1	−28%	214.9	−11%	264.0	−30%	126.2	−6%
Denmark	2011	173.5	−46%	67.1	−57%	110.8	−43%	32.6	−59%
Estonia	2012	501.0	−33%	255.9	−44%	269.3	−38%	117.9	−51%
Finland	2011	275.8	−25%	165.5	−30%	146.1	−30%	71.4	−37%
France	2010	149.6	−33%	47.3	−37%	86.7	−32%	17.5	−41%
Georgia	2010	325.1	−62%	80.3	−84%	190.1	−66%	38.7	−87%
Germany	2012	229.6	−34%	101.7	−39%	162.4	−31%	51.3	−43%
Greece	2011	246.7	−32%	89.1	−28%	195.4	−34%	36.9	−34%
Hungary	2012	509.4	−20%	270.0	−8%	323.4	−21%	160.6	−6%

Hospital discharges for cardiovascular disease, coronary heart disease, and cerebrovascular disease per 100 000 population, by country, 2001–2012

		Cardiovascular disease		Coronary heart disease		Cerebrovascular disease	
		2001[a]	2012[a]	2001[a]	2012[a]	2001[a]	2012[a]
Albania	(2001–2011)	520	776	146	247	82	199
Andorra	(2001–2012)	610	749	126	165	107	127
Armenia	(2001–2012)	599	1666	258	717	129	264
Austria	(2001–2009)	3615	3697	923	881	577	565
Azerbaijan	(2001–2012)	484	783	162	305	48	87
Belarus	(2001–2012)	4749	6401	2296	3206	912	1258
Belgium	(2001–2008)	2347	2173	719	616	393	353
Bulgaria	(2001–2010)	2013	3617	542	1196	468	589
Croatia	(2001–2010)	1692	1847	457	488	394	393
Cyprus	(2001–2008)	927	672	360	198	149	120
Czech Republic	(2001–2010)	3430	3086	1107	715	625	547
Denmark	(2001–2010)	2546	2634	803	720	435	363
Estonia	(2001–2009)	3245	3327	1094	900	499	714
Finland	(2001–2007)	3654	2913	1140	791	661	550
France	(2001–2009)	2303	2282	512	498	220	228
Georgia	(2001–2012)	427	1116	193	475	74	166
Germany	(2001–2009)	3305	3500	1011	890	464	530
Greece	(2001–2007)	2432	2786	829	951	424	449
Hungary	(2001–2010)	4039	3678	943	716	845	995

Εικόνα 1.3α,β: Προτυπωμένη κατά ηλικία καρδιαγγειακή θνησιμότητα (ανά 100.000 πληθυσμό) & διάγνωση εξόδου (μη προτυπωμένη κατά ηλικία), κατά αιτία. (Nichols et al 2014)

1.2 Επιδημιολογία Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ)

Όπως προαναφέρθηκε, από το σύνολο των χρόνιων (μη μεταδοτικών) νοσημάτων, το ΟΣΣ κατέχει την πρώτη θέση στην παγκόσμια κατάταξη από κάθε αιτία θανάτου ακολουθούμενο από τα αγγειακά εγκεφαλικά και τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, τουλάχιστον κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας (***Εικόνα 1.4 & 1.5***) (WHO Fact sheet 2014). Επιπλέον, βρίσκεται στην πρώτη θέση στη θνησιμότητα, συγκριτικά με τα υπόλοιπα καρδιαγγειακά νοσήματα, με το ποσοστό να ανέρχεται στο 48%, έναντι των υπολοίπων χρόνιων νοσημάτων (***Εικόνα 1.6***) (WHO 2014; WHO-CDC 2015). Μέχρι σήμερα, έχει διερευνηθεί από ελάχιστες επιδημιολογικές μελέτες από τις αρχές του ’90 (Chimonas et al 1997, Panagiotakos et al 2001, Andrikopoulos et al 2001, Pitsavos et al 2003, Andrikopoulos et al 2007) και άλλες μικρότερης εμβέλειας με περιορισμένη γεωγραφική και πληθυσμιακή κατανομή (Kalandidi et al 1992; Papathanasiou et al 2004). Ωστόσο, αποτελούν απεικόνιση παλαιότερων δεδομένων που δε λαμβάνουν υπόψη πρόσφατες κοινωνικο-δημογραφικές και κλινικές αλλαγές του ελληνικού πληθυσμού όπως, γήρανση, αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας, αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Δεδομένης και της επίδρασης στους δείκτες υγείας που επιφέρει η οικονομική κρίση των τελευταίων 6 ετών, στην Ελλάδα, η ύπαρξη νεότερων μελετών θα χαρτογραφήσει με περισσότερη ακρίβεια την πολυδιάστατη προσέγγιση για την αποτελεσματικότερη πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

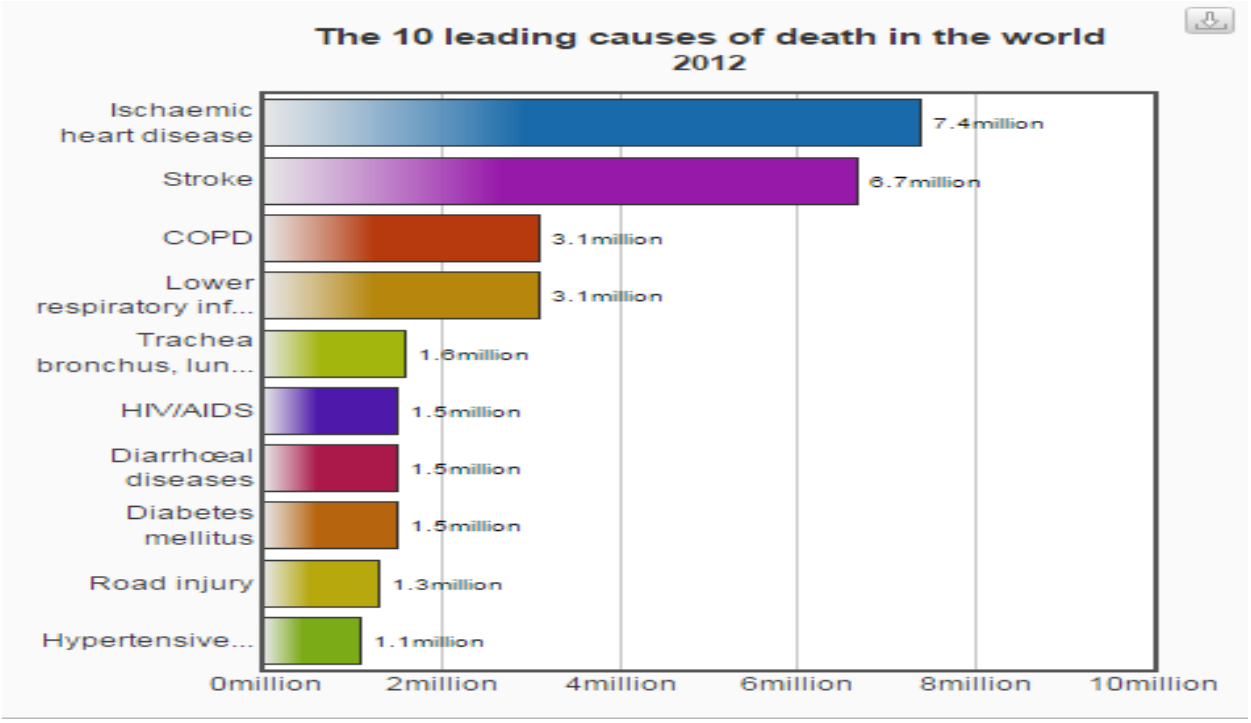
Η μελέτη GREECS (2003-2004) είναι η πρώτη πληθυσμιακή μελέτη, στην Ελλάδα, που αξιολόγησε την ετήσια επίπτωση και επιπολασμό του ΟΣΣ καθώς και τους σημαντικότερους κοινωνικό-δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής και τη συμπεριφορά των ασθενών, στην πρόγνωση της νόσου. Η ετήσια επίπτωση υπολογίσθηκε στο 22,6 ανά 10.000 άτομα (0,23%) και ο επιπολασμός 3,9% για τους άνδρες και 1,3% για τις γυναίκες. Μεταξύ άλλων, η υψηλότερη συχνότητα των εισαγωγών παρατηρήθηκε το χειμώνα, η ένδο-νοσοκομειακή θνητότητα ήταν 4,3 ανά 100 νοσηλευόμενους, η πιο συνηθισμένη διάγνωση εξόδου για τους άνδρες ήταν το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), ενώ για τις γυναίκες ήταν η ασταθής στηθάγχη (ΑΣ). Επίσης, υπήρξε ισχυρή θετική συσχέτιση ανάμεσα στη βαρύτητα της νόσου (δηλ., ΑΣ ή ΟΕΜ) και τον

επιπολασμό της αρτηριακής υπέρτασης, του ΣΔ και του οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου, ενώ αντίστροφη συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα στην τήρηση της Μεσογειακής διατροφής, τη φυσική δραστηριότητα, τη διακοπή του καπνίσματος και τη βαρύτητα του ΟΣΣ (Pitsavos 2005). Ωστόσο, η μελέτη GREECS αποτελεί τη μεγαλύτερη και πρωτοπόρα προοπτική μελέτη 10ετούς (2004-2014) παρακολούθησης ασθενών με ΟΣΣ, αποτελώντας το κύριο αντικείμενο της παρούσας διατριβής.

Η επικινδυνότητα του ΟΣΣ έγκειται στην οξεία εκδήλωση της ασθένειας και στον αιφνίδιο θάνατο, με αποτέλεσμα το 50% των ασθενών να καταλήγει πριν ακόμη διακομισθεί στο νοσοκομείο (O'Connor et al 2010). Επιπλέον, η καθυστέρηση στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας, από την έναρξη των συμπτωμάτων φαίνεται πως επηρεάζει αρνητικά την έκβαση της νόσου και κυρίως στις γυναίκες (Pitsavos et al, 2006). Για τους ασθενείς που εκδηλώνουν οξύ εμφράγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI), οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας και του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας συστήνουν την άμεση επαναιμάτωση του μυοκαρδίου (διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση ή θρομβόλυση) από την εμφάνιση των συμπτωμάτων, ως την πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών (Antman et al 2008). Για τους ασθενείς που εκδηλώνουν ασταθή στηθάγχη (UA) και οξύ εμφράγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI), παρά το γεγονός ότι υπάρχει ποικιλομορφία ως προς την παθογένεια και κλινική εικόνα (πχ. ασθενείς χωρίς συμπτωματολογία μέχρι αυτών με σοβαρή ισχαιμία του μυοκαρδίου) η διαγνωστική ή επεμβατική στεφανιογραφία θεωρείται απαραίτητη ως αρχική αντιμετώπιση (Roffi et al 2015). Τα τελευταία χρόνια, η αύξηση της επίπτωσης και του επιπολασμού της νόσου στις γυναίκες αποδίδεται στην πρώιμη εμφάνιση προδιαθεσικών παραγόντων που ενοχοποιούνται για αθηρογένεση όπως, κάπνισμα, αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, ανθυγιεινή διατροφή και εργασιακό άγχος. Ωστόσο, ένα μέρος της αυξημένης θνησιμότητας στο γυναικείο πληθυσμό σχετίζεται με τη δομή των στεφανιαίων αγγείων, που διαφοροποιείται ανάμεσα στα δύο φύλα και τη συνοσηρότητα (ιστορικό ΑΥ, παχυσαρκίας και ΣΔ). Επιπλέον, φαίνεται πως οι γυναίκες αντιμετωπίζονται περισσότερο με συντηρητική αγωγή και υποβάλλονται λιγότερο συχνά σε διαγνωστικό καθετηριασμό/επαναγγείωση και θρομβολυτική αγωγή,

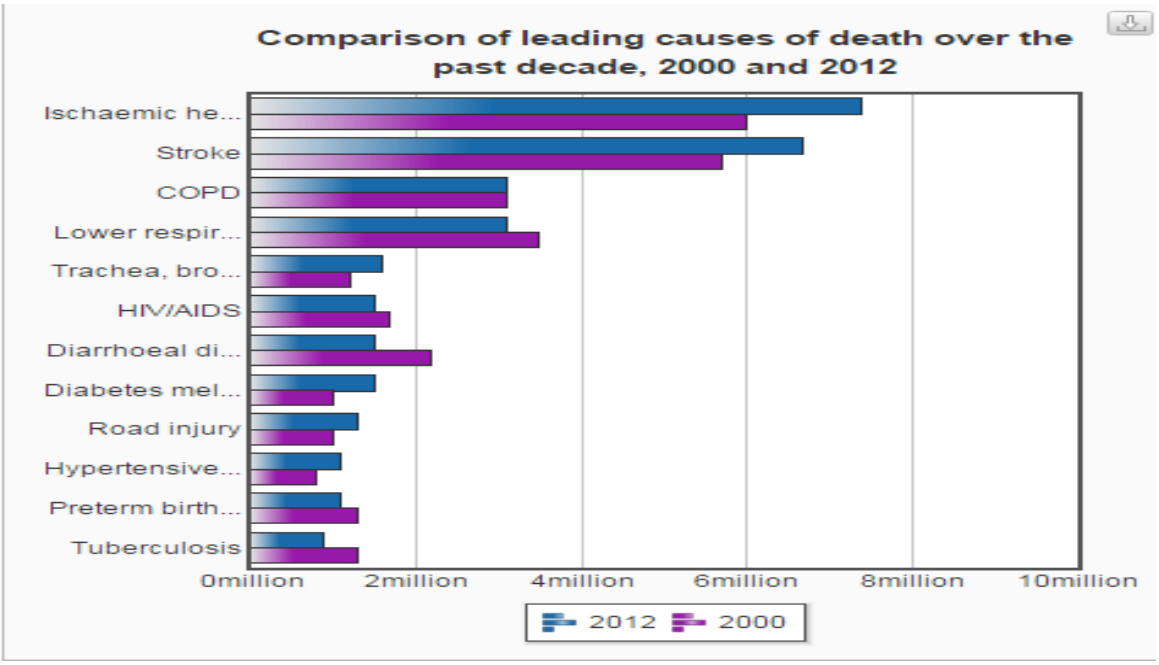
αποκλεισμός της οποίας οφείλεται και στην καθυστερημένη αναζήτηση βοήθειας από την έναρξη της συμπτωματολογίας (Panagiotakos et al 2007)

Επιπρόσθετα, πρόσφατα έχουν προταθεί επιγενετικοί μηχανισμοί υπεύθυνοι για τη διαδικασία αθηρογένεσης και εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης, οι οποίοι συσχετίζονται και με περιβαλλοντικές εκθέσεις. Ένας τέτοιος μηχανισμός θεωρείται η μεθυλίωση, μέσω της οποίας μπορεί να ρυθμιστεί η μεταγραφή γονιδίων χωρίς να επηρεαστεί η αλληλουχία του DNA. Συγκεκριμένα, οι μεθυλικές ομάδες προκαλούν μοριακές τροποποιήσεις με συμπίεση της χρωματίνης με αποτέλεσμα την καταστολή έκφρασης του γονιδίου (πχ. καταστολή γονιδίων που συνδέονται με την αθηροσκλήρωση) και δυνητικά τη μειωμένη πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου (πχ. καρδιαγγειακή νόσος) (Hedges DJ & Deininger PL 2007). Ωστόσο, φαίνεται πως περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως έκθεση σε τοξικές ουσίες, στον καπνό, ανθυγιεινή διατροφή μπορούν να επηρεάσουν τις επιγενετικές τροποποιήσεις και κατά συνέπεια την έκβαση νοσημάτων (Hou et al 2012). Η ύπαρξη προοπτικών μελετών που θα αξιολογούν την αιτιολογική σχέση μεταξύ επιγενετικής και τρόπου ζωής, θα συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη προληπτικών και θεραπευτικών παρεμβάσεων.



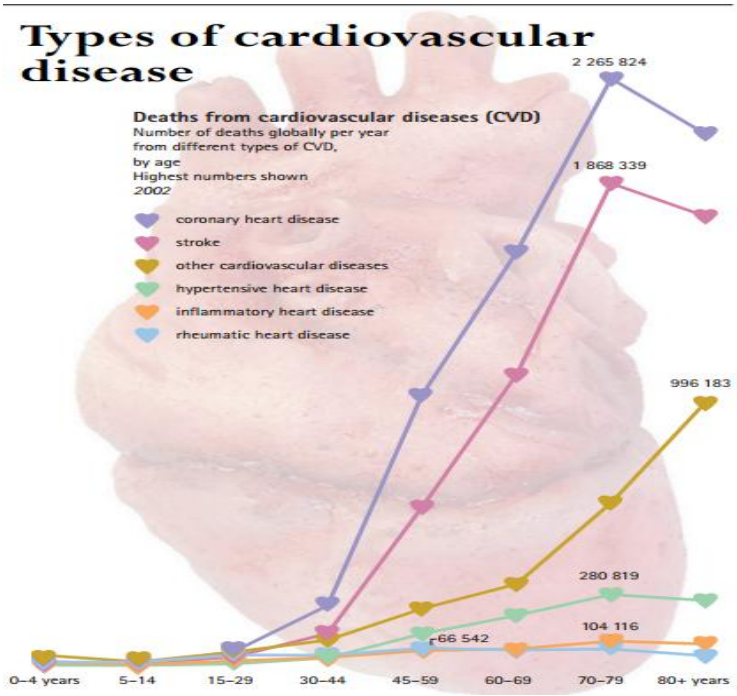
Εικόνα 1.4: Οι 10 πιο συχνές αιτίες θανάτου παγκοσμίως, 2012

(WHO Fact sheet 2014)



Εικόνα 1.5: Σύγκριση των πιο συχνών αιτιών θανάτου τη δεκαετία, 2010 & 2012

(WHO Fact sheet 2014)



Εικόνα 1.6: Μορφές καρδιαγγειακών παθήσεων

(WHO-CDC 2015)

1.3 Δευτερογενής Πρόληψη Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου

Επιδημιολογικές μελέτες, που καταγράφουν την βραχυπρόθεσμη πρόγνωση της νόσου, παρατηρούν τη μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης επαναλαμβανόμενων επεισοδίων κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου από το αρχικό καρδιαγγειακό συμβάν (Briffa et al 2011). Περίπου το 1/3 των STEMI ασθενών καταλήγει το πρώτο 24ωρο, από την εκδήλωση των συμπτωμάτων, ενώ στους UA/NSTEMI ασθενείς ο κίνδυνος θνητότητας και νοσηρότητας είναι σαφώς μικρότερος, αλλά σημαντικός, καθώς το 15% είτε καταλήγει είτε εμφανίζει δεύτερο επεισόδιο μέσα στον πρώτο μήνα από την αρχική διάγνωση. Επιπλέον, το 30% των ασθενών επανανοσηλεύεται τους πρώτους 6 μήνες, με τεράστιο οικονομικό κόστος για τις υπηρεσίες υγείας. Περίπου το 18% των ανδρών και 23% των γυναικών >40 ετών καταλήγουν τον πρώτο χρόνο, ενώ το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας παρατηρείται στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, που αποδίδεται στα άτυπα συμπτώματα πόνου στο στήθος που συνοδεύονται με ίλιγγο, σύγχυση, τάση για λιποθυμία, κούραση και αδυναμία και κατά συνέπεια δεν τυχαίνουν της ανάλογης θεραπευτικής αγωγής (Rosamond et al 2008, Turpie 2006, Antman et al 2004).

Αναφορικά με τις οικονομικές διαστάσεις της νόσου και με βάση πρόσφατα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Ένωσης, το κόστος περίθαλψης των στεφανιαίων ασθενών ανέρχεται στα €60 δις., απορροφώντας το 31% του συνολικού κόστους των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Από τη συνολική δαπάνη, το 33% αφορά στο άμεσο κόστος (νοσήλια και φαρμακευτική αγωγή), το 29% στη μείωση παραγωγικότητας και το 38% στο έμμεσο κόστος (οικογενειακοί φροντιστές των ασθενών). Είναι γεγονός ότι, η εκτίμηση μόνο του άμεσου κόστους υποεκτιμά το πραγματικό μέγεθος του κόστους των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η απώλεια παραγωγικότητας, λόγω θανάτου ή ασθένειας, σε άτομα μέσης ηλικίας καθώς και το έμμεσο κόστος συμβάλλουν σημαντικά στη συνολική οικονομική επιβάρυνση. Το 2009, η απώλεια παραγωγικότητας λόγω καρδιαγγειακών παθήσεων ανήλθε στα €46 δις., όπου τα €18 δις. (45%) αποδίδονται στη στεφανιαία νόσο. (Leal et al 2012).

Μια συνοπτική εικόνα των πιο πρόσφατων δεδομένων, που υπάρχουν για τη χώρα μας, αναφορικά με την υγειονομική δαπάνη των καρδιαγγειακών νοσημάτων και ειδικότερα της στεφανιαίας νόσου φαίνεται στον παρακάτω πίνακα (***Πίνακας 1***)

Πίνακας 1: Υγειονομική δαπάνη (€ χιλ.) καρδιαγγειακών νοσημάτων & στεφανιαίας νόσου, στην Ελλάδα, 2009

	Καρδιαγγειακές Παθήσεις	**Στεφανιαία Νόσος**
Συνολική Υγειονομική Δαπάνη (€ χιλ.)	2.799.545	584.266
Κόστος κατά κεφαλή (€ χιλ.)	249	52
Φαρμακευτική δαπάνη (€ χιλ.)	1.578.000	209.642
Συνολική Υγειονομική Δαπάνη %	11%	2%

European CVD Statistics 2012 Edition. British Heart Foundation

Φαίνεται ότι η στεφανιαία νόσος (CHD) απορροφά:

- το **13%** της φαρμακευτικής δαπάνης και
- το **21%** της συνολικής δαπάνης των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Επισημαίνεται ότι οι παραπάνω δαπάνες είναι αυξημένες συγκριτικά με αυτές των προηγούμενων ετών. Συνεπώς, αποτελεί μείζων θέμα για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, κυρίως υπό το πρίσμα της πρόσφατης οικονομικής κρίσης. Η επιβράδυνση του ρυθμού ανάπτυξης της οικονομίας, η υπογονιμότητα και η ταυτόχρονη γήρανση του πληθυσμού, η περιστολή των δημοσίων δαπανών και το χαμηλό επίπεδο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας αποτελούν αιτία συρρίκνωσης των διαθέσιμων υγειονομικών πόρων. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι σε δυσμενείς οικονομικές και κοινωνικές συνθήκες, υπάρχει αυξημένη ζήτηση των δημοσίων υπηρεσιών υγείας, λόγο του χαμηλού κόστους παροχής φροντίδας. Ωστόσο, η αυξημένη ζήτηση δε συνάδει πάντα με την παρουσία οργανικής παθογένειας αλλά μπορεί να αποτελεί προϊόν ψυχοσωματικής εκδήλωσης (Notara et al, 2013).

Η δευτερογενής πρόληψη του ΟΣΣ συμπεριλαμβάνει το συνδυασμό φαρμακευτικής αγωγής και υιοθέτησης ενός υγιεινού τρόπου ζωής όπως, υγιεινή διατροφή, διακοπή καπνίσματος, συστηματική σωματική δραστηριότητα, τα οποία

αποτελούν στοιχεία υψίστης σημασίας καθώς, μετά το πρώτο καρδιαγγειακό επεισόδιο, οι ασθενείς παραμένουν υψηλού κινδύνου για επαναλαμβανόμενα ισχαιμικά επεισόδια (Chow et al 2010). Από τα αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης καταδεικνύεται πως, η διακοπή καπνίσματος, η τακτική σωματική δραστηριότητα, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ και η υγιεινή διατροφή σχετίζονται με μείωση της θνητότητας σε ποσοστό 20-45 % (Iestra et al 2005). Νεότερες μελέτες εκτιμούν ότι, η μείωση της θνητότητας του ΟΣΣ σε ένα ποσοστό >50% αποδίδεται σε τροποποιήσεις των σημαντικότερων προδιαθεσικών παραγόντων και κατά 43% σε σύγχρονες επεμβατικές και φαρμακευτικές θεραπείες (Chow et al 2010, Bandosz et al 2012). Το Βρετανικό Ίδρυμα Καρδιολογίας, δήλωσε ότι το ΟΣΣ αποτελεί την πιο προβλέψιμη χρόνια νόσο καθώς περισσότερα από τα μισά περιστατικά θα μπορούσαν να αποφευχθούν, τόσο σε πρωτογενές όσο και σε δευτερογενές επίπεδο, εάν τα άτομα υιοθετούσαν έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής (British Heart Foundation 2008). Λαμβάνοντας υπόψη τα προαναφερθέντα ευρήματα, η δευτερογενής πρόληψη αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο, από την οποία εξαρτάται η πορεία και εξέλιξη της νόσου. Παρόλα αυτά, έχει παρατηρηθεί ότι οι καρδιαγγειακοί ασθενείς δε συμμορφώνονται επαρκώς με τη θεραπευτική αγωγή και σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα μετά την εμφάνιση του πρώτου συμβάματος υποτροπιάζουν σε παλιές συνήθειες, καθιστώντας ανησυχητική τη διαχρονικά αυξητική τάση της καρδιαγγειακής νόσου (Sofi et al 2011). Δεδομένης της συγκεκριμένης ανεπάρκειας, στο να υιοθετηθεί μια μακροχρόνια αλλαγή στη συμπεριφορά του ασθενή, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία συστήνει ως επιτακτική ανάγκη την εξεύρεση αποτελεσματικού σχεδίου δράσης για τη δημόσια υγεία, ώστε να μειωθεί το φορτίο της χρόνια νόσου σε κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο (Perk et al 2012). Συμπερασματικά, η εκτίμηση και αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου για επαναλαμβανόμενα καρδιακά επεισόδια σε στεφανιαίους ασθενείς κρίνεται επιτακτική τόσο σε κλινικό όσο και σε κοινοτικό επίπεδο με τη λήψη αποτελεσματικών μέτρων δημόσιας υγείας (Panagiotakos et al, 2015). Κρίνεται δε σκόπιμο να αναφερθεί ότι υπάρχουν ελάχιστες μελέτες που να έχουν αξιολογήσει, σε βάθος χρόνου, τη συμμόρφωση των στεφανιαίων ασθενών και τους παράγοντες που συντελούν στην υιοθέτηση ενός νέου τρόπου ζωής.

1.4 Κοινωνικοοικονομικοί και συμπεριφοριστικοί προσδιοριστές δεύτερης εκδήλωσης ΟΣΣ

1.4.1 Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και δευτερογενής πρόληψη ΟΣΣ

Το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (ΚΟΕ) αποτελεί συνιστώσα της οικονομικής (εισόδημα), κοινωνικής (εκπαίδευση) και εργασιακής (επάγγελμα) κατάστασης του ατόμου. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) το 80% των καρδιαγγειακών θανάτων συμβαίνουν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος λόγω ελλιπούς πρόσβασης σε παροχές πρώτης ανάγκης όπως, εκπαίδευση, εργασία, υγειονομική περίθαλψη, οικογένεια, κ.α. (WHO, 2008). Επιπλέον τα άτομα με χαμηλά εισοδήματα στρέφονται στην αγορά φθηνών και ανθυγιεινών τροφίμων με συνέπεια την αύξηση ασθενειών που σχετίζονται με τη διατροφή, όπως παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη και στεφανιαία νόσο (Avcin et al, 2011; Economou et al, 2008). Τα παραπάνω ζητήματα χρήζουν περαιτέρω προσοχής, ιδίως υπό το πρίσμα της πρόσφατης οικονομικής κρίσης που έχει επηρεάσει και το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης (Notara V et al, 2013). Η επιβράδυνση του ρυθμού ανάπτυξης της οικονομίας, η φθίνουσα γονιμότητα και η παράλληλη γήρανση του πληθυσμού, η περιστολή των δημόσιων δαπανών και το χαμηλό επίπεδο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας θα συρρικνώσουν τους διαθέσιμους πόρους υγειονομικής περίθαλψης (Notara V et al, 2010). Είναι ευρέως αποδεκτό ότι σε στρεσογόνες οικονομικές και κοινωνικές συνθήκες, η ζήτηση για τις δημόσιες υπηρεσίες υγείας αυξάνεται σε μεγάλο βαθμό, λόγο του χαμηλού κόστους παροχής φροντίδας. Ωστόσο, η αυξημένη ζήτηση των υπηρεσιών υγείας δεν εκφράζει πάντα την παρουσία οργανικής παθογένειας αλλά μπορεί να αποτελεί προϊόν ψυχοσωματικής εκδήλωσης.

Οι προοπτικές μελέτες που αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ ΚΟΕ και εμφάνισης δεύτερου επεισοδίου ΟΣΣ είναι περιορισμένες. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 7385 Δανούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πρωτοπαθή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς χαμηλού ΚΟΕ είχαν χειρότερη πρόγνωση από τους ασθενείς υψηλού ΚΟΕ (Jakobsen et al, 2012). Επαναλαμβανόμενα καρδιακά επεισόδια παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που διέμεναν σε υποβαθμισμένες περιοχές (Koren et al, 2012). Επιπλέον, αν το χαμηλό εισόδημα συνοδεύεται από χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, τότε ο κίνδυνος αιφνιδίου θανάτου μετά το πρώτο στεφανιαίο επεισόδιο διπλασιάζεται (Gerber et

al, 2008). Πιθανώς, οι ασθενείς χαμηλού μορφωτικού επιπέδου υιοθετούν λιγότερο υγιείς συνήθειες συγκριτικά με τους πιο μορφωμένους, όπως αυτό υποστηρίζεται και από τη μελέτη CARDIO2000, όπου ο κίνδυνος εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου ήταν μεγαλύτερος κατά 82% σε άτομα χαμηλού μορφωτικού επιπέδου και ομοίως, τα άτομα μεσαίου μορφωτικού επιπέδου είχαν 65% αυξημένο κίνδυνο συγκριτικά με τα άτομα υψηλού μορφωτικού επιπέδου (Pitsavos et al, 2002). Γενικότερα, το επίπεδο εκπαίδευσης φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στα ποσοστά θνησιμότητας και προσδόκιμου ζωής (Murphy et al, 2006). Από την άλλη πλευρά, υπάρχει και το παράδοξο της αντίληψης σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου, καθώς έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με υψηλό ΚΟΕ αποδίδουν την αιτιολογία της καρδιαγγειακής νόσου σε κληρονομικούς-γενετικούς παράγοντες παρά στη συμπεριφορά και στον τρόπο ζωής (Perkins-Porras et al, 2006).

Ένα άλλο ενδιαφέρον στοιχείο που διερευνήθηκε στη μελέτη GREECS, ήταν η επίδραση της οικογενειακής κατάστασης στην βραχυπρόθεσμη πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου. Οι άγαμοι ασθενείς είχαν 2,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν αιφνίδιο θάνατο μέσα στον πρώτο μήνα, από την έξοδο από το νοσοκομείο, σε σχέση με τους έγγαμους (Panagiotakos et al, 2008). Το συμπέρασμα αυτό έρχεται σε συμφωνία με τη μελέτη παρακολούθησης στη Φινλανδία 1993-2002, στην οποία συμμετείχαν 15.330 ασθενείς με ΟΣΣ, ηλικίας 35-99 ετών και κατέδειξε ότι οι άγαμοι ασθενείς είχαν χειρότερη πρόγνωση, ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία (Lammintausta et al, 2013). Επιπροσθέτως, φαίνεται ότι οι χήροι ασθενείς παρουσιάζουν υψηλότερο ποσοστό βραχυπρόθεσμης και μεσοπρόθεσμης θνητότητας (ενδονοσοκομειακής, 30 ημερών και 1 έτους) και ως εκ τούτου, θα πρέπει να θεωρούνται ασθενείς υψηλού κινδύνου για επαναλαμβανόμενα καρδιακά επεισόδια. Βέβαια, η σχέση μεταξύ της οικογενειακής κατάστασης και της δεύτερης εκδήλωσης ΟΣΣ δεν έχει διευκρινιστεί επαρκώς, δεδομένου του ότι η οικογενειακή κατάσταση είναι ένα πλέγμα πολλών συνιστωσών που μπορεί να ενισχύσει ή να αποδυναμώσει την ευημερία του ατόμου (Hadi et al, 2012). Παρ 'όλα αυτά, η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στην ψυχοκοινωνική υποστήριξη στεφανιαίων ασθενών υψηλού κινδύνου.

Τέλος, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς η σχέση μεταξύ του επαγγελματικού άγχους και της δεύτερης εκδήλωσης ΟΣΣ. Ωστόσο έχει παρατηρηθεί ότι το χρόνιο εργασιακό

άγχος και οι υψηλές επαγγελματικές απαιτήσεις αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης δεύτερου επεισοδίου (Aboa-Eboulé et al, 2007). Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν και στη μελέτη Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP), όπου 1635 ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 6-9 χρόνια. Το εργασιακό άγχος φάνηκε να είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας δεύτερου καρδιαγγειακού συμβάματος. Οι σχετιζόμενοι με το άγχος παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πρόκλησης νέων καρδιακών επεισοδίων περιλαμβάνουν την απορύθμιση της συμπαθητικής-παρασυμπαθητικής δραστηριότητας (αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης), τη δυσλειτουργία των νευροενδοκρινικών αξόνων (αναπαραγωγικού, θυρεοειδικού, επινεφριαδιακού) και την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών διαδικασιών στο ενδοθήλιο των αρτηριών (υψηλά επίπεδα κυτοκινών) (Leander et al, 2007). Επίσης, το ψυχολογικό στρες μπορεί έμμεσα να επηρεάσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής νόσου μέσω ανθυγιεινών συμπεριφορών, όπως κάπνισμα, έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (Rozanski et al, 1999).

1.4.2 Κάπνισμα και δευτερογενής πρόληψη ΟΣΣ

Η σχέση ανάμεσα στο κάπνισμα και τις καρδιαγγειακές παθήσεις έχει αναδειχθεί από το 1960 στη μελέτη Framingham Heart και τη μελέτη των Επτά Χωρών (Kannel et al, 1961; Keys et al, 1984). Τα μέχρι σήμερα δεδομένα ενισχύουν τη σχέση μεταξύ του καπνίσματος και της αύξησης της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα (Mallaina et al, 2013). Η σημασία της διακοπής του καπνίσματος στη δευτερογενή πρόληψη έχει επίσης υπογραμμισθεί στις κοορτές των EUROASPIRE (De Bacquer et al, 2013) και κυρίως στην EUROASPIRE I (De Bacquer et al, 2003). Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι το κάπνισμα ήταν ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες αύξησης της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο, ενώ αντίθετα η αρτηριακή πίεση και το επίπεδο των λιπιδίων δε βρέθηκε να έχουν στατιστικά σημαντική σχέση με τη θνησιμότητα, πιθανώς λόγω της φαρμακευτικής αγωγής που λάμβαναν οι ασθενείς για τον έλεγχο των συγκεκριμένων παραγόντων. Σε ανασκοπική έρευνα, υπολογίσθηκε ότι η διακοπή καπνίσματος, σε στεφανιαίους ασθενείς, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο θνητότητας κατά 36% (Critchley & Capewell, 2012). Επιπλέον οι Weil και συν., κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός φαρμακευτικής αγωγής και διακοπής καπνίσματος αποτελεί σημαντικό προληπτικό μέτρο (Weil et

al, 2012). Το Βρετανικό Ίδρυμα Καρδιολογίας δήλωσε ότι οι ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα που διακόπτουν το κάπνισμα μειώνουν τον κίνδυνο αιφνιδίου θανάτου κατά περίπου 40 % - αισθητά περισσότερο από τις μειώσεις που σημειώθηκαν από τη θεραπεία με στατίνες (22 %) ή ασπιρίνη (15 %) (British Heart Foundation, 2008). Αρκετές μελέτες έχουν επίσης καταδείξει τη σχέση ανάμεσα στο κάπνισμα και τον αυξημένο κίνδυνο βραχυ- και μεσο-πρόθεσμης θνητότητας και επανανοσηλείας σε ασθενείς με ΟΣΣ (Mohiuddin et al, 2007; Alvarez et al, 2013). Η πιθανή εξήγηση είναι ότι το κάπνισμα επιταχύνει τη διαδικασία αθηροσκλήρωσης, μέσω της αύξησης των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης με παράλληλη μείωση των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης, της αύξησης της αρτηριακής πίεσης και διαταραχής του μηχανισμού πήξης-ενδογενούς ινωδόλυσης (Newby et al, 1999).

Παρά την πληθώρα των δεδομένων για τις βλαβερές συνέπειες του καπνίσματος στο καρδιαγγειακό σύστημα, οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς ξαναρχίζουν το κάπνισμα αμέσως μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο (Pyrgakis 2009). Περίπου το 21% των ασθενών της EUROASPIRE II έρευνας, η οποία διεξήχθη περίπου 3,5 χρόνια μετά την EUROASPIRE I, παρέμεναν ενεργοί καπνιστές (Scholte op Reimer et al, 2006). Ομοίως, περίπου το 20% των ασθενών συνεχίζει το κάπνισμα μετά τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου, παγκοσμίως (Twardella et al, 2004). Παρατηρείται ότι οι ασθενείς που συνεχίζουν το κάπνισμα έχουν χαμηλό γνωσιακό, συναισθηματικό και κοινωνικό προφίλ (Berndt et al, 2012). Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, η διακοπή του καπνίσματος μακροπρόθεσμα δεν είναι εφικτή και η μέθοδος της απλής συμβουλευτικής παρακίνησης δεν αποδεικνύεται αποτελεσματική. Συνεπώς, η προσέγγιση πρέπει να είναι πολυδιάστατη και να αφορά στην πιο συστηματική παρακολούθηση των ασθενών και στη δημιουργία προγραμμάτων παρέμβασης (Rapezzi et al, 2008). Ωστόσο φαίνεται ότι, τα προγράμματα παρέμβασης έχουν ευεργετική αλλά βραχυπρόθεσμη επίδραση στους ασθενείς, περίπου ένα μήνα μετά την έξοδο τους από το νοσοκομείο και σπάνια διατηρείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (>1 έτος) (Fitzpatrick et al, 2011). Οι κατ'οίκον επισκέψεις, σε ασθενείς που δεν έχουν τη δυνατότητα πρόσβασης σε υπηρεσίες υγείας, θα μπορούσαν να αποτελέσουν συμπληρωματικό και χαμηλού κόστους μέρος των προγραμμάτων της

καρδιαγγειακής αποκατάστασης (Clark et al, 2010). Η συστηματική παρακολούθηση σε συνδυασμό με γνωσιο-συμπεριφοριστική θεραπεία φαίνεται να προάγει το κίνητρο για τη διακοπή καπνίσματος. Γνώσιο-συμπεριφορικές παρεμβάσεις που θα εφαρμόζονται στους ενδο-νοσοκομειακούς ασθενείς με ΟΣΣ και εν συνεχεία σε προγράμματα προ-συμπτωματικού ελέγχου με παράλληλη δημιουργία υποστηρικτικού περιβάλλοντος στο σπίτι, ή στο χώρο εργασίας, θα συνεισφέρουν στη μείωση χρήσης του καπνού (Joseph & Fu, 2003). Τα μέτρα δημόσιας υγείας που έχουν προταθεί από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία (ESC) αφορούν στην απαγόρευση του καπνίσματος σε δημόσιους χώρους, στη φορολόγηση του καπνού, καθώς και στις εντατικές εκστρατείες από τα μέσα ενημέρωσης (Perk et al, 2012).

1.4.3 Σωματική δραστηριότητα και δευτερογενής πρόληψη ΟΣΣ

Η σωματική δραστηριότητα αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα στην ποιότητα ζωής του ατόμου, εξασφαλίζοντας τη βελτίωση της σωματικής και ψυχικής υγείας. Η συστηματική σωματική άσκηση φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου μέσω της τροποποίησης του μεταβολισμού και της αιμοστατικής, ορμονικής και αγγειακής ενδοθηλιακής λειτουργίας (Thompson 2003). Ομοίως, η καθιστική συμπεριφορά έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών, ενώ η σωματική άσκηση μπορεί να συμβάλλει στην παράταση του προσδόκιμου ζωής χωρίς καρδιαγγειακά νοσήματα, από 1 έως 4 έτη (Warren et al, 2010) .

Έχει αναφερθεί ότι ο κύριος και ανεξάρτητος παράγοντας που συμβάλλει στη θετική συσχέτιση μεταξύ καθιστικής ζωής και επίπτωσης καρδιαγγειακών παθήσεων είναι η παχυσαρκία (Logue et al, 2011). Υπάρχει πληθώρα στοιχείων που καταδεικνύει την παχυσαρκία ως αιτιολογικό παράγοντα του σακχαρώδη διαβήτη, της αρτηριακής υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, που συντελούν στην αθηροσκληρωτική διαδικασία (Dorresteijn et al, 2012; Logue et al, 2011). Η καθημερινή, ή τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας, 30λεπτη μέτρια σωματική δραστηριότητα όπως περπάτημα, σε συνδυασμό με υγιείς συνήθειες μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την καρδιαγγειακή υγεία (Pitsavos et al, 2008).

Η σωματική δραστηριότητα έχει θεωρηθεί ως το πιο σημαντικό μη φαρμακευτικό μέσο για τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, πλην όμως το

είδος, η συχνότητα και η ένταση της δραστηριότητας θα πρέπει να βασίζονται σε ένα ολοκληρωμένο θεραπευτικό σχήμα που να λαμβάνει υπόψη τη συνοσηρότητα, τις ιδιαιτερότητες και τις ανάγκες των ασθενών (Vanhees et al, 2012). Ο ρόλος της σωματικής δραστηριότητας στη δευτερογενή πρόληψη του ΟΣΣ διατυπώνεται σε επιδημιολογικές μελέτες που όμως παρουσιάζουν διαφοπροποιήσεις ως προς τη μεθοδολογία, τις παρεμβατικές μεθόδους, τη διάρκεια και τα αποτελέσματα, όπως προγράμματα μόνο με τη χρήση βηματόμετρου, προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης (Goel et al, 2011), προγράμματα μέσω διαδικτύου, και μέσω τηλεφωνικής ή ηλεκτρονικής επικοινωνίας (Reid et al, 2012; Hawkes et al, 2012). Παρά τις συνεχιζόμενες προσπάθειες για τον εντοπισμό της πιο αποτελεσματικής μεθόδου, σε δευτερογενές επίπεδο, τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, δεδομένου ότι οι μέχρι τώρα μελέτες δεν ήταν αρκετά μεγάλες σε διάρκεια ώστε να αξιολογήσουν τα μακροπρόθεσμα οφέλη της άσκησης. Φαίνεται δε ότι, η συμμετοχή και η συμμόρφωση σε προγράμματα αποκατάστασης παραμένει σε χαμηλά επίπεδα και αποδυναμώνει με το πέρασμα του χρόνου, καθώς οι αλλαγές στον τρόπο ζωής δεν ενσωματώνονται στην καθημερινή ζωή των ασθενών και επιπλέον αρκετοί από αυτούς αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην πρόσβαση σε προγράμματα αποκατάστασης (Piotrowicz E & Piotrowicz R 2013).

Η οικογενειακή κατάσταση επίσης φαίνεται να επηρεάζει το επίπεδο της σωματικής δραστηριότητας καθώς σύμφωνα με τα στοιχεία πρόσφατης μελέτης, οι άγαμοι στεφανιαίοι ασθενείς είχαν 24,4 % χαμηλότερο ποσοστό ημερήσιων δραστηριοτήτων σε σχέση με τους έγγαμους (Green et al, 2013). Επιπροσθέτως, τα αποτελέσματα μετα - ανάλυσης κατέδειξαν ότι οι έγγαμοι ασθενείς είχαν 1,5 έως 2,0 φορές περισσότερες πιθανότητες να παρακολουθήσουν τα προγράμματα σε σύγκριση με τους άγαμους ασθενείς (Molloy et al, 2008).

Όσον αφορά στα χαρακτηριστικά της άσκησης, ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η ένταση είναι πιο σημαντική από τη διάρκεια, προκειμένου να αποφευχθεί καρδιαγγειακή νόσος και αν αυτή ακολουθείται από διαστήματα χαμηλής έντασης (ανάπαυση), τότε αποτελεί το καλύτερο δευτερογενές προληπτικό μέτρο για τους καρδιαγγειακούς ασθενείς (Woodcock et al, 2011). Σύμφωνα με πρόσφατη αναφορά της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας υπάρχουν ελλιπή στοιχεία που αφορούν στη διάρκεια/ένταση της σωματικής δραστηριότητας σε άτομα

υψηλού κινδύνου (πχ., ηλικιωμένοι, ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια), στη σχέση δόσης-απόκρισης και στη μακροπρόθεσμη επίδραση σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (Perk et al, 2012).

1.4.4 Κατάθλιψη και δευτερογενής πρόληψη ΟΣΣ

Τα τελευταία χρόνια, η κατάθλιψη και το άγχος θεωρούνται ως βασικοί παράγοντες κινδύνου, ισοδύναμοι του καπνίσματος και του ΣΔ, για την εμφάνιση και πρόγνωση της καρδιαγγειακής νόσου (Wulsin & Singal, 2003). Σύμφωνα με τη σειρά κατάταξης επιβάρυνσης των ασθενειών μέχρι το 2020, που εκδόθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), η ισχαιμική καρδιοπάθεια και η κατάθλιψη θα αποτελέσουν τις δύο κύριες αιτίες αναπηρίας, με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας και νοσηρότητας και παράλληλη αύξηση του κόστους χρήσης των υγειονομικών υπηρεσιών (Murray & Lopez, 2000). Ως πιθανοί διαμεσολαβητικοί μηχανισμοί, που επενεργούν σε αυτή τη σχέση, έχουν προταθεί η αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων, τα αυξημένα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής, οι διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, καθώς και η διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής (2,3). Υποδεικνύεται επίσης ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα επιδεινώνουν τους παράγοντες καρδιομεταβολικού κινδύνου, όπως παχυσαρκία, υπερχοληστερολαιμία, ΣΔ και ΑΥ, έχοντας μια θετικά γραμμική αλλά και αμφίδρομη σχέση (Pan et al, 2012). Η κατάθλιψη έχει μελετηθεί ως προγνωστικός παράγοντας στην εμφάνιση ΟΣΣ τόσο σε πρωτογενές όσο και σε δευτερογενές επίπεδο. Πρόσφατα στοιχεία μετα-ανάλυσης κατέδειξαν ότι οι καρδιαγγειακοί ασθενείς με καταθλιπτικά συμπτώματα είχαν 3-φορές μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιακής θνητότητας και 2-φορές μεγαλύτερο κίνδυνο επανεμφάνισης καρδιακών επεισοδίων συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν παρουσίαζαν αντίστοιχη συμπτωματολογία (Meijer et al, 2011). Συγκριτικά με άλλους καρδιαγγειακούς ασθενείς, οι ασθενείς με διαγνωσμένο ΟΣΣ παρουσιάζουν 17%-27% υψηλότερο ποσοστό επιπολασμού καταθλιπτικών συμπτωμάτων που αποδίδεται στην οξεία φύση της νόσου (Rudisch & Nemeroff, 2003). Επιπλέον, από τη 10-ετή παρακολούθηση της μελέτης GREECS ασθενών με ΟΣΣ φάνηκε ότι η κατάθλιψη συσχετίζεται και με την οικογενειακή κατάσταση καθώς οι διαζευγμένοι και οι χήροι στεφανιαίοι ασθενείς παρουσίασαν σε μεγαλύτερο ποσοστό επαναλαμβανόμενα ισχαιμικά επεισόδια συγκριτικά με τους έγγαμους ασθενείς (Notara et al, 2015a). Τέλος, στην προσπάθεια να αξιολογηθεί η σχέση

μεταξύ καταθλιπτικών συμπτωμάτων, διατροφής, οικονομικής κατάστασης και πρόγνωσης της νόσου παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με συνοδά συμπτώματα κατάθλιψης υιοθετούσαν διατροφικές συνήθειες μακριά από το πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής, ανήκαν στην ομάδα χαμηλού οικονομικού επιπέδου και είχαν χειρότερη πρόγνωση από τους ασθενείς χωρίς καταθλιπτικά συμπτώματα (Notara V et al, 2016). Να αναφερθεί ότι, η μελέτη GREECS αποτελεί, διεθνώς, μία από τις ελάχιστες μελέτες που έχουν αξιολογήσει σε μακροπρόθεσμο επίπεδο την επίπτωση της κατάθλιψης σε στεφανιαίους ασθενείς

1.4.5 Μεσογειακή διατροφή και δευτερογενής πρόληψη ΟΣΣ

Η διατροφή είναι ένας από τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου που έχει συσχετισθεί με την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα οφέλη του Μεσογειακού τύπου Διατροφής έχουν μελετηθεί από αρκετές πληθυσμιακές έρευνες. Σύμφωνα με τον πρόσφατο ορισμό του Εκπαιδευτικού Επιστημονικού και Πολιτιστικού Οργανισμού των Ηνωμένων Εθνών (UNESCO), η μεσογειακή διατροφή (από την ελληνική λέξη diaita = τρόπος ζωής), συνιστά «*ένα σύνολο δεξιοτήτων, γνώσεων, πρακτικών και παραδόσεων που διαφοροποιούνται ανάλογα με την περιοχή, συμπεριλαμβάνοντας τις γεωργικές καλλιέργειες, τη συγκομιδή, την αλιεία, τη συντήρηση, την επεξεργασία, την προετοιμασία και κυρίως την κατανάλωση των τροφίμων*» (UNESCO) . Η Μεσογειακή διατροφή αποτελεί ένα διατροφικό πρότυπο που έχει παραμείνει σταθερό στο χρόνο και στο χώρο, που αποτελείται κυρίως από ελαιόλαδο, δημητριακά, φρέσκα ή αποξηραμένα φρούτα και λαχανικά, μέτρια ποσότητα κατανάλωσης ψαριών, κρέατος και γαλακτοκομικών προϊόντων τα οποία, συνοδεύονται από κρασί ή αφεψήματα, λαμβάνοντας υπόψη τις ιδιαιτερότητες της κάθε κοινότητας (Panagiotakos, 2014). Το 1970 η ιστορική μελέτη των Επτά Χωρών όπου συμμετείχαν επτά χώρες και 16 κοορτές, υπό την καθοδήγηση του Ancel Keys , ήταν η πρώτη που αναφέρθηκε στην ευεργετική επίδραση της παραδοσιακής μεσογειακής διατροφής αναφορικά με τη θνησιμότητα της καρδιαγγειακής νόσου (Keys et al, 1970). Έκτοτε έχει αναγνωρισθεί επιστημονικά ο ρόλος της μεσογειακής διατροφής στη βελτίωση του επιπέδου υγείας του πληθυσμού και ιδιαίτερα στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, μέσω διαφόρων μηχανισμών (Chrysohoou et al, 2004; Kastorini et al, 2011). Ωστόσο, οι μηχανισμοί αυτοί δεν έχουν επαρκώς αναλυθεί σε ότι αφορά τη δευτερογενή

πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου .

Η Lyon Diet Heart Study είναι η πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που αξιολόγησε το ρόλο της μεσογειακής διατροφής στη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Συμμετείχαν 302 ασθενείς με πρώτη διάγνωση εμφράγματος μυοκαρδίου και 303 μάρτυρες. Αρχικά η διάρκεια της μελέτης είχε προγραμματισθεί για 48 μήνες, ωστόσο τα πρώτα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν εντός 27 μηνών, λόγω των στατιστικά σημαντικών ευρημάτων. Κατόπιν η μελέτη συνεχίστηκε για άλλους 19 μήνες. Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός συγκεκριμένου διατροφικού προτύπου όπως αυξημένη πρόσληψη σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά, ψάρια και α- λινολενικό οξύ. Πράγματι, τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά παρουσιάζοντας 50% -70% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης δεύτερου επεισοδίου στους ασθενείς που ακολούθησαν τη διατροφική παρέμβαση. Ανεξάρτητα από τους περιορισμούς της, η συγκεκριμένη έρευνα κατέδειξε την ευεργετική δράση του Μεσογειακού τύπου διατροφής, πέραν αυτής των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών, στη δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου (De Lorgeril et al, 1999; Kris-Etherton et al, 2001) .

Σε απόλυτη συμφωνία με τη Lyon Diet Heart Study, η μελέτη GREECS στην προσπάθεια να αποτυπώσει τη βραχυπρόθεσμη και μεσοπρόθεσμη (12 μήνες) πρόγνωση της νόσου σε 2172 στεφανιαίους ασθενείς, ανέδειξε ότι οι ασθενείς που ακολουθούσαν μια περισσότερο μεσογειακού τύπου διατροφή παρουσίαζαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης επαναλαμβανόμενων καρδιαγγειακών επεισοδίων (Panagiotakos et al, 2006). Ομοίως και άλλες πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν την προστατευτική επίδραση της μεσογειακής διατροφής στη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου (Sofi et al, 2008; Chrysohoou et al 2010). Η προοπτική μελέτη του Ευρωπαϊκού Προγράμματος συνεργασίας Ιατρικής και Κοινωνίας (ΕΠΙΚ) στην οποία συμμετείχαν 2671 άτομα με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, κατέδειξε ότι η σχέση μεταξύ της μεσογειακής διατροφής και της μείωσης της θνησιμότητας ήταν περίπου 5 φορές ισχυρότερη, μεταξύ των στεφανιαίων ασθενών σε σύγκριση με τα υγιή άτομα (Trichopoulou et al, 2007).

Αναφορικά με άλλες διατροφικές συνιστώσες σε σχέση με τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιακών παθήσεων, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της αυξημένης κατανάλωσης αλατιού και της βαρύτητας της νόσου (Strazzullo et al,

2009). Παρά το γεγονός ότι, σε πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης αλατιού και της επίπτωση του ΟΣΣ, η κατανάλωση του θα πρέπει να είναι περιορισμένη, ιδιαίτερα από άτομα με εγκαταστημένη καρδιαγγειακή νόσο (Kastorini et al, 2012). Η κατανάλωση ψαριού φαίνεται να έχει προστατευτική επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, ακόμη και σε ασθενείς με διαγνωσμένη καρδιακή νόσο. Συγκεκριμένα, η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο μπορεί να μειωθεί με την κατανάλωση ψαριού τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα (Kromhout, 2012). Όσον αφορά στην κατανάλωση των διαιτητικών λιπών, τα πολυακόρεστα και μονοακόρεστα λίπη έχουν συσχετιστεί με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Erkkilä et al, 2003). Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι τα κλινικά οφέλη από την πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, ωμέγα 6 λινελαϊκού οξέος δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί επαρκώς (Ramsden et al, 2013). Αντίθετα, η κατανάλωση των trans λιπαρών οξέων, κορεσμένων λιπών και χοληστερόλης υποδεικνύεται ως επιβαρυντική, κυρίως σε στεφανιαίους ασθενείς (Bahrami et al, 2006). Σχετικά με την κατανάλωση κρέατος, φαίνεται ότι υπάρχει διάσταση αποτελεσμάτων αναφορικά με τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης κόκκινου κρέατος και του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Παρά το γεγονός ότι, υπάρχει ικανός αριθμός μελετών που υποστηρίζει τη θετική συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων, το μέγεθος επίδρασης του κόκκινου κρέατος στην επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ακόμη και σήμερα, παραμένει ασαφές (Kouvari et al, 2016).

Παρά την ευνοϊκή συσχέτιση μεταξύ της υγιεινής διατροφής και της μείωσης εμφάνισης δεύτερου καρδιαγγειακού επεισοδίου, φαίνεται εξαιρετικά δύσκολη η αλλαγή διατροφικών συνηθειών στην καθημερινή ζωή. Η δυναμική των διατροφικών παραγόντων στην εξέλιξη και πορεία της στεφανιαίας νόσου είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Όπως έχει προαναφερθεί οι ασθενείς ακόμη και εντός μικρού χρονικού διαστήματος από την έξοδο τους από το νοσοκομείο, υποτροπιάζουν σε προηγούμενες διατροφικές συνήθειες (Twardella et al, 2006). Συνεπώς, για να ενισχυθεί η τήρηση των διατροφικών συστάσεων σε μακροπρόθεσμο ορίζοντα, απαιτείται η χάραξη αποτελεσματικών στρατηγικών δημόσιας υγείας για συνεχή έλεγχο της ποιότητας ζωής των ασθενών. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής

Εταιρείας, μελλοντική πρόκληση θα αποτελεί η μετατροπή των διατροφικών οδηγιών σε δίαιτες που θα είναι ελκυστικές για τον πληθυσμό καθώς και η εξεύρεση μεθόδων για τη συμμόρφωση σε μακροχρόνιες υγιεινές διατροφικές συνήθειες (Perk et al, 2012).

1.4.6 Κατανάλωση αλκοόλ και δευτερογενής πρόληψη ΟΣΣ

Το αλκοόλ αποτελεί έναν άλλο διατροφικό παράγοντα που έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην πρόληψη και πρόγνωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Στις αρχές του 1980 η ομάδα της μελέτης Framingham αναδεικνύει την καρδιοπροστατευτική δράση της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ (μέχρι δύο ποτά/ημέρα) στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Gordon & Kannel, 1983). Αναφορικά με το είδος των αλκοολούχων ποτών, έχει παρατηρηθεί ότι η μέτρια κατανάλωση κρασιού κατά τη διάρκεια των γευμάτων μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα, ενώ το αντίθετο ισχύει όταν η κατανάλωση γίνεται εκτός γευμάτων (Trichopoulou et al, 2009; Rehm et al, 2003). Έκτοτε, μελέτες έχουν εξετάσει αυτή τη σχέση και στη δευτερογενή πρόληψη, υπογραμμίζοντας την ευεργετική επίδραση στη μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας και θνησιμότητας από κάθε αιτία (Costanzo et al, 2010; Pai et al, 2012). Προοπτική μελέτη που συμμετείχαν 5447 ασθενών, εκ των οποίων 363 ήταν στεφανιαίοι ασθενείς και παρακολουθήθηκαν για 4,7 χρόνια κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ δε σχετίζεται μόνο με μειωμένο κίνδυνο αγγειακών ή από κάθε άλλη αιτία θανάτων, αλλά και με τη μείωση επαναλαμβανόμενων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Beulens et al, 2010). Φαίνεται λοιπόν ότι, μόνο η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (5 έως 25 g/ημέρα) σχετίζεται σημαντικά με χαμηλότερη επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων και θνησιμότητας από κάθε αιτία.

Οι πιθανοί μηχανισμοί που σχετίζονται με τις ευεργετικές επιδράσεις του αλκοόλ αφορούν στη μείωση της πήξης του αίματος, στον περιορισμό του οξειδωτικού στρες, στην αναστολή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και στην αλλαγή των επιπέδων της HDL-C, των τριγλυκεριδίων και του ινωδογόνου. Ουσιαστικά το αλκοόλ έχει θρομβολυτική επίδραση, όμοια με αυτή της ασπιρίνης (Collins et al, 2009). Η Lyon Diet Heart Study κατέδειξε ότι η μέτρια κατανάλωση κρασιού σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα των ω-3 λιπαρών οξέων στο πλάσμα (De Lorgeril et al, 2008). Ωστόσο, ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της μέτριας κατανάλωσης σε

εγκαταστημένη καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να αξιολογούνται με προσοχή δεδομένου ότι μπορεί να οφείλονται σε ενδογενείς παράγοντες, στη συχνότητα κατανάλωσης πριν την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, στο είδος των αλκοολούχων ποτών, στη μορφή καρδιακών παθήσεων, στην επίδραση άλλων διαιτητικών παραγόντων, στον τρόπο ζωής και στους κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες που μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των ασθενών και να επηρεάσουν τον επικείμενο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (Hines et al, 2001; Mukamal et al, 2001; Estruch et al, 2004; Mukamal et al, 2007) .

Επιπρόσθετα, θα πρέπει να αναγνωριστεί η ύπαρξη ισχυρής συσχέτισης μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και καπνίσματος, καθώς η μακροχρόνια χρήση και των δύο ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε εξάρτηση (Hilary, 2000). Μια άλλη κρίσιμη πτυχή σχετικά με τα οφέλη της μέτριας κατανάλωσης οινοπνεύματος είναι ότι ο τρόπος ζωής των ανθρώπων που πίνουν με μέτρο μπορεί να είναι διαφορετικός συγκριτικά με αυτόν των ατόμων που ακολουθούν ακραίες συνήθειες (Lee et al, 2009). Τέλος, έχει προταθεί ότι σε καρδιαγγειακούς ασθενείς που δεν καταναλώνουν αλκοόλ, δεν θα πρέπει να ενθαρρύνονται για την έναρξη τακτικής χρήσης (Costanzo et al, 2010).

Συμπερασματικά, παρά το γεγονός ότι ο τρόπος ζωής, ως μη φαρμακευτική αγωγή, έχει αποτελέσει αντικείμενο ερευνητικών μελετών δεν έχει επαρκώς αναλυθεί και συσχετισθεί στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης του ΟΣΣ και σε σχέση με τη διαμορφωθείσα κοινωνικο- οικονομική κατάσταση των τελευταίων ετών. Επιπλέον, στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες που να έχουν αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου, τρόπου ζωής και της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης της νόσου, σε βάθος χρόνου 10ετίας.

2. Σκοπός

Ο σκοπός της προτεινόμενης διδακτορικής διατριβής ήταν να καταγράψει τη 10ετή επίπτωση (2004-2014) δεύτερης εκδήλωσης ΟΣΣ, στην Ελλάδα, καθώς και το ρόλο των κοινωνικό-οικονομικών και συμπεριφοριστικών προσδιοριστών που συνετέλεσαν στην επανεμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη). Ως κοινωνικό-οικονομικοί παράγοντες μελετήθηκαν το μορφωτικό και οικονομικό επίπεδο και ως συμπεριφοριστικοί παράγοντες, το κάπνισμα και η έκθεση σε παθητικό κάπνισμα, η κατάθλιψη, η σωματική δραστηριότητα, και οι διατροφικές συνήθειες των ασθενών. Δευτερεύων σκοπός της διατριβής ήταν η ανάπτυξη ενός σκορ πρόγνωσης 10ετούς κινδύνου ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, με τη χρήση κλινικών χαρακτηριστικών, αλλά και τρόπου ζωής.

3. Μεθοδολογία

3.1 Σχεδιασμός

Επιδημιολογική, προοπτική μελέτη, 10ετούς παρακολούθησης ασθενών με διαγνωσμένο ΟΣΣ.

3.2 Βιοηθική

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι (1989). Η έρευνα αυτή έλαβε έγκριση από την επιτροπή βιοηθικής της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου ΓΝΑ. Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης και συναίνεσαν εγγράφως για τη συμμετοχή τους.

3.3 Δείγμα της μελέτης

Κατά το χρονικό διάστημα από 1^{η} Οκτωβρίου 2003 έως 30 Σεπτεμβρίου 2004, καταγράφηκαν σχεδόν όλοι οι διαδοχικοί ασθενείς που εισήχθησαν στις καρδιολογικές κλινικές ή στα τμήματα επειγόντων περιστατικών 6 γενικών νοσοκομείων της Ελλάδας. Τα κέντρα μελέτης ήταν το Ιπποκράτειο νοσοκομείο Αθηνών (Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική) και τα γενικά νοσοκομεία της Λαμίας, Καρδίτσας, Χαλκίδας, Καλαμάτας, και Ζακύνθου. Όλα τα νοσοκομεία, με εξαίρεση την περιοχή της Αθήνας, κάλυπταν ολόκληρο τον πληθυσμό των συγκεκριμένων περιοχών και επιπλέον επιλέχθηκαν τυχαία ώστε να καλύπτουν ένα μεγάλο εύρος της χώρας. Στη μελέτη εισήχθησαν 2172 ασθενείς με

διαγνωσμένο ΟΣΣ και από αυτούς 1649 (76%) ήταν άνδρες και 523 (24%) ήταν γυναίκες. Το 2014 πραγματοποιήθηκε η 10ετής παρακολούθηση (2004-2014), μέσω προσωπικών συνεντεύξεων και συγκεντρώθηκαν δεδομένα για τους 1.918 ασθενείς (ποσοστό συμμετοχής 88%), ενώ οι υπόλοιποι 254 ασθενείς (11,6%) χάθηκαν μετά τον πρώτο χρόνο του επανελέγχου και θεωρήθηκαν ως λογοκριμένες (censored) περιπτώσεις στη στατιστική ανάλυση.

3.3.1 Κριτήρια διάγνωσης του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου

Κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο πραγματοποιήθηκε ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών. Με βάση τα αποτελέσματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) και της αξιολόγησης του καρδιολόγου οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε αυτούς που έπασχαν από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (ΟΕΜ) με ανάσπαση του ST, χωρίς ανάσπαση του ST και σε αυτούς με άλλες αλλοιώσεις. Πραγματοποιήθηκαν εξετάσεις αίματος για την ανίχνευση νέκρωσης μυοκαρδιακών κυττάρων και συγκεκριμένα τα επίπεδα καρδιακής τροπονίνης I και του MB ισοενζύμου της κρεατινικής κινάσης (CPK). Τα δείγματα αίματος ελήφθησαν ύστερα από 6-9 ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο και ξανά στις 12-24 ώρες εάν τα προηγούμενα δείγματα ήταν αρνητικά αλλά παρόλα αυτά η κλινική εικόνα ήταν αρκετά ύποπτη για παρουσία Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (Joint European Society of Cardiology and American College of Cardiology Committee). Επιπρόσθετα, καταγράφηκε εάν οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε διαδικασία επαναγγείωσης όπως, θρομβόλυση, πρωτογενή αγγειοπλαστική και αγγειοπλαστική διάσωσης. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο οι ασθενείς με διάγνωση ΟΣΣ κατά την έξοδο τους από το νοσοκομείο.

Ως ΟΣΣ θεωρήθηκε η παρουσία τυπικής αύξησης και βαθμιαίας πτώσης (τροπονίνη) ή ταχύτερης αύξησης και πτώσης βιοχημικών δεικτών της νέκρωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων (φωσφοκινάση κρεατινίνης-ισοένζυμο του μυοκαρδίου (CPK-MB)) με ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω: α) ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (ασθενείς με ανάσπαση ή χωρίς του ST διαστήματος), β) συμβατά κλινικά συμπτώματα και/ή γ) ανάπτυξη παθολογικού επάρματος ST στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Η ασταθής στηθάγχη ορίστηκε ως η ύπαρξη ενός ή περισσοτέρων επεισοδίων στηθάγχης, μέσα στις προηγούμενες 48 ώρες, που αντιστοιχεί στην κατηγορία III της ταξινόμησης του Braunwald (Braunwald, 1997).

3.3.2 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη της μελέτης (2003-2004)

3.3.2.1 Κλινικά Χαρακτηριστικά- Οικογενειακό Ιστορικό

Για όλους τους ασθενείς ελήφθη ένα λεπτομερές ατομικό ιατρικό ιστορικό. Οι πληροφορίες αφορούσαν προηγούμενη νοσηλεία για καρδιαγγειακά νοσήματα (πχ στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλη καρδιαγγειακή αιτία), παρουσία και αντιμετώπιση υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, σακχαρώδη διαβήτη και νεφρικής νόσου. Εκτός από το ατομικό ελήφθη και πλήρες οικογενειακό ιατρικό ιστορικό το οποίο περιελάμβανε πληροφορίες για παρουσία στεφανιαίας νόσου, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και σακχαρώδους διαβήτη σε συγγενείς πρώτου βαθμού (βιολογικοί γονείς, αδέρφια). Η παρουσία οικογενειακού ιστορικού πρώιμου (<55 ετών για τους άνδρες και <65 ετών για τις γυναίκες) ΟΕΜ, αιφνιδίου θανάτου, αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα ή διαδερμικής αγγειοπλαστικής σε συγγενείς πρώτου βαθμού κατέτασσε τα άτομα σε αυτούς με θετικό οικογενειακό ιστορικό για στεφανιαία νόσο. Επίσης, ένα ιστορικό πρώιμης (<55 ετών για τους άνδρες και <65 ετών για τις γυναίκες) υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, δυσλιπιδαιμίας και διαβήτη σε συγγενείς πρώτου βαθμού που ορίστηκαν με βάση τη λήψη ειδικής φαρμακευτικής αγωγής ή και απλή γνώση των διαταραχών, κατέτασσε τα άτομα σε αυτούς με θετικό οικογενειακό ιστορικό αυτών των νοσημάτων.

3.3.2.2 Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά

Κατά την έναρξη της μελέτης υπολογίστηκαν το ύψος και το βάρος με ακρίβεια 0,5cm και 100g αντίστοιχα, χωρίς υποδήματα. Με βάση αυτές τις μετρήσεις υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ως το ποιλίκο του βάρους (σε κιλά) προς το ύψος (σε μέτρα) στο τετράγωνο. Ως υπέρβαρα ορίστηκαν τα άτομα ΔΜΣ από 25 έως 29,9 Kg/m^2, ενώ ως παχύσαρκα, τα άτομα με ΔΜΣ μεγαλύτερο από 29,9kg/m^2. Τα άτομα με ΔΜΣ μικρότερο από 18,5 kg/m^2 θεωρούνται ελλιποβαρή ενώ φυσιολογικού βάρους θεωρούνται τα άτομα με ΔΜΣ από 18,5 kg/m^2 έως 24,9 kg/m^2.

3.3.2.3 Κοινωνικο-δημογραφικά Χαρακτηριστικά

Καταγράφηκαν χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο, η οικογενειακή κατάσταση, ο αριθμός των παιδιών, τα συνολικά έτη εκπαίδευσης, η επαγγελματική κατάσταση, η οικονομική κατάσταση των ασθενών κατά τη διάρκεια των

τελευταίων τριών ετών (προσωπική αναφορά). Για άτομα που δεν εργάζονταν χρησιμοποιήθηκε το μέσο οικογενειακό εισόδημα και για τους άνεργους το βασικό μηνιαίο επίδομα που χορηγείται από το κράτος.

3.3.2.4 Τρόπου ζωής Χαρακτηριστικά

3.3.2.4.1 Καπνιστικές Συνήθειες

Σύμφωνα με τις καπνιστικές συνήθειες, οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε (α) νυν καπνιστές, (β) πρώην καπνιστές και (γ) σπάνιοι ή μη καπνιστές. Ως νυν καπνιστές θεωρήθηκαν τα άτομα που κάπνιζαν το λιγότερο ένα τσιγάρο την ημέρα ή διέκοψαν τα κάπνισμα μέσα στους προηγούμενους 12 μήνες. Τα άτομα που είχαν διακόψει το κάπνισμα περισσότερο από ένα χρόνο ορίστηκαν ως πρώην καπνιστές. Όλοι οι υπόλοιποι συμμετέχοντες θεωρήθηκαν ως σπάνιοι ή μη καπνιστές. Επιπρόσθετα, καταγράφηκε και η παράμετρος της έκθεσης των ασθενών στο παθητικό κάπνισμα (χώρος εργασίας, σπίτι, κοινόχρηστοι χώροι), για περίπου 30 λεπτά ημερησίως και τουλάχιστον 3 ημέρες την εβδομάδα (CDC 2009).

3.3.2.4.2 Διατροφικές Συνήθειες

Για την αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών χρησιμοποιήθηκε ένα έγκυρο ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο για τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων με το οποίο καταγράφηκε η κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων και το μέγεθος της μερίδας, κατά μέσο όρο την εβδομάδα, κατά τη διάρκεια των δυο τελευταίων ετών. Στη συνέχεια, με τη χρήση του δείκτη MedDietScore (11 μεταβλητές και εύρος τιμών 0-55) υπολογίσθηκε ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή, με υψηλότερες τιμές να δηλώνουν μεγαλύτερη συμμόρφωση προς τις αρχές του συγκεκριμένου προτύπου διατροφής (Panagiotakos et al, 2007). Συγκεκριμένα, ο δείκτης ανάγει τη συχνότητα κατανάλωσης σε όρους μηνιαίας κατανάλωσης αποτελείται από 11 συνιστώσες, οι 9 από τις οποίες αντιπροσωπεύονται από τις εξής ομάδες τροφίμων: δημητριακά ολικής αλέσεως, πατάτες, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ψάρι, κόκκινο κρέας και παράγωγα, πουλερικά, γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά (μερίδες/εβδομάδαα) και 2 από τις οποίες αντιπροσωπεύονται από την καθημερινή χρήση ελαιολάδου στη μαγειρική ανά εβδομάδα και την καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ. Η βαθμολόγηση κάθε συνιστώσας κυμαίνεται από 0 έως 5. Όσον αφορά τις συνιστώσες που θεωρείται ότι βρίσκονται πιο κοντά στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (δημητριακά ολικής αλέσεως, πατάτες, φρούτα,

λαχανικά, όσπρια, ψάρι, ελαιόλαδο) η βαθμολογία αυξάνεται όταν αυξάνεται και η κατανάλωση. Αντίθετα όσον αφορά συνιστώσες που θεωρείται ότι βρίσκονται πιο μακριά από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (κόκκινο κρέας και προϊόντα του, πουλερικά, γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά) η βαθμολογία μειώνεται όσο αυξάνεται η κατανάλωση. Η κατανάλωση αλκοόλ βαθμολογείται διαφορετικά. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση <300mL αλκοόλ/ημέρα βαθμολογείται με 5, η κατανάλωση 300mL/ημέρα με 4, η κατανάλωση 400mL/ημέρα με 3, η κατανάλωση 500mL/ημέρα με 2, η κατανάλωση 600mL/ημέρα με 1 και τέλος, η κατανάλωση >700 ή 0mL/ημέρα με 0, δεδομένου ότι 100mL= 1 ποτήρι 12%. Έτσι η βαθμολογία που μπορεί κάποιος να συγκεντρώσει κυμαίνεται από 0-55.

3.3.2.4.3 Σωματική δραστηριότητα

Η αξιολόγηση του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας έγινε με τη χρήση σταθμισμένου μεταφρασμένου ερωτηματολογίου του Αμερικανικού Κολλεγίου της Ιατρικής των Αθλημάτων και αντλήθηκαν πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα (φορές/εβδομάδα), τη διάρκεια (λεπτά κάθε φορά) και την ένταση της δραστηριότητας ή του αθλήματος. Όσοι ασθενείς δεν ανέφεραν καμία σωματική δραστηριότητα θεωρήθηκαν ως άτομα με καθιστική ζωή. Για τους ασθενείς με σωματική δραστηριότητα (τουλάχιστον 30 λεπτά και για 3 ημέρες/εβδομάδα) υπολογίστηκε ένας συνδυασμένος δείκτης, πολλαπλασιάζοντας την εβδομαδιαία συχνότητα, τη διάρκεια και την ένταση της σωματικής δραστηριότητας (Craig et al, 2003).

3.3.2.4.4 Ψυχολογική αξιολόγηση

Για την αξιολόγηση τυχόν καταθλιπτικών συμπτωμάτων χρησιμοποιήθηκε το έγκυρο και μεταφρασμένο ερωτηματολόγιο CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale), όπου οι ασθενείς ανέφεραν τη συχνότητα που κάποιες καθημερινές καταστάσεις (πχ. 0=καθόλου, 1=σπάνια, 2=μερικές φορές, 3=συχνά, 4=πολύ συχνά) (Radloff 1997, Fountoulakis et al 2001).

3.3.3 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά κατά τον 10ετή επανέλεγχο (2003-2014)

Ο 10ετής επανέλεγχος πραγματοποιήθηκε με διαπροσωπική συνέντευξη είτε με τον ίδιο τον ασθενή είτε με κάποιο συγγενικό πρόσωπο, η οποία καθορίστηκε μέσω τηλεφωνικών προσκλήσεων.

3.3.3.1 Ιατρικό ιστορικό – Κλινικά χαρακτηριστικά

Κατά τη 10ετία εξετάσθηκαν η θνησιμότητα και η νοσηρότητα, και οι δύο δίτιμες μεταβλητές (Ναι/ Όχι), και σε περίπτωση θετικής απάντησης, καταγραφόταν η ημερομηνία και το αίτιο θανάτου ή νοσηλείας, αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, καταγράφηκε η πραγματοποίηση ή μη αορτοστεφανιαίας παράκαμψης ή διαδερμικής αγγειοπλαστικής καθώς και το έτος διενέργειας αυτών. Αξιολογήθηκε το κλινικό ιστορικό αναφορικά με την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας και σακχαρώδη διαβήτη (έτος διάγνωσης, αντίστοιχα), καθώς και τη θεραπευτική αντιμετώπισή τους (διατροφικές αλλαγές, φαρμακευτική αγωγή, είδος και δόση λαμβανόμενων φαρμάκων), τυχόν προβλήματα κατά τη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής (καθόλου, μερικώς, πολύ, πάρα πολύ) και διακοπή αυτής λόγω επιπλοκών (δίτιμη μεταβλητή Ναι/Όχι) και την παρουσία ή μη εμφυτευμένης συσκευής (βηματοδότη-απινιδωτή) και σε θετική απάντηση καταγραφόταν το έτος εμφύτευσης. Επιπλέον, μελετήθηκε η επίδραση της παρούσας οικονομικής κατάστασης στη συμμόρφωση της φαρμακευτικής αγωγής όπως, αντικατάσταση του θεραπευτικού σχήματος λόγω κόστους (δίτιμη μεταβλητή Ναι/ Όχι), συχνότητα επίσκεψης στο θεράποντα ιατρό (καθόλου, ανά 3μηνο, ανά 6μηνο, ανά έτος, ανά 2ετία, σπάνια) και τύπος ιατρείου (ιδιωτικό, νοσοκομειακό, κανένα), βαθμός ικανοποίησης από τις δημόσιες παροχές υγείας (καθόλου, μερικώς, πολύ, πάρα πολύ). Τέλος, καταγράφηκε η αυτό-βαθμολόγηση της κατάστασης της υγείας τους και η ικανότητα τους να αυτοεξυπηρετούνται, με κλίμακα από το 1 έως το 10.

3.3.3.2 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Μετρήθηκε το ύψος (σε μέτρα) και το βάρος (σε κιλά), με βάση τη δήλωση του ασθενή. Επιπλέον ερώτηση για το βάρος αφορούσε τη σύγκρισή του με το βάρος προ 10ετίας (σταθερό, μικρότερο, μεγαλύτερο).

3.3.3.3 Οικογενειακή/Επαγγελματική κατάσταση. Συμπεριοφοριστικοί παράγοντες: Κάπνισμα, Σωματική δραστηριότητα

Καταγράφηκε το επάγγελμα και η παρούσα οικογενειακή κατάσταση (άγαμος, έγγαμος, διαζευγμένος, χήρος), οι νυν καπνιστικές συνήθειες, η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα. Αναφορικά με τη σωματική δραστηριότητα, η αξιολόγηση έγινε με τη χρήση του σταθμισμένου και έγκυρου ερωτηματολογίου “International Physical Activity Questionnaire” (IPAQ), το οποίο περιλαμβάνει την εβδομαδιαία συχνότητα (ημέρες/εβδομάδα) και τη διάρκεια (λεπτά/ημέρα) έντονης ή μέτριας

δραστηριότητας καθώς και το χρόνο που αφιερώθηκε σε περπάτημα ή καθιστική δραστηριότητα (Pate et al, 1995). Ανάλογα με τη συχνότητα, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 4 κατηγορίες: «ποτέ/σπάνια», «1-2 φορές/εβδομάδα» και «≥3 φορές/εβδομάδα», για τουλάχιστον 10 λεπτά/φορά, (διάρκεια μικρότερη των 10 λεπτών, δε λήφθηκε υπόψη).

3.3.3.4 Διατροφική αξιολόγηση

Η αξιολόγηση βασίσθηκε στις παρακάτω παραμέτρους:

- Την ειδική διατροφή λόγω μεταβολικών διαταραχών όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιπιδαιμία
- Το δείκτη MedDietScore και
- Τις διατροφικές συμπεριφορές όπως, η συχνότητα κατανάλωσης πρωινού (και το είδος αυτού), δεκατιανού, μεσημεριανού, απογευματινού, βραδινού και προ ύπνου γεύματος, η διάρκεια των κύριων γευμάτων, η κατανάλωση και το είδος αλκοολούχου ποτού κατά τα γεύματα. Επιπρόσθετα, εκτιμήθηκε η συχνότητα παράλειψης κάποιου γεύματος λόγω φόρτου εργασίας καθώς και η συχνότητα κατανάλωσης τροφής μπροστά στην τηλεόραση, υπό συνθήκες πίεσης (βιασύνη, άγχος), και σε όρθια στάση ή κατά το περπάτημα, με/χωρίς οικογένεια/φίλους.

3.3.3.5 Ψυχολογική κατάσταση

Για την αξιολόγηση της ψυχολογικής κατάστασης, κατά το τελευταίο τρίμηνο, χρησιμοποιήθηκαν δυο ερωτηματολόγια το ZDRS (Zung Self Rating Depression), το οποίο αποτελείται από 20 συνιστώσες που αποτιμούν και κατατάσσουν την κατάθλιψη και το STAI (State-Trait Anxiety Inventory), το οποίο περιλαμβάνει 20 συνιστώσες και αξιολογεί το επίπεδο άγχους.

3.4 Στατιστική ανάλυση

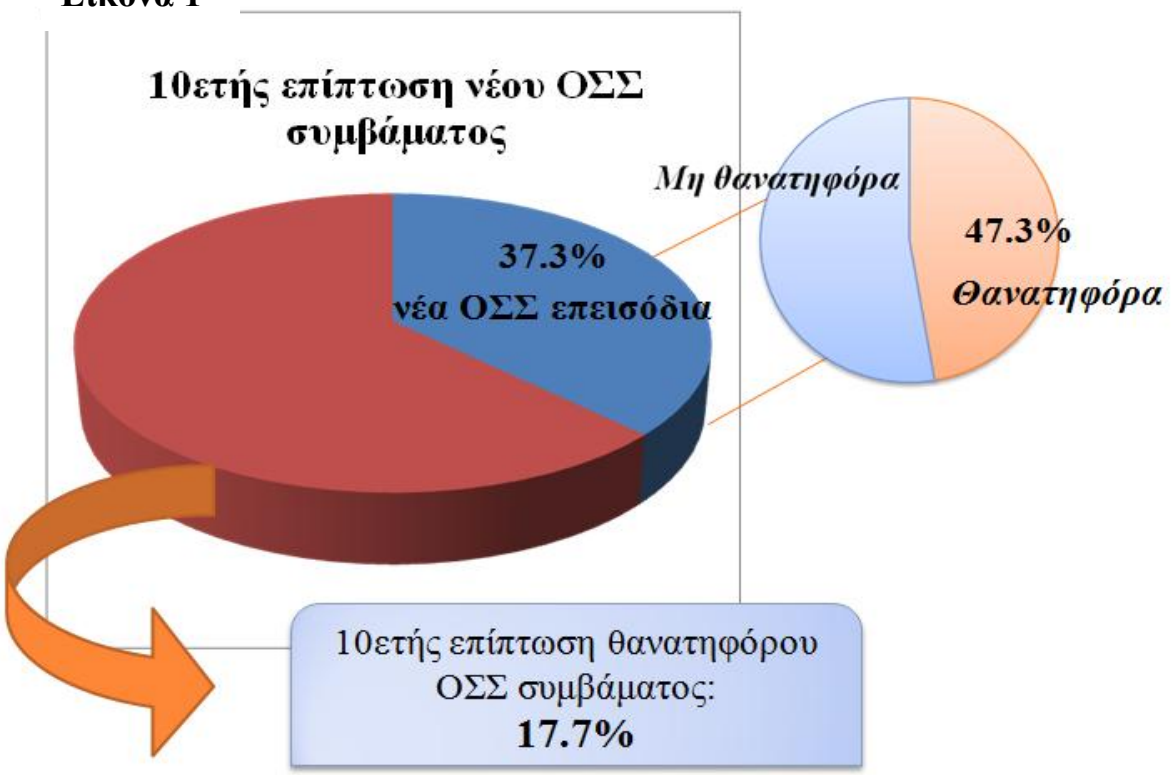
Κατά την περιγραφική ανάλυση των δεδομένων, υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις των συνεχών μεταβλητών ενώ υπολογίστηκαν οι απόλυτες και σχετικές συχνότητες των κατηγορικών. Ο έλεγχος της κανονικότητας των συνεχών μεταβλητών έγινε διαγραμματικά και οι συγκρίσεις των μέσων τιμών σε περιπτώσεις κανονικότητας πραγματοποιήθηκαν με τη βοήθεια του κριτηρίου t (t-test) και της ανάλυσης διακύμανσης. Σε περιπτώσεις μη κανονικότητας των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν οι αντίστοιχες μη παραμετρικές διαδικασίες

(έλεγχος Mann-Whitney και Kruskal-Wallis ανάλυση διακύμανσης). Γενικότερα σε όλους τους ελέγχους που τηρούνταν οι προϋποθέσεις της κανονικότητας χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικές διαδικασίες ενώ σε περιπτώσεις εκτροπής από την κανονικότητα χρησιμοποιήθηκαν οι αντίστοιχες μη παραμετρικές. Οι έλεγχοι πολλαπλών συγκρίσεων, όπου ήταν απαραίτητο, έγιναν υπολογίζοντας διορθωμένες (κατά Bonferroni) πιθανότητες για σφάλματα Τύπου Ι. Κατά τον έλεγχο της εξάρτησης μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η διαδικασία του χ^2. Η διερεύνηση και ο προσδιορισμός των παραγόντων που σχετίζονται με την τη 10ετή επίπτωση δεύτερης εκδήλωσης ΟΣΣ, έγινε με τη βοήθεια πολυμεταβλητών υποδειγμάτων λογαριθμικής παλινδρόμησης (logistic regression) και υποδειγμάτων αναλογικού κινδύνου (Cox proportional hazards models). Ο έλεγχος της προσαρμογής των υποδειγμάτων της λογαριθμικής παλινδρόμησης έγινε μέσω του κριτηρίου των Hosmer-Lemeshow. Για τις εκτιμώμενες από τα υποδείγματα παραμέτρους (σχετικοί λόγοι (ΣΛ) και σχετικοί κίνδυνοι (ΣΚ)) υπολογίστηκαν τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95%ΔΕ). Όλες οι πιθανότητες για σφάλμα Τύπου Ι (*p* values) που παρουσιάζονται στα αποτελέσματα είναι αμφίπλευρες και συγκρίνονται με το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό IBM SPSS Statistics 21.

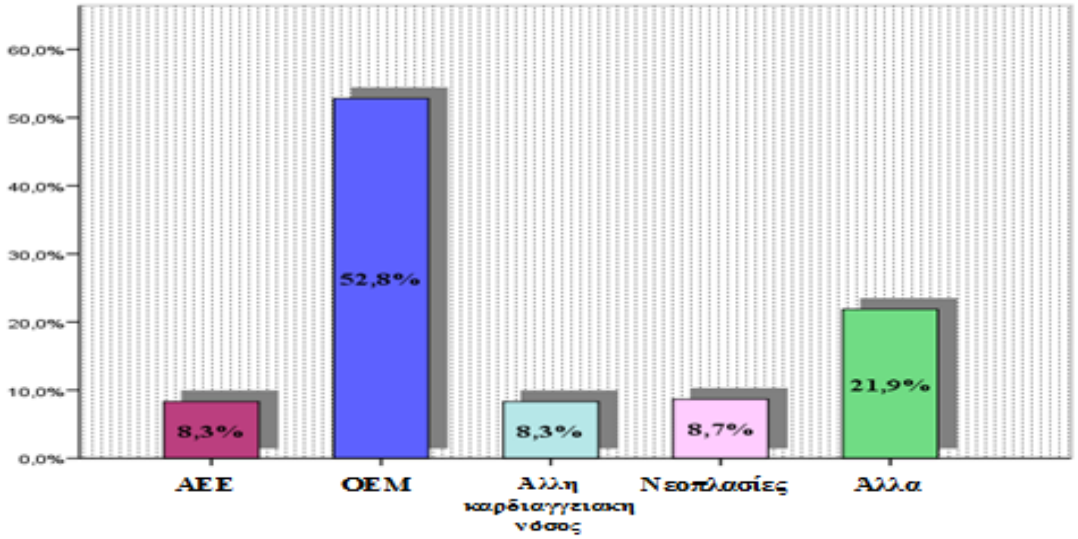
4. Αποτελέσματα

Η 10ετής επίπτωση νέου καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) ήταν *n*=811 (37,3%) (78,8% στους άνδρες και 21,2% στις γυναίκες (*p*=0,016). Από τα 811 περιστατικά, τα 383 (47,3%) ήταν θανατηφόρα; η 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής θνητότητας ήταν 17,7% (74,5% στους άνδρες και 25,5% στις γυναίκες) (*p*=0,016). **(*Εικόνα 1*).** Η θνησιμότητα από κάθε αιτία ήταν *n*=703 (32,4%) (31,6% στους άνδρες & 34,8% στις γυναίκες, *p*=0.07). Συγκεκριμένα, ΟΕΜ ήταν 52.8%, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο 8.3%, άλλη καρδιαγγειακή νόσος 8.3%, νεοπλασίες 8.7% και λοιπές αιτίες 21.9% ***(Εικόνα2).*** Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν 8,08 έτη για τους άνδρες και 7,78 έτη για τις γυναίκες (*p*=0,07) Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα κλινικά και τρόπου ζωής χαρακτηριστικά μεταξύ των συμμετεχόντων στη 10ετή παρακολούθηση και όσων χάθηκαν στο διάστημα αυτό (all *p*'s>0,50).

Εικόνα 1



Εικόνα 2 ***Αιτίες θανάτων στη 10ετία (%)***



4.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών και 10ετής καρδιαγγειακή νοσηρότητα

Οι πρώτες αναλύσεις αφορούσαν στα χαρακτηριστικά των ασθενών, κατά την ένταξη τους στη μελέτη και τη 10ετή καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.

Στους Πίνακες 4.1, 4.2 και 4.3 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών σε σχέση με την εμφάνιση ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη), κατά τη διάρκεια της 10ετίας. Λαμβάνοντας υπόψη τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά, στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μόνο στην ηλικία και το φύλο. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που εκδήλωσαν δεύτερο καρδιαγγειακό επεισόδιο ήταν σε αυξημένο ποσοστό άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας. Κατά τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά (πχ. έτη εκπαίδευσης, οικονομική/οικογενειακή κατάσταση, είδος εργασίας) δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς που εμφάνισαν και σε αυτούς που δεν εμφάνισαν δεύτερο επεισόδιο (***Πίνακας 4.1***).

Αναφορικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά, οι ασθενείς που εκδήλωσαν νέο καρδιαγγειακό επεισόδιο, κατά τη διάρκεια της 10ετίας, σε μεγαλύτερο ποσοστό είχαν διάγνωση ΟΕΜ συγκριτικά με ΑΣ. Επιπροσθέτως, είχαν περισσότερα έτη ιστορικού αρτηριακής υπέρτασης πριν από την πρώτη εμφάνιση της νόσου και ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό διαβητικοί (p<0,05 σε κάθε περίπτωση).Το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ο ΔΜΣ και η παρουσία υπέρτασης,

υπερχοληστερολαιμίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας, νεφροπάθειας ή παχυσαρκίας δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες (***Πίνακας 4.2***).

Στον πίνακα 4.3 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά συμπεριφοράς και τρόπου ζωής των ασθενών ανάλογα με την εμφάνιση ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη). Οι ασθενείς που υπέστησαν νέο επεισόδιο είχαν υψηλότερο ποσοστό σοβαρής κατάθλιψης (>21, στο CES-D σκορ) σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν καρδιαγγειακό επεισόδιο (*p*=0,028). Αναφορικά με τις άλλες παραμέτρους, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στο βαθμό υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής, τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας και τις καπνιστικές συνήθειες ή την έκθεση στο παθητικό κάπνισμα μεταξύ των δύο ομάδων.

Πίνακας 4.1 Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών ανάλογα με την εμφάνιση ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) (*ν*=2172)

	Νέο καρδιαγγειακό επεισόδιο (ν=811)	**Χωρίς καρδιαγγειακό επεισόδιο** (ν=1361)	***p***
Ηλικία (έτη)	67,2 ± 13	65,5 ± 13	***0,001***
Φύλο (άρρενες %)	639 (78,8%)	1010 (74,2%)	***0,01***
Έτη εκπαίδευσης (έτη)	7,6 ±4,3	7,8± 4,3	*0,35*
Αριθμός παιδιών	2,26±1,17	2,24±1,25	*0,79*
Οικογενειακή κατάσταση			*0,74*
Άγαμος	35 (4,5%)	67 (5,1%)	
Έγγαμος	640 (81,8%)	1071 (81,9%)	
Διαζευγμένος	23 (2,9%)	34 (2,6%)	
Χήρος	84 (10,7%)	136 (10,4%)	
Είδος εργασίας			*0,48*
Καθιστική	300 (42,9%)	475 (41,4%)	
Μικτή	239 (34,1%)	371 (32,4%)	
Χειρωνακτική	153 (21,9%)	287 (25%)	
Οικονομική κατάσταση			*0,18*
Κακή	48 (6,9%)	105 (9,0%)	
Μέτρια	433 (62,4%)	675 (57,9%)	
Καλή	193 (27,8%)	355 (30,4%)	
Πολύ καλή	20 (2,9%)	31 (2,7%)	
Τόπος Διαμονής			*0,79*
Αττική	185 (36,9%)	317 (63,1%)	
Πόλεις εκτός Αττικής	626 (37,5%)	1044 (62,5%)	

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές ή ως συχνότητες (n, %) για τις κατηγορικές μεταβλητές. Τα *p*-values προέρχονται από έλεγχο t-test για τις συνεχείς μεταβλητές ή έλεγχο χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το α = 0.05.

Πίνακας 4.2 Ανθρωπομετρικά-κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών ανάλογα με την εμφάνιση ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) (*v*=2172)

	Νέο καρδιαγγειακό επεισόδιο	**Χωρίς καρδιαγγειακό επεισόδιο**	***p***
N	811	1361	
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m^2)	27,5 ± 3,8	27,6 ± 3,9	0,76
Αρχική εκδήλωση			***0,02***
ΑΣ	261 (32,2%)	503 (37,0%)	
ΟΕΜ	550 (67,8%)	858 (63,0%)	
Ιστορικό Υπέρτασης (n, %)	435 (55,2%)	698 (52,4%)	*0,22*
Έτη ιστορικού υπέρτασης	11,61±8,31	9,96±7,62	***0,003***
Ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη (n, %)	259 (34,7%)	379 (30,2%)	**0,03**
Ιστορικό Υπερχοληστερολαιμίας (n, %)	335 (46,7%)	537 (46%)	0,75
Ιστορικό Υπερτριγλυκεριδαιμίας (n, %)	224 (31,6%)	346 (29,6%)	0,49
Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου (n, %)	297 (38,5%)	452 (35,1%)	0,12
Νεφρική ανεπάρκεια (n, %)	36 (5,0%)	82 (6,9%)	0,10

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές ή ως συχνότητες (n, %) για τις κατηγορικές μεταβλητές. Τα *p*-values προέρχονται από έλεγχο t-test για τις συνεχείς μεταβλητές ή έλεγχο χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το α = 0.05.

Πίνακας 4.3 Χαρακτηριστικά συμπεριφοράς και τρόπου ζωής ασθενών ανάλογα με την εμφάνιση ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) (*v*=2172)

	Νέο καρδιαγγειακό επεισόδιο	**Χωρίς καρδιαγγειακό επεισόδιο**	***p***
N	811	1361	
Καπνιστικές συνήθειες *(n, %)*			*0,42*
Πρώην/Νυν Καπνιστές	533 (67,3%)	869 (65,6%)	
Έκθεση σε παθητικό κάπνισμα *(n, %)*			*0,62*
Ναι	369 (45,5%)	634 (46,6%)	
Σωματική δραστηριότητα			*0,44*
Ποτέ	173 (23,1%)	284 (22,5%)	
Σπάνια	304 (40,5%)	475 (37,6%)	
1-2 φορές ανά εβδομάδα	104 (13,9%)	193 (15,3%)	
≥3 φορές ανά εβδομάδα	169 (22,5%)	312 (24,7%)	
Ένταση σωματικής δραστηριότητας			*0,32*
Ελαφρά	458 (38,2%)	741 (61,8%)	
Μέτρια	270 (36,4%)	472 (63,6%)	
Έντονη	22 (30,1%)	51 (69,9%)	
MedDietScore (0-55)	28,1 ± 5,7	28,5 ± 5,7	*0,11*
Ψυχολογική αξιολόγηση: CES-D (0-60)			***0,02***
Υγιής(0-15)	476 (58,8%)	848 (62,8%)	
Ήπια – μέτρια κατάθλιψη (16-21)	82 (10,1%)	154 (11,4%)	
Σοβαρή κατάθλιψη (>21	252 (31,1%)	349 (25,8%)	

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές ή ως συχνότητες (n, %) για τις κατηγορικές μεταβλητές. Τα *p*-values προέρχονται από έλεγχο t-test για τις συνεχείς μεταβλητές ή έλεγχο χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το α = 0.05.

4.2 Περιγραφικά χαρακτηριστικά ασθενών και 10ετής καρδιαγγειακή θνητότητα

Στους Πίνακες 4.4, 4.5 και 4.6 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών σε σχέση με την εμφάνιση ή μη θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου, κατά τη διάρκεια της 10ετίας. Λαμβάνοντας υπόψη τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά, οι ασθενείς που υπέστησαν θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, είχαν λιγότερα έτη εκπαίδευσης, σε μεγαλύτερο ποσοστό είχαν μέτρια οικονομική κατάσταση και η εργασία τους ήταν κυρίως καθιστική, συγκριτικά με όσους επιβίωσαν (*p*<0,001 σε κάθε περίπτωση). Σχετικά με την οικογενειακή κατάσταση, οι ασθενείς με θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο ήταν πιο πιθανό να είναι χήροι

(*p*=0,008). Το φύλο και ο αριθμός παιδιών δε διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες (***Πίνακας 4.4***).

Αναφορικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά, οι ασθενείς που υπέστησαν θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο, είχαν μικρότερο ΔΜΣ, είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό διάγνωση ΟΕΜ συγκριτικά με ΑΣ, ήταν διαβητικοί και είχαν περισσότερα έτη ιστορικού αρτηριακής υπέρτασης συγκριτικά με τους ασθενείς που επιβίωσαν (*p*<0,05 σε κάθε περίπτωση). Το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και η παρουσία υπερχοληστερολαιμίας, υπερτριγλυκεριδαιμίας, νεφροπάθειας ή παχυσαρκίας δε διέφεραν σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες (***Πίνακας 4.5***).

Στον πίνακα 4.6 φαίνεται πως οι ασθενείς που υπέστησαν θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο είχαν υψηλότερο ποσοστό σοβαρής κατάθλιψης (>21, στο CES-D σκορ) *(p*=0,010) και δήλωναν σπάνια σωματική δραστηριότητα, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν υπέστησαν θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο. (*p*=0,002). Ωστόσο, ήταν σε μικρότερο ποσοστό καπνιστές και εκτίθεντο λιγότερο συχνά στο παθητικό κάπνισμα (p-=0,001). Ο βαθμός υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής δε διέφερε στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Πίνακας 4.4 Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών ανάλογα με την εμφάνιση ή μη θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου (*v*=2172)

	Θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο	**Μη θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο**	***p***
N	384	1788	
Ηλικία (έτη)	73,9 ±11	64,4 ±12,9	***<0,001***
Φύλο (άρρενες %)	286 (74,5%)	1363 (76,2%)	*0,46*
Έτη εκπαίδευσης (έτη)	6,5 ±3,8	8 ± 4,4	***<0,001***
Αριθμός παιδιών	2,28±1,25	2,24±1,21	*0,59*
Οικογενειακή κατάσταση *(n %)*			***0,001***
Άγαμος	16 (4,4%)	86 (5,0%)	
Έγγαμος	285 (77,7%)	1426 (82,8%)	
Διαζευγμένος	9 (2,5%)	48 (2,8%)	
Χήρος	57 (15,5%)	163 (9,5%)	
Είδος εργασίας *(n %)*			***0,001***
Καθιστική	172 (52,1%)	603 (39,8%)	
Μικτή	93 (28,2%)	517 (34,1%)	
Χειρωνακτική	61 (18,5%)	379 (25%)	
Οικονομική κατάσταση *(n %)*			***<0,001***
Κακή	23 (7,1%)	130 (8,5%)	
Μέτρια	228 (70,8%)	880 (57,2%)	
Καλή	65 (20,2%)	483 (34,0%)	
Πολύ καλή	6 (1,9%)	45 (2,9%)	
Τόπος Διαμονής			*0,52*
Αττική	84 (16,7%)	418 (83,3%)	
Πόλεις εκτός Αττικής	300 (18,0%)	1370 (82,0%)	

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές ή ως συχνότητες (n, %) για τις κατηγορικές μεταβλητές. Τα *p*-values προέρχονται από έλεγχο t-test για τις συνεχείς μεταβλητές ή έλεγχο χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το α = 0.05.

Πίνακας 4.5 Ανθρωπομετρικά-κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών ανάλογα με την εμφάνιση ή μη θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου (*v*=2172)

	Θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο	**Μη θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο**	***p***
N	384	1788	
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m^2)	27,1 ± 3,1	27,6 ± 3,8	***0,03***
Παχυσαρκία			*0,43*
Νορμοβαρείς/υπέρβαροι (ΔΜΣ<30kg/m^2)	282 (79%)	1284 (77,1%)	
Παχυσαρκία (BMI>30 kg/m^2)	75 (21%)	382 (22,9%)	
Αρχική εκδήλωση			***0,009***
ΑΣ	113 (29,4%)	651 (36,4%)	
ΟΕΜ	271 (70,6%)	1137 (63,6%)	
Ιστορικό Υπέρτασης (n, %)	239 (64,4%)	894 (51,1%)	***<0,001***
Έτη ιστορικού υπέρτασης	12,53±8,99	10,09±7,56	***0,001***
Ιστορικό Σακχαρώδη Διαβήτη (n, %)	152 (43,4%)	486 (29,4%)	***<0,001***
Ιστορικό Υπερχοληστερολαιμίας (n, %)	142 (43%)	730 (46,9%)	0,19
Ιστορικό Υπερτριγλυκεριδαιμίας (n, %)	92 (28,1%)	478 (30,9%)	0,55
Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου (n, %)	129 (35,8%)	620 (36,5%)	0,80
Νεφρική ανεπάρκεια (n, %)	36 (5,0%)	82 (6,9%)	0,10

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές ή ως συχνότητες (n, %) για τις κατηγορικές μεταβλητές. Τα *p*-values προέρχονται από έλεγχο t-test για τις συνεχείς μεταβλητές ή έλεγχο χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το α = 0.05.

Πίνακας 4.6 Χαρακτηριστικά συμπεριφοράς και τρόπου ζωής ασθενών ανάλογα με την εμφάνιση ή μη θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου (*v*=2172)

	Θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο	**Μη θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο**	***p***
N	384	1788	
Καπνιστικές συνήθειες *(n, %)*			
Πρώην/Νυν Καπνιστές	221 (59,2%)	1181 (67,7%)	***0,002***
Έκθεση σε παθητικό κάπνισμα *(n, %)*			
Ναι	149 (38,8%)	854 (47,8%)	***0,001***
Σωματική δραστηριότητα			***0,002***
Ποτέ	82 (23,2%)	375 (22,6%)	
Σπάνια	165 (46,6%)	614 (37,0%)	
1-2 φορές ανά εβδομάδα	42 (11,9%)	255 (15,4%)	
≥3 φορές ανά εβδομάδα	65 (18,4%)	416 (25,1%)	
Ένταση σωματικής δραστηριότητας			***0,001***
Ελαφρά	235 (19,6%)	964 (80,4%)	
Μέτρια	116 (15,6%)	626 (84,4%)	
Έντονη	3 (4,1%)	70 (95,9%)	
MedDietScore (0-55)	28,1 ± 5,7	28,4 ± 5,7	0,19
Ψυχολογική αξιολόγηση: CES-D (0-60)			***0,010***
Υγιής(0-15)	205 (53,4%)	1056 (59,4%)	
Ήπια – μέτρια κατάθλιψη (16-21)	48 (12,5%)	251 (14,1%)	
Σοβαρή κατάθλιψη (>21	131 (34,1%)	470 (26,4%)	

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές ή ως συχνότητες (n, %) για τις κατηγορικές μεταβλητές. Τα *p*-values προέρχονται από έλεγχο t-test για τις συνεχείς μεταβλητές ή έλεγχο χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το α = 0.05.

4.3 Κοινωνικοδημογραφικά / τρόπου ζωής χαρακτηριστικά & 10ετής επίπτωση (2004-2014) Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου.

4.3.1 Ο ρόλος του επιπέδου εκπαίδευσης στη 10ετή επίπτωση (2004-2014) καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας από κάθε αιτία

4.3.1.1 Ποσοστιαία κατανομή δημογραφικών, τρόπου ζωής και κλινικών χαρακτηριστικών κατά την ένταξη στη μελέτη, σε σχέση με το επίπεδο εκπαίδευσης

Το επίπεδο εκπαίδευσης ταξινομήθηκε σε 3 κατηγορίες: «χαμηλό» (<9 έτη εκπαίδευσης), «μεσαίο» (9-14 έτη) και «υψηλό» (>14 έτη). Οι ασθενείς χαμηλού επιπέδου εκπαίδευσης ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, συγκριτικά με τις άλλες δύο κατηγορίες και δήλωσαν σε μικρότερο ποσοστό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας συγκριτικά με όσους είχαν >14 έτη σπουδών (p<0.001). Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς χαμηλής και μεσαίας εκπαίδευσης δήλωσαν μικρότερη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου σε σχέση με την ομάδα υψηλής εκπαίδευσης (p=0.01). Οι ασθενείς με υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης ανέφεραν λιγότερα έτη καπνίσματος, ήταν περισσότερο σωματικά δραστήριοι, ακολουθούσαν διατροφή προς το πρότυπο της Μεσογειακής δίαιτας, ήταν περισσότερο ευκατάστατοι και σε μικρότερο ποσοστό είχαν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου, συγκριτικά με τις άλλες δύο κατηγορίες (p<0.001 σε κάθε περίπτωση); ωστόσο εμφάνιζαν μεγαλύτερα ποσοστά παχυσαρκίας (p=0.05).

4.3.1.2 Η 10ετής θνησιμότητα από κάθε αιτία (2004-2014), σε σχέση με το επίπεδο εκπαίδευσης

Η θνησιμότητα από κάθε αιτία ήταν 2πλάσια στους ασθενείς με χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης σε σχέση με όσους είχαν περισσότερα έτη σπουδών (p<0.001); η αναλογία ήταν σχετικά μικρότερη στις γυναίκες απ’ότι στους άνδρες (περίπου1.8-προς-1 έναντι 2.1-προς-1,αντίστοιχα, p=0.099). Επιπλέον, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών χαμηλού επιπέδου εκπαίδευσης ήταν αρκετά μικρότερη συγκριτικά με τις άλλες δύο ομάδες (7.4 έναντι 8.8 έναντι 8.9 έτη, αντίστοιχα, p<0.001).

Στη συνέχεια των αποτελεσμάτων και αφού λήφθηκαν υπόψη διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες, οι ομάδες μεσαίας και υψηλής εκπαίδευσης συσχετίσθηκαν αρνητικά με τη θνησιμότητα από κάθε αιτία. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με τα περισσότερα έτη εκπαίδευσης είχαν 35% μικρότερο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία, κατά τη διάρκεια της 10ετίας. Μετά από διόρθωση ως προς το φύλο, ηλικία, ΔΜΣ, κάπνισμα, σωματική δραστηριότητα, ιστορικό υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου, ο προστατευτικός ρόλος της εκπαίδευσης στη θνησιμότητα παρέμεινε εξίσου σημαντικός (HR=0,58, 95%CI 0,45, 0,74 & HR=0,75 95%CI 0,52, 1,07 για μεσαίο & υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης, αντίστοιχα). Επιπλέον όταν συνυπολογίσθηκαν, ως τροποποιητικοί παράγοντες, ο δείκτης προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή (MedDietScore), η κατανάλωση αλκοόλ, το εισόδημα και η συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, προέκυψε παρόμοιο αποτέλεσμα (HR=0,32 95%CI 0,22, 0,47 & HR=0,48 95%CI 0,26, 0,87 για μεσαίο & υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης, αντίστοιχα). Επισημαίνεται ότι, η κατανάλωση αλκοόλ υπολογίσθηκε ξεχωριστά από τη Μεσογειακή διατροφή προκειμένου να αποφευχθεί η συγγραμμικότητα μεταξύ των δύο μεταβλητών στο ίδιο μοντέλο.

4.3.1.3 Η 10ετής επίπτωση ΟΣΣ (2004-2014), σε σχέση με το επίπεδο εκπαίδευσης

Ο κίνδυνος βραχυπρόθεσμης εμφάνισης, μέχρι τον 1^{ο} μήνα από την έξοδο από το νοσοκομείο, νέου καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στους ασθενείς με τα περισσότερα έτη σπουδών συγκριτικά με τις άλλες δύο ομάδες (p<0.001). Αντίθετα μεσοπρόθεσμα, μέχρι και τον 1^{ο} χρόνο μετά το πρώτο επεισόδιο, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στις ομάδες εκπαίδευσης. Ωστόσο, μακροπρόθεσμα (10ετία), υψηλότερη επίπτωση βρέθηκε στους ασθενείς με το μικρότερο μορφωτικό επίπεδο, ενώ μεταξύ των δύο άλλων ομάδων δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση για τη διερεύνηση συσχέτισης μεταξύ επιπέδου εκπαίδευσης και 10ετούς επίπτωσης ΟΣΣ, έδειξε την επιβαρυντική επίδραση της εκπαίδευσης κυρίως για τους ασθενείς με τη μέση εκπαίδευση, σε αντίθεση με τις άλλες δύο ομάδες όπου δε φάνηκε να έχουν την ίδια θετική επίδραση στην πρόγνωση της νόσου. Ωστόσο, όταν έγινε διόρθωση ως προς τη συμμόρφωση

στη φαρμακευτική αγωγή, λόγω συννοσηρότητας, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα επίπεδα εκπαίδευσης.

Άρθρο όπως δημοσιεύτηκε στο *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, *2016;49:1-10*

The impact of educational status on the 10-year (2004-2014) cardiovascular disease prognosis and all cause mortality, among Acute Coronary Syndrome patients in the Greek Acute Coronary Syndrome (GREECS) longitudinal study

Venetia Notara[1], Demosthenes B. Panagiotakos[1], Yannis Kogias[2], Petros Stravopodis[3], Antonis Antonoulas[4], Spyros Zombolos[5], Yannis Mantas[6], Christos Pitsavos[7]; the GREECS Study Investigators, Greece

[1]Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece; [2]Cardiology Clinic, General Hospital of Karditsa, Karditsa, Greece; [3]Cardiology Clinic, General Hospital of Zakynthos Island, Greece; [4]Cardiology Clinic, General Hospital of Lamia, Lamia, Greece; [5]Cardiology Clinic, General Hospital of Kalamata, Kalamata, Greece; [6]Cardiology Clinic, General Hospital of Chalkida, Chalkida, Greece; [7]First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece.

Abstract
Objectives: The association between education status and 10-year risk for acute coronary syndrome (ACS) and all-cause mortality was evaluated. **Methods:** From October 2003 to September 2004, 2,172 consecutive ACS patients from 6 Greek hospitals were enrolled. In 2013-14, the 10-year follow-up (2004-2014) was performed in 1,918 participants (88% participation rate). Education status was classified as low (<9 years of school), intermediate (9-14 years) and high (>14 years). **Results:** Overall all-cause mortality was almost 2-fold higher in low education group as compared to intermediate and high education groups (40%, 22% and 19%, accordingly) (p<0.001); the 10-yr ACS recurrent events (fatal/non-fatal) were higher in the low education status as compared with the middle and high (42% vs. 30% vs. 35%, p<0.001); no gender-by-education group interactions on the investigated outcomes were observed. Moreover, patients in the highest education group were more physically active, had better financial status and were less likely to have hypertension, diabetes and ACS, compared with the lowest educational level (p<0.001); however, when the aforementioned patients' characteristics were accounted for, together with lifestyle habits, no moderating effect as regards the significance of education status on all cause mortality and ACS events was observed. **Conclusions:** a U-shaped association could be proposed as regards ACS prognosis and education status with low and highly educated patients being negatively affected by other factors (i.e. job stress, depression, loneliness). Public health policies should be specific-targeted on social groups to reduce the overall burden of cardiovascular disease morbidity. **Key words:** cardiovascular disease; acute coronary syndrome; educational level; socio-economic status; risk factors; unhealthy behaviours.

Introduction

The association between educational level and development of chronic diseases, has long been examined in several studies during the last decades [1, 2]. Recently, the U.S. National Bureau of Economic Research (2015) stated that additional four years of education lowers all-cause mortality by almost 1.8% and reduces the risk of heart disease by 2.2% [3]. Socio-economic factors also seem to be implicated in the relationship between education and cardiac health [4, 5]. The CARDIO2000 case-control study was one of the first reported an increased Acute Coronary Syndrome (ACS) incidence rate among participants with low-level of education [6]. A recent WHO report indicated that CVD deaths are prevailed in low and middle income countries due to unequal living conditions, mal-distribution of health care and poor social policies [7]. On the contrary, there is strong evidence supporting that higher educational level is associated with lower CVD risk, and better health status, in general [1,2].

However, the role of education status on secondary ACS prevention has not been thoroughly examined. Disease management, including better control of lifestyle risk factors and adherence to drug treatment, has been related to socioeconomic status with epicentre the level of education. Moreover, it has been reported that patients with lower educational level may be less likely to be identified in by the healthcare system and consequently receive adequate treatment due to difficulties between doctor and patient communication [8, 9]. Social gradient in health and disease deserves further attention nowadays under global financial crisis that affects numerous of people and the healthcare system, as well. Taking these considerations, and under the context of the GREECS study which is a prospective cohort of 2,172 ACS patients from Greece [10], the aim of this work was to evaluate the association between cardiac patients' education status and 10-year recurrent ACS events (2004-2014), as well as all-cause mortality, taking into consideration various socio-demographic, lifestyle-behavioural and clinical factors which may elucidate the tested relationship. The strength of the present study is the high participation rate (88%) over the entire 10 year of follow-up and the inclusion of ACS patients from different regions (urban and rural) to increase the chance for generalization.

Methods

Sampling procedure and 10-year follow-up

From October 2003 to September 2004 almost all consecutive patients (*n* = 2,172) with discharge diagnosis of ACS (i.e., acute myocardial infarction (AMI) or unstable angina (UA)) that were hospitalized in the cardiology clinics or the emergency units of 6 major General Hospitals in Greece (i.e., Hippokration hospital in Athens and the general prefectural hospitals in Lamia, Karditsa, Halkida, Kalamata and Zakynthos island) were enrolled into the study (participation rate varied from 80% to 95%). Of the enrolled patients, 1649 (76%) were men (65±13 years) and 523 (24%) were women (62±11 years). By the exception of Athens - where there are several other hospitals -, all other hospitals cover the whole population of the aforementioned regions, including urban and rural areas. The hospitals were selected in order to represent populations with various socio-economic, cultural and regional characteristics. In 2014, the 10-year follow-up (2004-2014) of the patients was performed through face-to-face interviews by the study's investigators. Of the initially enrolled, n=1,918 were allocated and participated in the follow-up (88% participation rate). The rest n=254 (11.7%) of the patients that were lost in the 10-year follow-up were considered as censored.

Baseline diagnosis of ACS and measurements

At entry, as well as during hospitalisation (at 6 to 9 h, and again at 12 to 24 h if earlier samples were negative and the clinical index of suspicion was high) biomarkers suggesting cardiac injury and AMI such as, troponin I, creatine posphokinase (CK) and the MB fraction of total creatine posphokinase (CK-MB) were measured from all patients. Moreover a 12-lead electrocardiogram (ECG) was performed and clinical symptoms were evaluated in all patients, by a cardiologist of the study. Acute myocardial infarction was defined by typical rise and gradual fall (troponin) or more rapid rise and fall (CK-MB) of biochemical markers of myocardial necrosis with at least one of the following: (a) ischemic symptoms, (b) development of pathologic ST waves on the ECG, (c) ECG changes indicative of ischemia (ST segment elevation or depression) or (d) coronary artery intervention (e.g., coronary angioplasty) [11]. Unstable angina was defined by the occurrence of one or more angina episodes, at rest, within the preceding 48-hours, corresponding to class III of the Braunwald classification [12].

Socio-demographic and lifestyle characteristics included: age, sex, physical activity, dietary and smoking habits, years of school and financial status. In particular, education status, which is the main exposure factor of the present work, was classified as low (i.e., <9 years of school),

intermediate (9-14 years or technical/vocational school) and high or academic (>14 years). The use of the specific cut-off values was due to the fact that 9 years represent the obligatory education, up to 14 years represent subjects who stop at the level of technical/vocational education and >14 years subjects who are highly educated in academic level. Patients' mean household annual income, during the last three years, was recorded through self reports. Usual dietary intake over the year preceding enrolment was assessed by a semi-quantitative food frequency questionnaire and level of adherence to the Mediterranean dietary pattern was calculated using the MedDietScore (range 0 – 55) [13]. To evaluate patients' physical activity during the past year a modified version of a self-reported questionnaire provided by the American College of Sports Medicine was used [14]. Current smokers were defined as those who smoked at least one cigarette per day or have stopped cigarette smoking during the past 12 months. Medical history assessment included history and management of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus and CVD. All patients were also asked about adherence to prescribed medication due to hypertension, diabetes, dyslipidemias, nephropathy and pre-existed CVD. Body mass index (BMI) was calculated as weight (in *Kg*) divided by height (in *m*) squared.

Further details about the procedures and measurements of the GREECS study may be found elsewhere [10].

Endpoints at 10-year follow-up

The endpoints studied in the 10-year follow-up of the study, were: (a) all cause mortality, (b) recurrent fatal or not-fatal ACS events. In particular, the development of a new AMI, angina pectoris, other identified forms of ischemia (WHO-ICD coding 410-414.9, 427.2, 427.6), heart failure of different types and chronic arrhythmias (WHO-ICD coding 400.0-404.9, 427.0 -427.5, 427.9), were recorded. Information as regards baseline medical history and 10-year endpoints was retrieved through patient's medical records or hospital registries.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean values ± standard deviation, while categorical variables are presented as absolute and relative (%) frequencies. Associations between normally distributed continuous variables and education status were evaluated through the analysis of variance (ANOVA), after controlling for equality of variances (homoscedacity). Due to multiple comparisons the Bonferroni rule was applied to correct for the inflation of Type – I error. Associations between categorical variables were tested by the use of the chi-squared test. Correlations between continuous variables were evaluated by the use of Pearson's correlation coefficient for the normally distributed and by the use of Spearman's *rho* coefficient for the ordinal or skewed variables. The association between patients' education status and 10-year outcomes was evaluated by the use of nested Cox proportional hazard models; nested models were used to evaluate the potential moderating or mediating effect of various patients' characteristics on the tested research hypothesis. Proportionality of the hazards was graphically tested by plotting the log (-log(survival)) versus the log- of survival time. Appropriate tests for goodness-of-fit (i.e., deviance and Pearson's residuals) were applied. As regards the *n*=254 censored cases, the relative information was taken from their 1-year follow-up. The results are presented as hazard ratios (HR) and their corresponding 95% confidence intervals (95%CI). A probability value of 5% was considered as statistically significant. All statistical calculations will be performed on the SPSS version 21.0 software (IBM SPSS Inc, Athens, Greece).

Results

All cause mortality and 10-year ACS events

The crude overall all-cause mortality was 32.4 per 100 population (*n*=703) (31.6% in men, 34.8% in women, *p*=0.17); of those 52.8% were due to AMI, 8.3% to stroke, 8.3% to other CVD events, 8.7% to cancer and the rest 21.9% were due to other causes. The fatal or non-fatal 10-year ACS recurrent events were 37.3 per 100 population (*n*=811) (38.8% in men and 32.9% in women, *p*=0.016). Moreover, the median survival time was 8.08 years for men and 7.78 for women (*p*=0.07); thus, the all-cause mortality rate was 404 deaths per 10.000 population and the ACS recurrent events rate (fatal or non-fatal) was 466 per 10.000 population.

Distribution of baseline demographic, lifestyle and clinical characteristics by educational status

Patients in the low education group were older than in the intermediate and high education groups, reported more years of active smoking, they were less likely to follow a healthy diet and to have good financial status (all *p's* <0.001). On the other hand, patients with higher educational level were more likely to be physically active, were closer to the traditional Mediterranean diet and

were less likely to have a history of hypertension, diabetes and family history of CVD, as compared to those with lower educational level (p<0.001); whilst they were more likely to be obese (p=0.05). Patients from the low education group were less likely to have a history of hypercholesterolemia than patients from the high education group (p<0.001). Furthermore, it was observed that low and intermediate educated patients were less likely to comply with their prescribed medication for various co-morbidities as compared with the highest education group (p<0.001) ***(Table 1).***

Table 1. Baseline demographic, lifestyle and clinical characteristics of the GREECS study participants, by education status (n=2172).

Baseline factors	**Education status group** Low (n=1298)	Intermediate (n=676)	High (n=198)	$p^{\perp}$
Age (years)	69.2±12.1	62.1± 13.0*	59.5± 13.0*	<0.001†
Men, %	71	82*	88*	<0.001
Years of smoking	34.2±13.1	30.3±12.0*	28.2±10.8*	<0.001
MedDietScore (0-55)	26.3±5.6	27.4±5.8*	28.5± 6.1*	<0.001†
Alcohol drinking, g/day	23	28*	23	0.05
Good-very good financial status %	25	35*	69*	<0.001
Physical activity, yes %	37	36	54*	<0.001
Obesity, yes %	23	20	27*	0.05
History of hypertension, yes %	57	48*	51*	0.001
History of diabetes mellitus, yes %	35	27*	24*	<0.001
History of hypercholesterolemia, yes %	46	43*	59*	0.001
Family history of CVD, yes %	46	34*	36*	<0.001
Adherence to medication, yes %	39	47	67*	<0.001

*Low education: <9 years of school, intermediate education 9-14 years of school and high education: >14 years of school. Descriptive statistics are expressed as mean (SD), or frequencies. $^{\perp}$p for trend; chi-squared test, Analysis of Variance (†)have been used to compare baseline factors between groups. *p<0.01 for the comparisons between high, intermediate vs. low (ref) education group, after correcting the probability of the inflation of type I error because of multiple comparisons, using the Bonferroni rule.*

All-cause mortality during the 10-year (2004-2014) follow-up of ACS patients, by level of education status

Univariate analysis showed that overall all-cause mortality was almost 2-fold higher in low education group as compared to the other two groups (i.e., intermediate and high) (p<0.001); with this different being lower among women in relation to men (p<0.001) ***(Table 2)***.

Moreover, the median follow-up time for the low education group was much lower as compared with the intermediate and high groups (7.4 vs. 8.8 vs. 8.9 years, respectively (data are not presented in Table 2).

Table 2. Results of unadjusted analysis on the 10-year ACS recurrent events (fatal/non-fatal), by education status, of the GREECS study participants (*n*=2172).

Baseline factors		**Education status group** Low (n=1298)	Intermediate (n=676)	High (n=198)	$p^{\perp}$
All-cause mortality, %					
	Overall	40	22*	19*	<0.001
	Men	39	23*	19*	<0.001
	Women	41	17*	22*	<0.001
Fatal / non-fatal ACS events, %					
	30-day ACS events	29	28	47*	<0.001
	1-year ACS events	10	11	8	0.66
	10-year ACS events	42	30*	35*	<0.001
	Men	44	31*	36*	<0.001
	Women	36	23*	30	0.02

*Low education: <9 years of school, intermediate education 9-14 years of school and high education: >14 years of school. $^{\perp}$p for trend between education groups; *p<0.01 for the comparisons between high, intermediate vs. low (ref) education group, after correcting the probability of the inflation of type I error because of multiple comparisons, using the Bonferroni rule. Categorical variables are presented as absolute and relative (%) frequencies. All-cause mortality included AMI, stroke, cancer, other CVD events and other causes.*

To account for potential confounding of patients' characteristics as regards the association between education status and all-cause mortality, multivariate analysis was applied. Intermediate and low education was positively associated with all-cause mortality, after adjusting for various potential confounders (***Table 3***). Particularly, ACS patients in the low level of education had 53% higher risk for all-cause mortality compared to high educational level, during the follow-up period (***Table 3***, *model 1*); after adjusting for age, gender, BMI, smoking, history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, and family history of CVD (in order to account for overall burden of CVD risk) as well as physical activity status, the impact of educational level on all-cause mortality remained significant only among those in the intermediate education group (***Table 3***, *model 2*). When MedDietScore, which measures overall dietary habits of the patients (***Table 3***, *model 3*) and alcohol drinking, which has been suggested as a confounder when studying socio-economic status - health relationships (***Table 3***, *model 4*), were added in to *model 2*, the relationship between low level of education and all-cause mortality remained significant (HR=1.47, 95%CI 1.00, 2.17). At this point it should be stated that alcohol consumption has been adjusted separately from the MedDietScore to avoid co-linearity of these factors in the same model. The inclusion of financial status (***Table 3***, *model 5*) did not alter the aforementioned relationship and mainly the trend between high/low education status and all-cause mortality of ACS patients (HR=1.31, 95%CI 0.89, 2.00). Finally, when adherence to medication was added in the final model, an aggravating effect of low and intermediate educational level was observed (HR=2.08, 95%CI 1.14, 3.84 and HR=3.13, 95%CI 2.12, 4.54, respectively) (***Table 3***, *model 6*). In all models, only the intermediate education group remained significantly associated with all-cause mortality.

Table 3. Results from nested, multi-adjusted Cox-proportional hazard models regarding the association between education status and all-cause mortality of ACS patients after 10-year follow-up of the GREECS study participants (*n*=2,172).

	Hazard Ratio	95% Confidence interval	Model adjusted for:
Model 1: Education group:			
Low	1.53	1.09, 2.12	
Intermediate	1.56	1.29, 1.88	Age, gender
High (ref)	1.00	-	
Model 2: Education group:			
Low	1.33	0.93, 1.92	Age, gender, BMI, smoking, history of
Intermediate	1.72	1.35, 2.22	hypertension, hypercholesterolemia, diabetes,
High (ref)	1.00	-	family history of CVD and physical activity
Model 3: Education group:			
Low	1.33	0.93, 1.92	
Intermediate	1.72	1.35, 2.22	Model 2 and MedDietScore
High (ref)	1.00	-	
Model 4: Education group:			
Low	1.47	1.00, 2.17	
Intermediate	1.96	1.47, 2.63	Model 2 and alcohol drinking
High (ref)	1.00	-	
Model 5: Education group:			
Low	1.31	0.88, 2.00	
Intermediate	1.78	1.35, 2.38	Model 2 and financial status
High (ref)	1.00	-	
Model 6: Education group:			
Low	2.08	1.14, 3.84	
Intermediate	3.13	2.12, 4.54	Model 2 and adherence to medication
High (ref)	1.00	-	

Low education: <9 years of school, intermediate education 9-14 years of school and high education: >14 years of school.

ACS recurrent events during the 10-year (2004-2014) follow-up of ACS patients, by the level of education status

The risk for a short-term fatal or non-fatal ACS event (i.e., within 30-day after hospital discharge) was substantially higher among the highest education group as compared with the intermediate and low groups (p<0.001); whereas, at 1 year after hospital discharge no differences were observed between education groups (***Table 2***). As regards the entire follow-up period, the highest 10-year incidence of ACS recurrent events (fatal or no-fatal) was observed in the lowest education group as compared with the other two groups; whereas no significant differences were observed between intermediate and high education groups. Patients with intermediate level of education (i.e., 9-14 years of school) had better long-term prognosis as compared to the other two groups. (***Table 2, Figure***).

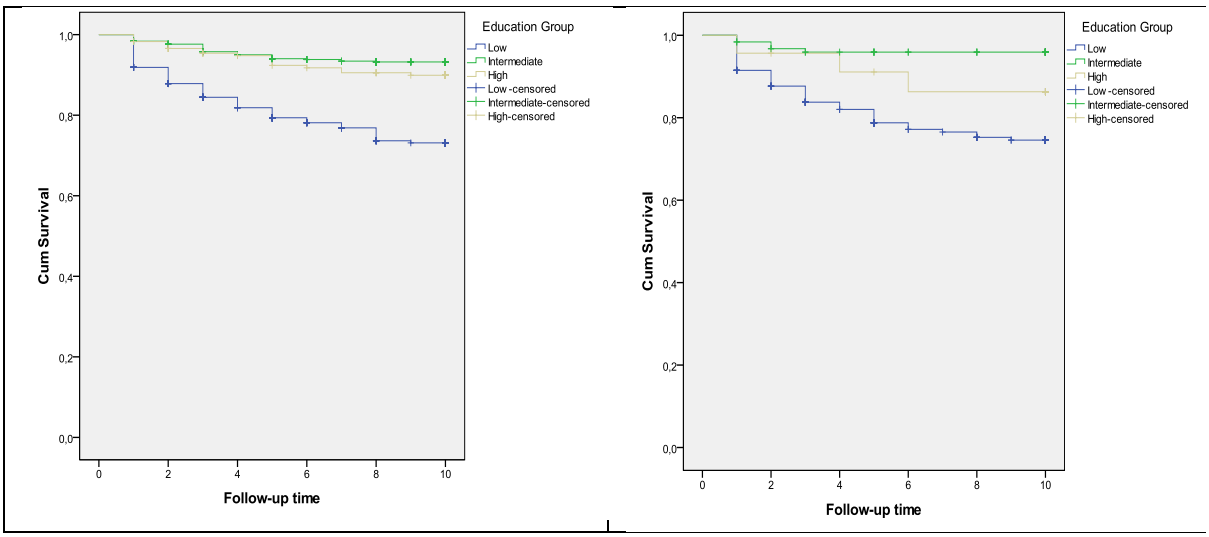


***Figure**. Survival analysis for fatal/non-fatal ACS events by educational level (<9 years, 9-14 years, >14 years) within the 10-year follow-up of the GREECS study patients (men (left) and women (right)).*

To further explore the association between education status and 10-year incidence of ACS, multi-adjusted analysis was applied (***Table 4***). Similarly with all-cause mortality, intermediate education group showed a significant higher unprotected effect as compared with the highest education group; also, patients in the low education group did not seem to be protected as compared with the high group. Similarly, after adjusting for patients' adherence to medication due to various co-existed morbidities, no significant effect of educational level on ACS development was observed (HR=0.82, 95%CI 0.34, 2.00) (***Table 4***, *model 6*).

Table 4. Results from nested, multi-adjusted Cox-proportional hazard models regarding the association between education status and any fatal or non-fatal ACS events, after 10-year follow-up of the GREECS study (*n*=2,172).

	Hazard Ratio	**95% Confidence interval**	**Model adjusted for:**
Model 1: Education group:			
Low	1.28	0.93, 1.78	
Intermediate	1.67	1.35, 2.04	Age, gender
High (ref)	1.00	-	
Model 2: Education group:			
Low	1.25	0.88, 1.78	Age, gender, BMI, smoking, history of hypertension,
Intermediate	1.61	1.23, 2.08	hypercholesterolemia, diabetes, family history of CVD
High (ref)	1.00	-	and physical activity
Model 3: Education group:			
Low	1.25	0.88, 1.78	
Intermediate	1.61	1.23, 2.08	Model 2 and MedDietScore
High (ref)	1.00	-	
Model 4:Education group:			
Low	1.37	0.93, 2.04	
Intermediate	1.85	1.39, 2.43	Model 2 and alcohol drinking
High (ref)	1.00	-	
Model 5:Education group:			
Low	1.31	0.88, 1.96	
Intermediate	1.47	1.11, 1.96	Model 2 and financial status
High (ref)	1.00	-	
Model 6:Education group:			
Low	0.82	0.34, 2.00	
Intermediate	0.92	055, 1.54	Model 2 and adherence to medication
High (ref)	1.00	-	

Low education: <9 years of school, intermediate education: 9-14 years of school and high education: >14 years of school.

Discussion

The present study is one of the very few cohort studies that have investigated the role of educational level on the 10-year disease prognosis among ACS patients. It was documented that the least-educated patients had increased risk of developing recurrent (fatal or non-fatal) cardiac events, as well as all-cause mortality in both sexes, as compared with the most-educated. Accordingly, differences in severity of disease outcomes were observed among different educational groups. There are several studies demonstrating the significant impact of education on health [15-17]. However the mechanisms of this association on the secondary ACS prevention are not well understood and appreciated [18]. Educational level is associated with increased CVD mortality rates among men and women and it seems to play a major role in the disease occurrence [19-21]; nevertheless, its relationship among already diseased patients may state a new way of targeting and treating cardiac patients in the future.

Unadjusted analysis revealed that low-educated patients adopted less healthy dietary habits, major risk factors were significantly prevailed (i.e. hypertension, diabetes mellitus and obesity) that may lead to another cardiac event and had more years of smoking, as compared with the most educated (***Table 1***). Similarly, the EUROASPIRE II and NHANE Study 2007- 2010 study demonstrated that ACS patients' educational level was inversely associated with the prevalence of current smoking and most of them failed quit smoking [22,23]. In the present study it was also observed that high educated patients were more physically active as compared with the low-educated group. The association between physical activity and CVD has been revealed since the 1950s in the Morris et al., study in which they reported that men with physically active jobs had lower incidence of coronary heart disease than did men with jobs requiring little or no physical activity [24]. Since then a number of epidemiological studies have demonstrated the cardio-protective effect of moderate and regular exercise in the incidence of several chronic diseases, including CHD and other cardiac outcomes [25,26]. The inverse relationship between education disparities and physical activity is probably embedded in the broader perception that the least-educated patients adopt unhealthy lifestyle habits [6]. However, it has been suggested that cultural instead of socioeconomic factors mediate the relationship between education and CVD [27]. Despite the aforementioned associations, patients' education status still independently dominated on the 10-year prognosis of ACS, proposing that there must be other moderating or mediating factors that could explain the observed relationship.

Regarding patients' clinical characteristics, only history of hypercholesterolemia was more frequent among the higher education group. This may be attributed to the fact that they can better control hypertension and diabetes status and comply with medication through healthier lifestyle choices and better financial level and they more often report the existence of hypercholesterolemia probably due to their awareness of the medical situation [28]. However, and in line with the effect of lifestyle factors, the aforementioned disparities in the clusters of cardiometabolic factors by educational level, did not affect the association of education status with 10-year ACS prognosis.

It was also documented that, the low educated group was less likely to be obese, in contrast with the prevailing view that obesity is inversely associated with educational level. It seems that over the last years the epidemic of obesity is also observed in higher educated groups [29]. Additionally, very recent data suggest that high educated people although may have more social and financial opportunities, but at the same time they are employed in more strenuous and high demanding positions, are less likely to participate in outdoor recreational activities and, as such, are at increased risk of obesity, smoking and excess alcohol consumption, and probably cardiovascular disease [30]. In line with the previous studies, the present work revealed a U-shaped association between ACS prognosis and education status with low and highly educated patients being negatively affected by lifestyle risk factors [31]. The nonlinear relationship between education and mortality risk was also observed previously where high school graduates had better physical functioning in relation to their counterparts with lower or higher educational level [32]. Regarding disease progression it was observed that, the high education group had worse short-term prognosis (i.e., 30-day ACS events), while the low educated group had adverse long-term (i.e., 10-year ACS events) prognosis. Even though, it is mainly indicated that socioeconomically deprived patients have increased in-hospital or short-term mortality than their less deprived counterparts, the data are inconclusive indicating lack of association between socioeconomic background and short-term disease course [33]. The fact that at the end of the follow-up the low educated patients had worse prognosis, maybe attributed to the quality of disease management due to financial restrictions. However, it is stated that participation in secondary prevention programs depends mainly on education and income [34]. Low financial status, as another determinant of social class, has been associated with higher 10-year all-cause mortality rates and

ACS risk of recurrent events attributed to the adoption of unhealthy lifestyle habits and decreased compliance to therapeutic regimens due to financial constraints [35].

Finally, taking into account that adherence to medication mediated the effect of education on ACS risk, it could be speculated that patients' financial status during the 10-year follow-up may have affected adherence to medication due to economic restrictions (***Table 4***). Moreover, as it is documented by the OECD latest report, financial crisis affected mainly people with low educational status, by increased likelihood of unemployment [36].

Limitations

The present work, despite the strong findings with particular public health meaning, has some limitations that should be acknowledged for better interpreting the results. Studies that use self-reported data, social desirability reporting bias is possible in subjects with a higher or even lower educational level; the first tend to be more aware of the characteristics of a healthy diet and have more knowledge about which food items are healthier, the latter tend to present a more desirable profile. Additionally, educational level was used as the only indicator of socioeconomic status even though it was studied with other social determinant, i.e., the patients' financial status. All patients' characteristics were measured once, at the baseline examination, and therefore may be prone to life-course changes during the decade of follow-up and, consequently influence the robustness of the findings.

Conclusion

The present 10-year follow-up study revealed that low educated ACS patients were at higher risk for fatal or non-fatal ACS events as well as for all-cause mortality, irrespective of their lifestyle and clinical characteristics. Low education status had an adverse effect on the long-term ACS development as well as all-cause mortality among cardiac patients. Moreover, high educational level did not seem to be as such protective as believed, particularly as regards cardiac outcomes. Under the prism of the recent financial crisis emphasis should be placed on the pursuit of cost-effective health care services, especially among low-educated chronically ill patients in order to close the gap in health disparities. The issues of inequalities in treatment, non-adherence to medical recommendations and health literacy still remain a great public health challenge. It is elucidated, according to the present analysis, that the lower educated patients might be regarded as an emerging high-risk social group in the foreseeable public health intervention strategies.

Bioethics

The study was approved by the Medical Research Ethics Committee of the participated Institutions and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (1989) of the World Medical Association. Participants were informed about the aims and procedures of the study and signed an informed consent.

***Conflict of interest*.** The authors have no conflicts of interest associated with the material presented in this paper.

Acknowledgements

The authors would like to present and thank the field investigators of the "GREECS" study: Athanasios Karanasios, Lambros Rizos, Michalis Mparmparoussis, George Kassimatis, George Giannopoulos, Sophia Arapi, Theodoros Gialernios, Constandina Massoura, Skevos Sideris, Nick Daskalopoulos, Eleni Tsompanaki, Moscho Michalopoulou, Eleni Kalli, Margarita Verdi, Nikos Vasileiou, Evangelos Papataxiarchis, Despoina Tzanoglou, Georgia Kouli, Semina Kouroupi, Marifei Balli, Ifigenia Stergiouli, Vivi Tsomboli for their support in the clinical evaluation of the patients and Alexandros Chalamandaris for the database management.

REFERENCES

1. Marmot MG, Kogevinas M, Elston MA. Social/Economic Status and Disease. Annu Rev Public Health. 1987; 8:111-135.
2. Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. Circulation 1993;88 (4Pt1):1973–1998.
3. The National Bureau of Economic Research, Massachusetts Ave. Cambridge MA 2014.[cited2015 Sept 9]. Available from: http://www.nber.org/digest/mar07/w123 52.html.
4. Beauchamp A, Peeters A, Wolfe R, Turrell G, Harriss L, Giles G, et al. Inequalities in cardiovascular disease mortality: the role of behavioural, physiological and social risk factors. J Epidemiol Community Health 2010; 64(6): 542-548.
5. WHO Health Impact Assessment (HIA) The determinants of health. 2013 Geneva, Switzerland. [cited 2015 Sept 9]. Available from: http://www.who.int/hia/ evidence/doh/en.
6. Pitsavos CE, Panagiotakos DB, Chrysohoou CA, Skoumas J, Stefanadis C, Toutouzas PK. Education and acute coronary syndromes: results from the CARDIO2000 epidemiological study. Bull World Health Organ, 2002;80(5),:371-377.
7. WHO Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation. 2008 Geneva. [cited 2015 Sept 11]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/ publications/2008/ 9789241563703_eng.pdf .
8. Mayer O Jr, Simon J, Heidrich J, Cokkinos DV, De Bacquer D; EUROASPIRE II Study Group. Educational level and risk profile of cardiac patients in the EUROASPIRE II substudy.J Epidemiol Community Health. 2004;58(1):47-52.
9. Kelly-Irving M, Delpierre C, Schieber AC, Lepage B, Rolland C, Afrité A, et al. Do general practitioners overestimate the health of their patients with lower education? Soc Sci Med. 2011;73(9):1416-1421.
10. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Antonoulas A, Zombolos S, Kogias Y, Mantas Y, 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;5:23.
11. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Myocardial infarction redefined—a Consensus Document. Eur Heart J. 2000; 21: 502-513.
12. Braunwald E. Heart Disease. 5th Edited by W.B. Saunders Company, London, UK; 1997.
13. Panagiotakos DB, Pitsavos C. Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. Prev Med. 2007; 44 (4): 335-340.
14. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995; 273 (5): 402-407.
15. British Heart Foundation (2008). Modelling the UK burden of Cardiovascular Disease to 2020: A Research Report for the Cardio & Vascular Coalition and the British Heart Foundation. London 2008. [cited 2015 Sept 15]. Available from: http://www.bhf.org.uk/plugins/ Publications Search Results.
16. Cutler DM, Lleras-Muney A. Understanding differences in health behaviors by education. J Health Econ 2010;29: 1–28
17. Stelmach W, Kaczmarczyk-Chałas K, Bielecki W, Stelmach I, Drygas W. How income and education contribute to risk factors for cardiovascular disease in the elderly in a former Communist country. Public Health 2004;118(6):439-449.
18. Devaux M, Sassi F, Church J, Cecchini M, Borgonovi F. “Exploring the Relationship Between Education and Obesity”, 2011 OECD Journal: Economic Studies, Vol. 2011/1. [cited 2015 Sept 15]. Available from: http://dx.doi.org/10. 1787/eco_studies-2011-5kg5825v1k23.
19. Kalediene R, Petrauskiene J. Inequalities in mortality by education and socio-economic transition in Lithuania: equal opportunities? Public Health 2005;119(9):808-815.
20. Kirchberger I., Meisinger C., Golüke H., Heier M., Kuch B., Peters A., Quinones P.A., von Scheidt W., Mielck A. (2014) Long-term survival among older patients with myocardial infarction differs by educational level: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry. Int J Equity Health 13:19. doi: 10.1186/1475-9276-13-19.
21. Reques L, Giráldez-García C, Miqueleiz E, Belza MJ, Regidor E. Educational differences in mortality and the relative importance of different causes of death: a 7-year follow-up study of Spanish adults. J Epidemiol Community Health 2014; 68(12):1151-1160.

22. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. Lancet 2009;373(9667):929-940.
23. Tang L, Patao C, Chuang J, Wong ND. Cardiovascular risk factor control and adherence to recommended lifestyle and medical therapies in persons with coronary heart disease (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010). Am J Cardiol. 2013;112(8):1126-1132.
24. Morris JN, Heady JA, Raffle PA, Roberts CG, Parks JW. Coronary heart-disease and physical activity of work. Lancet. 1953;265(6796):1111–concl.
25. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med. 2004;116:682–692.
26. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohn HW 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. Circulation 2011;124 (7):789–795.
27. Janković S, Stojisavljević D, Janković J, Erić M, Marinković J. Association of socioeconomic status measured by education, and cardiovascular health: a population-based cross-sectional study. BMJ Open 2014;4(7):e005222.
28. Estoppey D, Paccaud F, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Trends in self-reported prevalence and management of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes in Swiss adults, 1997-2007. BMC Public Health 2011;11:114.
29. Singh GK, Siahpush M, Hiatt RA, Timsina LR. Dramatic increases in obesity and overweight prevalence and body mass index among ethnic-immigrant and social class groups in the United States, 1976-2008. J Community Health 2011;36(1):94-110.
30. Tsai SY. A study of the health-related quality of life and work-related stress of white-collar migrant workers. Int J Environ Res Public Health 2012;9(10):3740-3754.
31. Sethi R, Puri A, Makhija A, Singhal A, Ahuja A, Mukerjee S, et al. “Poor man's risk factor”: Correlation between high sensitivity C-reactive protein and socio-economic class in patients of acute coronary syndrome.Indian Heart J. 2008;60:205–9
32. Montez JK, Hummer RA, Hayward MD.Educational attainment and adult mortality in the United States: a systematicanalysis of functional form. Demography. 2012;49(1):315-36.
33. Pilote L, Tu JV, Humphries K, Behouli H, Belisle P, Austin PC, et al. Socioeconomic status, access to health care, and outcomes after acute myocardial infarction in Canada's universal health care system. Med Care.2007;45:638–46
34. Huber D, Henriksson R, Jakobsson S, Stenfors N, Mooe T.Implementation of a telephone-based secondary preventive intervention after acute coronary syndrome (ACS): participation rate, reasons for non-participation and 1-year survival. Trials. 2016;17(1):85.
35. Notara V, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Mantas Y, Stefanadis C; GREECS Study Investigators Greece.Lower Financial Status and Adherence to Medication Determines 10-Year (2004-2014) All-Cause Mortality and Risk for Acute Coronary Syndrome Incidence Among Cardiac Patients: the GREECS Study. Curr Vasc Pharmacol. 2015;13(6):771-7.
36. OECD (2013), Education at a Glance 2013: OECD Indicators, OECD Publishing. [cited 2015Oct 15]. Available from: http://dx.doi.org/10.1787/eag-2013-en

4.3.2 Ο ρόλος της οικονομικής κατάστασης και της συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή στη 10ετή επίπτωση (2004-2014) καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας από κάθε αιτία

4.3.2.1 Ποσοστιαία κατανομή δημογραφικών, τρόπου ζωής και κλινικών χαρακτηριστικών κατά την ένταξη στη μελέτη, σε σχέση με την οικονομική κατάσταση

Η οικονομική κατάσταση ταξινομήθηκε σε 4 κατηγορίες: «χαμηλή» (<9,000€), «μέτρια» (9-18,000€), «καλή» (19-48,000€) και «πολύ καλή» (>48,000€). Οι ασθενείς καλής ή πολύ καλής οικονομικής κατάστασης ανέφεραν λιγότερα έτη καπνίσματος (p=0.005), περισσότερα χρόνια εκπαίδευσης (p<0.001), ήταν περισσότερο σωματικά δραστήριοι (p=0.008) και ακολουθούσαν διατροφή προς το πρότυπο της Μεσογειακής δίαιτας, συγκριτικά με τους ασθενείς χαμηλού οικονομικού επιπέδου. Σε αντίθεση, οι ασθενείς χαμηλού οικονομικού επιπέδου ήταν πιο πιθανό να έχουν ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου, πριν την ένταξη τους στη μελέτη, σε σχέση με τους πιο ευκατάστατους ασθενείς (p<0.05, σε κάθε περίπτωση). Η συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή για συνύπαρξη καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου όπως, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, υπερχοληστερολαιμία καθώς και για καρδιαγγειακό νόσημα δε διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις ομάδες (all p's >0.40). Παρά το γεγονός ότι δεν υπήρξαν ουσιαστικές ηλικιακές διαφορές μεταξύ των ομάδων, ωστόσο η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική (p<0.001). Αναφορικά με το φύλο, οι άνδρες σε μεγαλύτερο ποσοστό είχαν καλύτερη οικονομική κατάσταση απ΄ότι οι γυναίκες (p<0.001).

4.3.2.2 Η 10ετής θνησιμότητα από κάθε αιτία (2004-2014), σε σχέση με την οικονομική κατάσταση

Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης για την ομάδα ασθενών χαμηλής οικονομικής κατάστασης ήταν 8,2 έτη, για τη μέτρια ήταν 7,8 έτη, για την καλή ήταν 8,4 έτη και για την πολύ καλή 9,1 έτη (p<0.001). Οι ασθενείς χαμηλής οικονομικής κατάστασης είχαν 1,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία (p<0.001); ωστόσο η σχέση αυτή παρέμεινε σημαντική μόνο στους άνδρες. Η πολυπαραγοντική ανάλυση, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, κάπνισμα, σωματική δραστηριότητα, ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου, κατέδειξε

οριακά αρνητική συσχέτιση μεταξύ καλής/πολύ καλής οικονομικής κατάστασης έναντι χαμηλής/μέτριας και θνησιμότητας από κάθε αιτία (HR=0.76, 95%CI 0.60, 0.95, *p*=0.01).

4.3.2.3 Η 10ετής επίπτωση ΟΣΣ (2004-2014), σε σχέση με την οικονομική κατάσταση

Η μονοπαραγοντική ανάλυση κατέδειξε μη σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στα δύο φύλα. Η πολυπαραγοντική ανάλυση και όταν έγινε έλεγχος μόνο ως προς το φύλο και την ηλικία, ανέδειξε ότι οι ασθενείς καλής/πολύ καλής οικονομικής κατάστασης είχαν 28% μικρότερο κίνδυνο επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου, κατά τη 10ετία, συγκριτικά με την ομάδα χαμηλού/μέτριου οικονομικού επιπέδου (95%CI 0.59, 0.88, *p*<0.01). Σε περαιτέρω ανάλυση και όταν λήφθηκαν υπόψη ο ΔΜΣ, το κάπνισμα, η σωματική δραστηριότητα, το κλινικό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου αναδείχθηκε ο προστατευτικός ρόλος της καλής/πολύ καλής οικονομικής κατάστασης, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό (HR=0.76, 95%CI 0.60, 0.95, *p*=0.01). Όταν προστέθηκε το MedDietScore και το επίπεδο εκπαίδευσης, η σχέση παρέμεινε εξίσου σημαντική, υποδεικνύοντας ότι οι συγκεκριμένοι παράγοντες δεν παρεμβαίνουν συγχυτικά στην εν λόγω σχέση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην οικονομική κατάσταση και στο φύλο, ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης, ιστορικό υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου καθώς και ΔΜΣ, κάπνισμα, σωματική δραστηριότητα, MedDietScore (all *p's* >0.5).

Ωστόσο, όταν συνυπολογίσθηκε η συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, ως πιθανός συγχυτικός παράγοντας, ατόνησε η επίδραση της οικονομικής κατάστασης στην επίπτωση του ΟΣΣ (HR=0.85, 95%CI 0.60, 1.20, *p*=0.36). Επίσης παρατηρήθηκε ότι, οι ασθενείς που δήλωσαν συμμόρφωση στη θεραπεία είχαν 0,71 φορές μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν επαναλαμβανόμενο επεισόδιο συγκριτικά με όσους δεν είχαν αντίστοιχη συμμόρφωση (95%CI 0.48, 1.03 *p*=0.11). Υπό το πρίσμα της παρούσας οικονομικής κρίσης, το 38,1% των λιγότερο ευκατάστατων ασθενών δήλωσαν ανεπαρκή συμμόρφωση λόγω οικονομικών δυσχερειών συγκριτικά με το 20,8% των ασθενών που ανήκαν στην πολύ καλή οικονομική τάξη (*p*<0.001). Αντίστοιχα, το 23,8% αντικατέστησε τα φάρμακα με πιο οικονομικά συγκριτικά με το 12,2% (*p*=0.16), ενώ παρατηρήθηκε

πως οι πιο ευκατάστατοι ασθενείς ήταν περισσότερο ικανοποιημένοι από τις δημόσιες υπηρεσίες υγείας (20,0%) συγκριτικά με τους ασθενείς που ανήκαν στη χαμηλή/μέτρια οικονομική ομάδα (5,1%) (*p*=0.003).

Αναφορικά με το ρόλο των άλλων παραγόντων, η ηλικία (HR per 1 year=1.07, 95%CI 1.05, 1.08) και το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (HR=1.42, 95%CI 1.08, 1.87) συσχετίσθηκαν σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων ΟΣΣ επεισοδίων, ενώ οι γυναίκες (HR=0.64, 95%CI 0.46, 0.89), η σωματική δραστηριότητα (HR=0.73, 95%CI 0.55, 0.98) και η μη ύπαρξη καρδιαγγειακού ιστορικού, πριν την ένταξη στη μελέτη, (HR=0.61, 95%CI 0.46, 0.80) συσχετίσθηκαν με μειωμένο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων ΟΣΣ επεισοδίων. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις.

Όταν η ανάλυση εστίασε στα θανατηφόρα ΟΣΣ επεισόδια, η προστατευτική επίδραση της «καλής»/«πολύ καλής» οικονομικής κατάστασης συγκριτικά με τη «χαμηλή»/«μέτρια» παρέμεινε στατιστικά σημαντική (HR=0.58, 95%CI 0.43, 0.80, *p*=0.001).

Άρθρο όπως δημοσιεύτηκε στο *Curr Vasc Pharmacol 2015; 13(6): 771-777.*

LOWER FINANCIAL STATUS AND ADHERENCE TO MEDICATION DETERMINES 10-YEAR (2004-2014) ALL-CAUSE MORTALITY AND RISK FOR ACUTE CORONARY SYNDROME INCIDENCE AMONG CARDIAC PATIENTS: THE GREECS STUDY

Venetia Notara[1], Demosthenes B. Panagiotakos[1], Christos Pitsavos[2], Yannis Kogias[3], Petros Stravopodis[4], George Papanagnou[5], Spyros Zombolos[6], Yannis Mantas[7], Christodoulos Stefanadis[2]; for the GREECS Study Investigators, Greece

[1]Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece; [2]First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece; [3]Cardiology Clinic, General Hospital of Karditsa, Karditsa, Greece; [4]Cardiology Clinic, General Hospital of Zakynthos Island, Greece; [5]Cardiology Clinic, General Hospital of Lamia, Lamia, Greece; [6]Cardiology Clinic, General Hospital of Kalamata, Kalamata, Greece; [7]Cardiology Clinic, General Hospital of Chalkida, Chalkida, Greece

Abstract

Background: Financial status has been considered as an important health determinant and has been associated with compliance to healthier lifestyle habits, medical treatment and increased prevalence of mental disorders. The aim of this work was to evaluate the association between financial status, patient adherence to medication, 10-year all-cause mortality and risk for Acute Coronary Syndrome (ACS), in a Greek sample of cardiac patients. **Methods:** From October 2003-September 2004 a sample of 2,172 consecutive ACS patients from 6 hospitals was enrolled. In 2013-14, the 10-year follow-up was performed in 1,918 participants. Adherence to medical treatment was recorded through self-reports and financial status was classified as low (<9,000€), moderate (9-18,000€), good (19-48,000€) and very good (>48,000€**)**. **Results:** The "low"-to-"very" good financial status 10-year all-cause mortality rate was 1.7:1 (p<0.001). Unadjusted analysis revealed no association between financial status and ACS incidence (p=0.22); however, multi-adjusted analysis, after taking into account various clinical and lifestyle factors, revealed that "good/very good" financial status was associated with 23% (95%CI 2%, 40%, p=0.04) lower 10-year risk of ACS as compared with "low/moderate"; a finding that became insignificant when adherence to medication was taken into account. **Conclusions:** Low financial status seems to play a critical role in the long-term ACS prognosis. Health policies, to tackle non-compliance to medication, are needed to minimize the disease burden in clinical and community settings.

Key words: cardiovascular disease; financial status; socio-economic status; medical adherence; risk factors; public health

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of death, among non-communicable diseases, and it is estimated that by 2030 more than 23 million people will die each year from CVD [1]. In Greece, CVD accounts for almost one half of all deaths, posing a great economic burden especially during the latest financial crisis [2]. It is suggested that CVD prevalence is closely related to financial status, to such an extent so as to be considered as a CVD risk factor [3, 4]. Similarly, the WHO Commission on Social Determinants of Health indicated that CVD deaths mainly occurred in low- and middle-income countries [5]. The cornerstone of the aforementioned relationship, between financial status and CVD prognosis, could be non-compliance with treatment and fail to adopt lifestyle modifications (i.e., healthy diet, physical activity, healthy weight, smoking cessation) even shortly after the first Acute Coronary Syndrome (ACS) event [6, 7]. It has been reported that the compliance rate in long-term therapeutic regimens, ranges between 40-50%, while the compliance in lifestyle changes ranges between 20-30%, among cardiac patients [8, 9].

Suboptimal adherence to medical treatment could be, partially, attributed to the fact that low-income patients do not have equal opportunities in healthcare provision. Therefore, compliance to medication is challenged, posing a great risk in disease management, especially among ACS patients who need lifetime medical treatment. Recent studies have also revealed that the increased costs of drug therapy may influence compliance with medication use [10, 11]. Even though, ACS secondary prevention relies on multi-dimensional approaches including lifestyle and behavioural interventions, the financial aspect remains crucial for quality of life and disease progression. However, longitudinal studies addressing the association between financial status and adherence to medical treatment among ACS patients are scarce and poorly understood. Moreover, drug

therapy discontinuation increases the number of recurrent ACS events, posing a high medical and public health burden. Healthcare professionals should identify strategic plans to enhance patient compliance and improve disease prognosis.

The aim of the present study, and under the context of the GREECS (GREEk acute Coronary Syndrome) multi-center study [4], was to investigate the effect of financial status on all-cause mortality and 10-year risk for fatal or non-fatal ACS, as well as the role of adherence to medication, in a sample of men and women from Greece, who already had a cardiac event.

Methods

Sampling procedures at baseline examination 2003-2004

GREECS is a prospective observational study established in 2003 that evaluated the role of various risk factors on the CVD development and prognosis among ACS patients. From October 2003 to September 2004, all *n*=2,172 consecutive patients with discharge diagnosis of ACS (i.e., acute myocardial infarction (AMI) or unstable angina (UA)) that were hospitalized in the cardiology clinics or the emergency units of 6 major General Hospitals in Greece (Hippokration hospital in Athens and the general prefectural hospitals in Lamia, Karditsa, Halkida, Kalamata and Zakynthos island) were enrolled into the study (participation rate varied from 80 to 95%). The hospitals were selected in order to represent populations with various socio-economic, cultural and regional characteristics. Of the enrolled patients, *n*=1,649 (76%) were men (65 ± 13 years) and *n*=523 (24%) were women (62 ± 11 years) (*p* for age and gender differences <0.001). With the exception of Athens, where there are several other hospitals, all the other hospitals cover the whole population of the aforementioned regions, including urban and rural areas. At entry, as well as during hospitalization biomarkers suggesting cardiac injury and AMI such as, troponin I, creatine kinase (CK) and the MB fraction of total CK (CK-MB) were measured in all patients. Moreover a 12-lead electrocardiogram (ECG) was performed and clinical symptoms were evaluated in all patients, by a cardiologist. AMI was defined by typical rise and gradual fall (for troponin) or more rapid rise and fall (for CK-MB) of biochemical markers of myocardial necrosis with at least one of the following: (a) ischemic symptoms, (b) development of pathologic ST waves on the ECG, (c) ECG changes indicative of ischemia (ST segment elevation or depression), or, (d) coronary artery intervention (e.g. coronary angioplasty) [12]. UA was defined by the occurrence of one or more angina episodes, at rest, within the preceding 48 h, corresponding to class III of the Braunwald classification [13]. Braunwald classification was initially introduced to divide the patients with UA according to their clinical characteristics and to provide better prognostic stratification. Medical information was retrieved through hospital records.

Measurements at baseline examination

The baseline examination included a variety of clinical, biochemical, socio-demographic and lifestyle characteristics of the patients. Particularly, socio-demographic and lifestyle characteristics included: age, sex, physical activity, dietary and smoking habits, years at school and financial status. Specifically, financial status, which was the main exposure variable of interest in this work, was recorded through self reports as the mean annual income of the patients during the last 3 years; regarding those who were unemployed, the basic monthly allowance they received from the Social Service Office was considered to calculate annual income. Financial status was classified as: “low” (<9,000€), “moderate” (<18,000€), “good” (<48,000€) and “very good” (>48,000€); because of the small number of cases in the "low" and "very good" classes, the groups were merged into two groups, i.e. low/moderate and good/very good, for the multivariable statistical analyses. Education status was expressed by years attending school (including any academic education, i.e., university level, polytechnic schools, and graduate degrees). Furthermore, dietary habits were evaluated using a validated food frequency questionnaire and the level of adherence to the Mediterranean dietary pattern was assessed using the MedDietScore (range 0 - 55) [14]. Higher values of this diet score indicate greater adherence to the Mediterranean diet. To evaluate the physical activity of the patients during the past year a modified version of a self-reported questionnaire provided by the American College of Sports Medicine was used [15]; physical activity was defined as any engagement in activities of at least 3 times/week and for at least 30 min. Years of smoking were recorded; current smokers were defined by the protocol of the study as those who smoked at least 1 cigarette/day or have stopped smoking during the past 12 months while the rest who smoked at some time were defined as past smokers. The rest of the patients were defined as never or occasional smokers. As regards medical history, it was retrieved during the physical examination and through the patient’s medical records and included the detailed assessment of

hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and any previous CVD event (i.e., prior to the baseline), as well as the pharmaceutical treatment and management of these conditions. Body mass index (BMI) was calculated as weight (in Kg) divided by height (in m) squared. Overweight was defined as BMI between 25 and 29.9 kg/m^2 and obesity as BMI > 29.9 kg/m^2 (no underweight cases, i.e. BMI <18.5 kg/m^2, were observed).

Further details about the aims, measurements and baseline procedures of the GREECS study may be found elsewhere [4].

Follow-up evaluation

During 2013-2014, the 10-year follow-up of the patients was performed by the study's investigators. Information from *n*=1,918 patients was retrieved, whereas the remaining *n*=254 patients were lost after the 1st year of follow-up and considered as censored in the statistical analysis (i.e. participation rate 88.4%). Vital status and development of ACS was evaluated using WHO-ICD-9 coding (as it was also performed in the 30-day, 6-month and 1-year follow-up that has been reported in previous publications) [4]. All patients were interviewed by using a standard questionnaire. Among various other characteristics (that were not used in the present study), patients were asked whether their financial status during the whole follow-up period affected the use of the recommended treatment as given by the treating physician (i.e. using a "yes/no" question), as well as the replacement of cheaper medicines, and the availability and frequency of using the healthcare system facilities; this type of medical adherence assessment can be regarded as an effective, indirect measurement method [16]; No differences were observed between those participated in the 10-year follow-up and those lost in all baseline clinical and lifestyle factors (all *p*'s >0.50).

Endpoints at 10-year follow-up

The endpoints studied in the 10-year follow-up were: (a) all cause mortality, (b) recurrent fatal or not-fatal ACS events. In particular, the development of a new AMI, angina pectoris, other identified forms of ischemia (WHO-ICD coding 410-414.9, 427.2, 427.6), heart failure of different types and chronic arrhythmias (WHO-ICD coding 400.0-404.9, 427.0 -427.5, 427.9-), were recorded.

Bioethics

The study was approved by the Medical Research Ethics Committee of the participating Institutions and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (1989) of the World Medical Association. All patients were informed about the aims and procedures of the study and signed an informed consent.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean values ± standard deviation, while categorical variables are presented as absolute and relative (%) frequencies. Associations between normally distributed continuous variables and groups of the patients were evaluated through the t-test or the analysis of variance (ANOVA), after controlling for equality of variances (homoscedacity). Due to multiple comparisons the Bonferroni rule was applied to correct for the inflation of Type - I error. Associations between categorical variables were tested by the use of the chi-squared test. Correlations between continuous variables were evaluated by the use of Pearson's correlation coefficient for the normally distributed and by the use of Spearman's *rho* coefficient for the ordinal or skewed variables. The association between patients' financial status and 10-year ACS outcomes was evaluated by the use of nested Cox proportional hazard models; nested models were used to evaluate the potential mediating effect of patient characteristics on the tested relationship. Proportionality of the hazards was graphically tested by plotting the log (-log(survival)) vs. the log-of survival time. First order interactions between financial status and management of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and prior CVD were also evaluated. Appropriate tests for goodness-of-fit (i.e. deviance and Pearson's residuals) were applied. Results are presented as hazard ratios (HR) and their corresponding 95% confidence intervals (95% CI). A probability value of 5% was considered significant for all two-tailed hypotheses tested. All statistical calculations were performed with the SPSS version 21 software (IBM Hellas Inc, Athens, Greece).

Results

Distribution of baseline demographic, lifestyle and clinical characteristics by financial status of the ACS patients

Table 1 illustrates various socio-demographic, clinical characteristics, lifestyle and behavioural characteristics of the patients, by financial status. Patients in the "good or very good" financial status groups reported fewer years of smoking (p=0.005), more years of education ($p < 0.001$), were more likely to be physically active (p=0.008) and they were following a healthier diet, close to the traditional Mediterranean diet, as compared with the "low" financial status group. In contrast, patients in the "low" financial status were more likely to have a history of diabetes and CVD prior to the event at enrolment, as compared with "good/very good" financial group (p<0.05 in all cases). Compliance with the prescribed medication for various co-morbidities (i.e., hypertension, diabetes and hypercholesterolemia), as well as CVD, did not differ among the financial groups (all p's >0.40). No meaningful (although statistically significant) differences between financial status' categories were observed as regards the age of the patients (***Table 1***), whereas, regarding gender, men patients seemed to be at better financial group compared with women (***Table 1,*** p<0.001).

Table 1. Baseline demographic, lifestyle and clinical characteristics of the GREECS study participants, by financial status (n=2172).

	Financial status group				
Baseline factors	**Low**	**Moderate**	**Good**	**Very good**	$p^{\perp}$
	(n=153)	**(n=1417)**	**(n=551)**	**(n=51)**	
Age (years)	63.8±13.4	67.5±12.9*	63.3±12.6	64.12±14.0	<0.001†
Men, %	65	74*	84*	75*	<0.001
Years of smoking, %	34	33	31*	29*	0.005
Years of school	5.6±3.9	7.0±3.9*	9.4±4.4*	11.5±4.9*	<0.001††
MedDietScore (0-55)	27.9±5.0	28.1±5.8	28.9±5.4*	29.7±5.5*	0.01††
Physical activity, yes %	38	36	45*	40	0.008
Obesity, yes %	26	22	24	18	0.42
History of hypertension, yes %	52	55	50	53	0.20
Compliance to pharmaceutical management, yes %**	88	93	96	90	0.28
History of diabetes, yes %	40	41	33*	24*	0.002
Compliance to pharmaceutical management, yes %**	84	75	81	80	0.62
History of hypercholesterolemia, yes %	48	47	50	41	0.53
Compliance to pharmaceutical management, yes %**	95	88	87	82	0.48
History of CVD (prior to baseline event)	47	42*	38*	28*	0.03
Compliance to pharmaceutical management, yes %**	88	87	86	92	0.88

$^{\perp}p$ for trend; chi-squared test, Analysis of Variance (†) or non-parametric Kruskal-Wallis (††) have been used to compare baseline factors between groups. $^{*}p$<0.05 for the comparisons between moderate, good, or very good vs. low financial status group (reference), after correcting the probability of the inflation of type I error

because of multiple comparisons, using the Bonferroni rule. **Compliance to pharmaceutical management refers to the whole follow-up period.

All-cause mortality and survival from ACS during the 10-year (2004-2014) follow-up of cardiac patients, by the level of their financial status

The median follow-up time was 8.2 years for the "low"-income patients, 7.8 years for the moderate, 8.4 years for the good and 9.1 years for the very good income (*p* for trend < 0.001). Patients in the "low" financial status group had 1.7-times higher risk of all cause mortality as compared with the "very good" financial group (***Table 2,*** *p*<0.001); however, the latter association was significant only among men (***Table 2***). Multi-adjusted analysis accounting for age, gender, BMI, smoking habits, physical activity status, history of diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and CVD, revealed a borderline inverse association between "good/very good" financial status versus "low/moderate" and all-cause mortality of the participants (HR=0.76, 95%CI 0.60, 0.95, *p*=0.01).

As regards financial status and 10-year incidence of fatal or non-fatal ACS, unadjusted analysis revealed no significant associations in both genders (***Table 2***). In order to further evaluate the association between financial status and the 10-year risk for ACS events and to test its multi-dimensional nature, multi-adjusted analysis was applied (***Table 3***). Age- and sex- only adjusted model revealed that when compared with "low/moderate" financial status, patients in the "good/very good" financial status had 28% lower risk for ACS events during the follow-up period (95%CI 12%, 41%, *p*<0.01) (**Table 3**, *model 1*). Then, BMI, smoking, history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, history of CVD and physical activity level, were also included in the analysis as potential confounders or mediating factors; the protective effect of "good/very good" financial status was still highly significant (**Table 3**, *model 2*). When MedDietScore, a measurement of overall quality of dietary habits, or education status, which is an index of social status, were added in the analysis (**Table 3**, *model 3* and *model 4,* respectively), the relationship between financial status and ACS risk remained unchanged, indicating that these two factors did not confound the observed effect by financial status. No significant interactions between financial status and age, gender, education status, history of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, CVD, as well as BMI, smoking, MedDietScore, and physical activity were observed (all *p's* >0.5). However, when adherence to the medication was included as a potential mediator factor in *model 3*, financial status lost its significant effect on ACS risk (HR=0.85, 95%CI 0.60, 1.20, *p*=0.36). Moreover, it was observed that patients who reported adherence to the recommended medication had 0.71-times lower risk of developing an ACS event within the decade as compared with those reported no adherence (95%CI 0.48, 1.03 *p*=0.11). Regarding the impact of the recent economic crisis on participants' adherence to prescribed medication, it was observed that 38.1% of the "low" financial status patients reported poor compliance due to economic restraints compared with only 20.8% of the "very good" financial group (*p*<0.001). Accordingly, patients who reported replacing drugs to more affordable were 23.8% in the "low" financial status vs. 12.2% in the "good" financial group (*p*=0.16). Use and satisfaction of the offered public health care services (i.e. visits at regular intervals) was higher among "good/very good" financial groups (20.0%) as compared with "low/moderate" groups (5.1%) (*p*=0.003).

As regards the role of the other factors included in the model 4 (***Table 3***): age (HR per 1 year=1.07, 95%CI 1.05, 1.08) and history of diabetes (HR=1.42, 95%CI 1.08, 1.87), were associated with increased risk of any ACS events, whereas female gender (HR=0.64, 95%CI 0.46, 0.89), physical activity (HR=0.73, 95%CI 0.55, 0.98) and no history of previous CVD event prior to the baseline (HR=0.61, 95%CI 0.46, 0.80) were associated with reduced risk of ACS. No other significant associations were observed.

When the analysis was focused on fatal ACS events, the protective effect of "good/very good" financial status as compared with the "low/moderate" was still highly significant (HR=0.58, 95%CI 0.43, 0.80, *p*=0.001).

Table 2. Distribution of 10-year all-cause mortality and ACS incidence, by financial status of the GREECS study participants (*n*=2,172).

	Financial status group					
	Low (*n*=153)	**Moderate (*n*=1417)**	**Good (*n*=551)**	**Very good (*n*=51)**	**Low / Very good ratio**	$p^{\perp}$
All cause mortality, %						
Overall	29.4	35.9*	25.6	17.6*	1.7:1	<0.001
Men	28.3	35.4*	25.4	10.5*	2.7:1	<0.001
Women	31.5	37.0	26.7	38.5	0.8:1	0.31
Incidence of ACS, %						
1-year after hospital discharge	7.9	10.4	10.7	10.3	0.8:1	0.91
10-year after hospital discharge	31.4	38.7	35.4	39.2	0.8:1	0.22
Men	32.3	39.8	37.6	39.5	0.8:1	0.47
Women	29.6	35.4	23.3	38.5	0.8:1	0.16

$^{\perp}p$ for trend between financial status groups. *p<0.05 for the comparisons between moderate, good, or very good vs. low financial status group (reference), after correcting the probability of the inflation of type I error because of multiple comparisons, using the Bonferroni rule.

Table 3. Results from nested, multi-adjusted Cox-proportional hazard models regarding the association between baseline financial status and 10-year fatal or non-fatal incidence of ACS, among cardiac patients (*n*=2,172).

	Hazard Ratio	**95% CI**	***p***	**Model adjusted for:**
Model 1: Financial status good/very good vs. low/moderate	0.72	0.59, 0.88	0.001	Age, gender
Model 2: Financial status good/very good vs. low/moderate	0.76	0.60, 0.95	0.01	Age, gender, BMI, smoking, history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, CVD and physical activity
Model 3: Financial status good/very good vs. low/moderate	0.76	0.61, 0.95	0.02	Model 2 plus MedDietScore
Model 4: Financial status good/very good vs. low/moderate	0.77	0.60, 0.98	0.04	Model 3 plus education status

Discussion

The association between financial status - a social class determinant -, all cause mortality, as well as 10-year risk of ACS incidence, in a sample of Greek ACS men and women patients, was studied here in the light of adherence to medication. It was observed that lower financial status was associated with higher 10-year all-cause mortality rates, a result that was also observed when the analysis was focused on the incidence of fatal or non-fatal ACS events. However, it should be underlined that the association between financial status and ACS risk was evident only when age, sex, medical history and lifestyle determinants, like dietary habits, smoking and physical activity level were taken into account. The latter means that although chance cannot be excluded (as shown by the extended 95%CIs); however after further adjustment, the association showed both a higher effect and reached significance, which suggests negative confounding by the risk factors

adjusted for. However, when adherence to medication was taken into account the previous relationship was not significant anymore. Moreover, patients reported poor compliance and rare use of the healthcare system mainly due to economic restraints they have recently faced because of the economical crisis. The latter findings deserve further attention since they may give light to the paths by which financial status may affect cardiac risk, and guide public health care authorities for better designing interventions at population level. Despite the limitations due to the observational nature and lack of more accurate measurements in determining social class, this study is one of the few cohorts that have evaluated this social determinant on cardiac health in such a long period and under the prism of adherence to medication.

It has been reported that compared with the most economically advantaged groups, deprived social groups experience difficulties in accessing health care services, have different health care needs and are faced with living pressure-loading conditions (i.e. unemployment, marital disruption) and lack of social support [17]. Private household expenditures on health, including informal payments, lead to dissatisfaction and suboptimal drug compliance [18]. Decreased medical compliance is an important clinical and public health issue. Discontinuation of medical treatment results in adverse disease prognosis, increased mortality rates and impose a large economic burden on healthcare services [19, 20]. According to Marmot et al., social security coverage is a fundamental principle for all citizens and is associated with better health and decreases in all-cause mortality rates [21]. Indeed, the findings of the present study pointed out an excess all-cause mortality rate, during the 10-year follow up, among “low” financial status patients which could be explained by the fact that they were adopting less healthy habits like cigarette smoking, physical inactivity, unhealthy eating and had fewer years of education than the other financial groups. Education level has been closely related to income and health status, since it may reveal income inequalities and, as such, financial constraints lead to unhealthy behaviours and choices [22]. For example, the relationship between low-income and smoking has been attributed to the fact that the most financially deprived have lower cessation rates and lack of physical activity [23, 24]. Moreover, and in line with very recent data, high-income positions are more demanding and strenuous and employees are less likely to participate in outdoor recreational activities. As such, they may be at an increased risk of obesity, sedentarism, smoking and excess alcohol consumption and probably CVD [25]. However, in the present study high income patients were more likely to be engaged in physical activities at the beginning of the follow-up, adopt healthier dietary habits, smoke less (***Table 1***), but even when the aforementioned potential con founders were included in the risk model (***Table 3***, model 2) “better” financial status did not lose its protective effect on ACS risk. The same effect of financial status on ACS risk was observed even when MedDietScore (***Table 3***, model 3) and education status (***Table 3***, model 4) were added in the analyses. Moreover, it was observed that there is a higher percent of women having ACS in the low financial group compared with the rest (***Table 1***), but as revealed in the analysis of the follow-up data, women faced a lower risk of ACS as compared with men, and with no significant interaction with income groups. The latter may underline the role of gender independently of income on ACS risk in the studied population.

A finding that deserves further attention is that non-adherence to medication seemed to play a critical role in the development of ACS, since it mediated the effect of financial status on cardiac risk. This observation underlines the emerging need for public health actions, especially in those people that are socially unprotected. It seemed that non-compliance to medication may have had to do with uninsured patients, without social protection, away from prevention community programs and from healthcare facilities. It has been reported that socioeconomically deprived people were more susceptible to adverse health outcomes [26, 27], a finding that was also confirmed in the present work since diabetes, hypercholesterolemia and history of CVD, were more frequently prevailed in the “low/moderate” financial groups. The socioeconomic gradient of these cardio-metabolic disorders could be explained by the increased consumption of “junk” foods, high in saturated fats, trans and several other energy-dense foods [28]. However, there is an argument that low-income groups adopt “expensive” habits like smoking, alcohol consumption and drug-use and become obese which leads to further correlations between psychosocial factors (e.g., job insecurity, lack of social support, depression) and health outcomes [29]. Behavioural change techniques leading to healthy dietary habits, smoking cessation, physical activity, moderate alcohol consumption, stress control and adherence to medical recommendations play a critical role in disease management [30]. The identification of environmental, lifestyle, as well as genetic factors, affecting the incidence and prevalence of cardiometabolic diseases should be the aim of future research to implement effective prevention strategies [31].

Limitations

Financial status was evaluated by patient self-reports; however, the wide classification used here may eliminate the bias derived through the inaccurate reports. Although self-reporting adherence to medication may be subject to bias due to over- or under-estimated information, it still remains the most common source of assessment. Moreover, compliance changes over time and may also cause recall bias.

Conclusions

Lower financial status was associated with increased all cause mortality and higher risk for recurrent ACS events, and part of its effect could be through lower adherence to the medication prescribed. These findings, further highlights the need to safeguard access to health care services and medication adherence, for secondary prevention of CVD, especially in times of financial crisis.

Conflict of interest

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to present and thank the field investigators of the “GREECS” study: Yannis Antonoulas, Athanasios Karanasios, Lambros Rizos, Michalis Mparmparoussis, George Kassimatis, George Giannopoulos, Sophia Arapi, Theodoros Gialernios, Constandina Massoura, Skevos Sideris, Nick Daskalopoulos, Eleni Tsompanaki, Moscho Michalopoulou, Eleni Kalli, Margarita Verdi, Nikos Vasileiou, Evangelos Papataxiarchis, Despoina Tzanoglou, Georgia Kouli, Semina Kouroupi, Marifei Balli, Ifigenia Stergiouli, Vivi Tsomboli for their support in the clinical evaluation of the patients and Alexandros Chalamandaris for the database management.

References

[1] WHO 2013 Cardiovascular diseases (CVDs), Fact sheet N°317. Geneva. Available at: (http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/). [Last accessed October 2014].

[2] WHO 2011 Global status report on non-communicable diseases. Geneva. Available at: (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502283 _eng. Pdf). [Last accessed October 2014].

[3] Thurston RC, El Khoudary SR, Derby CA, Barinas-Mitchell E, Lewis TT, McClure CK, Matthews KA. Low socioeconomic status over 12 years and subclinical cardiovascular disease: the study of women's health across the nation. Stroke 2014;45:954-60.

[4] Pitsavos C, Panagiotakos DB, Antonoulas A, et al.; Greek study of acute Coronary Syndromes study investigators. Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). BMC Public Health 2005:16;5:23.

[5] WHO 2008 Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation. Geneva. Available at: (http://whqlibdoc.who.int/publications /2008/ 9789241563703_eng.pdf). [Last accessed October 2014].

[6] Murphy BM, Worcester MU, Goble AJ, et al. Lifestyle and physiological risk factor profiles six weeks after an acute cardiac event: are patients achieving recommended targets for secondary prevention? Heart Lung Circ 2011;20:446-51.

[7] Eagle KA, Kline-Rogers E, Goodman SG, et al. Adherence to evidence-based therapies after discharge for acute coronary syndromes: an ongoing prospective, observational study. Am J Med 2004;117:73-81.

[8] Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. Ther Clin Risk Manag 2008;4:269-86.

[9] Tang L, Patao C, Chuang J, Wong ND. Cardiovascular risk factor control and adherence to recommended lifestyle and medical therapies in persons with coronary heart disease (from the National Health and Nutrition Examination Survey (2007-2010). Am J Cardiol 2013;112:1126-32.

[10] Ye X, Gross CR, Schommer J, Cline R, St Peter WL. Association between copayment and adherence to statin treatment initiated after coronary heart disease hospitalization: a longitudinal, retrospective, cohort study. Clin Ther 2007;29:2748-57.

[11] Gibson TB, Mark TL, Axelsen K, et al. Impact of statin copayments on adherence and medical care utilization and expenditures. Am J Manag Care 2006;12:SP11-9.

[12] The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Myocardial infarction redefined—a Consensus Document. Eur Heart J 2000; 21: 1502-13.

[13] Braunwald E. Heart Disease. 5th Edited by W.B. Saunders Company, London, UK; 1997.

[14] Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. Prev Med 2007; 44: 335-40.

[15] Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995; 273: 402-7.

[16] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. N Engl J Med 2005; 353:487-97.

[17] Lantz PM, House JS, Mero RP, Williams DR. Stress, life events, and socioeconomic disparities in health: results from the Americans' Changing Lives Study. J Health Soc Behav 2005;46:274-88.

[18] Notara V, Koulouridis K, Violatzis A, Vagka E. Economic crisis and health. The role of health care professionals. Health Science J 2013;7: 149-54.

[19] LaRosa JC. Poor compliance: the hidden risk factor. Curr Atheroscler Rep 2000;2:1-4.

[20] Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'Oro R, Mancia G. Blood pressure control and antihypertensive treatment. Curr Vasc Pharmacol 2012;10:506-11.

[21] Marmot M, Friel S, Bell R, Houweling TA, Taylor S; Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Lancet 2008;372:1661-9.

[22] Cutler, D., Lleras-Muney, A., Vogl, T. 2008. Socioeconomic Status and Health: Dimensions and Mechanisms. NBER Working Paper No. 14333. Available at: (http://www.nber.org/papers/w14333.pdf.)

[23] Cano MÁ, Wetter DW. Socioeconomic status and smoking cessation: neighbourhood context as an underlying mechanism. Tex Heart Inst J 2014;41:309-10.

[24] Ng N, Soderman K, Norberg M, Ohman A. Increasing physical activity, but persisting social gaps among middle-aged people: trends in Northern Sweden from 1990 to 2007. Glob Health Action 2011;4:6347.

[25] Tsai SY. A study of the health-related quality of life and work-related stress of white-collar migrant workers. Int J Environ Res Public Health 2012;9:3740-54.

[26] Thornley S, Chan WC, Crengle S, Riddell T, Ameratunga S, Mehta S, et al. Sociodemographic differences in prevalence of diagnosed coronary heart disease in New Zealand estimated from linked national health records. N Z Med J. 2011;124:21-34.

[27] Aalto AM, Weinman J, French DP, Aro AR, Manderbacka K, Keskimäki I. Sociodemographic differences in myocardial infarction risk perceptions among people with coronary heart disease. J Health Psychol. 2007;12:316-29.

[28] Stringhini S, Viswanathan B, Gédéon J, Paccaud F, Bovet P. The social transition of risk factors for cardiovascular disease in the African region: evidence from three cross-sectional surveys in the Seychelles. Int J Cardiol 2013;168:1201-6.

[29] Hemingway H**,** Marmot M. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. BMJ 1999;318:1460-7.

[30] Volpe M, Tocci G. Global cardiovascular risk management in primary prevention. Curr Vasc Pharmacol 2012;10:709-11.

[31] Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Metabolic syndrome and non-cardiac vascular diseases: an update from human studies. Curr Pharm Des 2014;20:4944-52.

4.3.3 Ο ρόλος της κατάθλιψης και της οικογενειακής κατάστασης στη 10ετή επίπτωση (2004-2014) του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ)

4.3.3.1 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη στη μελέτη

Η καταθλιπτική συμπτωματολογία, κατά τον τελευταίο μήνα πριν την ένταξη στη μελέτη, ταξινομήθηκε με την Κλίμακα του Κέντρου Επιδημιολογικών Ερευνών για την Κατάθλιψη (CES-D) (εύρος 0-60). Η συγκεκριμένη κλίμακα αποτελεί αξιόπιστο και έγκυρο εργαλείο μέτρησης της κατάθλιψης και έχει σταθμιστεί στον ελληνικό πληθυσμό. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 3 κατηγορίες (τριτημόρια): (α) 1^{ο} τριτημόριο (CES-D<7) σπάνια συμπτώματα, (β) 2^{ο} τριτημόριο (7<CES-D<20) μέτρια συμπτώματα και (γ) 3^{ο} τριτημόριο (CES-D>20) σοβαρά συμπτώματα. Ένα επιπλέον σημείο διαχωρισμού (>24) χρησιμοποιήθηκε για να συνεκτιμήσει τα μέτρια/σοβαρά συμπτώματα. Η οικογενειακή κατάσταση, κατά την ένταξη στη μελέτη, ταξινομήθηκε σε 4 κατηγορίες: (α) άγαμοι, (β) έγγαμοι/συμβίοι, (γ) διαζευγμένοι, (δ) χήροι; Ωστόσο, προκειμένου να βελτιωθεί η προσαρμογή του υποδείγματος της ανάλυσης (Cox regression) στα δειγματικά δεδομένα, οι παραπάνω κατηγορίες ενώθηκαν σε δύο όπως: έγγαμοι/συμβίοι έναντι άγαμοι/ διαζευγμένοι/χήροι.

4.3.3.2 Ποσοστιαία κατανομή δημογραφικών, τρόπου ζωής και κλινικών χαρακτηριστικών κατά την ένταξη στη μελέτη, ανάλογα με το επίπεδο κατάθλιψης και οικογενειακής κατάστασης

Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης, χωρίς επαναλαμβανόμενο ΟΣΣ επεισόδιο, ήταν 8,1 έτη για τους ασθενείς στο 1^{ο} τριτημόριο, 8,2 έτη για τους ασθενείς στο 2^{ο} τριτημόριο και 7,6 έτη για τους ασθενείς στο 3^{ο} τριτημόριο της κλίμακας (p=0.003). Η μονοπαραγοντική ανάλυση κατέδειξε ότι, οι ασθενείς στο 3^{ο} και 2^{ο} τριτημόριο είχαν 24,3% και 9,7%, αντίστοιχα, μεγαλύτερο κίνδυνο επαναλαμβανόμενου ΟΣΣ επεισοδίου συγκριτικά με τους ασθενείς του 1^{ου} τριτημορίου. Ομοίως, οι ασθενείς στο 3^{ο} τριτημόριο είχαν 44.7% (p=0.001) μεγαλύτερο κίνδυνο θανατηφόρου ΟΣΣ συγκριτικά με τους ασθενείς του 1^{ου} τριτημορίου, ενώ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση συγκριτικά με τους ασθενείς του 2^{ου} τριτημορίου.

Προκειμένου να περιγραφεί καλύτερα το προφίλ των ασθενών με βάση το επίπεδο καταθλιπτικών συμπτωμάτων, μελετήθηκαν διάφορα κοινωνικο-δημογραφικά, κλινικά, τρόπου ζωής και τρόπου ζωής χαρακτηριστικά των ασθενών. Οι ασθενείς στο 3ο τριτημόριο της κλίμακας CES-D είχαν λιγότερα έτη

εκπαίδευσης (p<0.001) και ήταν λιγότερο πιθανό να είναι σωματικά δραστήριοι (p<0.001), σε σύγκριση με τους ασθενείς στο 1ο τριτημόριο της κλίμακας. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μικρότερος επιπολασμός αρτηριακής υπέρτασης στους ασθενείς με σοβαρά καταθλιπτικά συμπτώματα (3ο τριτημόριο) σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στο ιστορικό καταθλιπτικών συμπτωμάτων και των άλλων καρδιο-μεταβολικών παραγόντων όπως σακχαρώδη διαβήτη και υπερχοληστερολαιμία (όλες οι τιμές p> 0.05).

4.3.3.3 Η 10ετής επίπτωση ΟΣΣ (2004-2014), ανάλογα με την κατάθλιψη και οικογενειακή κατάσταση

Αναφορικά με τη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και οικογενειακής κατάστασης, παρατηρήθηκε πως οι άγαμοι και οι διαζευγμένοι ΟΣΣ ασθενείς είχαν υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα CES-D, σε σύγκριση με τους έγγαμους και χήρους. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της post-hoc ανάλυσης κατέδειξαν ότι οι έγγαμοι, άγαμοι και διαζευγμένοι είχαν μικρότερο κίνδυνο για θανατηφόρο ΟΣΣ επεισόδιο, σε σχέση με τους χήρους. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές όταν η ανάλυση επικεντρώθηκε στη σχέση των μη θανατηφόρων ΟΣΣ επεισοδίων και της οικογενειακής κατάστασης, ακόμα και όταν ελήφθη υπόψη το κατώφλι > 24 της κλίμακας, για σοβαρή κατάθλιψη.

Όπως προαναφέρθηκε, μια αναλογική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ κατάθλιψης, οικογενειακής κατάστασης και επίπτωσης ΟΣΣ. Ωστόσο, για τον έλεγχο πιθανών συγχυτικών παραγόντων δημιουργήθηκαν μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης. Ο έλεγχος ως προς την ηλικία και το φύλο κατέδειξε ότι 1-μονάδα αύξησης της κλίμακας CES-D συσχετίστηκε με 1% υψηλότερο κίνδυνο για επαναλαμβανόμενα ΟΣΣ επεισόδια (HR=1.01, 95%CI 1.01, 1.02). Μετά από έλεγχο για περισσότερους συγχυτικούς παράγοντες όπως ΔΜΣ, κάπνισμα, MedDietScore, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, η σχέση μεταξύ βαθμολογίας της κλίμακας CES-D και του κινδύνου για επαναλαμβανόμενα ΟΣΣ συμβάματα παρέμεινε εξίσου σημαντική (HR=1.01, 95%CI 1.00, 1.02). Όταν στο μοντέλο προστέθηκαν κλινικοί παράγοντες όπως, ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας και σακχαρώδη διαβήτη, η παραπάνω σχέση εξασθένισε (HR=1.01, 95%CI 0.99, 1.02) και επανήλθε σε σημαντικό επίπεδο όταν συμπεριλήφθηκε η οικογενειακή κατάσταση στο τελευταίο μοντέλο. Όταν η ανάλυση επικεντρώθηκε σε θανατηφόρα ΟΣΣ συμβάματα , η προαναφερθείσα

σχέση παρέμεινε στατιστικά σημαντική, ακόμη και όταν έγιναν οι ανάλογες διορθώσεις (HR=1.02, 95%CI 1.01, 1.03).

Επιπλέον, επειδή παρατηρήθηκε σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της κατάθλιψης και της οικογενειακής κατάστασης στην επίπτωση των ΟΣΣ συμβαμάτων (θανατηφόρων ή μη) (*p* <0,001), διενεργήθηκε περαιτέρω ανάλυση με διαστρωμάτωση της οικογενειακής κατάστασης. Στους «μη έγγαμους» ασθενείς (πχ. άγαμοι, διαζευγμένοι, χήροι), 1-μονάδα αύξηση της κλίμακας CES-D συσχετίστηκε με 2% μεγαλύτερο κίνδυνο για επαναλαμβανόμενα ΟΣΣ επεισόδια, κατά τη 10ετία (HR=1.02, 95%CI 1.00, 1.04), ενώ μεταξύ των «έγγαμων/συμβιούντων» ασθενών, δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση. Ομοίως, στην ομάδα των «μη έγγαμων» ασθενών, 1-μονάδα αύξηση της κλίμακας CES-D συσχετίστηκε με 4% υψηλότερο κίνδυνο για θανατηφόρο ΟΣΣ επεισόδιο κατά τη 10ετία (HR=1.04, 95%CI 1.02, 1.06), ενώ μεταξύ της ομάδας των «έγγαμων/συμβιούντων» ασθενών, δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχος κίνδυνος (HR=1.01, 95%CI 0.99, 1.02).

Άρθρο όπως δημοσιεύτηκε στο *Psychol Health 2015;30(9):1116-27*

DEPRESSION AND MARITAL STATUS DETERMINE THE 10-YEAR (2004-2014) PROGNOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME: THE GREECS STUDY

Venetia Notara[1], Demosthenes B. Panagiotakos[1], Evagellos Papataxiarchis[1], Margarita Verdi[1], Moscho Michalopoulou[1], Elena Tsompanaki[1], Yannis Kogias[3], Petros Stravopodis[4], George Papanagnou[5], Spyros Zombolos[6], Ifigenia Stergiouli[7], Yannis Mantas[7], Christos Pitsavos[2]; for the GREECS Study Investigators, Greece

[1]Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece; [2]First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece; [3]Cardiology Clinic, General Hospital of Karditsa, Karditsa, Greece; [4]Cardiology Clinic, General Hospital of Zakynthos Island, Greece; [5]Cardiology Clinic, General Hospital of Lamia, Lamia, Greece; [6]Cardiology Clinic, General Hospital of Kalamata, Kalamata, Greece; [7]Cardiology Clinic, General Hospital of Chalkida, Chalkida, Greece

Abstract

Background: The aim of the present work was to examine the association of depression and marital status, with the long-term prognosis of Acute Coronary Syndrome (ACS), among a Greek sample of cardiac patients. **Methods:** From October 2003-September 2004 a sample of 2,172 consecutive ACS patients from 6 hospitals was enrolled. In 2013-14, the 10-year follow-up was performed in 1,918 participants. Depressive symptoms were evaluated using the validated CES-D score (range 0-60), while marital status was classified as: single, married/cohabitants, divorced and widowed at the time of entry to the study. **Results:** patients in the upper tertile of CES-D (>20 score) had 41% (95%CI 14%, 75%) higher risk of ACS incidence as compared with those in the lowest (<7 score). In contrary, married patients had 29% lower risk (95%CI 6%, 46%) of ACS mortality compared with single, widowed or divorced. Multi-adjusted analysis revealed that, among the “not married” patients, 1-point increase in the CES-D score was associated with 2% (p=0.02) and 4% (p=0.001) higher risk of having non- fatal or fatal cardiac events, respectively. **Conclusions:** The present study highlights the important role of depression in the context of marital relationships among ACS patients. Secondary public health care intervention programs are needed to improve patient outcomes and minimize disease burden in clinical and community setting.

Key words: cardiovascular disease; marital status; depressive symptoms; risk factors; public health

Introduction

During the last years, depression and anxiety disorders have been regarded as major risk factors, equivalent to smoking, and diabetes mellitus, for the development and progression of heart disease (1). The potential mediating pathways, through which depression contributes to the pathogenesis of heart disease, could be explained by an increase in platelet reactivity, increased levels of inflammatory markers, disturbances of heart rate as well as discontinuation of medical treatment (2,3). There is also evidence that depression aggravates the course of cardio-metabolic risk factors (i.e. obesity, hypercholesterolemia, diabetes mellitus and hypertension) in a J-shaped relation and moreover the relationship is bidirectional (4, 5). Moreover, depression has not only been examined as a predictive risk factor for the occurrence of Acute Coronary Syndrome (ACS) (pre-ACS causal relationship), but also as a post-ACS risk factor with unfavorable effects on the disease prognosis. Evidence from recent meta-analysis, exploring the relationship between depression and cardiovascular outcome in terms of fatal or non-fatal events, showed that depressed cardiac patients had almost 3-fold increased risk of cardiac mortality and 1.59 times increased of nonfatal recurrent cardiac events compared with non-depressed groups (6). Additionally, in relation to other cardiac manifestations, depressive symptoms are commonly observed among ACS patients with the prevalence of major depression ranging from 17%-27%, probably attributed to the acute nature of the disease (7). It has been also documented that, marital status seems to influence the short-term prognosis of ACS regardless patients’ depression status. In Panagiotakos et al study, never-married patients experienced almost 2-times higher risk of recurrent events (fatal or non-fatal) during hospitalization or within the first month after discharge compared with married patients. It was also revealed that never-married were less frequently to have hypertension or diabetes compared with married, divorced or widowed (8).

However, there is little evidence regarding the association between psychological disorders and long-term prognosis, in cardiac patients. Additionally, the impact of marital status in cardiac survivors' mental health has rarely been explored, and needs in depth study, so as to provide a critical guidance towards an optimal psychological support and disease management. Therefore, the aim of the present work, and under the context of the GREECS (GREEk acute Coronary Syndrome) multi-center, longitudinal study (9), was to investigate the association between depression and the 10-year risk for fatal or non-fatal ACS events, as well as the role of marital status on the above relationship, among patients who had had an acute cardiac event.

Methods

Sampling procedure at baseline examination 2003-2004

GREECS is a prospective, observational study, established in 2003. that the main goal of the study was to evaluate the annual incidence of ACS, as well as the role of various CVD risk factors on the development and prognosis of ACS patients. From October 2003 to September 2004, *n*=2,172 consecutive patients with discharge diagnosis of ACS (i.e., acute myocardial infarction (AMI) or unstable angina (UA)) that were hospitalized in the cardiology clinics or the emergency units of 6 major General Hospitals in Greece (i.e., Hippokration hospital in Athens and the general prefectural hospitals in Lamia, Karditsa, Halkida, Kalamata and Zakynthos island) were enrolled into the study (participation rate varied from 80 to 95%). The hospitals were selected in order to represent populations with various socio-economic, cultural and regional characteristics. Of the enrolled patients, *n*=1,649 (76%) were men (65 ± 13 years) and *n*=523 (24%) were women (62 ± 11 years) (*p* for age and gender differences <0.001). With the exception of Athens, where there are several other hospitals, all the other hospitals cover the whole population of the aforementioned regions, including urban and rural areas. At entry, as well as during hospitalization biomarkers suggesting cardiac injury and AMI such as, troponin I, creatine kinase (CK) and the MB fraction of total CK (CK-MB) were measured in all patients. Moreover a 12-lead electrocardiogram (ECG) was performed and clinical symptoms were evaluated in all patients, by a cardiologist. AMI was defined by typical rise and gradual fall (for troponin) or more rapid rise and fall (for CK-MB) of biochemical markers of myocardial necrosis with at least one of the following: (a) ischemic symptoms, (b) development of pathologic ST waves on the ECG, (c) ECG changes indicative of ischemia (ST segment elevation or depression), or, (d) coronary artery intervention (e.g. coronary angioplasty) (10). UA was defined by the occurrence of one or more angina episodes, at rest, within the preceding 48 h, corresponding to class III of the Braunwald classification (11). Medical information was retrieved through hospital records.

Investigated measurements at baseline examination

The baseline examination included a variety of clinical, biochemical, socio-demographic and lifestyle characteristics of the patients. Particularly, socio-demographic and lifestyle characteristics included: age, sex, physical activity, dietary and smoking habits, years at school, financial and marital status and psychological evaluation. Specifically, depressive symptomatology during the past month was determined by the Center of Epidemiological Studies-Depression (CES-D) scale (range 0–60) (12). The scale has been found a reliable and valid measure of depressive symptomatology and has been validated for the Greek population [13]. Patients were divided in three equal size categories (tertiles): (a) 1st tertile (CES-D<7), that represents rare symptoms, (b) 2nd tertile (7<CES-D<20), moderate symptoms and (c) 3rd tertile (CES-D>20) severe symptoms. An additional cut-off point of >24 was used to combine moderate/severe depression (13). Marital status was classified in four categories: (a) single at the time of the event, (b) married/cohabitants, (c) divorced, (d) widowed; however, to improve the consistency of Cox analysis, the above categories have been merged into two, i.e. married/cohabitants vs. single/divorced/widowed. Financial status was classified as: "low" (<9,000€), "moderate" (<18,000€), "good" (<48,000€) and "very good" (>48,000€). Dietary habits were evaluated using a validated food frequency questionnaire and the level of adherence to the Mediterranean dietary pattern was assessed using the MedDietScore (range 0 - 55) (14). Higher values of this diet score indicate greater adherence to the Mediterranean diet. Physical activity was evaluated through a self-reported questionnaire provided by the American College of Sports Medicine (15); physical activity was defined as any engagement in activities of at least 3 times/week and for at least 30 min. Years of smoking were recorded; current smokers were defined by the protocol of the study as those who smoked at least 1 cigarette/day or have stopped smoking during the past 12 months while the rest who smoked at some time were defined as past smokers. The rest of the patients were defined as never or occasional smokers. As regards medical history, it was retrieved during the physical examination

and through the patient's medical records and included the detailed assessment of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and any previous CVD event (i.e., prior to the baseline), as well as the pharmaceutical treatment and management of these conditions. Body mass index (BMI) was calculated as weight (in Kg) divided by height (in m) squared. Obesity was defined as BMI > 29.9 kg/m^2.

Further details about the aims, measurements and baseline procedures of the GREECS study may be found elsewhere (9).

Follow-up evaluation

During 2013-2014, the 10-year follow-up of the patients was performed by the study's investigators. Information from *n*=1,918 of the initially enrolled patients was retrieved; the remaining *n*=254 patients were lost after the 1st year of follow-up and considered as censored in the statistical analysis (i.e. participation rate 88.4%). Vital status and development of ACS was evaluated using WHO-ICD-9 coding (as it was also performed in the 30-day, 6-month and 1-year follow-up that has been reported in previous publications) (9). All patients were interviewed by using a standard questionnaire. No differences were observed between those participated in the 10-year follow-up and those lost in all baseline clinical and lifestyle factors (all *p*'s >0.50).

Endpoints at 10-year follow-up

The endpoints studied in the 10-year follow-up were recurrent fatal or non-fatal ACS events. In particular, the development of a new AMI, angina pectoris, other identified forms of ischemia (WHO-ICD coding 410-414.9, 427.2, 427.6), heart failure of different types and chronic arrhythmias (WHO-ICD coding 400.0-404.9, 427.0 -427.5, 427.9-), were recorded.

Bioethics

The study was approved by the Medical Research Ethics Committee of the participating Institutions and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (1989) of the World Medical Association. All patients were informed about the aims and procedures of the study and signed an informed consent.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean values ± standard deviation, while categorical variables are presented as absolute and relative (%) frequencies. Associations between normally distributed continuous variables and groups of the patients were evaluated through the t-test or the analysis of variance (ANOVA), after controlling for equality of variances (homoscedacity). Due to multiple comparisons the Bonferroni rule was applied to correct for the inflation of Type - I error. Associations between categorical variables were tested by the use of the chi-squared test. Correlations between continuous variables were evaluated by the use of Pearson's correlation coefficient for the normally distributed and by the use of Spearman's *rho* coefficient for the ordinal or skewed variables. The association between patients' CES-D Scale scores, which were used as a continuous variable in the inferential analysis, and 10-year ACS outcomes was evaluated by the use of Cox proportional hazard models; nested models were used to evaluate the potential mediating effect of patient characteristics on the tested relationship. Proportionality of the hazards was graphically tested by plotting the log (-log(survival)) vs. the log- of survival time. First order interactions between marital status and CES-D scale were also evaluated. Appropriate tests for goodness-of-fit (i.e., deviance and Pearson's residuals) were applied. Results are presented as hazard ratios (HR) and their corresponding 95% confidence intervals (95% CI). All statistical calculations were performed with the SPSS version 21 software (IBM Hellas Inc, Athens, Greece).

Results

Depression, marital status and 10-year recurrent ACS events

The median ACS event free follow-up time was 8.1 years for patients in the 1st tertile, 8.2 years for patients in the 2nd tertile, and 7.6 years for patients in the 3rd tertile of CES-D scale (*p*=0.003). Moreover, patients in the 3rd and 2nd CES-D tertile had 24.3% and 9.7% higher risk for any ACS event, respectively, as compared with patients in the 1st terile (***Table 1***). Similarly, patients in the 3rd tertile had 44.7% (*p*=0.001) higher ACS mortality, as compared with patients in the 1st terile, while no association was observed as regards patients in the 2nd CES-D tertile (***Table 1***).

In order to better describe patients' profile by depression status, in ***Table 1*** various socio-demographic, clinical, lifestyle and behavioural characteristics of the patients, are also presented.

Patients in the 3rd tertile of the CES-D score had fewer years of education ($p < 0.001$) and were less likely to be physically active ($p < 0.001$), as compared with the patients in the 1st tertile of the score. However, history of hypertension was less frequent among patients with severe depressive symptoms (3rd tertile) compared with the other two groups; no significant associations were observed between history of depressive symptoms and the other cardio-metabolic factors like diabetes and hypercholesterolemia (all *p* values >0.05).

Table 1. Baseline demographic, lifestyle and clinical characteristics of the GREECS study participants, by depression status (*n*=2172).

		Tertiles of the CES-Depression score			
Baseline factors	**Overall**	**1st tertile**	**2nd tertile**	**3rd tertile**	***p***
		<7	**7-20**	**>20**	
		(*n*=739)	**(*n*=749)**	**(*n*=681)**	
Age (years), *mean(SD)*	66 (13.0)	66 (13.2)	66 (12.3)	66 (13.6)	$0.41^{\dagger}$
Men, %	76	76	75	77	$0.72^{\perp}$
Years of smoking, *mean(SD)*	32 (12.3)	32 (12.9)	33 (13.1)	32 (12.1)	$0.74^{\dagger\dagger}$
Current smokers, %	32	29	33	34	$0.15^{\perp}$
Years of school, *mean(SD)*	7.7 (4.2)	8.0 (4.4)	8.0 (4.3)	$7.0\ (4.2)^{*}$	$<0.001^{\dagger\dagger}$
MedDietScore (0-55), *mean(SD)*	28.3 (5.6)	28.5 (5.7)	28.6 (5.7)	27.9 (5.5)	$0.11^{\dagger}$
Physical activity, %	38	45	38^{*}	32^{*}	<0.001
Obesity, %	23	25	22	21	$0.09^{\perp}$
History of hypertension, yes %	53	55	55	49^{*}	$0.03^{\perp}$
History of diabetes, yes %	32	32	30	34	$0.19^{\perp}$
History of hypercholesterolemia, yes %	46	50	45	44	$0.12^{\perp}$
History of CVD (prior to baseline event), yes %	58	58	61	58	$0.48^{\perp}$
		10-year follow-up data			
ACS mortality, %	17.7	15.2	16.3	22.0^{*}	$0.001^{\perp}$
ACS events overall, %	37.7	33.7	37.0^{*}	41.9^{*}	$0.006^{\perp}$

p for trend; chi-squared test ($^{\perp}$), Analysis of Variance (†) or non-parametric Kruskal-Wallis (††) have been used to compare baseline factors between groups. $^{*}p<0.05$ for the comparisons between 2nd, 3rd vs. 1st tertile of CES-D scale (reference category), after correcting the probability of the inflation of type I error because of multiple comparisons, using the Bonferroni rule.

As regards depression and marital status, it was clearly revealed that single and divorced ACS patients had higher CES-D score as compared with the married and widowed (***Table 2***). In addition, post-hoc analysis revealed that married or single or divorced had lower risk for ACS mortality, as compared with widowed; no significant differences were observed between married, single or divorced patients as regards ACS mortality. Moreover, no significant differences were observed when the analysis was focused on non-fatal ACS events and marital status, even when the CES-D score >24 threshold for clinically significant depression was taken into account (***Table 2***).

Table 2. Depression, 10- year ACS mortality and morbidity by marital status of the GREECS study patients (*n*=2172).

	Marital status group				
	Married (*n*=1711)	**Single (*n*=102)**	**Divorced (*n*=57)**	**Widowed (*n*=220)**	*p*
CES-D score, *mean(SD)*	13.7±11.9	16.1±11.7*	16.9±15*	12.8±12.7	0.03††
ACS mortality, %	16.7*	15.7*	15.8*	25.9	0.01⊥
ACS events overall, %	37.4	34.3	40.4	38.8	0.88⊥
CES-D <25,%	36.7	31.6	37.5	37.4	0.82⊥
CES >=25, %	40.2	42.3	47.1	41.5	0.95⊥

p for trend; chi-squared test (⊥), Analysis of Variance (†) or non-parametric Kruskal-Wallis (††) have been used to compare baseline factors between groups. *$p<0.05$ for the comparisons between marital status groups, after correcting the probability of the inflation of type I error because of multiple comparisons, using the Bonferroni rule.

As indicated above a proportional difference between depression, marital status and ACS incidence was observed. However, residual confounding may exists; thus, nested models were applied (***Table 3***). Age- and sex- only adjusted model revealed that 1-point increase in the CES-D score was associated with 1% higher risk of having recurrent events after an ACS (*model 1*). When, BMI, smoking, MedDietScore, family history of CVD and physical activity level, were also included in the model as potential mediating factors, the trend of the relationship between the CES-D score and the risk for ACS recurrent events remained the same (***Table 3***, *model 2*). However, when co-morbidities *(i.e.,* history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes) were added in the analysis (***Table 3****, model 3)*, the above relationship was attenuated and became significant again when marital status was included in the last model (***Table 3****, model 4*). When the analysis was focused on fatal ACS events, the aforementioned relationship remained significant, even when various adjustments were made (***Table 3***).

Table 3. Results from nested Cox proportional hazards models regarding the association between CES-D Scale and 10-year ACS fatal or non-fatal event among cardiac patients (*n*=2172).

Models for any ACS event	**Hazard Ratio**	**95% CI**	***p***	**Model adjusted for:**
Model 1: CES-D – score per 1 point	1.01	1.01, 1.02	0.01	*Age, gender*
Model 2: CES-D – score per 1 point	1.01	1.00, 1.02	0.05	*Age, gender, BMI, smoking, MedDietScore, family history of CVD and physical activity*
Model 3: CES-D – score per 1 point	1.01	0.99, 1.02	0.14	***Model 2*** *plus history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes*
Model 4: CES-D – score per 1 point	1.01	1.00, 1.02	0.05	***Model 3*** *plus marital status*
Model for fatal ACS events:				
CES-D – score per 1 point	1.02	1.01, 1.03	0.001	*factors used in* ***Model 4***

Moreover, a significant interaction between depression and marital status on ACS fatal or non-fatal events development was observed ($p<0.001$). Thus, further analysis was applied to evaluate the association between depressive symptoms and the 10-year risk for ACS events, after stratifying the analysis by marital status. Regarding the “not married” patients (i.e., single, divorced, widowed), it

was revealed that 1-point increase in the CES-D score was associated with 2% higher risk of having recurrent ACS events within the decade, while among "married/ cohabitants" patients, no significant association was evident (***Table 4***). Accordingly, in the "not married" group 1-point increase in the CES-D score was associated with 4% higher risk of having fatal ACS event within the decade, while, again among the "married/ cohabitants" group, such risk was not evident.

Table 4. Results from Cox proportional hazard models regarding the association between CES-Depression Scale and 10-year fatal or non-fatal ACS event, among cardiac patients, stratified by marital status (*n*=2172).

Marital status / Any ACS event		**Hazard Ratio**	**95% CI**	***p***
Not Married (single, divorced, widowed)				
	CES-D – score per 1 point	1.02	1.00, 1.04	0.02
Married / cohabiting				
	CES-D – score per 1 point	1.00	0.99, 1.01	0.61
Marital status / fatal ACS event				
Not Married (single, divorced, widowed)				
	CES-D – score per 1 point	1.04	1.02, 1.06	0.001
Married / cohabiting				
	CES-D – score per 1 point	1.01	0.99, 1.02	0.11

Models were adjusted for age, gender, BMI, smoking, MedDietScore, family history of CVD, physical activity, history of hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes.

Discussion

The findings of the present work illustrate the significant role of depression in the context of marital status in the long-term cardiovascular prognosis, among 2172 ACS patients, in Greece. Specifically, it was revealed that depressive symptoms represent a significant risk factor for recurring ACS events, but only among those without spousal support. Additionally, divorced and widowed had increased risk of having recurrent fatal or non- fatal cardiac events compared with married/cohabitant and single patients (***Table 2***). Marital status has been identified as a salient risk factor in the prevalence of depression, resulting in adverse disease outcomes. In the present analysis, when marital status was accounted for, the effect of depression on ACS risk was enhanced (*model 4*, Table 3). It seems that there is an interaction effect of marital status on depression and the course of cardiovascular disease. No meaningless to say that cardiac patients frequently suffer from depressive symptoms, which are linked to poor adherence to medical treatment. Subsequently, non-adherence leads to disease complications and increased use of health care services with serious clinical implications. Recent data documented that ACS patients living alone had almost 30% higher risk of recurrent coronary events and mortality, in both genders, compared with those not living alone (16,17). There are three theories supporting the possible pathways through which marital relationships affect mental health and quality of life. Social causation theory (marital status influences health) encompasses commitment due to social desirability or stability and provision through social/economic protection; selection theory (health influences marital status) which supports that healthy individuals are more likely to stay married; "anti-stress theory", avoidance of stressful life events like divorce (18,19). The quality of assistance and psychological support provided by the spouse (or partner), as a caregiver, may positively affect patients' life expectancy and accordingly reduce the burden of heart disease and its associated health care costs. However, family caregivers are also susceptible to mental disorders due to the overwhelming duty of supporting a chronically ill person. Palliative care programs, for both patients and their families, even in the early stages of the disease may be proved highly effective on the long-term course of the disease (20).

Regarding the demographic, lifestyle and clinical characteristics in relation to depressive symptoms, it was observed that patients in the highest depression tertile were more likely to be sedentary and less educated; however they seem to have lower levels of blood pressure, while no

associations were observed between the severity of depressive symptoms and the other two co-morbidities such as diabetes and hyper-cholesterolemia (***Table 1***). In line with the above findings, very recent data supported the non-linear association between cardiometabolic risk factors and cardiovascular disease and mortality, with a possible explanation that the J-shaped relationship between depression and cardiometabolic factors reflects the frequent use in depression screening among individuals with either low or high cardiometabolic risk scores (21). However, it is worth mentioning, regardless the lack of association with the cardio-metabolic disorders, that patients with severe depressive symptoms had significantly higher risk for 10-year ACS recurrent events (fatal or non-fatal) compared with patients having rare or moderate depressive symptoms. It has been recently documented that depression negatively affects the prognosis of ACS due to decreased quality of life. Regardless the successful pharmaceutical and clinical treatment, depression may significantly undermine patients quality of life, with adverse effects in the disease outcome (22,23). The American Heart Association, estimating depression as a major risk factor in the secondary prevention of heart disease, has recommended that all cardiac patients should be screened by a simple test called the Patient Health Questionnaire (PHQ-2). Patients with positive results should be treated either with antidepressant or counselling approach (or even both) and monitored with regular medical visits so as to evaluate depression management with possible improvements in the disease outcome (24).

After adjustment for several potential confounders, the harmful effect of depressive symptoms on ACS events remained statistically significant when age, gender, BMI, smoking, MedDietScore, family history of CVD and physical activity were included in the *models 1 & 2* ***(Table 3***); whereas such effect became non-significant when clinical characteristics (i.e. history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes) were taken into account, in *model 3*. However, when marital status was added (***Model 4, Table 3***), it was revealed that per 1-point increase in the CES-Depression score there was 2% significant higher risk of having fatal cardiac event and 1% higher risk of having recurrent cardiac events, within the decade. Similarly, among patients who were not married (i.e. single, divorced, widowed) 1-point increase in the CES-D score was associated with 4% higher risk of having fatal cardiac event (p=0.001), while among married/ cohabiting patients, such risk was not evident (***Table 4***). The association between depression and cardiac mortality has been mainly studied among patients with recent diagnosis of ACS (25, 26); however, the present study is one of the very few studies that have examined the contribution of depression on the long-term disease progression. It is documented that, depressed cardiac patients fail to adopt a heart-healthy lifestyle, a cornerstone of cardiovascular disease prevention (in primary and secondary level), despite their awareness of the potential negative consequences of non-compliance (27, 28). One of the main features characterising depression is the diminished concentration and decisiveness along with loss of interest and pleasure, which are commonly regarded as mild first episodes, but they predict a more severe course (29). Given the fact that major depressive symptoms have high re-currency rates, an early diagnosis and therapy may reduce mortality and improve disease prognosis (30).

Several biological and behavioural mechanisms have been considered responsible in the relationship between depression and cardiovascular disease. Increased levels of platelets and inflammatory factors, increased C-reactive protein, disruption on vascular function as well as physical, inactivity, unhealthy diet, poor medical adherence, social isolation and chronic stressful conditions are some of the factors highly associated with adverse disease prognosis (31,32). Another study supported the influence of genetic factors on the occurrence of depressive symptoms; an interaction of the S allele of 5-HTTLPR (serotonin transporter) with depressive symptoms was found which subsequently affects the risk of recurrent cardiac events (33). It has also been documented that patients with more severe depressive symptoms had fewer years of education compared with those with rare depressive symptomatology. In line with the above results, it is estimated that low educational level is an important factor explaining the prevalence of depressive symptoms; similarly, the social support and financial opportunities that the high educated are benefited by, may provide long-term resilience to stress and therefore emotional well-being (34).

Limitations

The present study, despite the strong findings with particular public health meaning, has some limitations that should be acknowledged for better interpreting the results. All patients' characteristics were measured once, at the baseline examination, and therefore may be prone to

life-course changes during the decade of follow-up and, consequently influence the robustness of the findings.

Conclusions

In this work, and based on a long term follow-up period of a large sample of cardiac patients, evidence on the moderating role of marital status in the relationship between depressive symptoms and ACS prognosis. The fact that, less is known about the aforementioned relationship in a community setting, the present data highlight the importance of implementing effective public health interventions on psychosocial support which may positively affect cardiovascular disease outcomes.

Acknowledgements

The authors would like to present and thank the field investigators of the “GREECS” study: Yannis Antonoulas, Athanasios Karanasios, Lambros Rizos, Michalis Mparmparoussis, George Kassimatis, George Giannopoulos, Sophia Arapi, Theodoros Gialernios, Constandina Massoura, Skevos Sideris, Nick Daskalopoulos, Eleni Tsompanaki, Moscho Michalopoulou, Eleni Kalli, Margarita Verdi, Nikos Vasileiou, Evangelos Papataxiarchis, Despoina Tzanoglou, Georgia Kouli, Semina Kouroupi, Marifei Balli, Ifigenia Stergiouli, Vivi Tsomboli for their support in the clinical evaluation of the patients and Alexandros Chalamandaris for the database management.

Conflict of interest

None to declare

References

1. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. Psychosom Med 2003;65 :201-210.

2. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. Biol Psychiatry. 2003;54:248-61.

3. Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported medication adherence and Cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. Arch Intern Med. 2007;167:1798-803

4. Messerli FH, Panjrath GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential? J Am Coll Cardiol. 2009;54:1827-34.

5. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, Hu FB. Bi-directional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Diabetes Care. 2012;35: 1171-80.

6. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. Gen Hosp Psychiatry. 2011;33:203-16.

7. Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. Biol Psychiatry. 2003;54:227-40.

8. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Kogias Y, Mantas Y, Zombolos S, Antonoulas A, Giannopoulos G, Chrysohoou C, Stefanadis C. Marital status, depressive episodes, and short-term prognosis of patients with acute coronary syndrome: Greek study of acute coronary syndrome (GREECS). Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4:425-32.

9. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Antonoulas A, et al.; Greek study of acute Coronary Syndromes study investigators. Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). BMC Public Health 2005:16;5:23.

10. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Myocardial infarction redefined—a Consensus Document. Eur Heart J 2000; 21: 1502-13**.**

11. Braunwald E. Heart Disease. 5th Edited by W.B. Saunders Company, London, UK; 1997.

12. Radloff, LS. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. Appl Psychological Meas 1977;1:385-401.

13. Fountoulakis K, Iacovides A, Kleanthous S, Samolis S, Kaprinis SG, Sitzoglou K, St Kaprinis G, Bech P. Reliability, validity and psychometric properties of the Greek translation of the Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) Scale. BMC Psychiatry. 2001;1:3.

14. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. Prev Med 2007; 44: 335-40.

15. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995; 273: 402-7.

16. Manzoli L, Villari P, M Pirone G, Boccia A. Marital status and mortality in the elderly: a systematic review and meta-analysis. Soc Sci Med. 2007;64:77-94.

17. Kitamura T, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Hara M, Hamasaki T, Nanto S, Sato H, Hori M, Iso H, Komuro I. Living alone and risk of cardiovascular events following discharge after acute myocardial infarction in Japan. J Cardiol. 2013;62:257-62.

18. Hope S, Rodgers B, Power C. Marital status transitions and psychological distress: longitudinal evidence from a national population sample. Psychol Med. 1999;29:381-9.

19. Seeman TE. Health promoting effects of friends and family on health outcomes in older adults. Am J Health Promot. 2000;14:362-70.

20. Bekelman DB, Nowels CT, Retrum JH, Allen LA, Shakar S, Hutt E, Heyborne T,Main DS, Kutner JS. Giving voice to patients' and family caregivers' needs in chronic heart failure: implications for palliative care programs. J Palliat Med. 2011;14:1317-24.

21. De Jonge P, Roest AM. Why would associations between cardiometabolic risk factors and depressive symptoms be linear? BMC Med. 2014;12:199.

22. Kim JM, Stewart R, Bae KY, Kang HJ, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS. Effects of depression co-morbidity and treatment on quality of life in patients with acute coronary syndrome: the Korean depression in ACS (K-DEPACS) and the escitalopram for depression in ACS (EsDEPACS) study. Psychol Med. 2014:1-12.

23. Dickens C, Cherrington A, McGowan L. Depression and health-related quality of life in people with coronary heart disease: a systematic review. Eur J Cardiovasc Nurs.2012;11:265-75.

24. Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, Mark DB, Sheps DS, Taylor CB, Froelicher ES; American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Psychiatric Association. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment: a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. Circulation. 2008;118:1768-75.

25. Carney RM, Freedland KE. Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease. Biol Psychiatry. 2003;54:241–47.

26. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Moraiti AD, Stefanadis CI, Toutouzas PK. The effect of short-term depressive episodes on the risk stratification of acute coronary syndromes: a case-control study in Greece (Cardio 2000). Acta Cardiol. 2001;56:357-65.

27. Bonnet F, Irving K, Terra JL, Nony P, Berthezène F, Moulin P. Anxiety and depression are associated with unhealthy lifestyle in patients at risk of cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2005;178:339-44.

28. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for non-compliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. Arch Intern Med. 2000;160:2101–107.

29. Zisook S, Rush AJ, Albala A, et al. Factors that differentiate early vs. later onset of major depression disorder. Psychiatry Res 2004;129: 127-40.

30. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. Arch Gen Psychiatry 2005; 62:792-8.

31. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Tsetsekou E, Papageorgiou C, Christodoulou G, Stefanadis C; ATTICA study. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. Eur Heart J. 2004;25:492-9.

32. Everson-Rose SA, Lewis TT. Psychosocial factors and cardiovascular diseases. Annu Rev Public Health. 2005;26:469 –500.

33. Nakatani D, Sato H, Sakata Y, Shiotani I, Kinjo K, Mizuno H, Shimizu M, Ito H, Koretsune Y, Hirayama A, Hori M; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study Group. influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction. Am Heart J. 2005;150:652-8.

34. Bjelland I, Krokstad S, Mykletun A, Dahl AA, Tell GS, Tambs K. Does a higher educational level protect against anxiety and depression? The HUNT study. Soc Sci Med. 2008;66:1334-45.

4.3.4 Κάπνισμα και 10ετής (2004-2014) πρόγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ): η μελέτη GREECS

4.3.4.1 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη στη μελέτη

Ανάλογα με τις καπνιστικές συνήθειες, οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε νυν καπνιστές, πρώην καπνιστές και σπάνιοι ή μη καπνιστές. Ως νυν καπνιστές θεωρήθηκαν όσοι κάπνιζαν το λιγότερο ένα τσιγάρο την ημέρα ή διέκοψαν τα κάπνισμα μέσα στους προηγούμενους 12 μήνες. Οι ασθενείς που είχαν διακόψει το κάπνισμα περισσότερο από ένα χρόνο ορίστηκαν ως πρώην καπνιστές. Όλοι οι υπόλοιποι θεωρήθηκαν ως σπάνιοι ή μη καπνιστές. Έγιναν ερωτήσεις σχετικά με τα έτη καπνίσματος, τον τύπο των τσιγάρων (ελαφρύ, βαρύ), τον αριθμό των τσιγάρων/ημέρα, κάπνισμα στο χώρο εργασίας ή/και στο σπίτι; για τους πρώην καπνιστές καταγράφηκαν τα έτη διακοπής του καπνίσματος.

Ανάλογα με την κατανάλωση των πακέτων/έτη, δημιουργήθηκαν τέσσερα τεταρτημόρια: (α) 1ο τεταρτημόριο (0 πακέτο/έτη), (β) 2ο τεταρτημόριο (<30 πακέτα/έτη), (γ) 3ο τεταρτημόριο (30-60 πακέτα/έτη), (δ) 4ο τεταρτημόριο (>60 πακέτα/έτη). Η συγκεκριμένη ταξινόμηση παρείχε καλύτερη κατανομή του δείγματος στις υποομάδες. Επιπρόσθετα, καταγράφηκε και η παράμετρος της έκθεσης των ασθενών στο παθητικό κάπνισμα (χώρος εργασίας, σπίτι, κοινόχρηστοι χώροι), για περίπου 30 λεπτά ημερησίως και τουλάχιστον 3 ημέρες την εβδομάδα.

4.3.4.2 Ποσοστιαία κατανομή δημογραφικών, τρόπου ζωής και κλινικών χαρακτηριστικών, κατά την ένταξη στη μελέτη, σε σχέση με το κάπνισμα

Από το σύνολο των ασθενών, το 34% δήλωσαν μη καπνιστές, το 33% δήλωσαν νυν καπνιστές και το 33% ανέφεραν ότι είχαν διακόψει το κάπνισμα. Η πλειονότητα των καπνιστών (94%) προτιμούσε το κάπνισμα τσιγάρων και το υπόλοιπο (6%) καπνό ή πίπα. Από τους μη καπνιστές, το 48% δήλωσαν ότι εκτίθενται σε παθητικό κάπνισμα στο χώρο εργασίας ή στο σπίτι. Οι ασθενείς που βρίσκονταν στο 3ο και 4ο τεταρτημόριο είχαν μικρότερη επιβίωση σε σύγκριση με όσους βρίσκονταν στο 1ο και 2ο τεταρτημόριο (p<0,01); δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ 3ου και 4ου τεταρτημορίου (p=0,78). Η μονοπαραγοντική ανάλυση κατέδειξε ότι οι ασθενείς που ήταν καπνιστές και βρίσκονταν στο 4ο τεταρτημόριο, κατά την ένταξη στη μελέτη, ήταν πιο πιθανό να

είναι μικρότερης ηλικίας, κυρίως άνδρες, να αναφέρουν υψηλότερη κατανάλωση σε αλκοόλ και καφέ και να έχουν οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, οι ασθενείς στο 1ο τεταρτημόριο ανάφεραν χαμηλό/μέτριο εισόδημα, λιγότερα έτη εκπαίδευσης, ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη ήταν λιγότερο σωματικά δραστήριοι και ακολουθούσαν μια διατροφή κοντά στη Μεσογειακό πρότυπο.

4.3.4.3 Η 10ετής (2004-2014) επίπτωση ΟΣΣ, σε σχέση με το κάπνισμα

Ο διάμεσος χρόνος χωρίς εμφάνιση δεύτερου συμβάματος ΟΣΣ ήταν 8,3 χρόνια για τους ασθενείς στο 1ο τεταρτημόριο, 8,2 έτη για τους ασθενείς στο 2ο τεταρτημόριο, 8,1 έτη για τους ασθενείς στο 3ο τεταρτημόριο και 7,5 χρόνια για τους ασθενείς στο 4ο του πακέτου-έτη (p=0.001). Οι ασθενείς στο 4ο τεταρτημόριο είχαν 57,8% υψηλότερη θνητότητα ΟΣΣ και 24,6% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης δεύτερου συμβάματος ΟΣΣ (θανατηφόρου ή μη).

Σε περαιτέρω έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες και μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία και το φύλο, φάνηκε ότι για κάθε 30 πακέτα-έτη καπνίσματος ο κίνδυνος για ΟΣΣ αυξανόταν κατά 13% (95%CI 1.03,1.30). Όταν λήφθηκαν υπόψη ο ΔΜΣ, το MedDietScore και το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, η σχέση μεταξύ καπνίσματος και κινδύνου για επαναλαμβανόμενο ΟΣΣ, παρέμεινε στατιστικά σημαντική (HR= 1.09 95%CI 1.03,1.30). Επιπλέον, όταν λήφθηκε υπόψη και το κλινικό ιστορικό (πχ. αρτηριακής υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, σακχαρώδη διαβήτη και οικογενειακό καρδιαγγειακό ιστορικό), η σχέση παρέμεινε εξίσου σημαντική (HR= 1.06 95%CI 1.03,1.30). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ καπνίσματος, ηλικίας και φύλου στη 10ετή πρόγνωση (all *p's* >0,50), υποδηλώνοντας την απουσία βιολογικής επίδρασης στη σχέση καπνίσματος και ΟΣΣ.

Επιπλέον, διενεργήθηκε ανάλυση για τον έλεγχο της σχέσης μεταξύ της έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα και τη 10-ετή επίπτωση ΟΣΣ. Το 52% των «μη καπνιστών» ασθενών που παρουσίασαν δεύτερη εκδήλωση ΟΣΣ, κατά τη διάρκεια της 10ετίας, ανέφεραν ότι είχαν εκτεθεί σε παθητικό κάπνισμα σε σχέση με το 46% των ασθενών που δεν είχαν επαναλαμβανόμενο επεισόδιο (p=0.01). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση όταν η ανάλυση επικεντρώθηκε στα θανατηφόρα συμβάματα ΟΣΣ (p=0,45). Όταν έγιναν περαιτέρω διορθώσεις ως

προς την ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, κάπνισμα, MedDietScore, σωματική δραστηριότητα, ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, σακχαρώδη διαβήτη και το οικογενειακό καρδιαγγειακό ιστορικό, φάνηκε ότι οι ασθενείς που ανέφεραν έκθεση σε παθητικό κάπνισμα είτε στο χώρο εργασίας, στο σπίτι, είτε σε άλλα μέρη είχαν 33% υψηλότερο κίνδυνο να έχουν θανατηφόρο ή μη θανατηφόρο συμβάν ACS (95%CI 1.12, 1.60) και 27% μεγαλύτερο κίνδυνο για θανατηφόρο συμβάν ΟΣΣ (95%CI 1.01, 1.60).

Άρθρο όπως δημοσιεύτηκε στο *Tob Induc Dis 2015; 13:38. doi: 10.1186/s12971-015-0063-6*

SMOKING DETERMINES THE 10-YEAR (2004-2014) PROGNOSIS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME: THE GREECS OBSERVATIONAL STUDY

Venetia Notara[1], Demosthenes B. Panagiotakos[1*], Semina Kouroupi[1], Ifigenia Stergiouli[7], Yannis Kogias[3], Petros Stravopodis[4], George Papanagnou[5], Spyros Zombolos[6], Yannis Mantas[7], Antonis Antonoulas[5], Christos Pitsavos[2]; for the GREECS Study Investigators, Greece.

[1]Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece; [2]First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece; [3]Cardiology Clinic, General Hospital of Karditsa, Karditsa, Greece; [4]Cardiology Clinic, General Hospital of Zakynthos Island, Greece; [5]Cardiology Clinic, General Hospital of Lamia, Lamia, Greece; [6]Cardiology Clinic, General Hospital of Kalamata, Kalamata, Greece; [7]Cardiology Clinic, General Hospital of Chalkida, Chalkida, Greece

ABSTRACT

Background: Smoking has long been positively associated with the development and progression of coronary heart disease. However, longitudinal cohort studies evaluating smoking habits among cardiac patients as well as the role of socio-demographic factors determining such behaviours are scarce and have been focused on primary care practice. Thus the aim of the present work was to examine the association of active smoking and behaviours and exposure to second-hand smoke, with the 10-year Acute Coronary Syndrome (ACS) prognosis, among cardiovascular patients. **Methods:** From October 2003 to September 2004, a sample of six Greek hospitals was selected and almost allconsecutive 2172 ACS patients were enrolled. In 2013–14, the 10-year follow-up was performed in 1918 participants (11 % loss to follow-up). Smoking habits at the time of entry to the study, as well as during the follow-up period were studied using a standard questionnaire. **Results:** Patients who had >60 pack-years of smoking had 57.8 % higher ACS mortality and 24.6 % higher risk for any ACS event. Nested model, adjusted only for age and sex, revealed that for every 30 pack-years of smoking increase, the associated ACS risk increased by 13 % (95 % CI 1.03, 1.30, p = 0.001). When further adjusted analysis, including several potential confounders, was applied the tested relationship was still significant (95 %CI 1.03, 1.30, p = 0.09). Accordingly, the risk for fatal ACS events increased by 8 % for every 30 pack-years of smoking increase (95 % CI 1.03, 1.63, p = 0.06). Moreover, 52 % of the patients reported being exposed to secondhand smoke and when further adjustments were made, it was revealed that they had 33 % (95 % CI 1.12, 1.60, p = 0.01) higher risk of having recurrent ACS events. **Conclusions:** Active smoking and second-hand smoke among cardiac patients still represent a substantial clinical burden. Thus, smoking cessation policies should be incorporated into the long-term therapeutic management. **Keywords:** Acute Coronary Syndrome, Smoking, Lifestyle habits, Cardiovascular risk factors, Disease clinical burden

Background

The association between cigarette smoking and cardiovascular disease (CVD) has been explored since the early ‘60s, mainly in the Framingham Heart and the Seven Countries studies [1, 2]. Hitherto, scientific evidence is indisputable regarding the inverse effect of smoking, both active and secondhand, on the cardiovascular system [3, 4]. However, it seems that smoking cessation recommendations cannot be successfully achieved and cardiac patients, even shortly after hospital discharge, adopt old habits regarding lifestyle behaviors (i.e. diet, exercise, smoking) [5, 6]. Almost 26 % of ACS active smoking patients, at time of hospital admission, continued smoking after 1 year of follow-up [7]. In the EUROASPIRE II study, 21 % of the patients continued smoking, after 3.5 years of follow-up [8]. Several factors have been suggested as possible risk factors of failure in smoking cessation (relapse) and low adherence to healthy lifestyle habits, such as psychological stress, poor social cognitive profile and lack of social support [9–11]. Considering the above factors, the achievement of smoking cessation can be regarded as a complex and multidimensional process. In addition, exposure to second-hand smoke has been documented to increase the risk of coronary heart disease by almost 30 % and moreover the risk increases exponentially with years of exposure [12–14]. Moreover, in countries where smoke-free legislation has been strictly implemented, they recorded 17 % declines in hospital admissions for ACS events [15]. It has been documented that smoke-free homes discourage smoking initiation alongside with the encouragement of smoking cessation [16]. Despite the large body of unequivocal evidence regarding the role of both active smoking and second-hand smoke in the involvement of

atherosclerotic process, the failure in smoking cessation among ACS patients remains quite high and poses a growing disease burden. Therefore, the aim of the present work, and under the context of the GREECS (GREEk acute Coronary Syndrome) multi-center, longitudinal study [17], was to investigate the association between active smoking and exposure to second-hand smoke and the 10-year risk for fatal or non-fatal ACS events, among patients who had had an acute cardiac event.

Methods

Sampling procedure at baseline examination 2003–2004

GREECS is a prospective, observational study that was established in 2003. The main goal of the study was to evaluate the annual incidence of ACS, as well as the role of various CVD risk factors on the development and prognosis of ACS. From October 2003 to September 2004, n = 2172 consecutive patients with discharge diagnosis of ACS (i.e., acute myocardial infarction (AMI) or unstable angina (UA)) that were hospitalized in the cardiology clinics or the emergency units of 6 major General Hospitals in Greece (i.e., Hippokration hospital in Athens and the general prefectural hospitals in Lamia, Karditsa, Halkida, Kalamata and Zakynthos island) were enrolled into the study (participation rate varied from 80 to 95 %). The hospitals were selected in order to represent populations with various socio-economic, cultural and regional characteristics. Of the enrolled patients, n = 1649 (76 %) were men (65 ± 13 years) and n = 523 (24 %) were women (62 ± 11 years) (p for age and gender differences

Investigated measurements at baseline examination

The baseline examination included a variety of patients' clinical, biochemical, socio-demographic and lifestyle characteristics. Particularly, socio-demographic and lifestyle characteristics included: age, sex, physical activity, diet and smoking, years at school, financial and marital status and psychological evaluation. In particular, as regards smoking, patients were asked whether they were current, former or never smokers. Current smokers were defined as those who smoked at least 1 cigarette/day or have attempted to quit smoking during the past 12 months, while the rest who smoked at some time were defined as past or former smokers. The rest of the patients were defined as never or occasional smokers [20]. Questions about years of smoking exposure, type of cigarettes smoked (i.e., light, heavy), number of cigarettes/day, smoking at work or/and home place, were asked; for the former smokers information about years of smoking cessation was also recorded. Patients were divided into four quartiles (statistically) according to the distribution of the packs smoked per year: (a) 1st quartile (0 pack/years), (b) 2nd quartile (60 pack/years). The certain classification provided a better distribution of the sample resulting in balanced subgroups. Special attention was also given to the baseline exposure of second-hand smoke (in years), for at least 30 min per day, to cigarette smoke, at home, workplace, as well as in indoor recreational environments. As regards other major characteristics, financial status was Notara et al. Tobacco Induced Diseases (2015) 13:38 Page 2 of 9 classified – according to the Greek tax cut-offs - as: "low" (48,000€). Dietary habits were evaluated using a validated food frequency questionnaire and the level of adherence to the Mediterranean dietary pattern was assessed using the MedDietScore (range 0–55) [21]. Higher values of this diet score indicate greater adherence to the Mediterranean diet. Physical activity was evaluated through a self-reported questionnaire provided by the American College of Sports Medicine [22] and it was defined as any engagement in activities of at least 3 times/ week and for at least 30 min. As regards medical history, it was retrieved during the physical examination and through the patient's medical records and included the detailed assessment of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and any previous CVD event (i.e., prior to the baseline), as well as the pharmaceutical treatment and management of these conditions. Body mass index (BMI) was calculated as weight (in Kg) divided by height (in m) squared. Obesity was defined as BMI > 29.9 kg/m2.

Further details about the aims, measurements and baseline procedures of the GREECS study may be found elsewhere [17]

10-year follow-up evaluation

During 2013–2014, the 10-year follow-up of the patients was performed by the study's investigators. Information from n = 1918 of the initially enrolled patients was retrieved; the remaining n = 254 patients were lost after the 1st year of follow-up and considered as censored in the statistical analysis; no vital status information at 10-year was available for these patients (i.e., loss to follow-up around 11 %). Vital status and development of ACS was evaluated using WHO-

ICD-9 coding (as it was also performed in the 30-day, 6-month and 1-year follow-up that has been reported in previous publications) [17]. All patients were interviewed by using a standard questionnaire. Smoking during the 10-year follow-up period was also assessed; for current smokers, number of cigarettes/ day and years of smoking were asked, while for the former smokers information about the year of smoking cessation was recorded. Moreover, exposure to secondhand smoke was also obtained, following the same methodology described above. Regarding patients who died within the decade and in order to have an accurate death diagnosis, relevant information was retrieved from the medical records, or local mortality registries. No differences were observed between those participated in the 10-year follow-up and those lost in follow-up, in all baseline clinical and lifestyle factors (all p's >0.50).

Endpoints at follow-up

The endpoints studied in the 10-year follow-up were recurrent fatal or non-fatal ACS events. In particular, the development of a new AMI, angina pectoris, other identified forms of ischemia (WHO-ICD coding 410-414.9, 427.2, 427.6), heart failure of different types and chronic arrhythmias (WHO-ICD coding 400.0-404.9, 427.0 -427.5, 427.9-), were recorded by the physicians of the study.

Bioethics

The study was approved by the Medical Research Ethics Committee of the participating Institutions and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (1989) of the World Medical Association. All patients were informed about the aims and procedures of the study and signed an informed consent.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean values ± standard deviation, while categorical variables are presented as absolute and relative (%) frequencies. Associations between normally distributed continuous variables (i.e., MedDietScore, body mass index and age) and groups of the patients per smoking quartile were evaluated by the analysis of variance (ANOVA), after controlling for equality of variances (homoscedacity). Due to multiple comparisons the Bonferroni rule was applied to correct for the inflation of Type - I error. Years of school variable that was abnormally distributed was tested through Kruskal-Wallis. Associations between categorical variables (i.e., sex, physical activity, financial status, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, family history of CVD) were tested by the use of the chisquared test. Survival curves according to quartiles of pack-years of smoking were calculated and log-rank test was implemented to evaluate median follow-up differences between quartiles. In order to control residual confounding, which may exist between smoking and ACS incidence, nested models were estimated. Thus, the association between patients' smoking (i.e., smoking status estimated with pack-years and smoking cessation after the baseline ACS or continue, within the decade) and the dependent variable (i.e., 10-year ACS fatal/non fatal events), after controlling for the above mentioned potential confounders, was evaluated by the use of nested Cox proportional hazard models. Proportionality of the hazards was graphically tested by plotting the log (-log(survival)) vs. the log-of survival time. First order interactions between age, sex, medical history and smoking were also evaluated for potential stratifying analyses. Appropriate tests for goodness-of-fit (i.e., deviance and Pearson's residuals) were applied in order to evaluate the robustness of the models' estimates rather than create Notara et al. Tobacco Induced Diseases (2015) 13:38 Page 3 of 9 prediction models. Results are presented as hazard ratios (HR) and their corresponding 95 % confidence intervals (95 % CI). All statistical calculations were performed with the SPSS version 21 software (IBM Hellas Inc, Athens, Greece).

Results

Baseline characteristics by smoking among ACS patients

Of the enrolled patients, 34 % reported never smokers, 33 % reported active smokers and 33 % reported that they have quit smoking for an average of 35 ± 39 packyears (median 30, 1st, 3rd quartile, 0 and 60, respectively), at baseline examination. The vast majority of smokers preferred smoking cigarettes (94 %) and the rest tobacco or pipe. Of the non-smokers, 48 % reported exposed to secondhand smoke at workplace or home, at baseline examination. As it can be seen in **Figure 1**, patients in the 3rd and 4th upper quartiles of pack-years of smoking had lower survival as compared with those in the lower quartiles (p log-rank < 0.01); no difference was observed between 3rd vs. 4th quartile (p = 0.78). Moreover, in **Table 1** baseline factors that may act as

confounders for the evaluation of smoking on 10-year ACS incidence are presented. The analysis showed that patients who were active smokers at the time of first admission (baseline) and were in the upper quartile of pack-years of smoking (i.e., >60) were more likely to be younger age, mainly men, to report alcohol and coffee consumption and to have a family history of CVD. Moreover, patients in the lower quartile of pack-years of smoking were more likely to have low/moderate income, to be less educated, to report history of hypertension and diabetes to be less physically active and to follow a prudent diet close to the Mediterranean pattern.

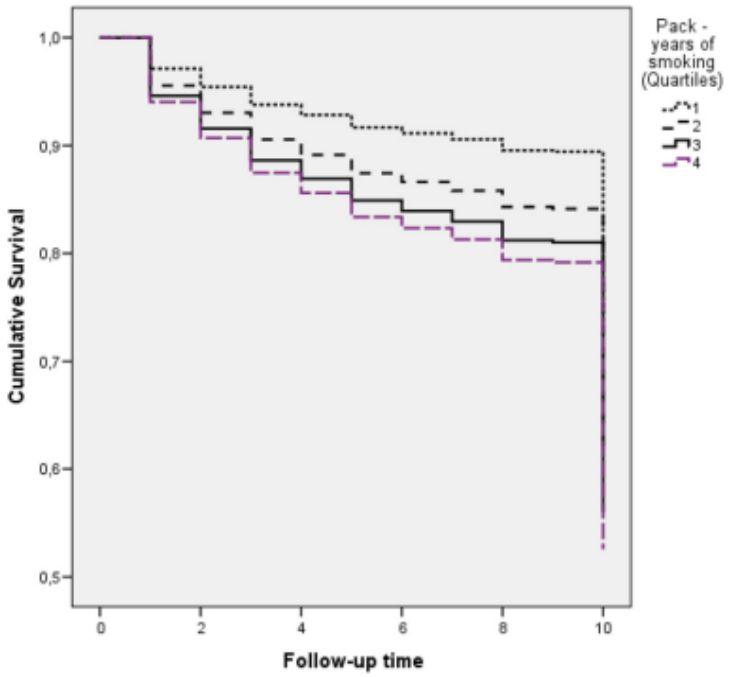


Figure 1 10-year survival curves for ACS* development, according to the quartiles of pack-years of smoking of the $n = 2172$ patients (log-rank p-values between 4th, 3rd, and 2nd vs. 1st quartile <0.01, p-value between 4th vs. 3rd = 0.78). *ACS event: the development of a new acute myocardial infarction, angina pectoris, other identified forms of ischemia, heart failure of different types and chronic arrhythmias during the 10 years follow-up time

Fatal or non-fatal ACS events during the 10-year (2004–2014) of follow-up, by smoking among ACS patients

The median ACS event free follow-up time was 8.3 years for patients in the 1st quartile, 8.2 years for patients in the 2nd quartile, 8.1 years for patients in the 3rd quartile and 7.5 years for patients in the 4th of pack-years (p = 0.001). Patients in the 4th quartile of pack-years of smoking had 57.8 % higher ACS mortality and 24.6 % higher risk for any ACS event **(Table 1)**. In order to control residual confounding, nested models were applied **(Table 2)**. Age- and sex- only adjusted model revealed that for every 30 pack-years of smoking increase the associated ACS risk increased by 13 % (**model 1**). Similarly, when, BMI, MedDietScore and physical activity level, were included in the model as potential confounders, the relationship between smoking and the risk for ACS recurrent events remained significant **(Table 2, model 2)**. Additionally, when baseline comorbidities (i.e., history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and family history of CVD) were also added in the analysis **(Table 2, model 3)**, the tested relationship was still significant. No significant interactions between baseline smoking and age, sex on the 10-year outcome were observed (all p's >0.50). Further analysis was applied to evaluate the association between exposure to secondhand smoke and 10-year occurrence of ACS fatal or non-fatal events. 52 % of the non-smoker patients who had an ACS event during the follow-up, reported that they were exposed to secondhand smoke vs. 46 % of patients who did not have any event (p = 0.01). No significant association was observed when the analysis was focused only of fatal ACS events (p = 0.45). When further adjustments were made for age, gender, BMI, smoking status, MedDietScore, physical activity, history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and family history of CVD, it was revealed that patients who reported exposure to secondhand cigarette smoke, at workplace, at home or other places had 33 % higher risk of having a fatal or non-fatal ACS event and 27 %

higher risk for a fatal event **(Table 3)**. When the analysis was focused on the source of exposure, no significant results were observed (probably because of the lack of sufficient data).

Table 1. Baseline demographic, lifestyle and clinical characteristics of the GREECS study participants, by quartiles of pack-years of smoking (*n*=2172).

	Quartiles of pack-years				
Baseline factors	1st	2nd	3rd	4th	*p*
	0	<30	30-60	>60	
	(*n*=732)	(*n*=451)	(*n*=5551)	(*n*=438)	
Age (years), *mean(SD)*	72.0(11.4)	63.0(13.1)	62.7(13.0)	64.0(11.8)	<0.001
Men, %	43	88	95	93	<0.001
Years of school, *mean(SD)*	6.4(4.1)	8.7(4.4)	8.2(4.2)	8.3(4.3)	<0.001
Low/moderate financial status, %	72	62	69	65	0.01
MedDietScore (0-55), *mean(SD)*	28.6(5.4)	28.6(5.7)	28.4(5.5)	27.7(6.0)	0.02
Physical activity, %	31	46	41	42	<0.001
Obesity, %	27.5	27.4	27.7	27.7	0.53
Alcohol consumption%	11	32	31	31	<0.001
Cups of coffee/day	0.67	0.86	1.06	1.29	<0.001
History of hypertension, yes %	65	48	45	51	<0.001
History of diabetes, yes %	36	33	27	29	0.01
History of hypercholesterolemia, yes %	44	47	45	49	0.45
Family history of CVD, yes %	33	37	37	42	0.01
History of CVD (prior to baseline event), yes %	60	56	59	58	0.55
	10-year follow-up data				
ACS fatal events, %	12.1	16.0*	15.2*	19.1*	0.01⊥
ACS events overall, %	36.1	33.0	41.0*	45.0*	0.001⊥

p for trend between groups using: log-rank test (⊥), Analysis of Variance (†) or non-parametric Kruskal-Wallis (††). *p<0.05 for the comparisons between 2nd, 3rd, 4th vs. 1st quartile of pack-years (reference category), after correcting the probability of the inflation of type I error because of multiple comparisons, using the Bonferroni rule (but, not accounting for age differences).

Table 2. Results from nested Cox proportional hazards models regarding the association between pack-years of smoking and 10-year ACS fatal or non-fatal event among cardiac patients (*n*=2172).

Models for any ACS event	**Hazard Ratio**	**95% CI**	***p***	**Model adjusted for:**
Model 1: per 30 cigarette pack/years	1.13	1.03,1.30	0.001	*Age, gender*
***Model 2*:** per 30 cigarette pack/years	1.09	1.03,1.30	0.01	*Age, gender, obesity, MedDietScore, physical activity*
***Model 3*:** per 30 cigarette pack/years	1.06	1.03,1.30	0.09	***Model 2*** *plus history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and family history of CVD*
Model for fatal ACS events: per 30 cigarette pack/years	1.08	1.03, 1.63	0.06	*Factors used in* ***Model 3***

Cox regression models were applied with the 10-year ACS event as dependent variable and potential confounders gradually adjusted in the models as follows: Model 1: age, gender; Model 2: age, gender, Body Mass Index, MedDietScore, physical activity; Model 3: age, gender, Body Mass Index, MedDietScore, physical activity, history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus, family history of CVD; Cox regression model was also applied with the 10-year ACS mortality as dependent variable and the following confounders as adjusting factors: age, gender, Body Mass Index, MedDietScore, physical activity, history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus, family history of CVD

Table 3. Results from nested Cox proportional hazards models regarding the association between exposure to secondhand cigarette smoke and 10-year ACS fatal or non-fatal events, among cardiac patients (*n*=2172).

Models for any ACS event	**Hazard Ratio**	**95% CI**	***p***
Exposed vs. non-exposed	1.33	1.12, 1.60	0.01
Exposed at workplace vs. non-exposed	0.96	0.78, 1.20	0.69
Exposed at home vs. non-exposed	1.13	0.89, 1.43	0.30
Models for fatal ACS event			
Exposed vs. non-exposed	1.27	1.01, 1.60	0.05
Exposed at workplace vs. non-exposed	0.87	0.66, 1.14	0.31
Exposed at home vs. non-exposed	1.21	0.99, 1.70	0.25

All models were adjusted for age, gender, BMI, MedDietScore, physical activity, history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and family history of CVD.

Discussion

The present study is one of the very few cohort studies that have investigated active smoking as well as exposure to second-hand smoke, within the 10-year of follow-up, among ACS patients. It was documented that patients who were current smokers and reported smoking for almost 60 pack-years at baseline examination were more likely to be men, of younger age, to have higher alcohol and coffee consumption and have a family history of CVD, as compared with patients in the lower quartile of pack-years of smoking. It was of interest that nonsmokers, at baseline examination, were less educated, were in the low/moderate financial group, were less physically active and followed a diet close to the Mediterranean pattern; however, all these associations may be attributed, at least partially, to baseline age differences between smoking groups. Nevertheless, as regards financial status it has been documented that financial crises lead to reduction in smoking prevalence due to reduced affordability of cigarettes [23, 24]. Even though, the vast majority of data support the relationship between educational level and smoking prevalence, our findings are in accordance with the results from nine European countries examining the trends of

smoking habits by education group. They observed that smoking declines were higher among the least educated participants, probably attributed to smoking cessation policies such as, free or subsidized access to smoking cessation therapies, telephone help lines, bans on tobacco advertisements, pricing policies [25].

It was also found that patients who, at baseline examination, reported more than 60 pack-years of smoking had 57.8 % higher risk of fatal ACS event and 24.6 % higher risk for any ACS event during the decade, as compared with patients who reported non-smokers; this effect was confirmed even when further adjustments were made. Similarly, even when patients smoked fewer pack-years (i.e. <30 and 30–60 pack-years) the risk remained significantly higher as compared with patients who reported non-smokers. Multivariable analysis, after adjusting for age, sex, as well as BMI, MedDietScore, physical activity level and clinical characteristics (i.e., history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and family history of CVD), revealed that for every 30 pack-years of smoking increase, the risk for ACS recurrent events was significantly high. Smoking still constitutes a major risk factor for ACS. The Updated Report 2014 of the American Heart Association documented that, regardless the declining rates of smoking since 1998, almost 20.5 % of men and 16 % of women remain current smokers. Regarding health care costs, in 2010 ACS and stroke accounted for 15 % of total health costs, while indirect costs are estimated to increase by 58 % in 2030 [26]. However, previous studies have suggested the “smoker’s paradox” among post-myocardial infarction (MI) patients, in a way that smokers may have a better disease prognosis compared with non-smokers [27, 28]. Nevertheless, the certain phenomenon is likely to be attributed to differences in patients’ socio-demographic characteristics, in different medical treatment plans and mainly to the fact that it was observed only in shortterm outcomes [29].

Even though, quit smoking was not analysed in this work ,due to some methodological limitations , it is well documented in the scientific literature that smoking cessation among cardiac patients contributes substantially to the reduction in CVD death rate by almost 40 % [25, 30]. Accordingly, a systematic review of cohort studies resulted in a significant reduction in ACS mortality rate as well as in rehospitalisation for MI, among cardiac patients [31]. However, regardless of the scientific evidence about the benefits of quitting smoking on ACS prognosis, there are equally strong indications that cardiac patients fail to discontinue smoking even immediately after hospital discharge [32, 33].

As regards second-hand smoke, it was revealed that exposure at home or in indoor recreational activities (i.e., pubs, bars, restaurants, etc) was positively associated with the 10-year fatal or non-fatal ACS events, while an inverse association was observed with exposure to tobacco smoke at workplace. A possible explanations to the aforementioned result could be that most of the patients were retired and had no additional risk deriving from their exposure at work. A meta-analysis studydocumented that in public locations where comprehensive smoke-free legislation is implemented, the reduction in hospitalizations for ACS reached almost 14 % compared to 8 % in locations with partial smoke-free legislation [34]. Second-hand smoke remains one of the main CVD risk factors, in the same level like active cigarette smoking [35]. In the United States, almost 33.951 of cigarette smoking–related CVD deaths are attributable to secondhand smoke, each year [36]. The possible mechanism through which secondhand smoke is closely related to increased risk of ACS morbidity and mortality is the same to that of active smoking i.e. acceleration of atherosclerosis due to damage of the endothelial lining as well as increased concentration of inflammatory markers [37, 38]. Finally, recent studies have indicated the harmful effects on CVD risk not only of secondhand smoke at home (from spouses/cohabitants) but also the residual tobacco smoke toxic substances long after a cigarette is extinguished (“third-hand smoke” hazards), advocating a rigorous enforcement of smoke-free home policies [39–41].

Several trials have provided results on the effectiveness of cessation counselling and rehabilitation programs based on both behavioural and medication therapy (i.e. Nicotine Replacement Treatment (NRT), bupropion and varenicline) [42–44]. However, the nature of such interventions should be tailored-made according to the disease severity and the patients’ co-morbidities [45].

Limitations

The present study has some limitations. Recall bias may exist, especially regarding the evaluation of exposure to secondhand smoke. Additionally, social desirability may influence patients’ answers. Smoking status was assessed through self-reporting statement, which might under- or over-estimate the actual behaviour, but this type of data collection is the frequently applied in observational studies [46, 47]. Information regarding the exact date of quitting was not assessed

due to the uncertainty of the information provided; thus, it may be hypothesized that some of the patients may have quitted smoking after the new ACS event, and therefore they could be considered as quitters in the present analysis. Smoking among patients was measured at the baseline examination, as well as at the end of the 10-year follow-up therefore they may be prone to life-course changes during the decade and, consequently influence the robustness of the findings. Another limitation could be the fact that the reasons leading patients to quit or continue smoking were not explored since the main purpose of the study was to investigate the association between active smoking and exposure to second-hand smoke and the 10-year risk for fatal or non-fatal ACS events.

Conclusion

The present study highlighted a crucial issue about current smoking behaviours among cardiac patients, with both active smoking and secondhand smoke playing a detrimental role in the 10-year ACS incidence and mortality. Smoking cessation appeared to reduce the risk of recurrent ACS events by almost half, within the decade. Respectively, exposure to secondhand smoke represented a substantial risk factor in the disease prognosis, with 3 out of 10 patients exhibiting ACS recurrent events (fatal or non-fatal). Intervention strategies regarding smoking cessation and reduced exposure to environmental smoke should be targeted towards cardiac patients in order to further eliminate the disease burden

Abbreviations

ACS: Acute Coronary Syndrome; AMI: Acute Myocardial Infarction; BMI: Body mass index; CVD: Cardiovascular disease; ECG: Electrocardiogram; GREECS: GREEk acute Coronary Syndrome; HR: Hazard ratio; UA: Unstable Angina; WHO ICD-9: World Health Organization, International Classification of Diseases Ninth Revision.

Competing interests

None to declare

Authors' contributions

VN performed the follow up data acquisition, revised the manuscript critically for important intellectual content and technical details; DBP and CP conceived the research idea, designed the entire study and supervised data analysis and interpretation of the results; SK, MB, IS,YK, PS, GP, SZ and YM were involved in the study design, data collection and study's organizational structure and revised the manuscript critically for important intellectual content and technical details. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors would like to present and thank the field investigators of the "GREECS" study: Yannis Antonoulas, Athanasios Karanasios, Lambros Rizos, Michalis Mparmparoussis, George Kassimatis, George Giannopoulos, Sophia Arapi, Theodoros Gialernios, Constandina Massoura, Skevos Sideris, Nick Daskalopoulos, Eleni Tsompanaki, Moscho Michalopoulou, Margarita Verdi, Nikos Vasileiou, Evangelos Papataxiarchis, Eleni Kalli, Despoina Tzanoglou, Georgia Kouli, Vivi Tsomboli for their support in the clinical evaluation of the patients and Alexandros Chalamandaris for the database management.

Author details

[1*] Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, 46 Paleon Polemiston St. 166 74, Glyfada, Athens, Greece. 2 First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece. 3 Cardiology Clinic, General Hospital of Karditsa, Karditsa, Greece. 4 Cardiology Clinic, General Hospital of Zakynthos Island, Zakynthos, Greece. 5 Cardiology Clinic, General Hospital of Lamia, Lamia, Greece. 6 Cardiology Clinic, General Hospital of Kalamata, Kalamata, Greece. 7 Cardiology Clinic, General Hospital of Chalkida, Chalkida, Greece.

References

1. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J, 3rd. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. Ann Intern Med. 1961;55:33-50.

2. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. Prev Med. 1984;13(2):141-54.

3. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. Eur Heart J. 2006;27(4):386-92. doi:ehi601 [pii]10.1093/eurheartj/ehi601.

4. Panagiotakos DB, Rallidis LS, Pitsavos C, Stefanadis C, Kremastinos D. Cigarette smoking and myocardial infarction in young men and women: a case-control study. Int J Cardiol. 2007;116(3):371-5. doi:S0167-5273(06)00484-0 [pii]10.1016/j.ijcard.2006.04.051.

5. Pyrgakis VN. Smoking and cardiovascular disease. Hellenic J Cardiol. 2009;50(3):231-4.

6. Berndt N, Bolman C, Mudde A, Verheugt F, de Vries H, Lechner L. Risk groups and predictors of short-term abstinence from smoking in patients with coronary heart disease. Heart Lung. 2012;41(4):332-43. doi:S0147-9563(12)00089-1 [pii]10.1016/j.hrtlng.2012.03.001.

7. Griffo R, Ambrosetti M, Tramarin R, Fattirolli F, Temporelli PL, Vestri AR et al. Effective secondary prevention through cardiac rehabilitation after coronary revascularization and predictors of poor adherence to lifestyle modification and medication. Results of the ICAROS Survey. Int J Cardiol. 2013;167(4):1390-5. doi:S0167-5273(12)00490-1 [pii]10.1016/j.ijcard.2012.04.069.

8. Scholte op Reimer W, de Swart E, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, Heidrich J et al. Smoking behaviour in European patients with established coronary heart disease. Eur Heart J. 2006;27(1):35-41. doi:ehi497 [pii]10.1093/eurheartj/ehi497.

9. Denollet J, Pedersen SS. Anger, depression, and anxiety in cardiac patients: the complexity of individual differences in psychological risk. J Am Coll Cardiol. 2009;53(11):947-9. doi:S0735-1097(08)04126-0 [pii]10.1016/j.jacc.2008.12.006.

10. Wiggers LC, Oort FJ, Dijkstra A, de Haes JC, Legemate DA, Smets EM. Cognitive changes in cardiovascular patients following a tailored behavioral smoking cessation intervention. Prev Med. 2005;40(6):812-21. doi:S0091-7435(04)00480-3 [pii]10.1016/j.ypmed.2004.09.028.

11. Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Catellier DJ, Carney RM, Berkman LF et al. Dimensions of social support and depression in patients at increased psychosocial risk recovering from myocardial infarction. Int J Behav Med. 2009;16(3):248-58. doi:10.1007/s12529-009-9040-x.

12. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Skoumas J, Tzioumis K, Stefanadis C, et al. Association between exposure to environmental tobacco smoke and the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. Tob Control. 2002;11(3):220–5

13. Munteanu I, Mihaltan FD. Second-hand Smoking and CV Risk. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2014;16(12):348. doi:10.1007/s11936-014-0348-8

14. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. Circulation. 2005;111(20):2684–98. doi:10.1161/ CIRCULATIONAHA.104.492215.

15. Dunbar A, Gotsis W, Frishman W. Second-hand tobacco smoke and cardiovascular disease risk: an epidemiological review. Cardiol Rev. 2013; 21(2):94–100. doi:10.1097/CRD.0b013e31827362e4.

16. Borland R, Yong HH, Cummings KM, Hyland A, Anderson S, Fong GT. Determinants and consequences of smoke-free homes: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. Tob Control. 2006; 15 Suppl 3:iii42–50. doi:10.1136/tc.2005.012492.

17. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Antonoulas A, Zombolos S, Kogias Y, Mantas Y, 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;5:23. doi:10. 1186/1471-2458-5-23

18. Braunwald E. Heart Disease. 5th ed. London, UK: W.B. Saunders Company; 1997.

19. Myocardial infarction redefined–a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2000;21(18):1502-13. doi:10.1053/euhj.2000.2305.

20. State-specific secondhand smoke exposure and current cigarette smoking among adults - United States, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009; 58(44):1232-5. http://dhds.cdc.gov/guides/healthtopics/ indicator?I=smokingstatus. Last accessed March 7, 2015

21. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. Prev Med. 2007;44(4):335–40. doi:10.1016/j. ypmed.2006.12.009.

22. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA. 1995;273(5):402–7.

23. Ariizumi H, Schirle T. Are recessions really good for your health? Evidence from Canada. Soc Sci Med. 2012;74(8):1224-31. doi:S0277-9536(12)00083-4 [pii]

10.1016/j.socscimed.2011.12.038.

24. Shaw BA, Agahi N, Krause N. Are changes in financial strain associated with changes in alcohol use and smoking among older adults? J Stud Alcohol Drugs. 2011;72(6):917-25.

25. Giskes K, Kunst AE, Benach J, Borrell C, Costa G, Dahl E et al. Trends in smoking behaviour between 1985 and 2000 in nine European countries by education. J Epidemiol Community Health. 2005;59(5):395-401. doi:59/5/395 [pii]

10.1136/jech.2004.025684.

26. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics–2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014;129:e28-e292.

27. Violaris AG, Thury A, Regar E, Melkert R, Serruys PW. Influence of a history of smoking on short term (six month) clinical and angiographic outcome after successful coronary angioplasty. Heart. 2000;84(3):299–306.

28. Pollock JS, Hollenbeck RD, Wang L, Janz DR, Rice TW, McPherson JA. A history of smoking is associated with improved survival in patients treated with mild therapeutic hypothermia following cardiac arrest. Resuscitation. 2014;85(1):99–103. doi:10.1016/j.resuscitation.2013.08.275.

29.Kirtane AJ, Kelly CR. Clearing the air on the "smoker's paradox". J Am Coll Cardiol. 2015;65(11):1116-8. doi:S0735-1097(15)00145-X [pii] 10.1016/j.jacc.2015. 01.012.

30. Yang Q, Cogswell ME, Flanders WD, Hong Y, Zhang Z, Loustalot F et al. Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults. JAMA. 2012;307(12):1273-83. doi:jama.2012.339 [pii]10.1001/ jama.2012.339.

31. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. JAMA. 2003;290(1):86–97. doi:10.1001/jama.290.1.86 290/1/86.

32. Thyrian JR, Panagiotakos DB, Polychronopoulos E, West R, Zatonski W, John U. The relationship between smokers' motivation to quit and intensity of tobacco control at the population level: a comparison of five European countries. BMC Public Health. 2008;8:2. doi:1471-2458-8-2 [pii]10.1186/1471-2458-8-2.

33. Tang L, Patao C, Chuang J, Wong ND. Cardiovascular risk factor control and adherence to recommended lifestyle and medical therapies in persons with coronary heart disease (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010). Am J Cardiol. 2013;112(8):1126-32. doi:S0002-9149(13)01289-7 [pii]

10.1016/j.amjcard.2013.05.064.

34. Japuntich SJ, Eilers MA, Shenhav S, Park ER, Winickoff JP, Benowitz NL et al. Secondhand tobacco smoke exposure among hospitalized nonsmokers with coronary heart disease. JAMA Intern Med. 2015;175(1):133-6. doi:1930722 [pii] 10.1001/ jamainternmed.2014.5476.

35. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.

Lancet. 2012;380(9859):2224-60. doi:S0140-6736(12)61766-8 [pii]10.1016/S0140-6736(12)61766-8.

36. CDC Fact Sheet Tobacco-Related Mortality (2014). Available at: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics_fact_sheet/health_effects/tobacco_related_mortality/index/htm=chs Lasta assessed March 17, 2015.

37. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas J, Masoura C, Toutouzas P et al. Effect of exposure to secondhand smoke on markers of inflammation: the ATTICA study. Am J Med. 2004;116(3):145-50. doi:S0002934303006569 [pii].

38. Vardavas CI, Panagiotakos DB. The causal relationship between passive smoking and inflammation on the development of cardiovascular disease: a review of the evidence. Inflamm Allergy Drug Targets. 2009;8(5):328-33.

39. Verheugt FW. [Passive smoking and the risk of coronary heart disease]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004;148(14):645-7.

40. Shiue I. Effect of smoking ban at home on adult cardiovascular health: Scottish Health Survey, 2012. Int J Cardiol. 2014;176(1):268-9. doi:S0167-5273(14)01184-X [pii]10.1016/j.ijcard.2014.06.097.

41. Winickoff JP, Friebely J, Tanski SE, Sherrod C, Matt GE, Hovell MF, et al. Beliefs about the health effects of “thirdhand” smoke and home smoking bans. Pediatrics. 2009;123(1):e74–9. doi:10.1542/peds.2008-2184.

42. Huttunen-Lenz M, Song F, Poland F. Are psychoeducational smoking cessation interventions for coronary heart disease patients effective? Metaanalysis of interventions. Br J Health Psychol. 2010;15:749–77.

43. Eisenberg MJ, Blum LM, Filion KB, Rinfret S, Pilote L, Paradis G, et al. The efficacy of smoking cessation therapies in cardiac patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Can J Cardiol. 2010;26:73–9.

44. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. Circulation. 2010;121:221–9.

45. Beyens MN, Guy C, Mounier G, Laporte S, Ollagnier M. Serious adverse reactions of bupropion for smoking cessation: analysis of the French Pharmacovigilance Database from 2001 to 2004. Drug Saf. 2008;31:1017–26.

46. Patrick DL, Cheadle A, Thompson DC, Diehr P, Koepsell T, Kinne S. The validity of self-reported smoking: a review and meta-analysis. Am J Public Health. 1994;84(7):1086–93.

47. Wong SL, Shields M, Leatherdale S, Malaison E, Hammond D. Assessment of validity of self-reported smoking status. Health Rep. 2012;23(1):47–53.

4.3.5 Η κατάθλιψη σε σχέση με τη 10ετή πρόγνωση (2004-2014) του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ); ο διαμεσολαβητικός ρόλος της διατροφής και της οικονομικής κατάστασης: η μελέτη GREECS

4.3.5.1 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη στη μελέτη

Η καταθλιπτική συμπτωματολογία, κατά τον τελευταίο μήνα πριν την ένταξη στη μελέτη, ταξινομήθηκε με την Κλίμακα του Κέντρου Επιδημιολογικών Ερευνών για την Κατάθλιψη (CES-D) (εύρος 0-60). Η συγκεκριμένη κλίμακα αποτελεί αξιόπιστο και έγκυρο εργαλείο μέτρησης της κατάθλιψης και έχει σταθμιστεί στον ελληνικό πληθυσμό. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 3 κατηγορίες (τριτημόρια), ώστε να είναι ισομεγέθεις και να εξομοιωθούν ως προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. όπως φύλο και ηλικία: (α) 1^{ο} τριτημόριο (CES-D<7) σπάνια συμπτώματα, (β) 2^{ο} τριτημόριο (7<CES-D<20) μέτρια συμπτώματα και (γ) 3^{ο} τριτημόριο (CES-D>20) σοβαρά συμπτώματα. Ένα επιπλέον σημείο διαχωρισμού (>24) χρησιμοποιήθηκε για να συνεκτιμήσει τα μέτρια/σοβαρά συμπτώματα. Η οικονομική κατάσταση ταξινομήθηκε σε 4 κατηγορίες: «χαμηλή» (<9,000€), «μέτρια» (9-18,000€), «καλή» (19-48,000€) και «πολύ καλή» (>48,000€). Για την αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών χρησιμοποιήθηκε ένα έγκυρο ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο για τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων καθώς και ο δείκτης MedDietScore (11 μεταβλητές και εύρος τιμών 0-55), όπου υπολογίσθηκε ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή, με υψηλότερες τιμές να δηλώνουν μεγαλύτερη συμμόρφωση προς τις αρχές του συγκεκριμένου προτύπου διατροφής.

Στη συγκεκριμένη μελέτη και σύμφωνα με τον δείκτη, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε 2 κατηγορίες όπως χαμηλή και μέτρια/υψηλή προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή χρησιμοποιώντας τη μέση τιμή του δείκτη (δηλ., <27 & >=27) ως σημείο διαχωρισμού. Η αξιολόγηση του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας έγινε με τη χρήση σταθμισμένου μεταφρασμένου ερωτηματολογίου του Αμερικανικού Κολλεγίου της Ιατρικής των Αθλημάτων. Ως σωματική δραστηριότητα ορίστηκε οποιαδήποτε δραστηριότητα για τουλάχιστον 30 λεπτά και για 3 ημέρες/εβδομάδα.

4.3.5.2 Κατανομή δημογραφικών, τρόπου ζωής και κλινικών χαρακτηριστικών, κατά την ένταξη στη μελέτη, σε σχέση με την καταθλιπτική συμπτωματολογία.

Οι ασθενείς στο 2^{ο} και 3^{ο} τριτημόριο ήταν λιγότερο πιθανό να είναι σωματικά δραστήριοι συγκριτικά με τους ασθενείς του 1^{ου} τριτημορίου (p<0,001). Επιπλέον,

οι ασθενείς στο υψηλότερο επίπεδο συμπτωμάτων κατάθλιψης (3^{ο} τριτημόριο) δήλωσαν λιγότερα έτη εκπαίδευσης (*p*<0,001), χαμηλή/μέτρια οικονομική κατάσταση (p=0,002) και ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης σε σύγκριση με τους ασθενείς που παρουσίαζαν μικρότερα επίπεδα κατάθλιψης (*p*=0,03).

Αναφορικά με τη 10-ετή παρακολούθηση, η μονοπαραγοντική ανάλυση κατέδειξε μια συσχέτιση μεταξύ προοδευτικής αύξησης του επιπέδου κατάθλιψης (1^{ο} προς 3^{ο} τριτημόριο) και δεύτερων επεισοδίων ΟΣΣ (θανατηφόρα ή μη) (*p*=0,006) και θνητότητας ΟΣΣ (*p*=0,001), με την τελευταία παρατήρηση να είναι περισσότερο εμφανής μεταξύ των ασθενών με την υψηλότερη βαθμολογία στο CES-D σκορ (3^{ο} τριτημόριο).

4.3.5.3 Η 10ετής (2004-2014) επίπτωση ΟΣΣ, σε σχέση με τα καταθλιπτικά συμπτώματα

Για να αξιολογηθεί περαιτέρω η συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου κατάθλιψης και της 10ετούς πρόγνωσης ΟΣΣ, εφαρμόστηκε πολυπαραγοντική ανάλυση. Η διόρθωση ως προς την ηλικία το φύλο κατέδειξε ότι οι ασθενείς στο 3ο τριτημόριο είχαν 42% υψηλότερο κίνδυνο επανεμφάνισης συμβάματων ΟΣΣ σε σχέση με τους ασθενείς στο 1ο τριτημόριο (95%CI 1.15, 1.77), ενώ κάτι αντίστοιχο δεν παρατηρήθηκε μεταξύ 2^{ου} και 1^{ου} τριτημορίου. Επιπλέον, η παραπάνω συσχέτιση παρέμεινε στατιστικά σημαντική ακόμα και μετά τη διόρθωση για πιθανούς κοινωνικοοικονομικούς, τρόπου ζωής και κλινικούς παράγοντες με τους ασθενείς του 3^{ου} τριτημορίου να έχουν 31% υψηλότερο κίνδυνο επανεμφάνισης συμβάματων ΟΣΣ (95%CI 1.01, 1.69). Περαιτέρω διόρθωση, λαμβάνοντας υπόψη το MedDietScore, δεν τροποποίησε το επίπεδο σημαντικότητας (*p*=0,04). Ωστόσο, όταν λήφθηκε υπόψη και η οικονομική κατάσταση, η συσχέτιση παρέμεινε οριακά σημαντική (*p*=0,07) (HR= 1.28 95%CI 0.98, 1.67).

Μεταξύ των στόχων της παρούσας διατριβής ήταν να αξιολογήσει το διαμεσολαβητικό ρόλο της υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής στη σχέση καταθλιπτικών συμπτωμάτων και 10ετούς πρόγνωσης ΟΣΣ. Οι ασθενείς με υψηλότερες τιμές στο MedDietScore ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν σοβαρά συμπτώματα κατάθλιψης (3^{ο} τριτημόριο) (*p*=0,02); αντίθετα οι ασθενείς με χαμηλότερες τιμές στο MedDietScore δήλωσαν σε μεγαλύτερο ποσοστό καπνιστές, αλλά σε μικρότερο ποσοστό παρουσίαζαν αρτηριακή υπέρταση. Η

στρωματοποιημένη ανάλυση (MedDietScore ≤ 27 vs >27) κατέδειξε ότι η επιβαρυντική δράση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων στη 10ετή επίπτωση του ΟΣΣ παρέμεινε στατιστικά σημαντική μόνο στους ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα κατάθλιψης (3° τριτημόριο) και χαμηλές τιμές στο MedDietScore (MedDietScore ≤27) (HR= 1.68 95%CI 1.10, 2.58); αντίθετα στους ασθενείς με μεγαλύτερη υιοθέτηση στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη σημαντικότητα *(p για την αλληλεπίδραση μεταξύ του MedDietScore και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων στη 10ετή επίπτωση=0,02).*

Ένας επιπλέον στόχος της παρούσας διατριβής ήταν να αξιολογήσει τον πιθανό διαμεσολαβητικό ρόλο της οικονομικής κατάστασης στη σχέση καταθλιπτικών συμπτωμάτων και 10ετούς πρόγνωσης ΟΣΣ. Οι ασθενείς με χαμηλό/μέτριο εισόδημα ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία (p<0,001), παχύσαρκοι (p=0,04), πιο σωματικά δραστήριοι (p=0,001), είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (p=0,01), αλλά σε μικρότερο ποσοστό οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου συγκριτικά με τους πιο εύπορους ασθενείς. Όσον αφορά στο ψυχολογικό προφίλ, οι ασθενείς με χαμηλή/μέτρια οικονομική κατάσταση ήταν πιο πιθανό να έχουν υψηλότερη βαθμολογία στο σκορ CES-D σε σχέση με εκείνη των ασθενών με καλή/πολύ καλή οικονομική κατάσταση (p=0,002). Μετά από διόρθωση για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, φάνηκε ότι η αρνητική επίδραση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων στη 10ετή επίπτωση του ΟΣΣ παρέμεινε στατιστικά σημαντική μόνο στους ασθενείς με χαμηλή/μέτρια οικονομική κατάσταση (HR= 1.36 95%CI 0.98, 1.88), ενώ στους ασθενείς με υψηλότερο εισόδημα δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά (*p για την αλληλεπίδραση μεταξύ της οικονομικής κατάστασης και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων στη 10ετή επίπτωση=0,008*).

Άρθρο όπως δημοσιεύτηκε στο *Prev Med 2016; 86:6-11*.

DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY IN RELATION TO 10-YEAR (2004-2014) ACUTE CORONARY SYNDROME INCIDENCE; THE MODERATING ROLE OF DIET AND FINANCIAL STATUS.

Venetia Notara[1], Demosthenes B. Panagiotakos[1], Elena Tsompanaki[1], Matina Kouvari[1], Yannis Kogias[2], George Papanagnou[3], Petros Stravopodis[4], Spyros Zombolos[5], Ifigenia Stergiouli[6], Yannis Mantas[6], Fotoula Babatsikou[7], Christos Pitsavos[8]; for the GREECS Study Investigators, Greece

[1]Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece; [2]Cardiology Clinic, General Hospital of Karditsa, Karditsa, Greece; [3]Cardiology Clinic, General Hospital of Chalkida, Chalkida, Greece; [4]Cardiology Clinic, General Hospital of Zakynthos Island, Greece; [5]Cardiology Clinic, General Hospital of Kalamata, Kalamata, Greece; [6]Cardiology Clinic, General Hospital of Lamia, Lamia, Greece; [7]Department of Public Health & Community Health, Technological Educational Institute of Athens; [8]First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Greece

Abstract

Background: the association between depression status and 10-year cardiovascular disease (CVD) incidence among Acute Coronary Syndrome (ACS) patients, in relation to nutritional and financial status, was evaluated. **Methods:** from October 2003-September 2004, a sample of 2,172 consecutive ACS patients from 6 Greek hospitals was enrolled. In 2013-14, the 10-year follow-up was performed. Depressive symptoms were evaluated using the validated CES-D score (range 0-60). Adherence to Mediterranean diet was assessed through MedDietScore (range 0-55) and financial status was determined by the annual income. **Results:** ranking from the 1st to 3rd CES-D tertile, recurrent fatal/non fatal ACS rates were 33%, 37% and 42%, respectively (p=0.006). Multiple logistic regression models revealed an adverse association of severe depression status (i.e. 3rdtertile) compared to no depression (i.e., 1sttertile) [Odds Ratio (OR)=1.31, 95% Confidence Interval (95%CI) 1.01, 1.69]. When controlling for financial status, the relationship between depression and ACS prognosis remained marginally significant; while subgroup analysis revealed that only patients with low/moderate income were negatively affected [OR=1.36, 95%CI 0.98, 1.88]. Further stratified analysis, by MedDietScore group, was applied; the above association remained significant only in patients with low compliance to this dietary pattern [OR=1.68, 95% CI 1.10, 2.18]. **Conclusions:** ACS coexisting with severe depression status seems to result in adverse disease outcomes while financial status and Mediterranean diet are proposed as potential moderators. Public health programs should focus on vulnerable groups and minimize depressive symptoms through appropriate medical treatment and lifestyle interventions, so as to ameliorate the disease prognosis in clinical and community level.

Key Words: secondary prevention; cardiovascular disease; recurrent cardiac episodes; depression; Mediterranean diet; financial status; public health

Introduction

According to the World Health Organization (WHO) proposed rank order of disease burden for 2020, ischemic heart disease and depressive symptoms are to be the two leading causes of disability, linked to higher mortality and morbidity rates [(1)]. Additionally, rising medical costs and increased health service utilization have been widely attributed to these morbid conditions while the psychological burden seems to be an important driver of overall quality of life [(2-3)]. Hence, depressive symptoms is justifiably considered as an independent cardiovascular disease (CVD) risk factor [(4)]. Additionally, various behavioural and biological mechanisms have been proposed to interpret the association between depressive symptoms and increased cardiac incidence including Acute Coronary Syndrome (ACS) events [(5)].

As far as secondary ACS prevention is concerned, even though the important role of depressive symptoms on disease prognosis has been identified for more than 40 years, only recently the focus has been oriented towards this relationship [(6-8)]. For instance, in a meta-analysis of studies with cardiac patients, it has been documented that, post-ACS depressive patients had almost 3-fold higher mortality risk and 2-fold higher risk of recurrent cardiac events [(9)].

Mediterranean diet has been extensively studied regarding the field of cardiovascular disease, with a clear cardioprotective role, either directly or through ameliorating clinical markers in cardiac health [10-12]. The plausible interaction between this dietary pattern and depressive symptomatology has been reported in the literature proposing that compliance to the Mediterranean diet moderates the adverse impact of depressive symptoms on cardiac health [13]. Furthermore, the coexistence of socio-economic difficulties (i.e. low income, unemployment, unpleasant marital relations) can easily lead to psychological disorders. Focusing on financial status, this has been widely reported in the literature in relation to late life depression; adults with advanced age and socio-economic difficulties are more likely to suffer from persistent depressive symptoms leading to the development of CVD's [14-15].

The above parameters have been thoroughly investigated under the context of primary prevention. However, research regarding the secondary ACS prevention and the long–term interaction between depression, dietary habits and financial status, among cardiac patients are scarce. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the association between depressive symptomatology and 10-year ACS incidence among cardiac patients in relation to lifestyle (i.e. Mediterranean diet) and socioeconomic factors (i.e. financial status), under the context of the GREECS (GREEk acute Coronary Syndromes) multi-centre, longitudinal study [16]. The working research hypothesis was that ACS patients with major depressive symptoms were more susceptible to recurrent cardiac events with the level of adherence to Mediterranean diet and financial status interacting in the tested association.

Methods

Sampling procedure at baseline examination 2003-2004

GREECS is a prospective, observational study, established in 2003. The main goal of the study was to evaluate the annual incidence of ACS and the role of various CVD risk factors on the development and prognosis of ACS patients. From October 2003 to September 2004, n=2,172 consecutive patients with discharge diagnosis of ACS (i.e., acute myocardial infarction (AMI) or unstable angina (UA)) that were hospitalized in the cardiology clinics or the emergency units of 6 major General Hospitals in Greece (i.e., Hippokration hospital in Athens and the general prefectural hospitals in Lamia, Karditsa, Halkida, Kalamata and Zakynthos island) were enrolled into the study (participation rate varied 80-95%). The particular hospitals were selected in order to represent populations in terms of different socio-economic, cultural and regional characteristics. Of the enrolled patients, n=1,649 (76%) were men (65 ± 13 years) and n=523 (24%) were women (62 ± 11 years) (p for age and gender differences <0.001). With the exception of Athens, where there are several other hospitals, all the other hospitals cover the whole population of the aforementioned regions, including urban and rural areas.

Medical records; defining ACS patients

At entry, as well as during hospitalization biomarkers suggesting cardiac injury and AMI such as, troponin I, creatine kinase (CK) and the MB fraction of total CK (CK-MB) were measured in all patients. Moreover a 12-lead electrocardiogram (ECG) was performed and clinical symptoms were evaluated in all patients, by a cardiologist. AMI was defined by typical rise and gradual fall (for troponin) or more rapid rise and fall (for CK-MB) of biochemical markers of myocardial necrosis with at least one of the following: (a) ischemic symptoms, (b) development of pathologic ST waves on the ECG, (c) ECG changes indicative of ischemia (ST segment elevation or depression), or, (d) coronary artery intervention (e.g. coronary angioplasty) [17]. UA was defined by the occurrence of one or more angina episodes, at rest, within the preceding 48 h, corresponding to class III of the Braunwald classification [18]. Medical information was retrieved through hospital records.

Measurements at baseline examination

The baseline examination included a range of patients' clinical, biochemical, socio-demographic and lifestyle characteristics. Specifically, socio-demographic and lifestyle characteristics included: age, sex, physical activity, dietary and smoking habits, years at school, financial and marital status and psychological evaluation.

Depressive symptomatology assessment

Specifically, depressive symptomatology during the past month was determined by the Centre of Epidemiological Studies-Depressive symptoms (CES-D) scale (range 0–60) [19]. The scale has been designed to measure the level of depressive symptomatology instead of clinical diagnosis

and has been validated for the Greek population [20]. Because of non-available national thresholds for the studied reference population, patients were divided in three equal size categories (tertiles): (a) 1st tertile (CES-D<7), that represents low depressive symptoms, (b) 2nd tertile (7<CES-D<20), that represents mid symptoms and (c) 3rd tertile (CES-D>20) that represents high symptoms. The chosen cut-off points of each tertile provide the best distribution of the sample resulting in subgroups with very close size and managing "matching" as regards the two major confounders (i.e. age, sex).

Financial status assessment

Regarding financial status, mean household annual income, during the last three years, was recorded through self reports. As regards people who were unemployed, the basic monthly allowance they received from the Social Service Office (in 2004) was considered to calculate annual income. Financial status was then classified as: "low" (<9,000€), "moderate" (<18,000€), "good" (<48,000€) and "very good" (>48,000€), following the Year 2004 tax policy. However, due to the small number of cases in the "low" and "very good" financial status groups, the categories have been merged into two categories (low/moderate & good/very good).

Dietary habits assessment

Dietary habits were evaluated using a validated Food Frequency Questionnaire (FFQ) and the level of adherence to the Mediterranean dietary pattern was assessed using the MedDietScore (range 0 - 55). In particular, MedDietScore evaluates the consumption of 10 food groups: non-refined cereals and products, fruits and nuts, vegetables, olive oil, non-fat or low fat dairy, fish, poultry, potatoes, pulses, red meat or meat products and eggs, as well as alcohol consumption [21]. In the present study, patients were categorized, according to MedDietScore, in 2 groups, low vs. moderate/high Mediterranean-diet adherence using the median value of the score (i.e., <27 & >=27) as cut-off point [22]. Higher values of this diet score indicate greater adherence to the Mediterranean diet.

Other lifestyle factors assessment

Physical activity was evaluated through a self-reported questionnaire provided by the American College of Sports Medicine [23]; physical activity was defined as any engagement in activities of at least 3 times/week and for at least 30 min. Years of smoking were recorded; current smokers were defined by the protocol of the study as those who smoked at least 1 cigarette/day or have stopped smoking during the past 12 months while the rest who smoked at some time were defined as past smokers. The rest of the patients were defined as never or occasional smokers. As regards medical history, it was retrieved during the physical examination and through the patient's medical records and included the detailed assessment of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and any previous CVD event (i.e., prior to the baseline), as well as the pharmaceutical treatment and management of these conditions. Body mass index (BMI) was calculated as weight (in Kg) divided by height (in m) squared. Obesity was defined as BMI > 29.9 kg/m2.

Further details about the aims, measurements and baseline procedures of the GREECS study may be found elsewhere [16].

Follow-up evaluation

During 2013-2014, the 10-year follow-up of the patients was performed by the study's investigators. Information from n=1,918 of the initially enrolled patients was retrieved; the remaining n=254 patients were lost after the 1st year of follow-up and considered as censored in the statistical analysis (i.e. participation rate 88.4%). Vital status and development of ACS was evaluated using WHO-ICD-9 coding (as it was also performed in the 30-day, 6-month and 1-year follow-up that has been reported in previous publications) [9]. All patients were interviewed by using a standard questionnaire. No differences were observed between those participated in the 10-year follow-up and those lost in all baseline clinical and lifestyle factors (all p's >0.50; data are not presented here).

Endpoints at 10-year follow-up

The endpoints studied in this work were fatal/non-fatal ACS events. In particular, the development of a new AMI, angina pectoris, other identified forms of ischemia (WHO-ICD coding 410-414.9, 427.2, 427.6), heart failure of different types and chronic arrhythmias (WHO-ICD coding 400.0-404.9, 427.0 -427.5, 427.9-), were recorded.

Bioethics

The study was approved by the Medical Research Ethics Committee of the participating Institutions and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (1989) of the World Medical Association. All patients were informed about the aims and procedures of the study and signed an informed consent.

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean values ± standard deviation, whereas categorical variables are presented as absolute and relative (%) frequencies. The association between normally distributed continuous variables (MedDietScore, BMI, age) and patients' CES-D score was evaluated through the one-way analysis of variance (ANOVA), after checking for homoscedacity. Because of multiple comparisons between the tertiles of CES-D variable (i.e., low vs. mid or low vs. high or mid vs. high), the Bonferroni rule was applied to correct for the inflation of type-I error. Additionally, associations of the mentioned continuous variables and MedDietScore or financial status group were estimated through the Student's t-test for independent samples. Whether these variables are normally distributed was tested through the P-P plot and equality of variances through Levene's test. Years of school variable that was abnormally distributed and depressive symptoms tertiles were associated through the Kruskal-Wallis Test while for respective analysis, per MedDietScore and financial status group, the Mann-Whitney test was used. Associations between categorical variables (sex, current smoking, physical activity, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus and family history of CVD) and the reported categories of the sample were tested by the use of the chi-squared test. Interaction between the target variable (i.e. depressive symptomatology) and lifestyle habits (i.e., Mediterranean diet adherence) or socioeconomic factor (i.e. financial status) was also examined based on recent literature trends [13-15], after testing the significance level of this interaction on the 10 year ACS prognosis; hence, due to significant interaction between depressive symptomatology and Mediterranean diet adherence or financial status, stratified analysis was performed. The association between depressive symptomatology and 10-year ACS fatal/non-fatal incidence either in the whole sample or in subgroup analysis (i.e. per MedDietScore and financial status group) was evaluated by multiple logistic regression analysis, after controlling for socio-demographic, clinical and lifestyle characteristics of the patients. Hence, consecutive adjustments were applied; model 1 represented the basic adjustment with age and sex, model 2 further adjusted for current smoking, physical activity, BMI, history of hypertension, diabetes mellitus, family history of CVD whilst in model 3 and 4 the two target variables of the present work, Mediterranean diet and financial status respectively were also included. Regarding stratifications, the same rationale was adapted with only major findings (i.e., fully adjusted models) being presented in results section. Results are presented as odds ratio (OR) and their corresponding 95% confidence intervals (95%CI). Time to event was also taken into account and Cox proportional hazards models were also applied; but it was decided to keep the results from logistic regression as the models had better correct classification rates for the cases and some time points were missing. All statistical calculations were performed on the SPSS version 21 (IBM Hellas, Athens, Greece).

Results

The overall fatal/non-fatal 10-year ACS incidence was n=811 (37.3%) (38.8% in men and 32.9% in women, p=0.016). Median survival time was 8.08 years for men and 7.78 for women (p=0.07). In **Table 1** various socio-demographic, lifestyle and behavioural patients' characteristics, according to CES-Depressive symptoms scale, are presented. Patients in the 2nd and 3rd tertile were less likely to be physically active compared with patients in the low CES-depressive symptoms score (i.e. 1st tertile) ($p<0.001$). No differences between 2nd the 3rd tertile were observed. Additionally, patients in the highest level of depressive symptoms (i.e. 3rd tertile) were the least educated ($p<0.001$), reported low/moderate financial status ($p=0.002$) but they were less likely to suffer from hypertension compared with their less depressive counterparts ($p=0.03$)

As far as the 10-year follow up is concerned, unadjusted analysis revealed that a gradual increase from lower to higher level of depressive symptoms (i.e. from 1st to 3rd tertile) was associated with a significant increase in both recurrent ACS events (fatal/non fatal) ($p=0.006$) and ACS mortality ($p=0.001$), with the latter observation being more evident among patients in the highest CES-depressive symptoms score (i.e. 3rdtertile). No differences between 2nd the 3rd tertile were observed.

Table 1: Socio-demographic, lifestyle and clinical characteristics of ACS patients per CES-Depression score tertiles (n=2,172)

	Depressive symptoms (CES-D score tertiles)†			
Baseline characteristics	**Low** *(n=739)*	**Mid** *(n=760)*	**High** *(n=673)*	***P***
Age, yrs	66 (13)	66 (12)	66 (13)	0.41
Male gender, %	76	75	77	0.71
Current smoking, %	29	33	33	0.14
Physical activity, %	45	38	32	<0.001
Obesity, %	25	22	21	0.87
Years of school	8.0 (4.4)	8.0 (4.3)	7.0 (4.2)	<0.001
Low/moderate financial status, %	66	64	73	0.002
MedDietScore (range 0-55)	28.5 (5.7)	28.6 (5.7)	27.9 (5.5)	0.11
History of hypertension, %	55	55	49*	0.03
History of hypercholesterolemia, %	50	45	44	0.12
History of diabetes mellitus, %	32	30	34	0.19
Family history of CVD, %	58	61	58	0.48
10-year follow up				
Any ACS event (fatal/non fatal), %	33	37	42	0.006
ACS mortality, %	15	16	22	0.001

† CES-D tertiles are coded as; Low (1st) (score<7), Mid (2nd) (score 7-20) score, High (3rd) (score >20). Data are presented as mean± standard deviation. P-values were obtained using One-Way ANOVA for the variables age and MedDietScore, Kruskal-Wallis Test for the variables years of school and chi-squared test for the rest variables sex, physical activity, financial status, family history of CVD, history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus.

To further evaluate the association between depressive symptomatology and the 10-year ACS prognosis, multi-adjusted analysis was applied. As indicated in **Table 2**, age-sex adjusted analysis revealed that patients in the 3rd tertile had 42% higher risk of recurrent cardiac events, within the decade, compared with patients in the 1st tertile, while those in the 2nd tertile did not reach significance **(Table 2, model 1)**. Moreover, the aforementioned association remained significant even after adjusting for potential socioeconomic, lifestyle and clinical factors with patients at the 3rdtertile having 31% higher risk of recurrent 10-year ACS events **(Table 2, model 2).** Further adjustment, including MedDietScore, did not change the level of significance (*p=0.04*) **(Table 2, model 3).** However, after taking into account the financial status, the adverse effect of depressive symptoms on the 10-year ACS prognosis remained marginally significant (*p=0.07*) **(Table 2, model 4).**

Table 2: Results from additive multiple logistic regression models that used to evaluate the association between depression status (as measured using the CES-D scale) with the 10-year fatal/non fatal ACS event (n=2,172).

CES-D tertiles	Odds Ratio (OR)	95% CI	Model adjusted for
Model 1			
2nd vs.1st tertile	1.15	0.93, 1.43	Age, gender
3rd vs.1st tertile	1.42	1.15, 1.77	
Model 2			Age, gender, current smoking, physical activity, BMI, history of hypertension, diabetes mellitus, family history of CVD
2nd vs.1st tertile	1.09	0.85, 1.41	
3rd vs.1st tertile	1.31	1.01, 1.69	
Model 3			
2nd vs.1st tertile	1.09	0.85, 1.41	Model 2 plus MedDietScore
3rd vs.1st tertile	1.31	1.01, 1.69	
Model 4			
2nd vs.1st tertile	1.11	0.85, 1.45	Model 2 plus financial status
3rd vs.1st tertile	1.28	0.98, 1.67	

Among the aims of the present study was to evaluate a possible interacting effect of adherence to the Mediterranean diet on the tested relationship. **Table 3** illustrates various socio-demographic, clinical, lifestyle and behavioural characteristics per MedDietScore group. Patients with the highest MedDietScore were less likely to suffer from high depressive symptoms (3rd tertile) (*p=0.02*); while patients with the lowest compliance to the Mediterranean dietary pattern were more likely to be current smokers but less likely to have high blood pressure.

Table 3: Socio-demographic, lifestyle and clinical characteristics of ACS patients per MedDietScore group (n=2,172)

	Adherence to the Mediterranean diet		
	MedDietScore ≤27	**MedDietScore>27**	***p***
Baseline characteristics	(*n*=782)	(*n*=1,390)	
CES-Depression tertiles†,			
1st tertile, %	34	34	0.02
2nd tertile, %	31	36	0.02
3rd tertile, %	35	30	0.02
Age, yrs	65 (13)	67 (12)	<0.001
Male gender, %	78	75	0.07
Physical activity, %	36	40	0.10
Current smoking, %	40	27	<0.001
Body Mass Index, kg/m^2	27.64 (3.97)	27.48 (3.82)	0.39
History of hypertension, %	51	55	0.06
History of hypercholesterolemia, %	47	46	0.52
History of diabetes mellitus, %	31	33	0.38
Family history of CVD, %	38	35	0.17

†CES-D tertiles are coded as; Low (1st) (score<7), Mid (2nd) (score 7-20) score, High (3rd) (score >20). Data are presented as mean ± standard deviation. P-values were obtained using Student t-test for independent samples for the variable age and chi-squared test for the rest variables CES-Depression tertiles, sex, physical activity, family history of CVD, history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus.

Multi adjusted analysis evaluating the association between depressive symptoms and 10-year ACS event per MedDietScore group is presented in **Table 4.** Stratified analysis revealed that the adverse effect of depressive symptoms on the ACS incidence, within the decade, remained statistically significant only among patients in the upper CES-D tertile with low adherence to the Mediterranean diet (i.e. MedDietScore ≤27); while the group of patients with higher MedDietScore did not reach significance (*p for interaction between MedDietScore and depressive symptoms on the 10-year ACS event=0.02*).

Table 4: Results from multiple logistic regression models that used for the evaluation of the association between depression status (as measured using the CES-D scale) with 10-year fatal/non fatal ACS event, per MedDietScore group (n=2,172).

	Odds Ratio (OR)	95% CI
MedDietScore ≤27		
2nd vs.1st tertile	1.08	0.67, 1.69
3rd vs.1st tertile	1.68	1.10, 2.58
MedDietScore>27		
2nd vs.1st tertile	1.09	0.80, 1.49
3rd vs.1st tertile	1.10	0.79, 1.53

Models adjusted for: Age, gender, current smoking, physical activity, BMI, history of hypertension, diabetes mellitus, family history of CVD diabetes mellitus, family history of CVD; results are presented as 1 unit increase in the CES-D scale; CES-D tertiles are coded as; Low (1st) (score<7), Mid (2nd) (score 7-20) score, High (3rd) (score >20).

Another purpose of the present work was to evaluate the plausible interaction between financial status and depressive symptoms on the 10-year ACS prognosis. Various socio-demographic, lifestyle, clinical and behavioural patients' characteristics per financial status are presented in **Table 5**. Patients with low/moderate income were older (*p<0.001*), more likely to be diabetics (*p=0.01*) and obese (*p=0.04*) but less likely to have family history of CVD. Moreover, they were more physically active (*p=0.001*) compared with patients with better income. As for their psychological profile, patients at the low/moderate financial status were more likely to have the highest CES-D score compared with those having high/very high income (*p=0.002*).

Table 5: Sociodemographic, lifestyle and clinical characteristics of ACS patients per financial status (n=2,172)

	Financial status		
	Low/moderate	***High/very high***	***p***
Baseline characteristics	(*v*=1,455)	(*v*=717)	
CES-Depression tertiles†			
1st tertile, %	34	36	0.002
2nd tertile, %	31	37	0.002
3rd tertile, %	35	27	0.002
Age, yrs	67 (13)	63 (13)	<0.001
Males, %	73	84	<0.001
Physical activity, %	36	44	0.001
Current smoking, %	30	34	0.11
MedDietScore, range 0-55	28.27 (5.36)	28.96 (5.47)	0.009
Body Mass Index, kg/m^2	27.45 (3.89)	27.84 (3.76)	0.04
History of hypertension, %	54	50	0.16
History of hypercholesterolemia, %	45	48	0.27
History of diabetes mellitus, %	33	27	0.01
Family history of CVD, %	32	40	0.001

†CES-D tertiles are coded as; Low (1st) (score<7), Mid (2nd) (score 7-20) score, High (3rd) (score >20). Data are presented as mean ± standard deviation. P-values were obtained using Student t-test for independent samples for the variables age and MedDietScore and chi-squared test for the rest variables CES-Depression tertiles, sex, physical activity, family history of CVD, history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus.

Finally, the association of depressive symptoms with the 10-year ACS event by financial status, and after taking into account various confounders, is presented in **Table 6**. Subgroup analysis revealed that the adverse effect of this psychological parameter on the ACS prognosis within the decade remained significant only in patients with low/moderate financial status, while in patients with higher income did not reach significance (*p for interaction between financial status and depressive symptoms on the 10-year ACS event=0.008*).

Table 6: Results from multiple logistic regression models that used to evaluate the association between depression status with the 10-year fatal/non fatal ACS event, per financial status (n=2,172).

	Odds Ratio (OR)	**95% CI**
Low/moderate		
2nd vs.1stTertile	1.05	0.74, 1.48
3rd vs.1stTertile	1.36	0.98, 1.88
High/very high		
2nd vs.1stTertile	1.32	0.85, 2.05
3rd vs.1stTertile	1.25	0.77, 2.04

Models adjusted for: Age, gender, current smoking, physical activity, BMI, history of hypertension, diabetes mellitus, family history of CVD diabetes mellitus, family history of CVD

No other significant interactions were observed as regards smoking, physical activity status and CES-D (all p-values >0.40). Moreover, no significant association was observed as regards the "positive" subscale (containing the questions that promote the oppose symptoms of depression) of the CES-D scale as regards the investigated outcome (OR=0.99, 95%CI 0.95. 1.04), when the common factors were used as covariates.

Discussion

The findings of the present study suggested an aggravating role of high depressive symptomatology on 10-year ACS prognosis, among cardiac patients, with those having a low/moderate financial status being more vulnerable. More importantly, the tested relation was moderated by the level of adherence to the Mediterranean dietary pattern, highlighting a plausible treatment or prevention strategy in depressive cardiac patients.

It was revealed that, patients with high depressive symptoms (i.e. 3rd tertile) had 35% higher risk of recurrent fatal/non fatal ACS incidence, after taking into account major baseline socio-demographic, clinical and lifestyle factors (**Table 2, model 2**). In line with the aforementioned finding, a meta-analysis of 34 observational studies highlighted the adverse effect of depressive symptoms in the long-term ACS prognosis; depressive patients had 61% higher risk of recurrent ACS events compared with those being psychologically healthy [(24)]; while there are several meta-analysis under the context of secondary ACS incidence which also confirm the exacerbating role of depressive symptoms on the disease outcome [(7-9)]. Hence, due to the large scientific interest regarding the close association between cardiovascular disease and depression, several possible biological and behavioural mechanisms have been proposed. Focusing on the former, depressive symptoms have been widely associated with changes in autonomic nervous system, increased inflammation markers (i.e. C-reactive protein), platelet reactivity and disruption of vascular function while as for the latter, physical inactivity, unhealthy diet, poor adherence to medication, isolation from the social environment and chronic stress are proposed under the context of pathway analysis trial, as potential confounders in the post-infarction depressive symptoms and prognosis [(25-26)]. Additionally,, depressed patients are more likely to lose their interest for lifestyle modifications towards a healthier approach, regardless the level of information they have [(27)].

The Mediterranean diet and its cardio-protective role has been widely highlighted, under the context of the primary ACS prevention [(28)]. More importantly, this dietary pattern has been, also,

investigated as regards its indirect impact on cardiac health by mediating the aggravating role of major ACS modifiable and non-modifiable risk factors (i.e. glucose intolerance, high blood pressure) [11-12, 29]. Thus, in the present study, the potential interaction between Mediterranean diet and depressive symptomatology on the disease prognosis was also examined; subgroup analysis revealed that the adverse effect of high depressive symptoms on the 10-year ACS prognosis remained significant only among patients with low compliance to the Mediterranean diet while among the moderate/high-adherence-group did not reach significance (**Table 4**). The role of Mediterranean diet, as regards the negative effects of psychological parameters (i.e., depression, stress) on ACS prognosis, has been documented without conclusive evidence [30]. A potential biological mechanism through which this observation could be explained is the anti-inflammatory properties (i.e. C-reactive protein, interlrukin-6, homocysteine, fibrinogen levels and white blood cell counts lowering) of the Mediterranean dietary pattern [31-32]. As previously reported inflammation and depressive symptoms are closely related to each other, leading to deterioration of cardiac health. Hence, adherence to Mediterranean diet may play a substantial protective role in inhibiting the inflammation process, exacerbated by depression.

Socioeconomic status (SES) is a well-established determinant of ACS risk. At all levels of education, income and occupation (the three determinants of SES) health and disease follow a social gradient, i.e. the lower SES the worse health [33-34]. Moreover, perceived loss or failure in conditions such as financial security and employment usually leads to depressive and stressful symptoms [35]. Thus, the plausible interaction between depressive symptoms and financial status is a critical point. In the present study, when the depression-ACS-prognosis relation was further investigated controlling for the patients' financial status, the adverse effect of the psychological profile on the disease outcome attenuated and remained marginally significant, proposing that financial status may independently determine the disease outcome regardless the depressive symptomatology (**Table 2, model 4**). Stratified analysis highlighted that only patients with low/moderate annual income were significantly negatively affected by a high depressive symptomatology (**Table 6**). According to the literature, focusing on adults in advanced age, financial status deterioration is one of the most frequent stressful situations described and economic restraints in this population group has been associated with higher likelihood of experiencing depressive symptoms [36]. However, low income and financial struggles, together with unstable and unsafe environments (i.e. unemployment, inadequate health services, dangerous working place) are common confounders of chronic stress and may affect the treatment of patients [37]; while marital status seems to play a significant role in the association between depressive symptoms and ACS prognosis. Very recent data revealed that among single, divorced and widowed cardiac patients, 1-point increase in the Center of Epidemiological Studies-Depressive symptoms (CES-D) score (range 0–60) was associated with 2% and 4% higher risk of post-ACS events and fatal ACS event, respectively, within the decade, while among married/ cohabitant patients, no such associations were documented [15].

Limitations

Although this study has managed to evaluate the influence of depressive symptomatology on 10-year ACS prognosis, it relied on hypotheses concerning the possible mechanisms through which these effects are exerted. Even though dietary habits were recorded through FFQ, which may lead to under or overestimation, it still remains the most valid tool in observational studies. All patients' characteristics were measured at the baseline examination and therefore may be prone to life-course changes during the decade of follow-up and, consequently influence the robustness of the findings. Nevertheless, as mentioned, no changes were observed in the lifestyle and behavioural characteristics of the patients during the past decade. Moreover, it could be suggested that depressive symptomatology is associated with unhealthy behaviours (i.e. smoking, alcohol); adjustment for such potential confounders has been made but, as always, residual confounding cannot be explained. Finally, the level of depressive symptoms may have been influenced by the disease event itself, indicating the bidirectional association through which depressive symptoms and ACS are related to.

Conclusion

Despite the above limitations of the present study, attributed to its observational nature, the reported findings seem to be of high importance since they highlighted the unfavourable role of high depression in the secondary ACS incidence, a scientific field with inadequate evidence. Additionally, the financial status seemed to interact in the aforementioned relationship; while a plausible moderating effect of the Mediterranean diet on the association between post-ACS

depressive symptoms and disease outcome was highlighted. Thus, implementing effective public health interventions on psychosocial support are expected to ameliorate the disease prognosis of economically deprived groups, while Mediterranean dietary pattern should be widely promoted by the health professionals during the management of such patients.

Conflict of interest statement

The authors declare that there are no conflicts of interests.

Acknowledgements

The authors would like to present and thank the field investigators of the "GREECS" study: Yannis Antonoulas, Athanasios Karanasios, LambrosRizos, Michalis Mparmparoussis, George Kassimatis, George Giannopoulos, Sophia Arapi, Theodoros Gialernios, Constandina Massoura, SkevosSideris, Nick Daskalopoulos, Eleni Kalli, Margarita Verdi, Nikos Vasileiou, Evangelos Papataxiarchis, Georgia Kouli, Marifei Balli, Vivi Tsomboli, as well as Prof Christodoulos Stefanadis, for their support in the clinical evaluation of the patients and Alexandros Chalamandaris for the database management.

References

1. Murray CJL, Lopez AD. World Health Organization (1996) The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Geneva.

2. Creed F, Morgan R, Fiddler M*, et al.* (2002) Depression and anxiety impair health-related quality of life and are associated with increased costs in general medical inpatients. Psychosomatics. 43, 302-309.

3. Panagiotakos DB, Kinlaw M, Papaerakleous N*, et al.* (2008) Depressive symptomatology and the prevalence of cardiovascular risk factors among older men and women from Cyprus; the MEDIS (Mediterranean Islands Elderly) epidemiological study. J Clin Nurs. 17, 688-695.

4. Osby U, Brandt L, Correia N*, et al.* (2001) Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. Arch Gen Psychiatry. 58, 844-850.

5. Druss BG, Bradford DW, Rosenheck RA*, et al.* (2000) Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction. JAMA. 283, 506-511.

6. Cay EL, Vetter N, Philip AE*, et al.* (1972) Psychological status during recovery from an acute heart attack. J Psychosom Res. 16, 425-435.

7. Fan H, Yu W, Zhang Q*, et al.* (2014) Depression after heart failure and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. Prev Med. 63, 36-42.

8. van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA*, et al.* (2004) Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. Psychosom Med. 66, 814-822.

9. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH*, et al.* (2011) Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. Gen Hosp Psychiatry. 33, 203-216.

10. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C*, et al.* (2015) Exploring the path of Mediterranean diet on 10-year incidence of cardiovascular disease: the ATTICA study (2002-2012). Nutr Metab Cardiovasc Dis. 25, 327-335.

11. Koloverou E, Esposito K, Giugliano D*, et al.* (2014) The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. Metabolism. 63, 903-911.

12. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB*, et al.* (2011) Mediterranean diet and weight loss: meta-analysis of randomized controlled trials. Metab Syndr Relat Disord. 9, 1-12.

13. Skarupski KA, Tangney CC, Li H*, et al.* (2013) Mediterranean diet and depressive symptoms among older adults over time. J Nutr Health Aging. 17, 441-445.

14. Mojtabai R, Olfson M. (2004) Major depression in community-dwelling middle-aged and older adults: prevalence and 2- and 4-year follow-up symptoms. Psychol Med. 34, 623-634.

15. Notara V, Panagiotakos DB, Papataxiarchis E*, et al.* (2015) Depression and marital status determine the 10-year (2004-2014) prognosis in patients with acute coronary syndrome: The GREECS study. Psychol Health. 30, 1116-1127.

16. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Antonoulas A*, et al.* (2005) 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. 5, 23.

17. (2000) Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J. 21, 1502-1513.

18. Braunwald E. Heart Disease. 5th ed: B. Saunders Company, London, UK; 1997.

19. Radloff LS. (1977) The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. Applied Psychological Measurement. 1, 385-401.

20. Fountoulakis K, Iacovides A, Kleanthous S*, et al.* (2001) Reliability, validity and psychometric properties of the Greek translation of the Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) Scale. BMC Psychiatry. 1, 3.

21. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F*, et al.* (2007) Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. Prev Med. 44, 335-340.

22. Panagiotakos DB, Milias GA, Pitsavos C*, et al.* (2006) MedDietScore: a computer program that evaluates the adherence to the Mediterranean dietary pattern and its relation to cardiovascular disease risk. Comput Methods Programs Biomed. 83, 73-77.

23. Pate RR, Pratt M, Blair SN*, et al.* (1995) Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA. 273, 402-407.

24. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. (2006) Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. European heart journal. 27, 2763-2774.

25. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C*, et al.* (2004) Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. European heart journal. 25, 492-499.

26. Everson-Rose SA, Lewis TT. (2005) Psychosocial factors and cardiovascular diseases. Annual review of public health. 26, 469-500.

27. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C*, et al.* (2001) The effect of short-term depressive episodes on the risk stratification of acute coronary syndromes: a case-control study in Greece (Cardio 2000). Acta cardiologica. 56, 357-365.

28. Sofi F, Abbate R, Gensini GF*, et al.* (2010) Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 92, 1189-1196.

29. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K*, et al.* (2011) The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. J Am Coll Cardiol. 57, 1299-1313.

30. Antonogeorgos G, Panagiotakos DB, Pitsavos C*, et al.* (2012) Understanding the role of depression and anxiety on cardiovascular disease risk, using structural equation modeling; the mediating effect of the Mediterranean diet and physical activity: the ATTICA study. Annals of epidemiology. 22, 630-637.

31. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C*, et al.* (2004) Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. Journal of the American College of Cardiology. 44, 152-158.

32. Fung TT, McCullough ML, Newby PK*, et al.* (2005) Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. The American journal of clinical nutrition. 82, 163-173.

33. Vlismas K, Stavrinos V, Panagiotakos DB. (2009) Socio-economic status, dietary habits and health-related outcomes in various parts of the world: a review. Cent Eur J Public Health. 17, 55-63.

34. Caposole MZ, Miller K, Kim JN*, et al.* (2014) Elimination of socioeconomic and racial disparities related to lung cancer: closing the gap at a high volume community cancer center. Surg Oncol. 23, 46-52.

35. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P*, et al.* (2014) Depression and cardiovascular disease: a clinical review. Eur Heart J. 35, 1365-1372.

36. Mojtabai R, Olfson M. (2004) Cognitive deficits and the course of major depression in a cohort of middle-aged and older community-dwelling adults. Journal of the American Geriatrics Society. 52, 1060-1069.

37. Arean PA, Gum A, McCulloch CE*, et al.* (2005) Treatment of depression in low-income older adults. Psychology and aging. 20, 601-609.

4.3.6 Η σωματική δραστηριότητα και 10-ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ); η αλληλεπίδραση με το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και το σακχαρώδη διαβήτη: επιδημιολογική μελέτη GREECS

4.3.6.1 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη στη μελέτη

Για τον προσδιορισμό της σωματικής δραστηριότητας των ασθενών χρησιμοποιήθηκε μεταφρασμένο το έγκυρο ερωτηματολόγιο του Αμερικανικού Κολλεγίου της Ιατρικής των Αθλημάτων, IPAQ (International Physical Activity Questionnaire). Μέσω του ερωτηματολογίου αντλήθηκαν πληροφορίες για τη συχνότητα (φορές/εβδομάδα), τη διάρκεια (λεπτά/φορά) και την ένταση του αθλήματος ή της απασχόλησης που συνδέθηκε με σωματική δραστηριότητα. Κατόπιν, οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε τέσσερις κατηγορίες, βασισμένοι στην έννοια του μεταβολικού ισοδύναμου (Metabolic Equivalent, MET): «σωματικά αδρανείς», «χαμηλή δραστηριότητα» (<150 MET-λεπτά/εβδομάδα), «μέτρια δραστηριότητα» (150-300 MET-λεπτά/εβδομάδα) και «ενεργή δραστηριότητα» ικανή για την προαγωγή της υγείας (Healthy Engaged Physically Active – HEPA) (>300 MET-λεπτά/εβδομάδα). Δεδομένα για προηγούμενη νοσηλεία και το ιατρικό ιστορικό των ασθενών αντλήθηκαν μέσω των ιατρικών φακέλων. Για τις ανάγκες της παρούσας διατριβής, οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: (α) ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και (β) ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (π.χ. στεφανιαία νόσος, εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλο καρδιαγγειακό σύμβαμα), κατά την ένταξη τους στη μελέτη. Το ιατρικό ιστορικό περιελάμβανε στοιχεία για το ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας και υπεργλυκαιμίας, καθώς και για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση τους. Συγκεκριμένα, ως αρτηριακή υπέρταση ορίστηκαν τιμές αρτηριακής πίεσης >140/90 mmHg (συστολική/διαστολική), ως υπερχοληστερολαιμία τιμές ολικής χοληστερόλης νηστείας άνω των 200 mg/dL και ως υπεργλυκαιμία τιμές γλυκόζης νηστείας > 125 mg/dL ή ληφθείσα φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση όλων των ανωτέρω.

4.3.6.2 Κατανομή δημογραφικών, τρόπου ζωής και κλινικών χαρακτηριστικών, κατά την ένταξη στη μελέτη, σε σχέση με το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδη διαβήτη

Οι ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, κατά την ένταξη στη μελέτη, ήταν πιο πιθανό να είναι νεώτεροι σε ηλικία (p<0.001), να έχουν περισσότερα έτη εκπαίδευσης (p<0.001), να είναι νυν καπνιστές (p<0.001) και να διαγιγνώσκονται με τη σοβαρότερη εκδήλωση ΟΣΣ, (ΟΕΜ έναντι ΑΣ) (p<0.001). Ωστόσο, σε μικρότερο ποσοστό ήταν υπερτασικοί (p=0.001), είχαν ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (p<0.001) και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (p<0.001) συγκριτικά με τους ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος. Επιπλέον, η μονοπαραγοντική ανάλυση κατέδειξε ότι οι ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου είχαν 9% μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο (p<0.001), αλλά 9% μικρότερη πιθανότητα επαναλαμβανόμενων ΟΣΣ επεισοδίων (θανατηφόρων ή μη) (p<0.001), κατά το διάστημα της 10-ετούς παρακολούθησης.

Σημαντικά αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της σωματικής δραστηριότητας («μέτρια»/«ενεργή» έναντι «αδρανείς»/«χαμηλή») και της 10-ετούς πρόγνωσης του ΟΣΣ (OR=0.74 95% CI 0.53, 1.03) καθώς και με την παρουσία πρώτου έναντι προηγούμενων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (OR=0.69 95% CI 0.55 0.86), έπειτα από έλεγχο για το φύλο, την ηλικία, το ΔΜΣ, το κάπνισμα, το επίπεδο εκπαίδευσης, το ΣΔ, την υπέρταση, την υπερχοληστερολαιμία, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και τη διάγνωση εξόδου. Επιπρόσθετα, το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας και κατ'επέκταση τη 10-ετή πρόγνωση ΟΣΣ (p για την αλληλεπίδραση <0.001). Για το λόγο αυτό έγινε περαιτέρω διαστρωματοποιημένη ανάλυση με βάση το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, ώστε να διερευνηθεί ο ρόλος της άσκησης σε δύο υποομάδες, δηλαδή σε ασθενείς με και χωρίς προηγούμενα καρδιαγγειακά συμβάματα, κατά την ένταξη τους στη μελέτη. Αφού λήφθηκαν υπόψη διάφοροι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες (όπως φύλο, ηλικία, ΔΜΣ, κάπνισμα, επίπεδο εκπαίδευσης, ΣΔ, αρτηριακή υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και διάγνωση εξόδου), παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι δήλωσαν σωματική δραστηριότητα «μέτρια» ή «ενεργή», είχαν

37% μικρότερο κίνδυνο επανεμφάνισης ΟΣΣ, στη 10ετία, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δήλωσαν «αδρανείς».

Επίσης, παρατηρήθηκε μια ιδιαίτερα ισχυρή αλληλεπίδραση ανάμεσα στη σωματική δραστηριότητα και το ιστορικό ΣΔ (p<0.001). Ως εκ τούτου, διενεργήθηκε περαιτέρω ανάλυση με βάση την παρουσία ιστορικού ΣΔ. Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι οι διαβητικοί ασθενείς ήταν πιθανότερο να είναι μεγαλύτερης ηλικίας (p<0.001), να είναι καπνιστές (p<0.001), να έχουν λιγότερα έτη εκπαίδευσης (p=0.01), να έχουν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (p<0.001) αλλά όχι ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (p<0.001), συγκριτικά με τους μη διαβητικούς ασθενείς. Αντίθετα, οι μη διαβητικοί ασθενείς δήλωσαν «μέτρια» ή «ενεργή σωματική δραστηριότητα» (p<0.001). Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι οι διαβητικοί ασθενείς είχαν 9% μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο (p<0.001) και 5% μεγαλύτερη πιθανότητα επαναλαμβανόμενων ΟΣΣ επεισοδίων (θανατηφόρων ή μη) (p=0.004),κατά το διάστημα της 10-ετίας, σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς.

Τα ανωτέρω ευρήματα κατέδειξαν το σημαντικό ρόλο της σωματικής δραστηριότητας και του ιστορικού ΣΔ στη 10-ετή πρόγνωση του ΟΣΣ, μόνο σε ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, κατά την ένταξη στη μελέτη. Πραγματοποιήθηκαν λοιπόν, περαιτέρω αναλύσεις με σκοπό τον προσδιορισμό της σχέσης ανάμεσα στα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας και τη 10-ετή επίπτωση ΟΣΣ (θανατηφόρα συμβάματα ή μη), σε ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, με βάση την παρουσία ή μη ιστορικού ΣΔ. Στους διαβητικούς ασθενείς παρατηρήθηκε ότι η άσκηση είχε προστατευτική δράση στη 10-ετή πρόγνωση της νόσου. Συγκεκριμένα, η σωματική δραστηριότητα συσχετίσθηκε με 43%-49% μικρότερο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων ΟΣΣ επεισοδίων, έπειτα από έλεγχο για το φύλο, την ηλικία, το ΔΜΣ, το κάπνισμα, το επίπεδο εκπαίδευσης, το ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης και υπερχοληστερολαιμίας, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και τη διάγνωση εξόδου. Αντίθετα, στους ασθενείς χωρίς ιστορικό ΣΔ κατά την ένταξη στη μελέτη, η σωματική δραστηριότητα δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τη 10-ετή πρόγνωση του ΟΣΣ (όλες οι τιμές p>0.05).

Άρθρο όπως δημοσιεύτηκε στο *JAPA 2016. [Epub ahead of print]*

PHYSICAL ACTIVITY AND THE 10-YEAR ACUTE CORONARY SYNDROME (ACS) PROGNOSIS; THE INTERACTION WITH CARDIOVASCULAR DISEASE HISTORY AND DIABETES MELLITUS: THE GREECS OBSERVATIONAL STUDY

Evangelos Papataxiarchis[1], Demosthenes B. Panagiotakos[1], Venetia Notara[1], Matina Kouvari[1], Yannis Kogias[3], Petros Stravopodis[4], George Papanagnou[5], Spyros Zombolos[6], Yannis Mantas[7], Christos Pitsavos[2]; for the GREECS Study Investigators, Greece

[1]Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece; [2]First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece; [3]Cardiology Clinic, General Hospital of Karditsa, Karditsa, Greece; [4]Cardiology Clinic, General Hospital of Zakynthos Island, Greece; [5]Cardiology Clinic, General Hospital of Lamia, Lamia, Greece; [6]Cardiology Clinic, General Hospital of Kalamata, Kalamata, Greece; [7]Cardiology Clinic, General Hospital of Chalkida, Chalkida, Greece

Abstract

The association between physical activity, diabetes mellitus (DM) and long-term Acute Coronary Syndrome (ACS) prognosis was evaluated. The GREECS study included 2,172 consecutive ACS patients, from six Greek hospitals (2003-2004). In 2013-2014, 10-year follow up was performed in 1,918 patients. Physical activity was categorized in never, rarely (monthly basis), 1-2 and ≥3 times/week. Multi adjusted analysis revealed that 1-2 and ≥3 times/week vs. no physical activity had protective effect on ACS incidence (OR=0.63 95%CI 0.38, 1.05) and (OR=0.63 95%CI 0.40, 0.99) respectively, only in patients without prior baseline CVD event. In subgroup analysis with DM as strata in these patients, engagement in physical activity, (i.e. 1-2 times/week) had significant protective effect among diabetics (OR=0.51, 95%CI 0.27, 0.96, *p*=0.037). These findings revealed the beneficial role of exercise in secondary ACS prevention, even in DM patients. Public health-oriented policies should incorporate regular physical activity, as a key protective factor in disease prognosis.

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of death worldwide, while it is expected to further increase by 33% until 2030 (Mathers & Loncar, 2006). The global disability burden of ischemic heart disease still remains high and it seems to follow the same trend for the next few years(Murray, Lopez, World Health Organization., World Bank., & Harvard School of Public Health., 1996). Among the major behavioral risk factors in cardiac health, physical activity status represents a key determinant in primary Acute Coronary Syndrome (ACS) prevention, with several studies demonstrating the protective role of moderate to high exercise either at occupational or at leisure time, in apparently healthy population (Li & Siegrist, 2012; World Health Organization., 2010). Even under the context of the secondary ACS prevention, physical activity seems to play a critical role in the disease prognosis, with those patients being more active having a better disease profile while they are to gain years in survival life (Pitsavos et al., 2008). However, recent research data revealed insufficient medical surveillance on the secondary prevention guidelines and therapeutic approach (i.e. lifestyle modifications and adherence to medication) (Notara, Panagiotakos, Pitsavos, et al., 2015; Panagiotakos, Pitsavos, & Stefanadis, 2006).

The biological pathways through which physic activity exerts its beneficial cardio-protective effects has been suggested in the literature (Ahmed, Blaha, Nasir, Rivera, & Blumenthal, 2012; Panagiotakos, Pitsavos, Chrysohoou, Kavouras, & Stefanadis, 2005). According to the European Association on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, physical activity has been presented as an important lifestyle modification for glucose homeostasis, too. Moreover, it is nowadays well documented that elevated glucose levels damage nerves and blood vessels (Vanhees et al., 2012). It is estimated that 27% of diabetes mellitus (DM) burden is attributed to physical activity and sedentary lifestyle. This claim is of major importance considering that diabetic cardiac patients have greater morbidity and mortality risk, with worse post- myocardial infarction (MI) prognosis, making questionable whether adherence to an active vs. sedentary lifestyle could be even more beneficial to this category of patients (Notara, Panagiotakos, Michalopoulou, et al., 2015; Standards of medical care in diabetes--2008," 2008; World Health Organization., 2009).

Consequently, physical activity and DM, in relation to secondary prevention, is of major interest for public health, where the evidence as regards high risk patients and more importantly their medical history (i.e., type, frequency and severity of previous cardiac episodes) remains inconclusive. Furthermore, the long-term interaction between physical activity and glycemic control status on the disease outcome, among ACS patients, has not been extensively investigated. Thus, under the

context of the large – scale, multi-center GREEk study of acute Coronary Syndromes (GREECS), the aims of the present work was to investigate the association between baseline physical activity status and the 10-year ACS prognosis in cardiac patients, as well as the potential moderating role of CVD history (any CVD event occurred prior to baseline ACS event) and DM status. The working research hypothesis was that physical activity ameliorates the course of recurrent cardiac episodes, depending on patients' CVD history, with this association being more evident among diabetic patients.

Methods

The GREECS study is a multi-center prospective observational study, established in 2003, that aimed to evaluate various clinical, lifestyle and socio-demographic characteristics of ACS patients, as well as the prevalence and annual incidence of ACS events, in Greece (Pitsavos et al., 2005). A decade later, the 10-year follow-up was performed.

The study was approved by the Medical Research Ethics Committee of the participating Institutions and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (1989) of the World Medical Association. All patients were informed about the aims and procedures of the study and signed an informed consent.

Sampling procedure at baseline examination (2003-2004)

Study's sample was consisted of almost all (i.e., participation rate, 97%), consecutive patients (*n*=2,172), that were hospitalized in the cardiology clinics or the emergency cardiology departments of six major Greek General Hospitals (i.e., Hippokration hospital in Athens and the general prefectural hospitals in Lamia, Karditsa, Halkida, Kalamata and Zakynthos island) and had (inclusion criteria) a discharge diagnosis of ACS (i.e., acute myocardial infarction (AMI) or unstable angina (UA)). The study was carried out for one exact year, between October 2003 and September 2004. The selection of hospitals aimed at recruiting populations with various socio-economic, cultural and regional characteristics. All hospitals, except Hippokration hospital in Athens - where there are several other hospitals, too-, cover the entire reference population of the aforementioned regions, including urban and rural areas. Of the enrolled patients, *n*=1,649 (76%) were men (65 ± 13 years) and *n*=523 (24%) were women (62 ± 11 years) (*p* for age and gender differences <0.001). Medical information was retrieved through hospital records. No exclusion criteria were set.

Clinical status evaluation and measurements at baseline examination (2003-2004)

A 12-lead electrocardiogram (ECG) was performed and clinical symptoms were evaluated in all patients, by a collaborating cardiologist. Moreover, biochemical markers suggesting cardiac injury and presence of AMI,such as troponin I, creatine kinase (CK) and the MB fraction of total CK(CK-MB) were measured in all subjects. AMI was defined by typical rise and gradual fall (troponin) or more rapid rise and fall (CK-MB) of biomarkers of myocardial necrosis with at least one of the following: (a) ischemic symptoms, (b) development of pathologic ST waves on the ECG, (c) ECG changes indicative of ischemia (ST segment elevation or depression), or, (d) coronary artery intervention (e.g. coronary angioplasty)("The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Myocardial infarction redefined--a Consensus Document ", 2000). UA was defined by the occurrence of one or more angina episodes, at rest, within the preceding 48 h, corresponding to class III of the Braunwald classification (Braunwald, 1997). Braunwald classification was initially introduced to divide patients with UA, according to their clinical characteristics and toprovide a better prognostic stratification.

Additionally, patients' socio-demographic, lifestyle, clinical and biochemical characteristics were examined. Socio-demographic and lifestyle characteristics included, among others, age, sex, physical activity, dietary and smoking habits, education status (years of school) and anthropometric data (weight and height). Patients' physical activity status, during the year prior enrolment was evaluated using the translated and validated, short version (9 items) of the "International Physical Activity Questionnaire" (IPAQ) (Craig et al., 2003), (Papathanasiou et al., 2009), that follows the instructions given by the American College of Sports Medicine (Pate et al., 1995). IPAQ is an index of weekly energy expenditure, that incorporates frequency (i.e., never, rarely (i.e. monthly basis), 1-2 times per week and ≥3 times per week, for at least 30 minutes/time, as the minimum time period required to achieve health benefit (Haskell et al., 2007)), duration (in minutes per time) and intensity of sports or other physical activities. According to the reported physical activities, patients were classified into four categories: inactive, low (i.e., <150 metabolic equivalent - MET-minutes/week), moderate (150-300 MET-minutes/week), Healthy Engaged Physically Active - HEPA (>300 MET-minutes/week).

Dietary habits at baseline examination were assessed by a validated, semi-quantitative FFQ that included foods and beverages commonly consumed in Greece. The level of adherence to the Mediterranean dietary pattern was assessed using the MedDietScore (range 0 - 55) (Panagiotakos, Pitsavos, Arvaniti, & Stefanadis, 2007) where higher values of this indicate greater adherence to the Mediterranean diet. Patients were asked about their smoking habits; as current smokers were defined those who smoked at least 1 cigarette per day, or have stopped smoking within the past 12 months, while past smokers were defined as those who smoked at some time in the past or quitted smoking for more than the past 12 months. The rest were defined as never smokers or rare smokers. Education status was expressed by the number of years attending school. Specifically, it was classified as low (i.e., <9 years of school), intermediate (9-14 years of school or technical/vocational but not academic education) and high or academic (>14 years of school). The use of the specific cut-off values was due to the fact that 9 years represents the obligatory education, up to 14 years represents subjects who stop at the level of technical/vocational education and >14 years subjects who are highly educated in academic level. Body mass index (BMI) was calculated as weight (i.e. kg) divided by height (in meters) squared (i.e. m^2). Previous hospitalization and medical history were assessed through medical records; for the purposes of the present work, patients were classified into those with or without history of CVD, prior to the baseline ACS event (i.e. coronary heart disease, stroke or other CVD event/symptom). Medical history included the baseline assessment of history of hypertension, hypercholesterolemia, DM and as well as the pharmaceutical management of these conditions. In particular, hypertension, was defined as systolic/diastolic blood pressure >140/90 mmHg, hypercholesterolemia as fasting total cholesterol levels > 200 mg/dL and diabetes as fasting glucose levels > 125 mg/dL or the use of special (anti-hypertensive, hypolipidemic or antidiabetic) treatment.Further details about the procedures and measurements of the GREECS study may be found elsewhere (Pitsavos, Panagiotakos, Antonoulas, et al., 2005).

Endpoints at 10-year follow-up

The endpoints studied in the 10-year follow-up were recurrent ACS events (fatal or non-fatal). Specifically, the development of a new AMI, angina pectoris, other identified forms of ischemia (WHO-ICD outcomes coding 410-414.9, 427.2, 427.6), heart failure of different types and chronic arrhythmias (WHO-ICD coding 400.0-404.9, 427.0 -427.5, 427.9-), as well as cardiac interventions (i.e., percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass grafting (CABG), both at entry and during follow-up), were recorded by the physicians of the study.

10-year follow-up examination

The 10-year patients' reassessment was completed during 2013-2014, through in-person interviews by the study's investigators, which were located in each study's centre (hospital) and followed the same protocol (investigators' training has been performed before patients' reassessment). This procedure was self-administered in patients capable of cooperating; otherwise, it was administered with the study investigators' assistance.The 10-year follow-up questionnaire included information about patients' medical status, socio-demographic and lifestyle characteristics. Information from *n*=1,918 of the initially enrolled patients was retrieved (88.3% participation rate); the rest *n*=254 patients were considered as censored due to being lost after the first year of follow-up. However, no differences were observed between those participated in the 10-year follow-up and those lost in follow-up, in all baseline clinical and lifestyle factors (all *p*-values >0.50).

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean values ± standard deviation, while categorical variables are presented as absolute (n) and relative (%) frequencies. Associations between normally distributed continuous variables (age, BMI and MedDietScore) and groups of the patients (i.e., baseline CVD and DM history) were evaluated through the Student's t-test for independent samples. Normality of these was tested through the P-P plot and equality of variances through the Levene's test. Associations for the variable years of school that was abnormally distributed and groups of study were evaluated through Mann-Whitney test. Associations between categorical variables (sex, physical activity, current smoking, hypertension, hypercholesterolemia, DM, discharge diagnosis and family history of CVD) and the groups of study were tested by the use of the chi-squared test. The association between the main exposure variable "physical activity" and 10-year ACS fatal or non-fatal incidence was evaluated by multiple logistic regression analysis, after controlling for socio-demographic, lifestyle and clinical characteristics of the patients. The

tested hypothesis was evaluated after splitting patients into those with or without CVD history and those with or without history of DM, at baseline. Appropriate tests for goodness-of-fit (i.e., deviance and Pearson's residuals) were applied in order to evaluate models' robustness. Results are presented as odds ratio (OR) and their corresponding 95% confidence intervals (95% CI). A probability value of 5% was considered as statistically significant. The enrolled sample was adequate to achieve statistical power >85% to test two-sided hypotheses of odds ratios equal to 1.10, at 5% significance level. All statistical calculations were performed with the SPSS version 21 software (IBM SPSS Inc, Athens, Greece).

Results

In **Table 1,** socio-demographic, lifestyle and clinical characteristics, as well as 10-year ACS incidence, by history of CVD status at baseline examination, are presented. Patients hospitalized without any CVD history prior to the baseline cardiac event were more likely to be younger (p<0.001), better educated (p<0.001), current smokers (p<0.001) and to have a more severe clinical status (i.e. AMI) at discharge diagnosis (p<0.001); while they were less likely to be hypertensive (p=0.001), have history of DM (p<0.001) and family history of CVD (p<0.001), compared with patients with CVD history. No significant differences were observed as regards physical activity status. Furthermore, unadjusted analysis revealed that patients without baseline CVD history had 9% higher ACS mortality risk (p<0.001), but 9% less fatal/non fatal recurrent ACS events (p<0.001), within the 10-year follow up period, compared with patients with CVD history prior to baseline event.

A significant inverse association was observed between baseline physical activity level (i.e., moderate/HEPA vs. inactive/low) and 10-year ACS prognosis *[OR=0.74 95% CI (0.53, 1.03), p=0.08] (Figure 1), as well as* history of first vs. previous CVD event (at baseline examination) and 10-year ACS prognosis *[OR=0.69 95% CI (0.55 0.86), p=0.001]*, after adjusting for age, sex, BMI, smoking habits, education status, history of DM, hypertension, hypercholesterolemia, family history of CVD and discharge diagnosis. Moreover, history of CVD at baseline examination seemed to play a significant role as regards the effect of physical activity levels on patients' prognosis (*p* for interaction <0.001). Thus, it was decided to stratify the analyses by history of CVD, so as to re-examine the role of physical activity in patients with history and without history of CVD, at baseline **(Table 2)**. After taking into account various potential confounders (i.e., age, sex, BMI, current smoking, education status, DM, hypertension, hypercholesterolemia, family history of CVD and discharge diagnosis) it was revealed that patients without CVD history at baseline who had moderate or HEPA status, had 37% lower risk of recurrent ACS events, within the decade, compared to those reported physically inactive. No significant association between physical activity status and 10-year ACS risk was observed among those with CVD history (Table 2, *Figure 1*).

Table 1: Baseline socio-demographic, lifestyle and clinical characteristics and 10-year ACS incidence, by baseline CVD history (*n=2,172*).

	Overall	CVD history prior to baseline event		
		No	Yes	*p*
Baseline characteristiscs	(n=2,172)	(n=1,281)	(n=891)	
Age, years	65 (13)	64.9 (13.4)	67.9 (12.1)	<0.001
Men, %	76	75	78	0.12
Unstable angina, %	65	28	48	<0.001
Myocardial infarction, %	35	72	52	<0.001
Physical activity status, %				
Inactive	23	23	22	0.68
Low	38	37	40	0.68
Moderate	15	15	14	0.68
HEPA	24	25	24	0.68
Years of school	7.3 (4.3)	8.0 (4.4)	7.2 (4.1)	<0.001
Body mass index, kg/m2	27.82 (3.88)	27.6 (3.9)	27.6 (3.9)	0.75
MedDietScore, range 0-55	28.35 (5.68)	28.1 (5.6)	28.6 (5.8)	0.07
Current Smoking, %	32	35	26	<0.001
Family history of CVD, %	39	34	42	<0.001
History of hypertension, %	50	51	58	0.001
History of hypercholesterolemia, %	47	46	48	0.41
History of diabetesmellitus, %	31	28	38	<0.001
10-year follow up				
Any ACS event (fatal/non fatal), %	37	34	43	<0.001
PCI, %	43	43	44	0.83
CABG, %	31	25	41	<0.001
ACS mortality, %	18	14	23	<0.001

Data are presented as mean ± standard deviation. P-values were obtained using Student's t-test for independent samples for the variables age, Body Mass Index and MedDietScore, Mann-Whitney Test for the variable years of school and chi-squared test for the rest variables sex, physical activity, current smoking, family history of CVD, history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, discharge diagnosis and 10-year any ACS event, percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass grafting (CABG) and CVD mortality.

Table 2: Results from multiple logistic regression analysis that evaluated the association between baseline physical activity level and the 10-year ACS incidence, by baseline CVD history of the ACS patients (n=2,172).

	Without CVD history	With CVD history
Baseline factors	Odds ratio (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
Baseline physical activity		
Low vs. inactive	0.81 (0.53, 1.23)	0.99 (0.62, 1.58)
Moderate vs.inactive	0.63 (0.38, 1.05)	0.97 (0.54, 1.76)
HEPA vs. inactive	0.63 (0.40, 0.99)	0.93 (0.56, 1.56)
Age (per 1 year)	1.01 (0.99, 1.02)	1.02 (1.01, 1.04)
Male gender	1.18 (0.82, 1.72)	2.13 (1.36, 3.31)
Diagnosis at discharge (MI/UA)	1.30 (0.94, 1.81)	1.53 (1.09, 2.15)
Current smoking (y/n)	1.09 (0.77, 1.56)	0.80 (0.52, 1.22)
MedDietScore (per 1/55)	1.02 (0.99, 1.04)	0.99 (0.96, 1.02)
Years of school (per 1 year)	1.00 (0.97, 1.04)	0.97 (0.93, 1.01)
Body mass index (per 1 kg/m2)	1.00 (0.96, 1.04)	1.02 (0.98, 1.07)
Family history of CVD (y/n)	1.39 (1.01, 1.90)	1.07 (0.76, 1.51)
History of hypertension (y/n)	0.85 (0.62, 1.18)	0.97 (0.69, 1.38)
History of hypercholesterolemia (y/n)	0.99 (0.73, 1.34)	1.17 (0.83, 1.65)
History of diabetes mellitus (y/n)	1.41 (1.01, 1.97)	0.98 (0.68, 1.40)

A highly significant interaction between baseline physical activity status and DM on the 10-year ACS prognosis was observed (p<0.001); thus, further stratified analysis by DM status followed on. **Table 3** patients' socio-demographic, lifestyle and clinical characteristics along with 10-year incidence rates, by baseline history of DM, are presented. It was observed that diabetic patients were more likely to be older (p<0.001), less educated (p=0.01), to have history of hypertension (p<0.001) to be current smokers (p<0.001) and free of CVD history at baseline (p<0.001); whereas non diabetics were more likely to be moderately physically active or HEPA, compared with their diabetics counterparts (p<0.001), Moreover, patients with history of DM, at baseline, had 9% higher ACS mortality rates (p<0.001) and 5% higher any ACS events (p=0.04), within the decade,

Table 3: Baseline socio-demographic, lifestyle and clinical characteristics and 10-year ACS incidence, by baseline DM history of the ACS patients (*n=2,172*).

	History of DM		
	Yes	No	
Baseline characteristiscs	(n=675)	(n=1,477)	p
Without baseline CVD history, %	51	62	<0.001
Age, years	69 (11.5)	64.8 (13.3)	<0.001
Men, %	72	78	0.002
Unstable angina, %	25	30	0.07
Myocardial infarction, %	75	70	0.07
Physical activity, %			<0.001
Inactive	22	22	
Low	45	36	
Moderate	13	15	
HEPA	20	27	
Years of school	7.3 (4.1)	7.9 (4.4)	0.01
Body mass index, kg/m2	27.7 (3.9)	27.5 (3.9)	0.21
MedDietScore, range 0-55	28.4 (5.7)	28.5 (5.5)	0.94
Current Smoking, %	25	34	<0.001
Family history of CVD, %	37	37	0.85
History of hypertension, %	65	49	<0.001
History of hypercholesterolemia, %	46	48	0.52
10-year follow up			
Any ACS event (fatal/non fatal), %	41	36	0.04
ACS mortality, %	24	15	<0.001

Data are presented as mean ± standard deviation. P-values were obtained using Student's t-test for independent samples for the variables age, Body Mass Index and MedDietScore, Mann-Whitney Test for the variable years of school and chi-squared test for the rest variables baseline CVD history, sex, physical activity, current smoking, family history of CVD, history of hypertension, hypercholesterolemia, discharge diagnosis and 10-year any ACS event and CVD mortality

in comparison to patients without history of DM. It was revealed that baseline physical activity and DM significantly determined the 10-year ACS prognosis only among patients without baseline CVD history. Thus, further analysis was applied to evaluate the association between physical activity level and 10-year ACS events, in patients without CVD history at baseline, according to their DM status (***Table 4***). Among diabetic patients at baseline examination, a protective relationship between physical activity levels and 10-year ACS risk was observed. Specifically, physical activity was associated with 43-49% lower risk of ACS recurrence, during the 10-year follow up, in all risk models (all p's<0.05) adjusted for age, sex, BMI, current smoking, education status, history of hypertension, hypercholesterolemia, family history of CVD and discharge diagnosis. Among non-diabetics, engagement in physical activity was not associated with 10-year ACS risk (all p's > 0.25, data not shown).

Table 4: Multiple logistic regression models for the association between baseline physical activity level and the 10-year ACS incidence, per baseline diabetes mellitus status, in patients without baseline CVD history (*n=1,281*)

Patients with DM at baseline				
Baseline physical activity (moderate/HEPA vs.inactive/low)	**Odds Ratio (OR)**	**95% CI**	***p***	**Model adjusted for**
Model 1	0.57	(0.34, 0.95)	0.03	*Age, gender*
Model 2	0.55	(0.31, 0.96)	0.04	*Model 1 plus current smoking, BMI, MedDietScore, years of school*
Model 3	0.51	(0.27, 0.96)	0.04	*Model 2 plus discharge diagnosis, history of hypercholesterolemia, hypertension and family history of CVD*
Patients without DM at baseline				
Baseline physical activity (moderate/HEPA vs.inactive/low)	**Odds Ratio (OR)**	**95% CI**	***p***	**Model adjusted for**
Model 1	0.94	(0.69, 1.28)	0.68	*Age, gender*
Model 2	0.92	(0.66, 1.29)	0.63	*Model 1 plus current smoking, BMI, MedDietScore, years of school*
Model 3	0.81	(0.56, 1.17)	0.26	*Model 2 plus discharge diagnosis, history of hypercholesterolemia, hypertension and family history of CVD*

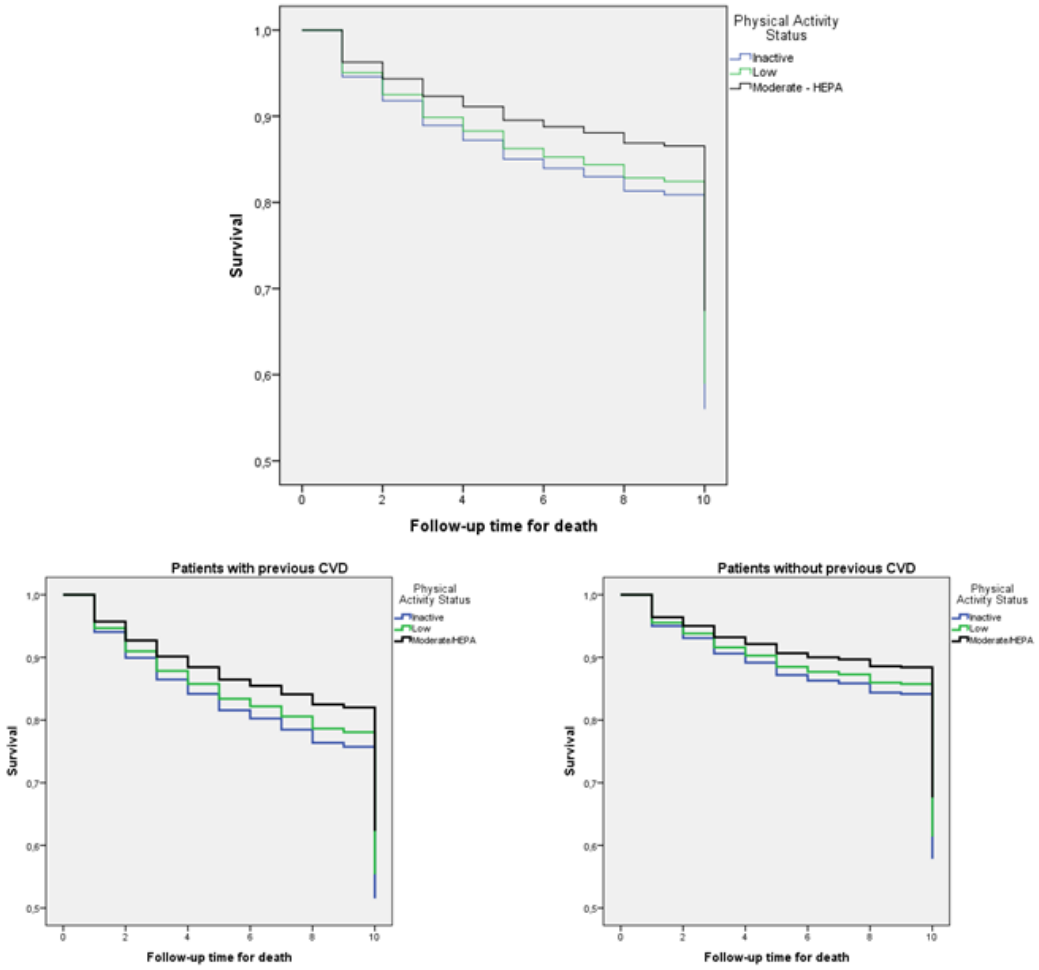


Figure 1. Kaplan-Meier 10-year ACS survival curves according to physical activity status of the ACS patients (up: entire sample, bottom: according to CVD history at baseline examination).

Discussion

The findings of the present study revealed that physical activity ameliorated long-term CVD prognosis of ACS patients, mainly among those without history of CVD. The cardioprotective effect of physical activity among this sub-group of patients was further highlighted by the presence of DM **(Table 4)**, proposing that benefits from physical activity in cardiac health may be partially attributed to the better DM management. Despite the limitations, due to the observational nature of this study, the aforementioned results may play an important role in secondary prevention of CVD.

In line with the finding of the present work, a recent meta-analysis of 21 prospective cohort studies concluded that moderate/high vs. low physical activity levels were associated with lower CVD risk, only in adults without baseline history of CVD (Li & Siegrist, 2012). A possible explanation given was the fact that patients with established CVD were less likely to comply with physical activity recommendations (Zhao et al, 2008). Furthermore, according to a recent update of the American Heart Association (2014), physical activity status under the context of the secondary CVD management has to be adapted, according to patients' cardiac health (i.e., severity, type of episode); while this recommendation is to lead in better functional performance, quality of life, C-reactive protein (CRP) decline and cardiac rhythm control, under certain circumstances (i.e., the medical history) (Go et al., 2014) Hence, despite the favorable role of physical activity on vascular system, history of CVD can independently alter patients' vulnerability as regards their disease prognosis. In this work, physical activity-10-year-ACS-event association did not reach significance in patients with prior to baseline CVD event(s). A potential explanation for this could be that the greater the cardiac damage, the lesser the beneficial effects derived from physical activity involvement. It is also stated that plaque

weakens arteries leaving them susceptible to the shear stress caused by exercise (Cunningham & Gotlieb, 2005; van Rosendael, de Graaf, & Scholte, 2015). Furthermore, long-term medication could partially overlap the effects of physical activity on the disease prognosis. Additionally, it was observed that patients with CVD history at baseline were more likely to live in urban areas than rural (p<0.001)**.** It is reported that residents of urban centers are prone to a physically inactive lifestyle (i.e., physically inactive occupations, activities)(Panagiotakos et al., 2008). However, the influence of inactive behavior on altering the benefits of structured exercise is debatable and research does suggest that exercise can nullify sedentary behavior in older adults (Stathokostas, Dogra, & Paterson, 2015). Taking into consideration that extended periods of physically inactive lifestyle is an independent CVD risk factor, regardless of physical activity status it could attenuate the positive influence of physical activity on cardiac health (Biswas et al., 2015; Borodulin, Karki, Laatikainen, Peltonen, & Luoto, 2014).

Nevertheless, the protective role of physical activity in less cardiac-damaged patients should not be disregarded. It has been documented that the beneficial effects derived from higher levels of physical activity, often tend to surpass the harmful impact of other ACS risk factors. A recent meta-analysis concluded that overweight and obese people who were “fit” had half the mortality risk compared to normal-weight people classified as “unfit” (Barry et al., 2014). This observation, is in accordance with the findings of the present work, where patients belonged mainly to the pre-obese/obese category. Accumulating data, underline that involvement in higher levels of physical activity has been linked with improvements in many biochemical, thrombotic, coagulation and inflammatory markers (like, triglycerides, apolipoprotein B, high-density lipoprotein, coronary artery calcium and C-reactive protein) and with an inverse association with markers of cardiac injury (troponin I) (Ahmed, et al., 2012; Panagiotakos, Kokkinos, Manios, & Pitsavos, 2004; Pitsavos, et al., 2008; Pitsavos, Panagiotakos, Chrysohoou, Kavouras, & Stefanadis, 2005). Moreover, higher frequency of physical activity appears to have a direct positive effect on several CVD risk factors, like obesity, hypertension, hypercholesterolemia and DM.

However, considering that this paper investigates secondary prevention strategies, it is worth mentioning that physical activity is usually faced as a risky procedure by cardiac patients themselves, even though physical activity is regarded as an important, non-pharmaceutical, mean for secondary CVD prevention. This could partially explain that adherence to physical activity, as a secondary prevention recommendation, is very low even if it is recommended by the physicians (Notara, Panagiotakos, & Pitsavos, 2014), resulting in physical inactivity being portrayed as the fourth consequential risk factor for death from any cause; approximately one in three fatal cardiac episodes has been attributed to low physical activity levels (Li & Siegrist, 2012; World Health Organization., 2009). As it has been reported by the ATTICA study, the levels of moderate-to-high physical activity were approximately 30%, which is very close to the ones observed in GREECS study; however, both rates are away from the recommendations for physical activity in general, as well as in CVD population (Panagiotakos, et al., 2008; Zhao, Ford, Li, & Mokdad, 2008). According to the American College of Sports Medicine not only the risks of physical activity are very rare, even among cardiac patients, but also under the context of a multifaceted CVD treatment, exercise training possesses an indispensable part. Regular aerobic exercise (i.e. 3 times/week for at least 30 minutes with an intensity close to 70-80% of patient’s maximum heart rate) results in better muscle function and heart workload reduction, while the increased patients’ self confidence and improved sense of well being should not be disregarded (American College of Sports Medicine, 2012). In the present study, the favorable effects of physical activity were marginally established even among those with less frequent physical exercise, highlighting that this behavioral factor possesses an important lifestyle modification, even at a low frequency compared with no exercise, under the context of secondary CVD prevention.

DM is, undoubtedly, a crucial CVD risk factor, determining the disease prognosis, even when patients are under prescribed medication (Lafitte et al., 2013; Notara, Panagiotakos, Michalopoulou, et al., 2015). Additionally, even though the short-term effects of insulin therapy seem to be positive in the reduction of ACS morbidity and mortality, there are inconclusive results regarding the long-term effects (Panunti, Kunhiraman, & Fonseca, 2005). Thus, concurrent lifestyle modifications (i.e., physical activity and diet), recommended in diabetic patients for better glycemic control, are critical key points affecting the disease progression (Handelsman et al., 2015; Rosenberger Hale et al., 2013). In the present study, the interaction of DM with physical activity on the 10-year ACS prognosis was also examined, where the beneficial effects of physical activity have been highlighted in patients without baseline CVD history. Stratified analysis by DM status revealed that only diabetic patients were significantly positively affected by even moderate compared to those reported never/low physical activity **(Table 4)**. This finding is in line with the results of a recent meta-analysis that showed a great benefit on CVD health among DM patients who engaged in physical activity (Kodama et al., 2013). Apart from its

direct impact on insulin sensitivity, physical activity is also associated with weight loss and better blood pressure control (Figueira et al., 2014; Shaw, Gennat, O'Rourke, & Del Mar, 2006); thus, the fact that, in the present study, diabetics without baseline CVD history were overweight and more likely to be hypertensive, could partially explain this observation, by proposing an indirect positive impact on DM co-morbidities (i.e. obesity, hypertension).

Limitations

Despite the strong findings, various methodological limitations are likely to influence the results of the study. Various lifestyle and clinical risk factors were assessed at baseline and used after the completion of follow-up to determine the patients' 10-year ACS recurrence risk. Patients' physical activity assessment was performed at the baseline examination and therefore may be prone to life-course changes during the decade of follow-up and, consequently influence the robustness of the findings. Nevertheless, as mentioned, no changes were observed in the lifestyle and behavioral characteristics of the patients during the past decade. Self-reporting involvement on physical activities, the use of a not yet validated to the referent older adults population tool (i.e., the IPAQ has been validated into Greek after the baseline examination of the GREECS study) and the lack of psychometric properties of IPAQ, may be prone to bias due to over- or under-estimated the retrieved information. As for the statistical analysis, time to event was also taken into account and Cox proportional hazards models were also applied; but it was decided to keep the results from logistic regression as the models had better correct classification rates for the cases since some time points were missing. physical activity and DM interacted as regards their impact on the 10-year ACS prognosis; however, a cause-and-effect relation between physical activity and DM cannot be confirmed, through this work, due to the fact that these variables have been examined cross-sectional.

Conclusions

The present work highlighted the cardioprotective role of physical activity, under the context of the long-term secondary ACS prevention, a field where the studies are scarce. Even moderate physical activity, was associated with lower 10-year risk of recurrent ACS events among patients without CVD history at baseline; this observation was more prominent in DM patients proposing that exercise exert its beneficial role through achieving better glycemic control or moderating the aggravating impact of common DM comorbitidies (i.e., obesity). Consequently, engagement in physical activity and customization of treatment procedure, under a lifestyle perspective, could be one of the main targets of secondary ACS prevention strategies, where the compliance to lifestyle modifications is quite low but extremely important in the field of public health.

Declaration of interest

None to declare

Acknowledgements

The authors would like to present and thank the field investigators of the "GREECS" study: Yannis Antonoulas for his assistance in study's design and patients enrollement, Athanasios Karanasios, Lambros Rizos, Michalis Mparmparoussis, George Kassimatis, George Giannopoulos, Sophia Arapi, Theodoros Gialernios, Constandina Massoura, Skevos Sideris, Nick Daskalopoulos, Eleni Tsompanaki, Moscho Michalopoulou, Eleni Kalli, Margarita Verdi, Nikos Vasileiou, Despoina Tzanoglou, Georgia Kouli, Semina Kouroupi, Marifei Balli, Ifigenia Stergiouli, Vivi Tsomboli for their assistance in the initial physical examination and follow-up evaluation as well as Prof Christodoulos Stefanadis, for his assistance in study's design, patients enrollement and critically reviewing the paper and Alexandros Chalamandaris for the database management

References

Ahmed, H. M., Blaha, M. J., Nasir, K., Rivera, J. J., & Blumenthal, R. S. (2012). Effects of physical activity on cardiovascular disease. *Am J Cardiol, 109*(2), 288-295. doi: S0002-9149(11)02759-7 [pii]10.1016/j.amjcard.2011.08.042

American College of Sports Medicine. (2012). Exercise and the Older Adult. Available at:https://www.acsm.org/docs/current-comments/exerciseandtheolderadult.pdf

Barry, V. W., Baruth, M., Beets, M. W., Durstine, J. L., Liu, J., & Blair, S. N. (2014). Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis, 56*(4), 382-390. doi: S0033-0620(13)00155-2 [pii]

10.1016/j.pcad.2013.09.002

Biswas, A., Oh, P. I., Faulkner, G. E., Bajaj, R. R., Silver, M. A., Mitchell, M. S., et al. (2015). Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med, 162*(2), 123-132. doi: 2091327 [pii]10.7326/M14-1651

Borodulin, K., Karki, A., Laatikainen, T., Peltonen, M., & Luoto, R. (2014). Daily Sedentary Time and Risk of Cardiovascular Disease: The National FINRISK 2002 Study. *J Phys Act Health*. doi: 2013-0364 [pii]10.1123/jpah.2013-0364

Braunwald, E. (1997). Heart Disease 5th edited by W.B. Saunders Company, London, UK.

Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjostrom, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., et al. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc, 35*(8), 1381-1395. doi 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB

Cunningham, K. S., & Gotlieb, A. I. (2005). The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest, 85*(1), 9-23. doi: 3700215 [pii]10.1038/labinvest.3700215

Figueira, F. R., Umpierre, D., Cureau, F. V., Zucatti, A. T., Dalzochio, M. B., Leitao, C. B., et al. (2014). Association between physical activity advice only or structured exercise training with blood pressure levels in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med, 44*(11), 1557-1572. doi: 10.1007/s40279-014-0226-2

Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Blaha, M. J., et al. (2014). Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation, 129*(3), e28-e292. doi: 01.cir.0000441139.02102.80 [pii]10.1161/01.cir.0000441139.02102.80

Handelsman, Y., Bloomgarden, Z. T., Grunberger, G., Umpierrez, G., Zimmerman, R. S., Bailey, T. S., et al. (2015). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology - Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan - 2015. *Endocr Pract, 21 Suppl 1*, 1-87. doi: 10.4158/EP15672.GLSUPPL

Haskell, W. L., Lee, I. M., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. A., et al. (2007). Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc, 39*(8), 1423-1434. doi: 10.1249/mss.0b013e3180616b2700005768-200708000-00027 [pii]

The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Myocardial infarction redefined--a Consensus Document (2000). *Eur Heart J, 21*(18), 1502-1513. doi: 10.1053/euhj.2000.2305S0195668X00923054 [pii]

Kodama, S., Tanaka, S., Heianza, Y., Fujihara, K., Horikawa, C., Shimano, H., et al. (2013). Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care, 36*(2), 471-479. doi: 36/2/471 [pii]10.2337/dc12-0783

Lafitte, M., Pucheu, Y., Latry, K., Dijos, M., Casassus, E., & Couffinhal, T. (2013). Predictors of cardiovascular prognosis in patients receiving optimized secondary prevention measures after acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol, 20*(2), 283-290. doi: 2047487311434107 [pii]10.1177/2047487311434107

Li, J., & Siegrist, J. (2012). Physical activity and risk of cardiovascular disease--a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Environ Res Public Health, 9*(2), 391-407. doi: 10.3390/ijerph9020391ijerph-09-00391 [pii]

Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med, 3*(11), e442. doi: 06-PLME-RA-0071R2 [pii]10.1371/journal.pmed.0030442

Murray, C. J. L., Lopez, A. D., World Health Organization., World Bank., & Harvard School of Public Health. (1996). *The Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Geneva: World Health Organization.

Notara, V., Panagiotakos, D. B., Michalopoulou, M., Kouvari, M., Tsompanaki, E., Verdi, M., et al. (2015). Diabetes mellitus, hypertension and hypercholesterolemia in relation to the 10-year ACS prognosis; the GREECS study. *Curr Vasc Pharmacol*. doi: CVP-EPUB-70438 [pii]

Notara, V., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Kogias, Y., Stravopodis, P., Papanagnou, G., et al. (2015). Lower financial status and adherence to medication determines 10-year (2004-2014) all-cause mortality and risk for Acute Coronary Syndrome incidence among cardiac patients: the GREECS Study. *Curr Vasc Pharmacol*. doi: CVP-EPUB-64672 [pii]

Notara, V., Panagiotakos, D. B., & Pitsavos, C. E. (2014). Secondary prevention of acute coronary syndrome. Socio-economic and lifestyle determinants: a literature review. *Cent Eur J Public Health, 22*(3), 175-182.

Panagiotakos, D. B., Kokkinos, P., Manios, Y., & Pitsavos, C. (2004). Physical activity and markers of inflammation and thrombosis related to coronary heart disease. *Prev Cardiol, 7*(4), 190-194.

Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Arvaniti, F., & Stefanadis, C. (2007). Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med, 44*(4), 335-340. doi: S0091-7435(06)00558-5 [pii]10.1016/j.ypmed.2006.12.009

Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Kavouras, S., & Stefanadis, C. (2005). The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: the ATTICA Study. *Prev Med, 40*(4), 432-437. doi: S0091-7435(04)00371-8 [pii]10.1016/j.ypmed.2004.07.010

Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Lentzas, Y., Skoumas, Y., Papadimitriou, L., Zeimbekis, A., et al. (2008). Determinants of physical inactivity among men and women from Greece: a 5-year follow-up of the ATTICA study. *Ann Epidemiol, 18*(5), 387-394. doi: S1047-2797(07)00464-4 [pii]10.1016/j.annepidem.2007.11.002

Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., & Stefanadis, C. (2006). 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, 13*(6), 901-908. doi: 10.1097/01.hjr.0000221863.42286.1e00149831-200612000-00006 [pii]

Panunti, B., Kunhiraman, B., & Fonseca, V. (2005). The impact of antidiabetic therapies on cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep, 7*(1), 50-57.

Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath GW, King AC. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995;273:402-407.

Papathanasiou, G., Georgoudis, G., Papandreou, M., Spyropoulos, P., Georgakopoulos, D., Kalfakakou, V., et al. (2009). Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. *Hellenic J Cardiol, 50*(4), 283-294.

Pitsavos, C., Kavouras, S. A., Panagiotakos, D. B., Arapi, S., Anastasiou, C. A., Zombolos, S., et al. (2008). Physical activity status and acute coronary syndromes survival The GREECS (Greek Study of Acute Coronary Syndromes) study. *J Am Coll Cardiol, 51*(21), 2034-2039. doi: S0735-1097(08)00935-2 [pii]10.1016/j.jacc.2008.01.053

Pitsavos, C., Panagiotakos, D. B., Antonoulas, A., Zombolos, S., Kogias, Y., Mantas, Y., et al. (2005). 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, 5*, 23. doi: 1471-2458-5-23 [pii]10.1186/1471-2458-5-23

Pitsavos, C., Panagiotakos, D. B., Chrysohoou, C., Kavouras, S., & Stefanadis, C. (2005). The associations between physical activity, inflammation, and coagulation markers, in people with metabolic syndrome: the ATTICA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 12*(2), 151-158. doi: 00149831-200504000-00010 [pii]

Rosenberger Hale, E., Goff, D. C., Isom, S., Blackwell, C., Whitt-Glover, M. C., & Katula, J. A. (2013). Relationship of weekly activity minutes to metabolic syndrome in prediabetes: the healthy living partnerships to prevent diabetes. *J Phys Act Health, 10*(5), 690-698. doi: 2011-0092 [pii]

Shaw, K., Gennat, H., O'Rourke, P., & Del Mar, C. (2006). Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD003817. doi: 10.1002/14651858.CD003817.pub3

Standards of medical care in diabetes--2008. (2008). *Diabetes Care, 31 Suppl 1*, S12-54. doi: 31/Supplement_1/S12 [pii]10.2337/dc08-S012

Stathokostas, L., Dogra, S., & Paterson, D. H. (2015). The independent roles of cardiorespiratory fitness and sedentary time on chronic conditions and Body Mass Index in older adults. *J Sports Med Phys Fitness, 55*(10), 1200-1206. doi: R40Y9999N00A140163 [pii]

van Rosendael, A. R., de Graaf, M. A., & Scholte, A. J. (2015). Cardiac arrest during vigorous exercise: coronary plaque rupture or myocardial ischaemia? *Neth Heart J, 23*(2), 130-132. doi: 10.1007/s12471-014-0647-4

Vanhees, L., Geladas, N., Hansen, D., Kouidi, E., Niebauer, J., Reiner, Z., et al. (2012). Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol, 19*(5), 1005-1033. doi: 1741826711430926 [pii]10.1177/1741826711430926

World Health Organization. (2009). *Global health risks : mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2010). *Global recommendations on physical activity for health*. Geneva: World Health Organization.

Zhao, G., Ford, E. S., Li, C., & Mokdad, A. H. (2008). Are United States adults with coronary heart disease meeting physical activity recommendations? *Am J Cardiol, 101*(5), 557-561. doi: S0002-9149(07)02120-0 [pii]10.1016/j.amjcard.2007.10.015

4.3.7 Το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης και υπερχοληστερολαιμίας στη 10ετή πρόγνωση (2004-2014) του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ): η μελέτη GREECS

4.3.7.1 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη στη μελέτη

Η εκτίμηση των κλινικών παραγόντων (π.χ. ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ), υπερχοληστερολαιμίας και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ)), βασίστηκε σε πληροφορίες από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών καθώς και τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Πιο συγκεκριμένα, ως ΑΥ ορίστηκε η αρτηριακή πίεση ≥140/90mmHg ή λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων, ως υπερχοληστερολαιμία η ολική χοληστερόλη ≥200mg/dL ή λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων και ως ΣΔ τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ≥126mg/dL ή λήψη αντιδιαβητικών φαρμάκων. Αξιολογήθηκε το ιατρικό ιστορικό των ασθενών, πριν την ένταξη τους στη μελέτη, καθώς και το οικογενειακό ιστορικό ΟΣΣ (στεφανιαία νόσο, ΑΥ, ΣΔ και υπερχοληστερολαιμία σε συγγενή πρώτου βαθμού).

4.3.7.2 Κατανομή δημογραφικών, τρόπου ζωής και κλινικών χαρακτηριστικών, κατά την ένταξη στη μελέτη, σε σχέση με το κλινικό ιστορικό των ασθενών

Οι υπερτασικοί ασθενείς ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (p<0.001), σε μεγαλύτερο ποσοστό παχύσαρκοι, είχαν λιγότερα έτη εκπαίδευσης (p<0,001) και ήταν πιο πιθανό να έχουν ιστορικό ΣΔ (p<0,001), αλλά σε μικρότερο ποσοστό ήταν καπνιστές (p<0,001). Οι ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ανέφεραν περισσότερα έτη εκπαίδευσης και ήταν πιο πιθανό να έχουν οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (p<0,001). Οι διαβητικοί ασθενείς ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, με λιγότερα έτη εκπαίδευσης και σε μικρότερο ποσοστό ήταν καπνιστές, ωστόσο σε μεγαλύτερη συχνότητα είχαν ιστορικό ΑΥ, σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογικές τιμές σακχάρου αίματος νηστείας (όλα τα *p's* <0,001).

Αναφορικά με τη 10-ετή παρακολούθηση, η μονοπαραγοντική ανάλυση κατέδειξε ότι οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν 16% μεγαλύτερη πιθανότητα θνησιμότητας από κάθε αιτία (p=0,01) και 33% θνητότητας ΟΣΣ (p=0,007), σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς ασθενείς. Οι διαβητικοί ασθενείς είχαν 20% μεγαλύτερη πιθανότητα θνησιμότητας από κάθε αιτία (p=0,006) και 37% θνητότητας ΟΣΣ (p=0,001), σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογικές τιμές

σακχάρου αίματος νηστείας. Παρόμοια συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε όσον αφορά τους ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία.

4.3.7.3 Η 10ετής (2004-2014) επίπτωση ΟΣΣ,σε σχέση με το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης και υπερχοληστερολαιμίας

Για περαιτέρω αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των κλινικών παραγόντων και της10-ετούς θνησιμότητας από κάθε αιτία, διενεργήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση. Μελετώντας το ρόλο της ΑΥ και μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, φύλο, κάπνισμα, σωματική δραστηριότητα, ΔΜΣ, ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας και ΣΔ, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και MedDietScore, δεν παρατηρήθηκε σημαντική σχέση μεταξύ των τριών κλινικών παραγόντων και της θνησιμότητας από κάθε αιτία (όλα τα p>0.05). Μελετώντας όμως τη σχέση αυτών των παραγόντων με τη 10ετή επίπτωση του ΟΣΣ, οι αναλύσεις κατέδειξαν στατιστικά σημαντικές θετικές συσχετίσεις. Συγκεκριμένα και αναφορικά με τη 10ετή θνητότητα ΟΣΣ, μετά από διόρθωση μόνο ως προς την ηλικία και το φύλο, οι διαβητικοί ασθενείς είχαν 34% υψηλότερο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων συμβαμάτων ΟΣΣ (95%CI 1.05, 1.70, p=0,02). Ο επιβαρυντικός ρόλος του ΣΔ παρέμεινε στατιστικά σημαντικός ακόμα και μετά από διόρθωση προς όλους τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (τρόπου ζωής, κλινικούς παράγοντες, οικογενειακό κλινικό ιστορικό) (OR=1.35, 95%CI 1.01, 1.80, p=0,04); κάτι αντίστοιχο δεν παρατηρήθηκε για τους άλλους δύο κλινικούς παράγοντες (ΑΥ και υπερχοληστερολαιμία).

Άρθρο όπως δημοσιεύτηκε στο *Curr Vasc Pharmacol 2016; 14(3):295-301.*

DIABETES MELLITUS, HYPERTENSION AND HYPERCHOLESTEROLEMIA IN RELATION TO THE 10-YEAR ACS PROGNOSIS; THE GREECS STUDY

Venetia Notara[1], Demosthenes B. Panagiotakos[1], Moscho Michalopoulou[1], Matina Kouvari[1], Eleni Tsompanaki[1], Margarita Verdi[1], Nikos Vassileiou[1], Eleni Kalli[1], Yannis Mantas[2], Yannis Kogias[3], Petros Stravopodis[4], George Papanagnou[5], Spyros Zombolos[6] and Christos Pitsavos[7]; for the GREECS Study Investigators

[1]Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece; [2]Cardiology Clinic, General Hospital of Chalkida, Chalkida, Greece; [3]Cardiology Clinic, General Hospital of Karditsa, Karditsa, Greece; [4]Cardiology Clinic, General Hospital of Zakynthos Island, Greece; [5]Cardiology Clinic, General Hospital of Lamia, Lamia, Greece; [6]Cardiology Clinic, General Hospital of Kalamata, Kalamata, Greece; [7]First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece

Abstract

Although hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus (DM) are recognized as major cardio-metabolic risk factors in primary Acute Coronary Syndrome (ACS) prevention, studies focusing on secondary ACS incidence are scarce. In the present study, the association between the aforementioned factors and 10-year ACS prognosis was evaluated. From October 2003 to September 2004 2,172 consecutive patients with ACS diagnosis, from 6 Greek hospitals, were enrolled. During 2013-14, the 10-year follow-up was performed in 1,918 participants. Baseline clinical factors were assessed through physical examination, medical records and pharmacological management. All-cause mortality and the development of fatal or non-fatal ACS events were recorded through medical records or hospital registries. Logistic regression models were applied to evaluate the impact of baseline clinical status on the ACS prognosis. The 10-year all cause and ACS mortality rate was 32.6 and 17.8%, respectively. Multi-adjusted analysis highlighted that, after taking into account various potential confounders, DM was the sole clinical factor associated with adverse effect on the 10-year ACS fatal incidence [Odds Ratio (OR)=1.35, 95% Confidence Interval (95% CI) 1.01, 1.80, p=0.04]. DM was the only clinical factor that aggravated ACS prognosis, whereas abnormal lipids profile and blood pressure did not seem to determine prognosis. Thus, glycaemic control may play a critical role in the secondary CVD prevention management of ACS patients.

Key words: Acute Coronary Syndrome; cardiovascular disease; clinical factors; diabetes mellitus; hypercholesterolemia; hypertension; secondary prevention

1. Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death globally accounting for 30% of all deaths; in Greece about 48% of total mortality is attributed to CVD. Despite the decreasing death rates in the developed world, CVD mortality is expected to remain high in the next decades with the number of deaths exceeding 23.3 million by 2030 [1]. Thus, CVD remains a major public health issue, worldwide. patients diagnosed with acute coronary syndrome (ACS) are at an especially high risk of developing subsequent cardiac events [2].

The role of hypertension on ACS prognosis is controversial with several investigators supporting that high blood pressure (BP) increases the risk of mortality and re-infarction in post-myocardial infarction (MI) patients, through an inflammatory process on blood vessels and/or co-existence of several co-morbidities [3]. Nevertheless, in other studies, hypertension was not highlighted as an independent risk factor for subsequent CVD events or mortality [4-5].

Elevated serum cholesterol levels are positively associated with ACS risk, especially in patients with established coronary heart disease (CHD). Additional attention has been directed towards the small dense Low Density Lipoprotein cholesterol (LDL-C) particles as these can be easily oxidized and penetrate the arterial wall [6]. In randomized clinical trials (RCTs) (e.g., 4S trial), the benefits of cholesterol lowering therapy on cardiac health (i.e. atherosclerotic process) have been highlighted, leading to a better CHD prognosis [7].

Earlier studies such as the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-1) [8] and the Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) studies [9], revealed higher all-cause mortality and post-MI complications in

diabetic patients. The presence of co-morbidities (i.e. hypertension) as well as advanced atherosclerotic lesions and pro-thrombotic states may account for this [10].

To our knowledge, only few longitudinal studies have examined the effect of clinical factors on ACS prognosis [4-5, 11-12]. In addition, less is known about the clinical characteristics of cardiac patients in Mediterranean countries and their association with recurrent (fatal or non-fatal) cardiac events. Identification and management of risk factors related to recurrent CVD events are of considerable clinical and public health importance. Thus, the present study aimed to investigate the role of major clinical risk factors [i.e. hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus (DM)] on the 10-year ACS prognosis, among cardiac patients within the GREECS (Greek Acute Coronary Syndrome) multi-centre longitudinal study. Our hypothesis was that all of these clinical factors had a detrimental role on the ACS prognosis.

2. Materials and Methods

2.1 *Study design*

The GREECS study is a longitudinal observational study established in 2003 to examine the role of various risk factors on CVD development and prognosis among ACS patients [13]. From October 2003 to September 2004, almost all consecutive patients (n = 2,172) diagnosed with ACS (i.e. acute myocardial infarction (AMI) or unstable angina (UA)) that were hospitalized in the cardiology clinics or the emergency units of 6 major General Hospitals in Greece (i.e. Hippokration hospital in Athens and the general prefectural hospitals in Lamia, Karditsa, Halkida, Kalamata and Zakynthos island) were enrolled (participation rate varied from 80 to 95%). Of the enrolled patients, 1649 (76%) were men and 523 (24%) were women. The hospitals were selected in order to represent populations with various socio-economic, cultural and regional characteristics. At entry, as well as during hospitalization (at 6 to 9 h, and again at 12 to 24 h if earlier samples were negative and the clinical index of suspicion was high) biomarkers suggesting cardiac injury and AMI such as, troponin I, creatine kinase (CK) and the MB fraction of total CK (CK-MB) were measured from all patients. In addition, a 12-lead electrocardiogram (ECG) was performed and clinical symptoms were evaluated in all patients, by a cardiologist at each hospital involved in the study. AMI was defined by typical rise and gradual fall (troponin) or more rapid rise and fall (CK-MB) of biochemical markers of myocardial necrosis with at least one of the following: (a) ischaemic symptoms, (b) development of pathologic ST waves on the ECG, (c) ECG changes indicative of ischemia (ST segment elevation or depression), or, (d) coronary artery intervention (e.g. angioplasty) [14]. UA was defined as the occurrence of one or more angina episodes, at rest, within the preceding 48 h, corresponding to class III of the Braunwald classification [15].

2.2 *Bioethics*

The study was approved by the Medical Research Ethics Committee of the participating institutions and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (1989). All patients were informed about the aims and procedures of the study and signed an informed consent.

2.3 *Baseline clinical measurements (2003-2004)*

Baseline assessment of clinical factors (i.e. history of hypertension, hypercholesterolaemia and DM), was based on the information retrieved through physical examination as well as medical records and pharmacological management of these conditions. More specifically, hypertension was defined as blood pressure (BP) ≥140/90 mmHg or use of antihypertensive medication, hypercholesterolaemia as total cholesterol ≥200 mg/dL or use of lipid-lowering agents and DM as fasting glucose levels ≥126 mg/dL or use of anti-diabetic agents. Medical history also included patient (i.e. prior to the baseline ACS event) and family history of ACS (i.e. first degree relative manifestation of CHD, hypertension, hypercholesterolaemia and DM).

Apart from the medical history, several socio-demographic and lifestyle characteristics including age, sex, dietary habits, physical activity level, smoking status, educational level, annual income and anthropometric characteristics were selected. Regarding the dietary assessment over the previous year a validated, semi-quantitative Food Frequency Questionnaire (FFQ) according to the Greek lifestyle was used[13]. Additionally, overall dietary habits were assessed with regard to the Mediterranean dietary pattern through MedDietScore (range 0 - 55) [16]. The evaluation of patients' physical activity level, during the past 12 months, was made using a modified version of the American College of Sports Medicine self-reported questionnaire [17]. As far as smoking status is concerned, patients were categorized as follows; those who smoked at least 1 cigarette/day or have stopped smoking during the past year were defined as current smokers whereas the

remaining smokers were defined as past smokers. The rest patients were characterised as never or rare smokers. Body Mass Index (BMI) was calculated as weight (Kg) divided by height (m) squared. Patients with BMI between 25 and 29.9 kg/m^2 were overweight and those with BMI >29.9 kg/m^2 were obese (no underweight cases, i.e. BMI <18.5 kg/m^2, were observed).

2.4 *Endpoints at 10-year follow-up*

The endpoints studied in the 10-year follow-up of the study, were: (a) all-cause mortality, (b) recurrent fatal or not-fatal ACS events. In particular, the development of a new AMI, angina pectoris, other identified forms of ischemia (WHO-ICD coding 410-414.9, 427.2, 427.6), heart failure of different types and chronic arrhythmias (WHO-ICD coding 400.0-404.9, 427.0 -427.5, 427.9-), were recorded. The study investigators retrieved information from n = 1,918 patients (the remaining n = 254 patients -11.6%- were lost after the 1st year of follow-up and considered as censored in the statistical analysis). All patients were interviewed by using a standard questionnaire. No differences were observed between those participated in the 10-year follow-up and those lost in all baseline clinical and lifestyle factors (all p-values >0.50).

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean values ± standard deviation, while categorical variables are presented as absolute and relative (%) frequencies. Associations between normally distributed continuous variables (MedDietScore, BMI and age) and groups of the patients were evaluated through the Student's t-test for independent samples after testing for normality and equality of variances through the P-P plot and Levene's test, respectively. Non-parametric Mann-Whitney test was used for the abnormally distributed variables (years of school). Associations between categorical variables (gender, current smoking, physical activity, hypertension, hypercholesterolaemia, DM and family history of CVD) were tested using the chi-squared test. Multiple logistic regression models were applied to evaluate the association between patients' history of hypertension, hypercholesterolemia and DM and 10-year outcomes after controlling for potential confounders. Results are presented as Odds Ratio (OR) and their corresponding 95% confidence intervals (95%CI). Cox proportional hazards models were applied for the evaluation of the association of each clinical factor with the 10-year outcomes; however, we present the results from logistic regression as the models had better correct classification rates since some time-to-event points were missing. Appropriate tests for goodness-of-fit (i.e. deviation and Pearson's residuals) were applied. A $p < 0.05$ was considered significant for the two-tailed hypotheses tested. All statistical calculations were performed using SPSS version 21.0 software (IBM SPSS Inc, Athens, Greece).

3. Results

37.3 % (n=811) of the study sample suffered from an ACS incidence (fatal or non fatal) within the decade; among them 78.8% were men and 21.2% women. Median survival time was 8.1 years for men and 7.8 for women.

Table 1 illustrates various patients' baseline characteristics, by each clinical status (i.e. hypertension, hypercholesterolaemia and DM). Hypertensive patients were older ($p < 0.001$), obese, less educated ($p < 0.001$) and more likely to have DM as a co morbidity ($p < 0.001$). On the other hand, they seemed to avoid smoking compared with their normotensive counterparts ($p < 0.001$). Patients with history of hypercholesterolaemia vs. those with normal blood cholesterol levels reported more years of education and were more likely to have a CVD event in their family. Diabetic patients were older and less educated while regarding their lifestyle and clinical characteristics they were physically inactive with abnormal blood pressure but less likely to smoke compared with patients with normal glucose levels (all p-values<0.001).

Regarding the 10-year follow-up, unadjusted analysis revealed that hypertensive patients had 16 and 33% higher all-cause ($p = 0.01$) and ACS mortality ($p = 0.007$), within the decade, compared with normotensive patients. Patients with history of DM had 20 and 37% higher 10-year all-cause ($p = 0.006$) and ACS mortality ($p = 0.001$), respectively, compared with patients with normal levels of fasting glucose. A similar association was not observed as regards history of hypercholesterolaemia (**Table 1**).

Table 1: Socio-demographic, lifestyle and clinical characteristics of ACS patients per hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes mellitus status (n=2,172)

Baseline characteristics	**Hypertension**			**Hypercholesterolaemia**			**Diabetes Mellitus**		
	NO	**YES**	***P***	**NO**	**YES**	***P***	**NO**	**YES**	***p***
	n=1,021	n=1,151		n=1,173	n=999		n=1,477	n=695	
Age, years	63 (14)	69 (11)	<0.001	68 (13)	64 (13)	0.65	65 (13)	69 (12)	<0.001
Males, %	84	68	<0.0	76	74	0.20	78	72	0.002
Current smoking, %	39	25	<0.001	30	29	0.58	34	25	<0.001
Physical inactivity, %	40	37	0.27	39	41	0.31	42	33	<0.001
Obesity, %	20	24	0.009	22	25	0.24	23	23	0.86
Years of school	8.0 (4.3)	7.4 (4.3)	<0.0	7.2 (4.2)	8.0 (4.5)	<0.001	7.9	7.3	<0.001
MedDietScore (range 0-55)	28.3 (5.5)	28.5 (5.7)	0.33	28.6 (5.4)	28.4 (5.6)	0.51	28.5 (5.5)	28.4 (5.7)	0.94
History of hypertension, %	-		-	52	55	0.19	49	65	<0.001
History of hypercholesterolaemia, %	45	48	0.19	-		-	48	46	0.54
History of diabetes mellitus, %	28	38	<0.001	31	30	0.54	-		-
Family history of CVD, %	35	38	0.31	31	42	<0.001	37	37	0.88
10-year follow up									
All-cause mortality, %	30	35	0.01	34	29	0.009	30	36	0.006
Any ACS event (fatal/non-fatal)	37	39	0.39	39	38	0.57	37	40	0.14
ACS mortality, %	15	20	0.007	19	16	0.07	16	22	0.001

Data are presented as mean ± standard deviation. p-values were obtained using Student's t-test for independent samples for the variables age and MedDietScore, Mann-Whitney Test for the variable years of school and chi-squared test for the rest variables sex, obesity, physical activity, current smoking, family history of CVD, history of hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes mellitus, 10-year all-cause mortality, ACS event (fatal/non-fatal) and ACS mortality.

To further evaluate the association between clinical factors and 10-year prognosis, multi-adjusted analysis was applied. As shown in **Table 2**, the unfavourable effect of the 3 clinical factors (i.e. hypertension, hypercholesterolaemia and DM) did not reach significance as regards all-cause mortality within the decade after adjusting for age, sex, smoking, physical activity, BMI, history of hypercholesterolaemia, DM, family history of CVD and MedDietScore (all p-values > 0.05).

Table 2: Multiple logistic regression models for the association between hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes mellitus with the 10-year all-cause mortality risk (n=2,172).

	Odds Ratio (OR)	95% CI	*p*	Model adjusted for
Hypertension (y/n)				
Model 1	1.08	0.89, 1.31	0.41	Age, gender
Model 2	1.01	0.80,1.28	0.93	Age, gender, current smoking, physical activity, BMI, history of hypercholesterolaemia, diabetes mellitus, family history of CVD
Model 3	1.01	0.80, 1.28	0.91	Model 2 plus MedDietScore
Hypercholesterolaemia (y/n)				
Model 1	0.91	0.74, 1.12	0.38	Age, gender
Model 2	0.92	0.73, 1.15	0.47	Age, gender, current smoking, physical activity, BMI, history of hypertension, diabetes mellitus, family history of CVD
Model 3	0.92	0.73, 1.15	0.46	Model 2 plus MedDietScore
Diabetes Mellitus (y/n)				
Model 1	1.16	0.94, 1.42	0.16	Age, gender
Model 2	1.18	0.93, 1.15	0.17	Age, gender, current smoking, physical activity, BMI, history of hypertension, hypercholesterolaemia, family history of CVD
Model 3	1.18	0.93, 1.50	0.17	Model 2 plus MedDietScore

BMI: Body Mass Index; CVD: cardiovascular disease

Regarding ACS mortality, the age- and sex- only adjusted model revealed that diabetic patients had 34% higher risk of recurrent fatal ACS incidence within the decade (p = 0.02) (**Table 3,** model 1). The aggravating role of DM remained significant even after adjusting for major socio-demographic, lifestyle and clinical factors, including MedDietScore (p = 0.04) (**Table 3**, model 2 and 3); whereas the other clinical parameters (i.e. hypertension and hypercholesterolaemia) did not reach significance.

Table 3: *Multiple logistic regression models for the association between hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes mellitus with the 10-year ACS mortality risk (n=2,172).*

	Odds Ratio (OR)	***95% CI***	***p***	***Model adjusted for***
Hypertension (y/n)				
Model 1	*1.22*	*0.96, 1.55*	*0.10*	*Age, gender*
Model 2	*1.10*	*0.82, 1.46*	*0.52*	*Age, gender, current smoking, physical activity, BMI, history of hypercholesterolaemia, diabetes mellitus, family history of CVD*
Model 3	*1.11*	*0.83, 1.48*	*0.48*	*Model 2 plus MedDietScore*
Hypercholesterolaemia (y/n)				
Model 1	*0.94*	*0.73, 1.21*	*0.63*	*Age, gender*
Model 2	*0.95*	*0.72, 1.26*	*0.72*	*Age, gender, current smoking, physical activity, BMI, history of hypertension, diabetes mellitus, family history of CVD*
Model 3	*0.95*	*0.72, 1.26*	*0.72*	*Model 2 plus MedDietScore*
Diabetes Mellitus (y/n)				
Model 1	*1.34*	*1.05, 1.70*	*0.02*	*Age, gender*
Model 2	*1.35*	*1.01, 1.79*	*0.04*	*Age, gender, current smoking, physical activity, BMI, history of hypertension, hypercholesterolaemia, family history of CVD*
Model 3	*1.35*	*1.01, 1.80*	*0.04*	*Model 2 plus MedDietScore*

BMI: Body Mass Index; CVD: cardiovascular disease

4. Discussion

The present study addressed the effect of 3 major clinical factors (hypertension, hypercholesterolaemia and DM) on 10-year ACS prognosis. According to the findings, hypertension and hypercholesterolaemia did not seem to be such powerful predictors on the 10-year all cause and ACS mortality. On the other hand, the aggravating role of DM on ACS prognosis, by significantly increasing the risk of ACS mortality, was observed.

Several epidemiological studies support that hypertension is associated with higher risk of mortality and recurrent cardiac events both in the short and the long-term of ACS prognosis. This could be attributed to the acceleration of atherosclerotic and myocardial damage, complications such as left ventricular dysfunction**,** as well as an unfavourable risk profile among hypertensive patients [3]. Indeed, in the present study, compared with their normotensive counterparts, hypertensive patients were more likely to be older and have a co-morbid manifestation of DM (**Table 1**). However, hypertension was not significantly associated with the poor prognosis including all cause and ACS mortality (**Tables 2** and **3**). This finding, in line with previous reports, is probably attributed to the preventive effects of antihypertensive medication on any adverse cardiac event [4, 18]. Coexisting DM may have also obscured the adverse effect of hypertension on long-term prognosis, as it is a more powerful predictor [19]. Moreover, the recent definition of hypertension clearly shifts towards lower normal BP resulting in earlier drug prescription and probably better prognosis [18].

Increased serum cholesterol has been associated with greater ACS risk among cardiac patients. Lipid-lowering medication is a cornerstone of secondary ACS prevention [20]. Intensive statin therapy is to enhance a better ACS prognosis mainly through lowering LDL-C levels [21]. A meta-analysis of RCTs, with cardiac patients, revealed that statin therapy resulted in 21% reduction of

recurrent events, revascularization and stroke, per 1 mmol/L LDL-C decrease within 5-years follow up [22]. In the present study, multi-adjusted analysis revealed no significant impact of hypercholesterolaemia on both all cause and ACS mortality, within the decade (**Table 2** and **3**). In line with this finding, previous studies with the same target population also observed no effect of hypercholesterolemia on 1-year ACS incidence [23]. These findings could be attributed to the increasing use of lipid-lowering medication [5, 24]. Moreover, small dense LDL particles, associated with raised triglycerides and lower high density lipoprotein levels, which may accelerate the atherogenic process; these cardiometabolic biochemical markers may help predict the prognosis of cardiac patients [6,25]. Additionally, after an ACS event, factors related to the severity of the disease such as heart failure, myocardial ischemia or ventricular arrhythmia affect prognosis to a greater extent [12].

In the present study, DM was highlighted as the sole adverse clinical factor in ACS mortality risk, within the decade. In line with the aforementioned findings, several studies have shown increased post-ACS incidence and mortality rates, among diabetic patients [4, 8-9, 26-27]; the high pro-inflammatory and prothrombotic states, the lipoprotein abnormalities and the harmful impact on the resting heart rate attributed to insulin resistance are proposed as plausible mechanisms [28-29]. Furthermore, as far as the pharmacological management is concerned, under the context of the secondary CVD prevention, diabetic *vs* non-diabetic patients seem to derive greater benefits from optimal medical treatment, regarding not only better glycaemic control but also improved lipid profile [10]. However, it is documented that the level of adherence as regards the whole treatment therapy, including anti-diabetic medications and dietary modifications is suboptimal in ACS patients; low socioeconomic status and complex lifetime treatment regimens, markedly worsen the level of compliance [26, 30-31]. Consequently, despite the improved management of DM, individuals with impaired glucose tolerance are still at high risk as they have great difficulties in conforming to the recommendations.

According to the present results, impaired glucose levels seem to aggravate the disease prognosis more than any other baseline clinical state (i.e. high BP or abnormal lipid profile). A plausible explanation for the insignificant association between hypercholesterolaemia and ACS prognosis may be the pleiotropic actions of statins, almost always prescribed in patients with an abnormal lipid profile. Indeed, these drugs have actions beyond LDL-lowering; anti-inflammatory (i.e. CRP reduction), antithrombotic (i.e. coagulation process) effects and better endothelial function through the reduction of soluble markers of endothelial activation, make statins a biologically beneficial medication against ACS [32-33]. Simultaneously, recent literature supports a cardioprotective impact of antihypertensive medicine in patients with high risk for cardiac events, regardless the BP levels. Such a claim is attributed not only to BP reduction but also to several other mechanisms. Antihypertensive drugs seem to decrease oxidative stress within the vessel wall, increase nitric oxide acid bioavailability and inhibit vasoconstriction, fluid retention and sympathetic nerve activity, leading to improved endothelial function, a detrimental predictor of cardiac events [34-35]. Heart rate control, protecting against arterial damage and stiffness may also help slow the progression of atherosclerosis [36-37]. Consequently, the aggravating role of high BP and lipids in ACS prognosis may have been mediated due to the pleiotropic direct impact of the prescribed drugs beyond the basic treatment goal, a claim not reported as regards antidiabetic medication.

Limitations

The present study has limitations that should be acknowledged. Although this study reported the effect of hypertension, hypercholesterolaemia and DM on the 10-year prognosis of ACS patients, it relied on hypotheses concerning the possible mechanisms through which these effects are exerted. Information on objective markers confirming these hypotheses (e.g. electrocardiographic or angiographic findings, enzyme levels and heart rate) were not available during the 10-year follow-up. Only the baseline examination was used in the present study; as a result potential changes (i.e. diet, clinical factors) over time are to be considered as another limitation. New onset DM, other risk factors (hypercholesterolemia, hypertension), as well as management and achieved guideline targets, were not evaluated. Finally, the GREECS study included as participants patients who survived an ACS event; data concerning patients who died within the first days of hospitalization are lacking.

Conclusions

Despite limitations, the GREECS study represents one of the few cohorts that highlight the clinical determinants that determine the outcome of ACS patients after 10 years follow up. DM was the

major clinical factor significantly positively associated with 10-year ACS mortality in these patients. In contrast, abnormal BP and cholesterol levels were not powerful markers, in contrast to what has been observed for the primary prevention of ACS. Clinical and public health strategies supporting adherence to medical treatment and lifestyle modifications which deal with DM should be a key component of ACS patient management.

Conflict of interest

None to declare

Acknowledgements

The authors would like to present and thank the field investigators of the “GREECS” study: Yannis Antonoulas, Athanasios Karanasios, Lambros Rizos, Michalis Mparmparoussis, George Kassimatis, George Giannopoulos, Sophia Arapi, Theodoros Gialernios, Constandina Massoura, Skevos Sideris, Nick Daskalopoulos and Prof Christodoulos Stefanadis, as well as the field investigators Evangelos Papataxiarchis, Despoina Tzanoglou, Georgia Kouli, Semina Kouroupi, Marifei Balli, Nikos Vassileiou, Vivi Tsomboli for their support in the clinical evaluation of the patients and Alexandros Chalamandaris for the baseline database management.

References

[1] Mendis S, Davis S and Norrving B. Organizational update: the world health organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease. Stroke 2015; **46**(5): e121-2.

[2] Assmann G, Cullen P and Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. Circulation 2002; **105**(3): 310-5.

[3] Pedrinelli R, Ballo P, Fiorentini C *et al.* Hypertension and acute myocardial infarction: an overview. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2012; **13**(3): 194-202.

[4] Leander K, Wiman B, Hallqvist J *et al.* Primary risk factors influence risk of recurrent myocardial infarction/death from coronary heart disease: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; **14**(4): 532-7.

[5] Marchioli R, Avanzini F, Barzi F *et al.* Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. Eur Heart J 2001; **22**(22): 2085-103.

[6] Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M *et al.* "European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses": a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses. Curr Vasc Pharmacol 2011; **9**(5): 533-71.

[7] Scandinavian Simvastatin Survival Study G. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). The Lancet **344**(8934): 1383-1389.

[8] Smith JW, Marcus FI and Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1984; **54**(7): 718-21.

[9] Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K and Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; **339**(4): 229-34.

[10] Keller PF, Carballo D and Roffi M. Diabetes and acute coronary syndrome. Minerva Med 2010; **101**(2): 81-104.

[11] Kaplan RC, Heckbert SR, Furberg CD and Psaty BM. Predictors of subsequent coronary events, stroke, and death among survivors of first hospitalized myocardial infarction. J Clin Epidemiol 2002; **55**(7): 654-64.

[12] De Bacquer D, De Backer G, Ostor E, Simon J and Pyorala K. Predictive value of classical risk factors and their control in coronary patients: a follow-up of the EUROASPIRE I cohort. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003; **10**(4): 289-95.

[13] Pitsavos C, Panagiotakos D, Antonoulas A *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; **5**(1): 1-8.

[14] Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000; **21**(18): 1502-13.

[15] Braunwald E. Heart Disease. 5th Edited by W.B. Saunders Company, London, UK; 1997.

[16] Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F and Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. Prev Med 2007; **44**(4): 335-40.

[17] Pate RR, Pratt M, Blair SN *et al.* Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995; **273**(5): 402-7.

[18] Chen G, Hemmelgarn B, Alhaider S *et al.* Meta-analysis of adverse cardiovascular outcomes associated with antecedent hypertension after myocardial infarction. Am J Cardiol 2009; **104**(1): 141-7.

[19] Lingman M, Herlitz J, Bergfeldt L *et al.* Acute coronary syndromes--the prognostic impact of hypertension, diabetes and its combination on long-term outcome. Int J Cardiol 2009; **137**(1): 29-36.

[20] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; **106**(25): 3143-421.

[21] de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD *et al.* Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004; **292**(11): 1307-16.

[22] Baigent C, Keech A, Kearney PM *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; **366**(9493): 1267-78.

[23] Panagiotakos DB, Notara V, Georgousopoulou EN *et al.* A comparative analysis of predictors for 1-year recurrent acute coronary syndromes events, by age group: the Greek observational study of ACS (GREECS). Maturitas 2015; **80**(2): 205-11.

[24] Walley T, Folino-Gallo P, Stephens P and Van Ganse E. Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997-2003. Br J Clin Pharmacol 2005; **60**(5): 543-51.

[25] Mikhailidis DP, Elisaf M, Rizzo M *et al.* "European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses": a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses: executive summary. Curr Vasc Pharmacol 2011; **9**(5): 531-2.

[26] Cziraky MJ, Reddy VS, Luthra R *et al.* Clinical outcomes and medication adherence in acute coronary syndrome patients with and without type 2 diabetes mellitus: a longitudinal analysis 2006-2011. J Manag Care Spec Pharm 2015; **21**(6): 470-7.

[27] Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH *et al.* Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. JAMA 2007; **298**(7): 765-75.

[28] Anselmino M and Sillano D. Impact of pre-diabetes and diabetes on cardiovascular outcomes. Curr Vasc Pharmacol 2012; **10**(6): 680-3.

[29] Arca M, Pigna G and Favoccia C. Mechanisms of diabetic dyslipidemia: relevance for atherogenesis. Curr Vasc Pharmacol 2012; **10**(6): 684-6.

[30] Notara V, Panagiotakos DB, Pitsavos C *et al.* Lower financial status and adherence to medication determines 10-year (2004-2014) all-cause mortality and risk for Acute Coronary Syndrome incidence among cardiac patients: the GREECS Study. Curr Vasc Pharmacol 2015 [Epud Ahead of print].

[31] Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ *et al.* Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Diabet Med 2013; **30**(5): 512-24.

[32] Ray KK and Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2005; **46**(8): 1425-33.

[33] Kokkinos P, Faselis C, Myers J *et al.* Statin therapy, fitness, and mortality risk in middle-aged hypertensive male veterans. Am J Hypertens 2014; **27**(3): 422-30.

[34] Miyamoto M, Kotani K, Ishibashi S and Taniguchi N. The effect of antihypertensive drugs on endothelial function as assessed by flow-mediated vasodilation in hypertensive patients. Int J Vasc Med 2012; **2012** 453264[Epud 2012 Feb 29].

[35] Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL *et al.* Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. JAMA 2011; **305**(9): 913-22.

[36] Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Zamboulis C *et al.* Elevated heart rate and atherosclerosis: an overview of the pathogenetic mechanisms. Int J Cardiol 2008; **126**(3): 302-12.

[37] Whelton SP, Blankstein R, Al-Mallah MH *et al.* Association of resting heart rate with carotid and aortic arterial stiffness: multi-ethnic study of atherosclerosis. Hypertension 2013; **62**(3): 477-84

4.3.8 Κατανάλωση γλυκών και 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο: ο ρόλος του κοινωνικο-οικονομικού επιπέδου

4.3.8.1 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη στη μελέτη

Η διατροφική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση έγκυρου ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Η συχνότητα κατανάλωσής των γλυκών καταγράφηκε ως εξής: ποτέ/σπάνια κατανάλωση, 1-2 μερίδες/εβδομάδα, 3-5 μερίδες/εβδομάδα και >5 μερίδες/εβδομάδα. Εξαιτίας του μικρού αριθμού ασθενών στις ομάδες που δήλωσαν 3-5 μερίδες/εβδομάδα και >5 μερίδες την εβδομάδα, το δείγμα χωρίστηκε σε δύο μεγάλες υποομάδες, ποτέ/σπάνια κατανάλωση και τουλάχιστον 1 μερίδα/εβδομάδα. Τα είδη των γλυκών ήταν: αρτοσκευάσματα (π.χ. κέικ, τσουρέκια), παρασκευάσματα από σοκολάτα, παραδοσιακά γλυκά του ταψιού (π.χ. μπακλαβάς, κανταΐφι, γαλακτομπούρεκο, μπουγάτσα), πίτες με φρούτα ή μαρμελάδες (π.χ. μηλόπιτα), παραδοσιακά κεράσματα (π.χ. μπισκότα βουτύρου, σοκολατάκια, λουκουμάδες), γλυκά του κουταλιού, νηστίσιμα γλυκά (π.χ. χαλβάς), εποχιακά γλυκά σε γιορτές (π.χ. κουραμπιέδες, μελομακάρονα, δίπλες). Προϊόντα τύπου light ή με άλλα γλυκαντικά χωρίς θερμίδες δεν συμπεριληφθήκαν.

Η άλλη βασική συνιστώσα στη συγκεκριμένη ανάλυση ήταν το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο. Αναφορικά με το ένα σκέλος του, το εκπαιδευτικό επίπεδο εκτιμήθηκε με βάση τα έτη εκπαίδευσης και το δείγμα χωρίστηκε σε δύο υποομάδες: «χαμηλό» εκπαιδευτικό επίπεδο (≤9 έτη εκπαίδευσης) και «μεσαίο»/«υψηλό ή ακαδημαϊκό» (>9 έτη εκπαίδευσης σε σχολείο ή/και τεχνολογικό /επαγγελματικό λύκειο ή/και σπουδές τριτοβάθμιας εκπαίδευσης). Η χρήση των ανωτέρω ορίων βασίστηκε στο γεγονός ότι τα 9 έτη αντιπροσωπεύουν την υποχρεωτική εκπαίδευση και πέρα από αυτό το χρονικό πλαίσιο ακολουθούνται σπουδές στην ανώτερη και ανώτατη εκπαίδευση. Όσον αφορά στο οικονομικό επίπεδο των ασθενών, μετά από δήλωση των ασθενών, καταγράφηκε το μέσο ετήσιο οικογενειακό εισόδημα των τελευταίων τριών ετών ενώ για τους ασθενείς χωρίς κάποια απασχόληση καταγράφηκε το βασικό μηνιαίο επίδομα το οποίο λάμβαναν από το ταμείο ανεργίας. Έπειτα, το οικονομικό επίπεδο ταξινομήθηκε ως «χαμηλό»/«μεσαίο» (<12,000€) και «καλό»/«πολύ καλό» (≥12,000€), με βάση τη φορολογική πολιτική του Υπουργείου Οικονομικών.

4.3.8.2 Κατανομή δημογραφικών, τρόπου ζωής και κλινικών χαρακτηριστικών, κατά την ένταξη στη μελέτη, σε σχέση με την κατανάλωση γλυκών

Η μονοπαραγοντική ανάλυση όσον αφορά στις διαιτητικές συνήθειες όπως αυτές καταγράφηκαν στην αρχή της μελέτης έδειξε ότι *v*=885 (41%) ασθενείς ανέφεραν ποτέ/σπάνια κατανάλωση γλυκών, ενώ *v*=1,287 (59%) δήλωσαν ότι κατανάλωναν έστω και 1 μερίδα γλυκών/εβδομάδα [*v=876 (68%) ασθενείς 1-2 μερίδες/εβδομάδα, v=322 (25%) 3-5 μερίδες/εβδομάδα και v=89 (7%) >5μερίδες/εβδομάδα*]. Οι ασθενείς που ανέφεραν ότι κατανάλωναν έστω και 1 μερίδα γλυκών σε εβδομαδιαία βάση είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν νέο ΟΕΜ έναντι ΑΣ (*p*=0.009), ενώ σε μεγαλύτερο ποσοστό ήταν καπνιστές και ήταν πιο πιθανό να έχουν οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (*p*=0.001); αντίθετα είχαν μικρότερη πιθανότητα να έχουν ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (*p*<0.001) σε σχέση με τους ασθενείς που δήλωσαν σπάνια κατανάλωση γλυκών. Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο υποομάδες ως προς τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά.

Αναφορικά με τη σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση γλυκών και τον 10ετή κίνδυνο νέου συμβάματος ΟΣΣ και αφού λήφθηκαν υπόψη κλασικοί συγχυτικοί παράγοντες, φάνηκε πως οι ασθενείς που κατανάλωναν έστω και 1 μερίδα γλυκών/εβδομάδα είχαν 23% μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν νέο καρδιακό επεισόδιο συγκριτικά με αυτούς που δεν κατανάλωναν γλυκά ή τα είχαν στη διατροφή τους ως μία σπάνια συνήθεια (95%CI 0.99, 1.53, *p*=0.06). Καμία στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στην κατανάλωση γλυκών και στο σακχαρώδη διαβήτη (*p*=0.887), το φύλο (*p*=0.905) και την ηλικία (*p*=0.435).

4.3.8.3 Η σχέση κοινωνικοοικονομικού/μορφωτικού επιπέδου και κατανάλωσης γλυκών στο 10ετή δευτερογενή καρδιαγγειακό κίνδυνο

Ένας από τους στόχους της παρούσας εργασίας ήταν να εξετάσει το ρόλο του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου στη σχέση της κατανάλωσης γλυκών με τον 10ετή δευτερογενή καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι ασθενείς που είχαν λιγότερα έτη εκπαίδευσης ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία (*p*<0.001), είχαν ιστορικό ΑΥ (*p*=0.001) και ΣΔ (*p*=0.001), ήταν λιγότερο σωματικά δραστήριοι (*p*<0.001), ενώ είχαν μικρότερα ποσοστά καπνίσματος (*p*<0.001). Σε περαιτέρω πολυπαραγοντική ανάλυση και αφού λήφθηκαν υπόψη κλασικοί συγχυτικοί παράγοντες φάνηκε ότι η

θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση έστω και 1 μερίδας γλυκών/εβδομάδα και του κινδύνου νέου καρδιαγγειακού συμβάματος παρέμενε στατιστικά σημαντική μόνο στην ομάδα του «μεσαίου»/«υψηλού» εκπαιδευτικού επιπέδου (p=0,007).

Όσον αφορά στην κατηγοριοποίηση του δείγματος ανά οικονομικό επίπεδο, τα άτομα με χαμηλότερο εισόδημα ήταν μεγαλύτερα σε ηλικία (p<0.001), είχαν ιστορικό ΣΔ (p=0.01) και χαμηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας (p=0.001), ενώ δεν παρουσίασαν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη διατροφή αλλά και ειδικότερα την κατανάλωση γλυκών συγκριτικά με την ομάδα που βρισκόταν σε καλύτερη οικονομική κατάσταση, της οποίας οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα θετικού οικογενειακού ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου (p=0.001). Σε περαιτέρω πολυπαραγοντική ανάλυση και αφού λήφθηκαν υπόψη κλασικοί συγχυτικοί παράγοντες, καμία στατιστικά σημαντική σχέση δεν αναδείχθηκε ανάμεσα στις δύο υποομάδες (χαμηλό/μεσαίο εισόδημα έναντι καλό/πολύ καλό εισόδημα) (p =0,56).

Άρθρο όπως δημοσιεύτηκε στο *Health Science Journal 2015;9 (23):1-7*

SWEETS CONSUMPTION IS ASSOCIATED WITH HIGHER 10-YEAR (2004-2014) INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASE AMONG ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS; THE DETRIMENTAL ROLE OF SOCIO-ECONOMIC STATUS: THE GREECS (GREEK OF ACUTE CORONARY SYNDROME) OBSERVATIONAL STUDY

Matina Kouvari[1], Venetia Notara[1], Demosthenes B. Panagiotakos[1], Moscho Michalopoulou[1], Eleni Kalli[1], Margarita Verdi[1], Nikos Vasileiou[1], Evangelos Papataxiarchis[1], Despoina Tzanoglou[1], Georgia Kouli[1], Yannis Mantas[2], Yannis Kogias[3], Petros Stravopodis[4], George Papanagnou[5], Spyros Zombolos[6] and Christos Pitsavos[7]; for the GREECS Study Investigators

[1]Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece; [2]Cardiology Clinic, General Hospital of Chalkida, Chalkida, Greece; [3]Cardiology Clinic, General Hospital of Karditsa, Karditsa, Greece; [4]Cardiology Clinic, General Hospital of Zakynthos Island, Greece; [5]Cardiology Clinic, General Hospital of Lamia, Lamia, Greece; [6]Cardiology Clinic, General Hospital of Kalamata, Kalamata, Greece; [7] First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece

Abstract

Objective: The aim of this work, and under the context of the GREECS study, was to evaluate the association between sweets consumption and 10 year (2004-2014) incidence of Acute Coronary Syndrome (ACS), among cardiac patients. **Methods:** From October 2003 to September 2004, 2,172 ACS consecutive patients from 6 major Greek hospitals were enrolled; during 2013-2014, the 10-year follow-up was performed in 1,918 patients (88% participation rate); development of fatal or non-fatal ACS was the outcome of interest and recorded through medical records or registries. Among others, sweets (i.e., cakes, chocolate, traditional pastries, Lenten sweets, pies and other common Greek sweet treats) consumption at baseline examination was assessed using a semi-quantitative food frequency questionnaire. **Results:** A positive association was observed between sweets consumption (at least one portion per week vs. other) and the ACS incidence after taking into account various potential confounders, including diabetes mellitus and obesity [OR =1.23, 95% CI (0.99, 1.53) *p*=0.060]. However, after stratified the analysis by education status (i.e., ≤9 vs. >9 years of school) the above association remained significant only among patients with higher educational status [OR=1.50, 95%CI (0.93, 2.40), *p*=0.095]; moreover, no significant interaction effect was observed between financial status of the patients and sweets consumption, on the tested outcome (p for interaction =0.56). **Conclusion:** Nutrition interventions to motivate, educate and support cardiac patients to moderate or even avoid sweets consumption, following healthier dietary habits are important to reduce the risk of re-current cardiac events.

Key words: acute coronary syndrome; risk; cardiovascular; sweets; socio-economic; education; nutrition

Introduction

Almost nobody can resist sweets; it is a "guilty" pleasure, a temptation to which many people succumbs. Indeed, the western dietary pattern, which is mainly characterized by high consumption of various unhealthy food choices, it is also characterized by increased sweets consumption. The last few decades, accumulating data suggest that the developing countries, as well, experience a shift in their food habits towards the western model.[(1-2)] Dietary guidelines to reduce cardiovascular risk clearly suggest avoiding sweets consumption because of their great amount of sucrose, trans /saturated fatty acids, high energy-density and glycemic index/load.[(3)] In accordance to these guidelines, the Mediterranean dietary pattern, that has long been studied as a prototype with numerous health benefits, recommends occasional consumption of sweets (i.e., monthly basis) and in small amounts.[(4)] However, products with added sugars are preferable for the reason that they cost less, they are tasteful, and give the feeling of satiety. Additionally, humans are genetically predisposed to prefer sweet tastes from the early stages of their life; newborn babies seem to like the sweet flavor of their mothers' breast milk. What is more, evolution has discriminated the types of foods initially preferred or rejected by making the sensory system detect calorie-rich foods and full of carbohydrates, as these, apart from representing the primary source of energy, offer a powerful hedonic appeal thanks to their palatability. On the contrary, the bitter ones, recognized as potentially poisonous, are rejected. The aforementioned claims are supported by certain brain and hormone mechanisms concerning not only the pediatric but also the adult population, which may lead to potential addiction equivalent to tobacco or alcohol.[(5-6)] Furthermore, this innate preference

is empowered due to the worldwide sweet consumption either as a part of tradition or as a result of technological improvements in food industries.[7]

Sweets have been examined over a long period with regard to some chronic diseases, such as diabetes mellitus and obesity, because of their great amount of sucrose, trans /saturated fatty acids, high energy-density and glycemic index/load, characteristics which lead to a rather harmful combination.[8-10] Nevertheless, studies as regards cardiac outcomes are rare and poorly understood. Although the recent American Heart Association (AHA) Guidelines in the primary cardiovascular disease (CVD) prevention[3] and several other organizations, highlight the adverse effect of sweets consumption on CVD in the context of an unhealthy diet, studies examining the independent, of overall dietary habits, effect of sweets in the prevention of heart disease are lacking.[11-12] Furthermore, the potential interaction effect of the socio-economic component and sweets consumption, on CVD outcomes has never been studied. Therefore, the aim of the present work was to investigate the association of sweets consumption on 10-year ACS incidence among cardiac patients in relation to their educational and financial status. The working research hypothesis was that ACS patients, mainly thoσε of low educational or financial status, whose regularly (e.g., weekly) consumed sweets, had higher risk of a recurrent ACS incidence compared with those who avoided eating sweets.

Methods

Sampling procedure

The GREECS (GREEK acute Coronary Syndrome) is a prospective observational study that established in 2003 and aimed to evaluate the role of various risk factors on the CVD development and prognosis among ACS patients [13]. During October 2003 - September 2004, *n* = 2,172 consecutive patients with discharge diagnosis of ACS (i.e., acute myocardial infarction (AMI) or unstable angina (UA)) that were hospitalized in the cardiology clinics or the emergency units of six major General Hospitals in Greece (i.e., Hippokration hospital in Athens and the general prefectural hospitals in Lamia, Karditsa, Halkida, Kalamata and Zakynthos island) were enrolled into the study (participation rate varied from 80% to 95%) (1649 men, 65±13 years old and 523 women, 72±11 years old, $p < 0.001$). The hospitals were selected in order to represent populations with various socio-economic, cultural and regional characteristics. By the exception of the metropolitan city of Athens - where there are several other hospitals -, all the other hospitals cover the whole population of the aforementioned regions, including urban and rural areas. The hospitals were selected in order to represent populations with various socio-economic, cultural and regional characteristics.

Acute myocardial infarction was defined by typical rise and gradual fall (troponin) or more rapid rise and fall (CK-MB) of biochemical markers of myocardial necrosis with at least one of the following: (a) ischemic symptoms, (b) development of pathologic ST waves on the ECG, (c) ECG changes indicative of ischemia (ST segment elevation or depression) or (d) coronary artery intervention (e.g., coronary angioplasty).[14] Unstable angina was defined by the occurrence of one or more angina episodes, at rest, within the preceding 48-hours, corresponding to class III of the Braunwald classification.[15] Braunwald classification was initially introduced to divide the patients with unstable angina according to their clinical characteristics and to provide better prognostic stratification. Medical information was retrieved through patient's hospital records.

Bioethics

The study was approved by the Medical Research Ethics Committee of the participated Institutions and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (1989) of the World Medical Association. All patients were informed about the aims and procedures of the study and signed an informed consent.

Measurements

Socio-demographic and lifestyle characteristics studied at baseline, included (among others): age, sex, physical activity, dietary and smoking habits, years of school and financial status. Specifically, sweets consumption, which is the main exposure factor of the present work, was recorded through a validated Food Frequency Questionnaire (FFQ) as follows: never/rare consumption, 1-2 portions, 3-5 portions and >5 portions, per week; because of the small number of cases in the "3-5 portion" and ">5 portion" classes, the groups were merged into two, i.e., never/rare and often/very often (even 1 portion per week), for the statistical analyses. The studied sweets were: bakery products (i.e., cakes/sweetbreads), chocolate products, industrialized products, traditional Greek pastries,

such as baklava, kadayif (angel-hair pastry), galaktoboureko (custard-filled pastry), bougatsa (creamy semolina/custard pudding), pies with fruits or jams, common sweet treats like olive oil/butter cookies, chocolates, lokums, louloumadhes (ball-shaped doughnuts), spoon-sweets (like syropi-fruit preserves), rizogalo (rice-milk pudding), Lenten sweets (taxini/semolina halva), Christmas sweets [honey macaroons, kourabiedes, and diples (honey-roll turnover)]. In addition, as far as the educational and financial level is concerned, the former was measured in years of school and classified as low (i.e., ≤9 years of school) and intermediate/high or academic (>9 years of school or technical/vocational or academic institutes). The use of the specific cut-off values was due to the fact that 9 years represents the obligatory education versus the up to 9-year education which represents subjects who either continued until the level of technical/vocational education or led to an academic level. Furthermore, concerning patients' financial status, mean annual income of during the last three years was recorded through self reports; regarding people who were unemployed, the basic monthly allowance they received from the Social Service Office was considered to calculate annual income. Financial status was then classified as low/moderate (annual income <12.000€) and good/very good (>12.000€), following the tax policy of the Ministry of Economics.

Overall dietary habits were evaluated through a validated dietary index, the MedDietScore (range 0 – 55);[16] higher values of MedDietScore indicate greater adherence to the Mediterranean diet. To evaluate physical activity status of the patients during the past year a modified version of a self-reported questionnaire provided by the American College of Sports Medicine was used;[17] physical activity was defined as any engagement in activities of at least 3 times per week and for at least 30 minutes. Years of smoking were recorded; current smokers were defined as those who smoked at least one cigarette per day or have stopped smoking during the past 12 months, while the rest smokers were defined as past smokers. The rest of the patients were defined as never or rare smokers. Medical history included the baseline assessment of history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus and CVD (i.e., prior to the baseline CVD event), as well as the pharmaceutical management of these conditions. Body mass index (BMI) was calculated as weight (in *Kg*) divided by height (in *m*) squared. Overweight was defined as BMI between 25 and 29.9 kg/m^2, while obesity as BMI greater than 29.9 kg/m^2 (no underweight cases, i.e., BMI<18.5 kg/m^2, were observed). Further details about the aims, measurements and baseline procedures of the GREECS study may be found elsewhere.[18]

Endpoints at 10-year follow-up

The endpoints studied in the 10-year follow-up of the study, were: (a) all cause mortality, (b) recurrent fatal or not-fatal ACS events. In particular, the development of a new AMI, angina pectoris, other identified forms of ischemia (WHO-ICD coding 410-414.9, 427.2, 427.6), heart failure of different types and chronic arrhythmias (WHO-ICD coding 400.0-404.9, 427.0 -427.5, 427.9-), were recorded. Study's investigators retrieved information from *n*=1918 patients (the rest *n*=254 patients-11.6%- were lost after the 1st year of follow-up and considered as censored in the statistical analysis). All patients were interviewed by using a standard questionnaire. During the 10-year (2004-14) follow-up, of the *n*=2172 initially enrolled patients, *n*=1,918 were found (88% participation rate). The rest *n*=254 (11.7%) of the patients that were lost in the 10-year follow-up were considered as censored. No differences were observed between those participated in the 10-year follow-up and those lost in all baseline clinical and lifestyle factors (all p-values>0.50).

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean values ± standard deviation, while categorical variables are presented as absolute (n) and relative frequencies (%). Associations between normally distributed continuous variables (body mass index and age) and groups of the patients were evaluated through the Student's t-test for independent samples. Normality of these was tested through the P-P plot and equality of variances through Levene's test. Relative associations for abnormally distributed variable was evaluated through Mann-Whitney Test. Associations between categorical variables were tested by the use of the chi-squared test. Correlations between continuous variables were evaluated by the use of Pearson's correlation coefficient for the normally distributed and by the use of Spearman's *rho* coefficient for the ordinal or skewed variables. The association between sweets consumption and 10-year ACS incidence was evaluated by multiply logistic regression analysis, after controlling for socio-demographic, clinical and lifestyle characteristics of the patients. Results are presented as odds ratio (OR) and their corresponding 95% confidence intervals (95%CI). Time to event was also taken into account and Cox proportional hazards models were applied; but it was decided to keep the results from logistic regression as the

models had better correct classification rates for the cases. A probability value of 5% was considered as statistically significant. The above association was also evaluated through the same method after splitting the sample in two groups concerning the financial and educational level. All statistical calculations were performed on the SPSS version 21.0 software (IBM SPSS Inc, Athens, Greece).

Results

Dietary habits data analysis revealed that *n*=885(41%) patients reported never/rare sweet consumption, while *n*=1,287 (59%) reported at least 1 portion per week (*n*=876 (68%) patients (1-2 portions/week), *n*=322 (25%) (3-5 portions/week) and *n*=89 (7%) (>5 portions/week)). In ***Table 1*** various clinical, lifestyle and behavioural characteristics of the patients by sweets consumption are presented. Patients reported even 1 portion of sweet/week were characterized by higher percentages of smoking (p=0.004) and family history of CVD (p=0.001) lower percentages of diabetes mellitus history (p<0.001), whereas no significant association was observed in other factors as compared with those reported never/rare consumption.

Table 1. Socio-demographic, lifestyle and clinical characteristics at presentation, by sweet consumption group *(n=2,172)*

	Overall	**No sweet consumption**	**At least 1 portion/wk**	***p***
Baseline factors	*n*=2,172	*n*=885	*n*=1,287	
Age (yrs)	66 (13)	67 (13)	65 (13)	0.003
Male gender, n (%)	76	681 (77)	968 (75)	0.35
Physical inactivity (sedentary), n (%)	61	478 (63)	758 (61)	0.35
Current smoking, n (%)	32	235 (28)	437 (34)	0.004
Years of school, n (%)	7.7 (4.3)	7.6 (4.4)	7.7 (4.2)	0.194
MedDietScore (0-55)	28.36 (5.68)	28.22 (6.07)	28.46 (5.40)	0.34
Body mass index (kg/m^2)	27.54 (3.88)	27.39 (3.80)	27.63 (3.92)	0.16
History of hypertension, n (%)	1,133 (53)	458 (54)	675 (53)	0.60
History of hypercholesterolemia, n (%)	872 (46)	348 (44)	524 (48)	0,06
History of diabetes mellitus, n (%)	638 (32)	349 (44)	289 (24)	0.001
Family history of CVD, n (%)	749 (36)	261 (32)	488 (39)	<0.001

Data are presented as mean ± standard deviation. P-values were obtained using t-test independent samples for the variables age and body mass index, Mann-Whitney Test for the variable years of school and chi-squared test for the rest variables sex, physical activity, current smoking, MedDietScore group, family history, history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus

In ***Table 2*** the association of sweets consumption with the ACS 10 year event rate, after taking into account conventional confounders is presented. As it can be seen, ACS patients with even 1 portion of sweet /week consumption experienced 23% higher risk of a recurrent ACS event, as compared with the ones who reported never/rare consumption, after various adjustments made (p=0.06).

Table 2. Results from multiple logistic regression analysis that evaluated the association between sweet consumption group and ACS 10-year survival

	Model 1	***Model 2***
Baseline factors	Odds ratio (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)
Sweets consumption (y/n)	1.18 (0.99, 1.40)	1.23 (0.99, 1.53)
Age (per 1 yr)	1.01 (1.00, 1.02)	1.01 (1.00, 1.02)
Female gender (y/n)	0.67 (0.54, 0.83)	0.60 (0.46, 0.78)
Physical inactivity (y/n)		0.92 (0.74, 1.14)
MedDietScore (per 1/55)		0.99 (0.97, 1.01)
Current smoking (y/n)		0.82 (0.64, 1.05)
Body mass index (per 1 kg/m^2)		0.99 (0.96, 1.02)
Family history of CVD (y/n)		1.15 (0.93, 1.42)
Hypertension (y/n)		0.96 (0.77, 1.19)
Hypercholesterolemia (y/n)		0.97 (0.78, 1.19)
Diabetes mellitus (y/n)		1.21 (0.96, 1.53)

Among the aims of the present work was also to test the potential moderating effect of socio-economic factors on the tested association. In ***Table 3*** various clinical, lifestyle and behavioural characteristics of the patients by educational and financial group are presented. No significant associations were observed as regards sweets consumption and education or financial status of the patients. Moreover, as it can be seen, patients belonging to the low educational status were older ($p<0.001$), more prone to suffer from hypertension ($p=0.001$) and diabetes mellitus ($p=0.001$), more physically inactive ($p<0.001$) but less likely to smoke ($p<0.001$), while they did not seem to differ in the dietary habits, as compared with the ones reported moderate/higher education. Concerning the stratified by financial status analysis, patients with low/moderate income were older ($p<0.001$), with higher prevalence of diabetes ($p=0.01$) and more physically inactive ($p=0.001$) whereas they had no difference in the sweets consumption and MedDietScore, as compared with those with better financial level; on the contrary, the latter group was more likely to have a family history of CVD ($p=0.001$).

Table 3. Socio-demographic, lifestyle and clinical characteristics at presentation, by education (n=1790) and financial group (n=1860)

	Educational status (years of school)			***Financial status***		
	≤9 yrs	>9 yrs	*p*	Low/moderate	Good/ Very good	*p*
Baseline factors	(*n*=1243)	(*n*=547)		(*n*=1261)	(*n*=599)	
Sweets consumption (yes), n (%)	64	66	0.32	60	63	0.21
Age (yrs)	69 (12)	60 (13)	<0.001	67 (13)	63 (13)	<0.001
Male gender, n (%)	71	88	<0.001	73	84	<0.001
Physical inactivity (sedentary), n (%)	62	51	<0.001	64	56	0.001
Current smoking, n (%)	26	47	<0.001	30	34	0.11
Med Diet Score (0-55)	28.29 (5.58)	28.31 5.85)	0.95	28.27 (5.36)	28.96 (5.47)	0.009
Body mass index (kg/m^2)	27.55 (3.93)	27.61 (3.82)	0.75	27.45 (3.89)	27.84 (3.76)	0.04
History of hypertension, n (%)	694 (56)	260 (48)	0.001	668 (54)	296 (50)	0.16
History of hypercholesterolemia, n (%)	510 (46)	243 (53)	0.01	488 (45)	262 (48)	0.27
History of diabetes mellitus, n (%)	420 (35)	138 (27)	0.001	390 (33)	154 (27)	0.01
Family history of CVD, n (%)	449 (37)	251 (47)	<0.001	392 (32)	236 (40)	0.001

Data are presented as mean ± standard deviation. P-values were obtained using t-test independent samples for the variables age and body mass index and chi-squared test for the rest variables sex, physical activity, current smoking, Med Diet Score group, family history, history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus

The association of sweets consumption with the ACS 10-year survival by education group, and after taking into account various confounders, is presented in ***Table 4***. Data analysis revealed that the adverse effect of sweets in the ACS prognosis was significant only in the patients' group with moderate/high educational status (p for interaction between education and sweets consumption on the outcome = 0.007). In ***Table 5***, the association of sweets consumption with the ACS 10-year survival by financial group is also presented. After taking into account various potential confounders no significant association of sweets consumption on ACS risk was observed, in both financial status groups (p for interaction =0.56).

Table 4. Results from multiple logistic regression analysis that evaluated the association between sweets consumption group and ACS 10-year survival in each educational level.

	Years of school ≤9 (n=1243)	***Years of school >9 (n=547)***
Baseline factors	Odds ratio (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
Sweets consumption (y/n)	1.16 (0.88, 1.53)	1.50 (0.93, 2.40)
Age (per 1 yr)	1.00 (0.99, 1.02)	1.01 (0.99, 1.03)
Female gender (y/n)	0.57 (0.42, 0.78)	0.46 (0.23, 0.95)
Physical inactivity (y/n)	0.84 (0.64, 1.10)	0.97 (0.63, 1.49)
Current smoking (y/n)	0.67 (0.48, 0.94)	0.95 (0.61, 1.49)
Family history of CVD (y/n)	1.18 (0.90, 1.54)	1.02 (0.66, 1.56)
Body Mass Index (per 1kg/m^2)	1.01 (0.97, 1.04)	0.95 (0.90, 1.01)
Med Diet Score group (per 1/55)	0.99 (0.96, 1.01)	1.01 (0.97, 1.05)
Hypertension (y/n)	1.05 (0.80, 1.38)	0.82 (0.51, 1.31)
Hypercholesterolemia (y/n)	0.83 (0.64, 1.09)	1.01 (0.66, 1.55)
Diabetes mellitus (y/n)	1.04 (0.78, 1.39)	1.50 (0.93, 2.40)

Table 5. Results from multiple logistic regression analysis that evaluated the association between sweets consumption group and ACS 10-year survival in each financial level.

	Low/moderate income (n=1261)	***High/Very high income (n=599)***
Baseline factors	Odds ratio (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
Sweets consumption (y/n)	1.21 (0.91, 1.60)	1.20 (0.78, 1.85)
Age (per 1 yr)	1.01 (1.00, 1.03)	1.00 (0.99, 1.02)
Female gender (y/n)	0.64 (0.47, 0.89)	0.42 (0.24, 0.76)
Physical inactivity (y/n)	0.98 (0.74, 1.30)	0.72 (0.48, 1.07)
Current smoking (y/n)	0.80 (0.57, 1.12)	0.91 (0.58, 1.45)
Family history of CVD (y/n)	1.14 (0.85, 1.53)	1.34 (0.90, 1.99)
Body Mass Index (per 1kg/m^2)	0.98 (0.94, 1.01)	1.02 (0.96, 1.07)
Med Diet Score (per 1/55)	0.97 (0.95, 1.00)	1.01 (0.97, 1.05)
Hypertension (y/n)	0.96 (0.72, 1.28)	0.94 (0.62, 1.41)
Hypercholesterolemia (y/n)	0.79 (0.60, 1.04)	1.16 (0.78, 1.73)
Diabetes mellitus (y/n)	1.12 (0.83, 1.51)	1.73 (1.10, 2.72)

Discussion

The findings of the present work suggested that sweets consumption was associated with increased risk of recurrent ACS events, among cardiac patients, after taking into account several potential confounders. Furthermore, the aforementioned relationship remained significant only in patients with moderate/high educational status, highlighting a social impact on the tested relationship, while no moderation effect of patients' financial status was revealed. Despite the limitations of the present work due to its observational nature, the reported findings are of major importance for public health, since they highlight not only the aggravating role of sweets consumption in the ACS prognosis but also the fact that the high education level does not seem to be as such protective as usually believed.

At first, it should be discussed why the sole effect of sweets consumption on ACS risk was evaluated, instead of a more holistic dietary approach. It is true that the majority of the studies nowadays follow the approach to evaluate whole dietary patterns, like the western-type or Mediterranean or prudent or "healthy" type of diet, instead of food-specific, as regards CVD risk or other health outcomes. Although dietary pattern approach has many benefits instead of specific food ascertainment on health related outcomes, sweets consumed by a variety of ways, which cannot be identified in the common dietary patterns. Thus, its solely assessment as regards health outcomes should be undertaken, in order to lead to robust conclusions. Although, the relationship between various dietary patterns, as well as a variety of foods, and cardiometabolic outcomes has, extensively been studied, data regarding sweets consumption are sparse in the literature.[11-12] Sweets consumption has been associated with increased risk of diabetes mellitus and obesity, particularly due to high sucrose-concentration, energy density and glycemic load/index.[9-10, 19]

Recent literature makes some suggestions about the role of sugars as an independent risk factor for CVD, highlighting its aggravating role due to not only the empty calories leading to excess weight, but also the association with other major risk factors, mainly several metabolic perturbations, like abdominal obesity dyslipidemia, hypertension and insulin resistance.[20-21] The present work is one of the few studies giving light to the association of sweets consumption and re-current cardiac episodes. The mechanisms, through which sweets exert their aggravating role in the pathogenesis of CVD, depend on their nutrient composition. Sucrose is the major dietary determinant in this food group. Under no circumstances, could it be denied the multifactor harmful

role of overconsumption of added sugars and it is fructose blamed for it. This causes high uric acid resulting in increasing blood pressure while it is, also, associated with increased triglycerides and low-density cholesterol (LDL-C) versus decreased high-density cholesterol (HDL-C) and abnormal insulin resistance through synthesis of fat in the liver. Another proposed pathway has to do with the association of fructose with inflammation markers which are on the top of the list concerning the pathogenesis of CVD events.[20, 22] Apart from sucrose, the majority of sweets contain unhealthy fats; trans fatty acids (TFA) in industrialized products, have adverse effects in the lipid profile and lead to endothelial dysfunction, either before or after replacing the mono/poly unsaturated fatty acids (MUFA/PUFA), according to clinical trials and meta-analysis.[23-24] Concerning saturated fatty acids (SFA), although a recent meta-analysis revealed doubtful non clear effect as regards cardiac risk [25], a replacement with a higher carbohydrate intake, particularly the refined ones, can exacerbate the atherogenic dyslipidemia, insulin resistance and obesity.[26] In addition, there are some other pathways by which sweets consumption, i.e., the high glycemic load and the energy density, may also lead to high CVD risk.[27-28]

Dietary habits have long been associated with people socio-economic status. Determinants of social status, like education level and financial status, may define the way people eat and behave as regards food choices and may have a detrimental effect in the prognosis of chronic diseases.[29] Moreover, financial status is a dominant characteristic of man quality of life; and diet, as a part of quality of life may be affected by peoples' financial status. In the present work, the potential moderating effect of the socio-economic component was also studied (i.e., years of school and annual income). The tested research hypothesis was evident among ACS patients with moderate/high educational status, whereas among the other socioeconomic sub-group, although in the same harmful direction, failed to reach significance. A potential explanation could be that less educated individuals, who usually live in rural areas and villages, they mostly consume home-prepared sweets, having as basic ingredients honey and olive oil. On the contrary, patients with higher educational status, mainly live in urban areas and tend to consume "industrialized" sweet products, full of added sugars and fats.[30-31] Indeed, the majority of patients in the present study, with low education status were living in rural areas (81%). Aging and the co-morbidities observed among patients could be, also, regarded as mediating factors in the tested relationship, accounting for social status, since the least educated patients were almost one decade older, physically inactive and more likely to have abnormal blood pressure, glucose levels than those in the higher education group (***Table 3***).[32-33]

Regarding financial status, no significant results were found, probably, due to the fact that patients' income may not play a role in the choice of sweets selection to consume.

Limitations

Despite the strengths of the present work mentioned above, there are some limitations that should be reported for better generalization of the findings. No lifestyle or other socio-demographic information from patients who died during the first days of baseline hospitalization was available; however, the in-hospital mortality rate was low (0.5% to 2% from region to region). Although this study has managed to evaluate the influence of the long term sweets consumption on ACS severity and prognosis, it relied on hypotheses concerning the possible mechanisms through which these effects are exerted, according to major characteristics of this food group, such as the sucrose concentration having bad influence on the lipid profile or inflammation markers. No objective biochemical markers concerning coagulation, oxidative stress or inflammation status were available. Even though self-reporting adherence may be subject to bias due to over or underestimated information, still remains the most common source of assessment. Moreover, compliance changes over time may also cause recall bias in patients' reporting. Finally, the studied food group consists of an extensive variety of ingredient-combinations resulting in an extra bias as it seems rather difficult to estimate the characteristics of every kind of sweet, in detail, so as to include them in the study with a more extensive and analytical way. Nevertheless, the widely consumed, by the Greek population, sweets have undoubtedly certain common properties, which have been examined and reported in this work.

Conclusions

Increased sweets consumption was associated with high risk of recurrent ACS events, particularly among higher educated cardiac patients. As part of a healthy diet, the kind of sweets, as well as the way of preparation may affect the disease prognosis. Regardless patients' socioeconomic

status, lower consumption of sweets should be one of the main nutritional targets for eliminating adverse disease outcomes.

Conflict of interest

None to declare

Acknowledgements

The authors would like to present and thank the field investigators of the “GREECS” study: Yannis Antonoulas, Athanasios Karanasios, Lambros Rizos, Michalis Mparmparoussis, George Kassimatis, George Giannopoulos, Sophia Arapi, Theodoros Gialernios, Constandina Massoura, Skevos Sideris, Nick Daskalopoulos, Eleni Tsompanaki, Moscho Michalopoulou, Eleni Kalli, Margarita Verdi, Nikos Vasileiou, Evangelos Papataxiarchis, Despoina Tzanoglou, Georgia Kouli, Semina Kouroupi, Marifei Balli, Ifigenia Stergiouli, Vivi Tsomboli, as well as Prof Christodoulos Stefanadis, for their support in the clinical evaluation of the patients and Alexandros Chalamandaris for the database management

References

1. Hu FB, (2008) Globalization of food patterns and cardiovascular disease risk. Circulation 118:1913-1914.

2. Schmidhuber J, Traill WB (2006) The changing structure of diets in the European Union in relation to healthy eating guidelines. Public Health Nutr 9:584-595.

3. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N et al. (2014) 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 63:2960-2984.

4. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A et al. (2011) Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. Public Health Nutr 14:2274-2284.

5. Ventura AK, Mennella JA (2011) Innate and learned preferences for sweet taste during childhood. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 14:379-384.

6. Lustig RH Schmidt LA, Brindis CD (2012) Public Health: The toxic truth about sugar. Nature 482:27-29.

7. Roufs TG, Roufs KS Sweet treats around the world : an encyclopedia of food and culture.

8. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB (2014) Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. Lancet 383:1999-2007.

9. Schwingshackl L, Hoffmann G (2013) Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis 23:699-706.

10. Hu FB (2013) Resolved: there is sufficient scientific evidence that decreasing sugar-sweetened beverage consumption will reduce the prevalence of obesity and obesity-related diseases. Obes Rev 14:606-619.

11. Panagiotakos D, Pitsavos C, Chrysohoou C, Palliou K, Lentzas I et al. (2009) Dietary patterns and 5-year incidence of cardiovascular disease: a multivariate analysis of the ATTICA study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 19:253-263.

12. Heidemann C, Schulze MB, Franco OH, van Dam RM, Mantzoros CS et al. (2008) Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. Circulation 118:230-237.

13. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Antonoulas A, Zombolos S, Kogias Y et al. (2005) 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 5:23.

14. (2000) Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 21:1502-1513.

15. Braunwald E (1997) Heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. ed. Philadelphia ; London: Saunders.

16. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C (2007) Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. Prev Med 44:335-340.

17. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA et al. (1995) Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 273:402-407.

18. Notara V, Koulouridis K, Voliatzis A, Vagka E (2013) Economic crisis and health. The role of health care professionals. Health Science Journal 7:149-154.

19. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, Colditz GA, Stampfer MJ et al. (2004) Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. JAMA 292:927-934.

20. Schmidt LA (2014) New unsweetened truths about sugar. JAMA Intern Med 174:525-526.

21. Polikandrioti M, Kotronoulas G, Liveri D, Giovaso S, Varelis G et al. (2009) Body Mass Index, central obesity, and dietary patterns in a group of young adult men. Health Science Journal 3:54-63.

22. Yang Q, Zhang Z, Gregg EW, Flanders WD, Merritt R et al. (2014) Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. JAMA Intern Med 174:516-524.

23. Chardigny JM, Destaillats F, Malpuech-Brugere C, Moulin J, Bauman DE et al. (2008) Do trans fatty acids from industrially produced sources and from natural sources have the same effect on cardiovascular disease risk factors in healthy subjects? Results of the trans Fatty Acids Collaboration (TRANSFACT) study. Am J Clin Nutr 87:558-566.

24. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC (2009) Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. Eur J Clin Nutr 63 Suppl 2:S5-21.

25. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM (2010) Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 91:535-546.

26. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM (2010) Saturated fat, carbohydrate, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 91:502-509.

27. Fan J, Song Y, Wang Y, Hui R, Zhang W (2012) Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of coronary heart disease, stroke, and stroke mortality: a systematic review with meta-analysis. PLoS One 7:e52182.

28. Mendoza JA, Drewnowski A, Christakis DA (2007) Dietary energy density is associated with obesity and the metabolic syndrome in U.S. adults. Diabetes Care 30:974-979.

29. Kosti M, Kanakari M (2012) Education and diabetes mellitus. Health Science Journal 6:654-662.

30. Pereira RA, Duffey KJ, Sichieri R, Popkin BM (2014) Sources of excessive saturated fat, trans fat and sugar consumption in Brazil: an analysis of the first Brazilian nationwide individual dietary survey. Public Health Nutr 17:113-121.

31. Popkin BM (1999) Urbanization and the nutrition transition. World Dev 27:1905-1916.

32. Cesaroni G, Agabiti N, Forastiere F, Perucci CA (2009) Socioeconomic differences in stroke incidence and prognosis under a universal healthcare system. Stroke 40:2812-2819.

33. Schroder H, Rohlfs I, Schmelz EM, Marrugat J (2004) Relationship of socioeconomic status with cardiovascular risk factors and lifestyle in a Mediterranean population. Eur J Nutr 43:77-85.

4.3.9 Ο ρόλος της κατανάλωσης καφέ στη 10ετή επίπτωση ΟΣΣ, σε καρδιαγγειακούς ασθενείς: η μελέτη GREECS

4.3.9.1 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη στη μελέτη

Η καταγραφή της καθημερινής κατανάλωσης καφέ έγινε με τη χρήση έγκυρου ημι-ποσοτικού ερωτηματολογίου. Η ημερήσια πρόσληψη καφέ ταξινομήθηκε ως: ποτέ/σπάνια κατανάλωση, 1-2 φλιτζάνια καφέ/ημέρα, 3-5 φλιτζάνια καφέ/ημέρα και ≥5 φλιτζάνια καφέ/ημέρα. Όλα τα είδη του καφέ (ελληνικός, στιγμιαίος, φίλτρου) υπολογίσθηκαν για 1 φλιτζάνι (150 ml) και οι συγκεντρώσεις καφεΐνης στα 28 mg/φλιτζάνι. Για τους σκοπούς της παρούσας ανάλυσης και λόγω του μικρού αριθμού των περιπτώσεων στις κατηγορίες με την υψηλότερη κατανάλωση (3-5 και ≥5 φλιτζάνια καφέ/ημέρα), οι τέσσερις ομάδες ενώθηκαν σε τρεις όπως: (α) «ποτέ/σπάνια» κατανάλωση, (β) «1-2 φλιτζάνια καφέ/ημέρα» και (γ) «≥3 φλιτζάνια καφέ/ημέρα».

4.3.9.2 Κατανομή δημογραφικών, τρόπου ζωής και κλινικών χαρακτηριστικών, κατά την ένταξη στη μελέτη, σε σχέση με την κατανάλωση καφέ

Η μονοπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων κατέδειξε ότι το 28% των ασθενών ανέφερε ποτέ/σπάνια κατανάλωση καφέ, το 53% 1-2 φλιτζάνια καφέ/ημέρα και το υπόλοιπο 19% ανέφερε ≥3 φλιτζάνια καφέ/ημέρα. Οι ασθενείς οι οποίοι ανέφεραν κατανάλωση 1-2 φλιτζάνια καφέ/ημέρα είχαν σχεδόν 2-φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να διαγνωσθούν με ΟΕΜ έναντι ΑΣ, ενώ η σχέση αυτή σχεδόν 3πλασιάστηκε σε όσους κατανάλωναν ≥3 φλιτζάνια καφέ/ημέρα. Οι ασθενείς με διάγνωση ΑΣ ήταν πιο πιθανό να αποφεύγουν την κατανάλωση καφέ σε καθημερινή βάση (p<0,001). Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς που ανέφεραν καμία κατανάλωση καφέ ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (p<0,001), είχαν λιγότερα έτη εκπαίδευσης (p<0,001), ήταν λιγότερο σωματικά δραστήριοι (p=0,001), και πιο πιθανό να έχουν ιστορικό ΑΥ (p<0,001) και ΣΔ (p=0,008), ενώ ήταν λιγότερο πιθανό να είναι καπνιστές (p<0,001).

Προκειμένου να αξιολογηθεί περαιτέρω η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και της 10ετούς επίπτωσης ΟΣΣ εφαρμόστηκε πολυπαραγοντική ανάλυση. Όταν λήφθηκαν υπόψη, ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, η ηλικία, το φύλο, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, ο δείκτης MedDietScore, το κάπνισμα, ο ΔΜΣ, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, η ΑΥ, η υπερχοληστερολαιμία, ο ΣΔ

και τα συμπτώματα κατάθλιψης φάνηκε ότι οι ασθενείς που κατανάλωναν 1-2 φλιτζάνια καφέ/ημέρα είχαν 35% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επαναλαμβανόμενων επεισοδίων ΟΣΣ (θανατηφόρων ή μη), σε σύγκριση με τους ασθενείς που ανέφεραν ποτέ/σπάνια κατανάλωση (95%CI 1.01, 1.79). Ωστόσο, όταν διερευνήθηκε η εν λόγω σχέση με την υψηλότερη καθημερινή κατανάλωση καφέ (≥3φλιτζάνια) δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

4.3.9.3 Η διαμεσολαβητική επίδραση της αρτηριακής υπέρτασης και της κατανάλωσης καφέ στο 10ετή δευτερογενή καρδιαγγειακό κίνδυνο

Ένας από τους στόχους της παρούσας διατριβής ήταν να εξετάσει το διαμεσολαβητικό ρόλο της ΑΥ στη σχέση μεταξύ κατανάλωσης καφέ και 10ετούς επίπτωσης ΟΣΣ. Παρατηρήθηκε ότι, οι νορμοτασικοί ασθενείς σε μεγαλύτερο ποσοστό είχαν υψηλή κατανάλωση καφέ (≥3 φλιτζάνια καφέ/ημέρα) (p<0,001). Επιπλέον, οι υπερτασικοί ασθενείς ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, είχαν λιγότερα έτη εκπαίδευσης (p=0,02), ήταν λιγότερο πιθανό να είναι καπνιστές (p<0,001), αλλά πιο πιθανό να έχουν ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (p<0,001) σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς ασθενείς.

Σημαντικές ενδείξεις όσον αφορά την αλληλεπίδραση μεταξύ της αρτηριακής υπέρτασης και της κατανάλωσης καφέ στην 10-ετή επίπτωση ΟΣΣ (p αλληλεπίδρασης=0,09) οδήγησε σε περαιτέρω διαστρωματοποιημένη ανάλυση. Από την ανάλυση φάνηκε ότι οι νορμοτασικοί ασθενείς που κατανάλωναν 1-2 φλιτζάνια καφέ/ημέρα και ≥3 φλιτζάνια καφέ/ημέρα είχαν 66% (OR = 1,66, 95%CI 7,1, 2,60, p=0,02) και 86% (OR=1,86, 95%CI 1,6, 27,3, p=0,03), αντίστοιχα, υψηλότερο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων επεισοδίων ΟΣΣ, κατά τη διάρκεια της 10ετούς παρακολούθησης. Αντίστοιχη συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε στους υπερτασικούς ασθενείς.

Άρθρο όπως δημοσιεύτηκε στο *Int J Food Sci Nutr 2015;66 (6):722-8*

THE ROLE OF COFFEE CONSUMPTION ON THE 10-YEAR (2004-2014) ACUTE CORONARY SYNDROME (ACS) INCIDENCE AMONG CARDIAC PATIENTS; THE GREECS OBSERVATIONAL STUDY

Venetia Notara[1], Demosthenes B. Panagiotakos[1], Matina Kouvari[1], Despoina Tzanoglou[1], Georgia Kouli[1], Yannis Mantas[2], Yannis Kogias[3], Petros Stravopodis[4], George Papanagnou[5], Spyros Zombolos[6], Fotoula Babatsikou[7], Charilaos Koutis[8], and Christos Pitsavos[9]; for the GREECS Study Investigators

[1]Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece; [2]Cardiology Clinic, General Hospital of Chalkida, Chalkida, Greece; [3]Cardiology Clinic, General Hospital of Karditsa, Karditsa, Greece; [4]Cardiology Clinic, General Hospital of Zakynthos Island, Greece; [5]Cardiology Clinic, General Hospital of Lamia, Lamia, Greece; [6]Cardiology Clinic, General Hospital of Kalamata, Kalamata, Greece; [7]Department of Nursing, Technological Educational Institute of Athens; [8]Department of Public Health & Community Health, Technological Educational Institute of Athens; [9]First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece

Key Words: secondary prevention; cardiovascular risk; recurrent cardiac episodes; cafe; hypertension

Abstract

The association between long-term coffee consumption and 10-year cardiovascular disease (CVD) incidence among Acute Coronary Syndrome (ACS) patients was evaluated. From 2003 to 2004, 2,172 ACS consecutive patients from 6 major Greek hospitals were enrolled. During 2013-2014 the 10-year follow-up was performed (88% participation rate) and recurrent fatal or non-fatal ACS were recorded. Baseline coffee consumption (cups/day) was assessed using a semi-quantitative Food Frequency Questionnaire (FFQ). Multi adjusted analysis revealed that 1-2 cups of coffee/day vs. no consumption had an adverse effect on the ACS incidence [Odds Ratio (OR)=1.35, 95% Confidence Interval (CI) 1.01, 1.79]. In subgroup analysis with hypertension as strata only the normotensive reached significance. Odds ratios for 1-2 and ≥3 cups relative to no consumption were [OR=1.66 95%CI 1.07, 2.60] and [OR=1.86, 95%CI 1.06, 3.27], respectively, after controlling for potential confounders. Thus, avoidance of coffee may be of high importance to ameliorate disease prognosis among cardiac patients.

Introduction

Coffee is undeniably the largest consumed beverage around the world next to water; countless people admit their addiction to this brewed drink with the distinct aroma and flavor. The history of coffee goes at least as far back as the 10th century with numerous reports and legends surrounding its first use. According to Food and Agricultural Organization (FAO) this product has been put on the top of the list as regards the agricultural exports of twelve countries in 2010 (FAO 2013). Undoubtedly, coffee-drinking is an indispensable part of worldwide culture, that is traditionally used to complement meals while it is an easily accessible product in coffee shops, enhancing the daily human contact. Apart from its use in social engagement, coffee has a variety of psychoactive and psychostimulant properties, more or less known, attributed to compounds such as methylxanthines (i.e., caffeine), biologically active substances (i.e., tannic acid), electrolytes (i.e., K, Mg, Mn) or antioxidants (i.e. polyphenols); sleep restriction, better memory, improvement of working performance are some of the reasons for its everyday use, worldwide. What is more, the main ingredient in this beverage, caffeine, is the most frequently ingested active substance with strong pharmacological, neurological and psychoactive effects, including mental alertness or reduction of fatigue which is usually manifested by migraines, headaches and excess use of pain remedies or over-the-counter stimulants (Dorea da Costa 2005, Bruce 2014).

The role of daily coffee consumption has been widely investigated regarding major chronic diseases with the cardiovascular being on the short list. However, conflicting information exists as regards the effect of the tested beverage on health and function of the cardiac system, with the majority of studies focusing on primary prevention of cardiovascular disease (CVD). Thus, recent meta-analysis of Randomized Clinical Trials (RCTs) and observational studies resulted in either no association between CVD and coffee intake (Loomba 2014, Malerba 2013) or a cardioprotective role of moderate coffee consumption through a dose-response relation (Crippa 2014, Ding 2014b,

Mostofsky 2012, Larsson Orsini 2011, Panagiotakos 2003). On the other hand, several studies have suggested an increase in CVD risk, presenting an adverse impact on clinical factors such as raise in serum lipids, aortic stiffness, pro-inflammatory markers (Panagiotakos 2004, Zampelas 2004, Vlachopoulos 2005, Cai 2012). Extensive literature exists as regards coffee and blood pressure control without robust conclusions (Zhang 2011, Steffen 2012). Nevertheless, less is known about the effect of long-term coffee intake on the secondary prevention of CVD and the plausible interaction with a major clinical parameter, the hypertension. Therefore, the aim of the present work was to investigate the association between coffee consumption and 10-year Acute Coronary Syndrome (ACS) incidence among cardiac patients in relation to hypertension. The working research hypothesis was that ACS patients who adapted a daily coffee consumption pattern had higher risk of recurrent CVD events, compared with those who reported a lower level of intake or even no consumption.

Methods

Sampling procedure

The GREECS (GREEK acute Coronary Syndrome) is a prospective observational study, established in 2003 and aimed to evaluate the role of various risk factors on the ACS development and prognosis among cardiac patients (Pitsavos 2005). During October 2003 - September 2004, n=2,172 consecutive patients with discharge diagnosis of ACS (i.e., acute myocardial infarction (AMI) or unstable angina (UA)) that were hospitalized in the cardiology clinics or the emergency units of six major General Hospitals in Greece (i.e. Hippokration hospital in Athens and the general prefectural hospitals in Lamia, Karditsa, Halkida, Kalamata and Zakynthos island) were enrolled into the study (participation rate varied from 80% to 95%) (1,649 men, 65±13 years old and 523 women, 72±11 years old, p<0.001). The hospitals were selected in order to represent populations with various socio-economic, cultural and regional characteristics. By the exception of the metropolitan city of Athens - where there are several other hospitals -, all the other hospitals cover the whole population of the aforementioned regions, including urban and rural areas. Acute myocardial infarction was defined by typical rise and gradual fall (troponin) or more rapid rise and fall (CK-MB) of biochemical markers of myocardial necrosis with at least one of the following: (a) ischemic symptoms, (b) development of pathologic ST waves on the ECG, (c) ECG changes indicative of ischemia (ST segment elevation or depression) or (d) coronary artery intervention (e.g., coronary angioplasty) (The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee 2000)

Unstable angina was defined by the occurrence of one or more angina episodes, at rest, within the preceding 48-hours, corresponding to class III of the Braunwald classification (Braunwald 1997). Braunwald classification was initially introduced to divide the patients with unstable angina according to their clinical characteristics and to provide better prognostic stratification. Medical information was retrieved through patient's hospital records.

Bioethics

The study was approved by the Medical Research Ethics Committee of the participated Institutions and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (1989) of the World Medical Association. All patients were informed about the aims and procedures of the study and signed an informed consent.

Dietary assessment

Usual dietary intake over the year preceding baseline enrolment was assessed by a validated, semi-quantitative FFQ that included foods and beverages commonly consumed in Greece (Pitsavos 2005). The consumption of certain food items and the portion size as an average per week, during the past year, was recorded. Then, the frequency of consumption was quantified approximately in terms of the number of times a month the food was consumed.On the basis of the FFQ, all participants were asked about their usual frequency of daily coffee consumption. Usual daily coffee intake was categorized as follows: never/rare consumption, 1-2 cups of coffee/day, 3-5 cups of coffee/day and 5+ cups of coffee/day. All reported types of coffee (Greek-type coffee, instant coffee, brewed coffee, filtered coffee or cappuccino) were adjusted for 1 cup (150mL) and caffeine concentrations of 28 mg/cup (Bunker McWilliams 1979) For the purposes of the current analysis, and because of small number of cases in the categories with the highest reported consumption (3-5 and ≥5 cups of coffee/day), the four groups were merged as follows: never/rare consumption, 1-2 cups of coffee/day and ≥3 cups of coffee/day. Overall dietary habits were

evaluated through a validated dietary index, the MedDietScore (range 0–55) (Panagiotakos 2007); higher values of MedDietScore indicate greater adherence to the Mediterranean diet. In particular, MedDietScore evaluates 10 food groups: non-refined cereals and products, fruits and nuts, vegetables, olive oil, non-fat or low fat dairy, fish, poultry, potatoes, pulses, red meat or meat products and eggs, as well as alcohol consumption.

Socio-demographic, clinical, biochemical and psychological characteristics.

Socio-demographic and lifestyle characteristics studied at baseline, included (among others): age, sex, physical activity, smoking habits, years of school and financial status. To evaluate physical activity status of the patients during the past year a modified version of a self-reported questionnaire provided by the American College of Sports Medicine was used (Pate 1995); physical activity was defined as any engagement in activities of at least 3 times per week and for at least 30 minutes. Years of smoking were recorded; current smokers were defined as those who smoked at least one cigarette per day or have stopped smoking during the past 12 months, while the rest smokers were defined as past smokers. The rest of the patients were defined as never or rare smokers. Medical history included the baseline assessment of history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus and cardiovascular disease (CVD) (i.e., prior to the baseline event), as well as the pharmaceutical management of these conditions. In particular, hypertension, was defined as systolic/diastolic blood pressure >140/90 mmHg, hypercholesterolemia as fasting total cholesterol levels > 200 mg/dL and diabetes as fasting glucose levels > 125 mg/dL or the use of special (anti-hypertensive, hypolipidemic or antidiabetic) treatment. As far as the anthropometric characteristics are concerned, height and weight were measured to the nearest 0.5 cm and 100 g respectively. Body mass index (BMI) was then calculated as weight (in kilograms) divided by height (in meters) squared. Based on the World Health Organization, overweight was defined as BMI between 25 and 29.9 kg/m^2, while obesity as BMI greater than 29.9 kg/m^2. Finally the participants were asked to complete the questionnaire CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, range 0-60) so as to calculate their psychological profile and mainly any potential indications of depression. Higher scores on this scale are indicative of more severe depression.

Further details about the aims, measurements and baseline procedures of the GREECS study may be found elsewhere (Pitsavos 2005).

Endpoints at 10-year follow-up

The endpoints studied in the 10-year follow-up were recurrent fatal or not-fatal ACS events. In particular, the development of a new AMI, angina pectoris, other identified forms of ischemia (WHO-ICD coding 410-414.9, 427.2, 427.6), heart failure of different types and chronic arrhythmias (WHO-ICD coding 400.0-404.9, 427.0 -427.5, 427.9-), were recorded. All patients were interviewed by using a standard questionnaire. During the 10-year (2004-14) follow-up, of the *n*=2,172 initially enrolled patients, *n*=1,918 were found (88% participation rate). The rest *n*=254 (11.7%) of the patients that were lost in the 10-year follow-up were considered as censored. No differences were observed between those participated in the 10-year follow-up and those lost in all baseline clinical and lifestyle factors (all p-values>0.50).

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean values ± standard deviation, while categorical variables are presented as absolute (n) and relative frequencies (%). Associations between normally distributed continuous variables (MedDietScore, body mass index, age and CES-Depression) and coffee consumption groups of the patients were evaluated through the One-Way ANOVA analysis of variance. Because of multiple comparisons, the Bonferroni rule was applied to correct for the inflation of type I error. Additionally, associations of the mentioned continuous variables and hypertension group were estimated through the Student's t-test for independent samples. Normality of these was tested through the P-P plot and equality of variances through Levene's test. Years of school variable that was abnormally distributed and coffee consumption groups were associated through Kruskal-Wallis Test while for respective analysis per hypertension group Mann-Whitney test was used. Associations between categorical variables (sex, current smoking, physical activity, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, AMI, UA and family history of CVD) were tested by the use of the chi-squared test. The association between the categorical variable "coffee consumption" (i.e. never/rare consumption, 1-2 and ≥3 cups of coffee/day) and 10-year ACS fatal or non-fatal incidence was evaluated by multiple logistic regression analysis, after controlling for socio-demographic, clinical, lifestyle and psychological

characteristics of the patients. Results are presented as odds ratio (OR) and their corresponding 95% confidence intervals (95%CI). Time to event was also taken into account and Cox proportional hazards models were also applied; but it was decided to keep the results from logistic regression as the models had better correct classification rates for the cases and some time points were missing. The tested hypothesis was also evaluated after splitting the sample in two groups concerning the hypertension status. A probability value of 5% was considered as statistically significant. All statistical calculations were performed on the SPSS version 21 software (IBM SPSS Inc, Athens, Greece).

Results

The overall fatal or non-fatal 10-year ACS incidence was *n*=811 (37.3%) (38.8% in men and 32.9% in women, *p*=0.016). Median survival time was 8.08 years for men and 7.78 for women (*p*=0.07). No differences were observed between those participated in the 10-year follow-up and those lost in all baseline clinical and lifestyle factors (all p-values>0.50).

Dietary habits data analysis revealed that 28% of the patients reported never/rare coffee consumption, 53% 1-2 cups of coffee/day and the rest 19% ≥3 cups of coffee/day (***Table 1***). In ***Table 1*** various clinical, lifestyle and behavioural characteristics of the patients by coffee consumption group are presented. Patients who reported 1-2 cups of coffee/day had almost 2-fold higher likelihood to suffer from AMI versus UA while a 3-fold higher likelihood for worse clinical condition was observed in those consuming ≥3 cups of coffee/day. Patients representing a less serious disease profile (i.e., UA) were more likely to avoid coffee consumption in a daily basis (*p<0.001*). Further unadjusted analysis revealed that those who reported no coffee consumption were older (*p<0.001*), the least educated (*p<0.001*), more physically inactive (*p=0.001*) and more likely to have hypertension (*p<0.001*) and diabetes mellitus (*p=0.008*) while they were less likely to be current smokers (*p<0.001*).

Table 1. Socio-demographic, lifestyle, psychological and clinical characteristics at presentation, by coffee consumption group *(n=2,172)*

	Overall	**No coffee consumption**	**1-2 cups of coffee/day**	**≥3 cups of coffee/day**	***P***
Baseline characteristics	*n=2,172*	*n=609*	*n=1145*	*n=418*	
Acute Myocardial infarction, %	65	59	65	74	<0.001
Unstable angina, %	35	41	35	26	<0.001
Age, yrs (SD)	65 (13)	70 (12)	66 (13)	59 (12)	<0.001
Male gender, %	76	69	79	86	<0.001
Physical inactivity (sedentary), %	58	65	63	53	0.001
Current smoking, %	32	16	33	65	<0.001
Years of school, yrs (SD)	7.3 (4.3)	6.7 (4.1)	7.8 (4.3)	9.0 (4.5)	<0.001
MedDietScore, range 0-55 (SD)	28.35 (5.68)	28.86 (5.49)	28.65 (5.26)	28.92 (5.97)	<0.001
Body mass index, kg/m^2 (SD)	27.82 (3.88)	27.30 (3.92)	27.67 (4.00)	27.71 (3.56)	0.19
Depression, CES-scale 0-60 (SD)	13.53 (12.15)	14.54 (11.97)	13.27 (11.63)	12.31 (12.67)	0.02
History of hypertension, %	50	61	52	43	<0.001
History of hypercholesterolemia, %	47	43	47	52	0.07
History of diabetes mellitus, %	31	36	28	27	0.008
Family history of CVD, %	39	36	34	42	0.03

Data are presented as mean ± standard deviation. P-values were obtained using One-Way ANOVA for the variables Age, Body Mass Index, MedDietScore and Depression, Kruskal-Wallis Test for the variable Years of school and chi-squared test for the rest variables Acute myocardial infarction, Unstable angina, Sex, Physical activity, Current smoking, Family history of CVD, History of Hypertension, Hypercholesterolemia and Diabetes mellitus.

To further evaluate the association between coffee consumption and 10-year fatal or non-fatal ACS incidence, multi-adjusted analysis was applied (***Table 2***). When age, sex, physical inactivity, MedDietScore, current smoking, BMI, family history of CVD, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus and depression were included in the analysis as potential confounders or mediating factors, it was revealed that patients who consumed 1-2 cups of coffee/day had 35% higher risk of recurrent fatal or non-fatal ACS episodes when compared with those who reported never/rare consumption, during the follow-up period (***Table 2***, model 2). However, the tested relation regarding the daily consumption of ≥3cups of coffee did not reach significance.

Table 2. Results from multiple logistic regression analysis that evaluated the association between coffee consumption group and 10-year fatal or non-fatal ACS incidence, among cardiac patients *(n=2,172)*

	Model 1	***Model 2***
Baseline characteristics	Odds Ratio (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)
Coffee drinking		
1-2 cups vs. no consumption	1.15 (0.91, 1.44)	1.35 (1.01, 1.79)
≥3 cups vs. no consumption	1.21 (0.90, 1.64)	1.24 (0.84, 1.83)
Age (per 1 year)	1.01 (1.00, 1.02)	1.02 (1.01, 1.03)
Female gender (y/n)	0.75 (0.59, 0.95)	0.67 (0.49, 0.91)
Physical activity (y/n)	-	0.79 (0.61, 1.01)
Years of school (per 1 year)	-	0.99 (0.96, 1.02)
MedDietScore (per 1/55)	-	0.99 (0.97, 1.02)
Current Smoking (y/n)	-	0.89 (0.67, 1.19)
Body Mass Index (per 1kg/m^2)	-	1.01 (0.98, 1.04)
CES-Depression score (per 1/60)	-	1.01 (0.99, 1.02)
Family history of CVD (y/n)	-	1.25 (0.98, 1.60)
Hypertension (y/n)	-	0.88 (0.68, 1.13)
Hypercholesterolemia (y/n)	-	1.13 (0.88, 1.44)
Diabetes Mellitus (y/n)	-	1.26 (0.97, 1.64)

Model 1: Coffee consumption and 10year ACS prognosis adjusted for Sex and Age / **Model 2:** Coffee consumption and 10year ACS prognosis adjusted for Sex, Age, Physical activity, Years of school, MedDietScore, Current Smoking, Body Mass Index, CES-Depression, Family History of CVD, Hypertension, Hypercholesterolemia and Diabetes mellitus.

Among the aims of the present work was also to test the potential or mediating effect of hypertension on the tested association. In ***Table 3*** various clinical, lifestyle and behavioural patients' characteristics by hypertension group are presented. A significant association between coffee consumption and normal or high blood pressure was observed, with the former being more

likely to report the highest coffee consumption (≥3cups of coffee/day) and the latter tending to avoid such a habit (*p<0.001*). Regarding other characteristics hypertensive patients were older and more likely to have a history of diabetes mellitus (*p<0.001*); on the other hand, they were less educated (*p=0.02*) and less likely to smoke (*p<0.001*) compared to those with normal blood pressure (***Table 3***).

Table 3. Socio-demographic, lifestyle and clinical characteristics at baseline examination, by hypertension group *(n=2,172)*

	Hypertension		
Baseline characteristics	***Normal***	***Hypertensive***	***p***
	(n=1,011)	(n=1,161)	
No coffee consumption, %	24	32	<0.001
1-2cups of coffee/day, %	53	52	<0.001
≥3cups of coffee/day, %	23	16	<0.001
Age, yrs (SD), %	63 (14)	69 (11)	<0.001
Male gender, %	84	68	<0.001
Physical inactivity (sedentary), %	60	63	0.25
Current smoking, %	39	25	<0.001
Years of school, yrs (SD)	8.1 (4.3)	7.4 (4.3)	0.02
MedDietScore, range 0-55 (SD)	28.25 (5.56)	28.49 (5.72)	0.32
Body mass index, kg/m^2 (SD)	27.21 (3.76)	27.82 (3.95)	<0.001
Depression, CES-scale 0-60 (SD)	14.26 (12.04)	13.19 (12.21)	0.04
History of hypercholesterolemia, %	45	48	0.18
History of diabetes mellitus, %	25	38	<0.001
Family history of CVD, %	35	38	0.30

Data are presented as mean ± standard deviation. P-values were obtained using One-Way ANOVA for the variable Coffee consumption, t-test for independent samples for the variables Age, Body Mass Index, MedDietScore and Depression, Mann-Witney test for the variable Years of school and chi-squared test for the rest variables Sex, Physical activity, Current smoking, Family history of CVD, History of Hypercholesterolemia and Diabetes mellitus.

Significant indications regarding an interaction between hypertension and coffee consumption on the 10-year fatal or non-fatal ACS incidence (*p for interaction on the outcome=0.09*) led to further stratified multi-adjusted analysis (***Table 4***). Data analysis revealed that normotensive patients who consumed 1-2 cups of coffee/day and ≥3 cups of coffee/day had 66% (OR=1.66 95%CI 1.07, 2.60, *p*= 0.02) and 86% (OR=1.86, 95%CI 1.06, 3.27, *p*=0.03) higher risk for ACS events during the 10-year follow-up, respectively; whereas in hypertensive patients such an adverse effect was not observed.

Table 4. Results from multiple logistic regression analysis that evaluated the association between coffee consumption group and 10-year fatal or non-fatal ACS incidence, per hypertension group *(n=2,172)*

	Normal	***Hypertensive***
Baseline characteristics	Odds Ratio (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)
Coffee drinking		
1-2 cups vs. no consumption	1.66 (1.07, 2.60)	1.16 (0.79, 1.71)
≥3 cups vs. no consumption	1.86 (1.06, 3.27)	0.81 (0.46, 1.42)
Age (per 1 year)	1.01 (0.99, 1.03)	1.03 (1.01, 1.05)
Female gender (y/n)	0.81 (0.48, 1.35)	0.67 (0.49, 0.91)
Physical activity (y/n)	1.02 (0.71, 1.45)	0.66 (0.46, 0.95)
Years of school (per 1 year)	1.01 (0.96, 1.06)	0.98 (0.94, 1.02)
MedDietScore (per 1/55)	0.99 (0.96, 1.02)	0.99 (0.97, 1.03)
Current Smoking (y/n)	0.75 (0.50, 1.11)	1.14 (0.74, 1.76)
Body Mass Index (per 1kg/m^2)	0.98 (0.94, 1.03)	1.03 (0.99, 1.07)
Depression (per 1/60)	1.01 (0.99, 1.02)	1.01 (0.99, 1.02)
Family History of CVD (y/n)	1.04 (0.73, 1.50)	1.47 (1.04, 2.08)
Hypercholesterolemia (y/n)	1.28 (0.89, 1.82)	1.04 (0.74, 1.46)
Diabetes Mellitus (y/n)	1.23 (0.82, 1.85)	1.31 (0.92, 1.87)

Model 1: Coffee consumption and 10year ACS prognosis adjusted for Sex, Age, Physical activity, Years of school, MedDietScore, Current Smoking, Body Mass Index, CES-Depression, Family History of CVD, Hypercholesterolemia and Diabetes mellitus in normotensive patients / **Model 2:** Coffee consumption and 10year ACS prognosis adjusted for Sex, Age, Physical activity, Years of school, MedDietScore, Current Smoking, Body Mass Index, CES-Depression, Family History of CVD, Hypercholesterolemia and Diabetes mellitus in hypertensive patients

Discussion

The findings of the present work suggested that chronic coffee consumption had a detrimental aggravating role in the ACS prognosis, among cardiac patients. Importantly, the tested relation remained significant after adjusting for major potential confounders (i.e. smoking and depression) (***Table 2***). Furthermore, the aforementioned significant effect was observed only among the normotensive patients highlighting a plausible interaction between coffee and blood pressure on the disease outcome (***Table 4***).

The majority of studies nowadays tend to a more holistic dietary approach as regards CVD risk or other health outcomes. However, the present study is one of the very few Mediterranean longitudinal cohorts conducted in a country where coffee is an indispensable part of its tradition and culture; so the specific-food ascertainment should be undertaken, in order to lead to robust conclusions. In recent years, clinical and epidemiological studies examining the effect of coffee on cardiac health range from a strong positive to a negative or even no association focusing on either a direct impact or a potential interaction with various clinical parameters such as heart rate, cardiac arrhythmia, blood pressure and serum cholesterol levels (Nawrot 2003, O'Keefe 2013). Indeed, recent meta-analysis indicated that moderate coffee intake was inversely associated with CVD risk and mortality (Crippa 2014, Larsson Orsini 2011, Ding 2014b). This cardioprotective role of coffee is usually attributed to its antioxidants (Godos 2014). For instance, some of these compounds have been recognized to improve insulin sensitivity, protecting against CVD (Ding 2014a). In CARDIO2000 study, a “J” shaped dose response association was proposed with 2-3 cups of coffee/day being significantly protective (Panagiotakos 2003). On the other hand, inconsistent

claims support an aggravating role of coffee intake in major clinical characteristics due to certain substances (i.e., diterpenes and caffeine) (Godos 2014). In the ATTICA study, moderate-to-high coffee consumption was associated with significantly high proinflammatory process and homocysteine levels (Zampelas 2004, Panagiotakos 2004). Additionally, two coffee components (i.e., cafestol and kahweol) were associated with impaired lipid profile (Cai 2012). In the present work, an adverse effect of even 1-2 cups of coffee/day on the ACS prognosis is suggested. In line with the aforementioned findings, some investigators highlighted the acute detrimental effect of coffee on triggering coronary events; this has claimed to be more evident in individuals with CVD history compared to apparently healthy individuals where a neutral or even positive impact has been proposed (Happonen 2004, Riksen 2009). Additionally, previous studies in Mediterranean area (Grosso 2014) demonstrated a potential mediating effect of the whole dietary pattern on the health outcomes related with coffee intake; in the present study, individuals of 1-2 cups/coffee per day group (i.e., in the highest risk) had the lowest MedDietScore and that should be taken into account considering the results.

Elevated blood pressure is an established risk factor for AMI, stroke and other cardiovascular implications. Suboptimal dietary habits (i.e. salt, alcohol) have been widely examined as regards blood pressure control with coffee being a factor of much interest; the first report came 75 years ago but until nowadays the evidence remains inconclusive with recent meta-analysis, on primary CVD incidence, showing no important association (Kathryn Horst 1934, Steffen 2012, Mesas 2011). On the contrary, the pressor effects of caffeine are usually attributed to its adverse impact on arterial stiffness, wave reflections, central aortic pressures, resistance vessels and cardiac output (Papaioannou 2005, Vlachopoulos 2005). In the present work the potential interaction of coffee intake and abnormal blood pressure on the ACS prognosis was also examined. It was revealed that a range from never/rare coffee consumption to ≥3 cups in a daily basis, was associated with a significant increase in risk of recurrent cardiac episodes, only in normotensive patients. In line with the aforementioned results, in RCTs with non-hypertensive individuals as target group, coffee led to a significant raise in systolic and diastolic blood pressure (Guessous 2014). Moreover, recent focus has been oriented towards the acute effect (i.e., about 3 hours after the consumption) of caffeine on blood pressure to which normotensive people seem to be more susceptible, compared to its chronic action (Karatzis 2005). Additionally, certain observations could determine the disease occurrence. Smoking and coffee has been proposed to have a synergistic aggravating impact on cardiac function (i.e., aortic stiffness) (Vlachopoulos 2004)); indeed, in the present study, the normotensive patients were more likely to smoke. Moreover, the antihypertensive medication expected to be taken by patients with abnormal blood pressure may mediate the positive coffee-ACS-prognosis association in the hypertensive patients. Finally, specific food groups (i.e., alcohol, fish, fruits, vegetables) which affect the blood pressure control could mediate the outcome, despite their adjustment through MedDietScore. On the contrary, nutrients with major pressor effects (i.e. sodium, potassium), not directly calculated in the FFQ, should be taken into account considering the results (Appel 2006).

Coffee is commonly used as a psycho-stimulant. There are several indications regarding a positive linkage between coffee consumption and psychological factors (i.e. depression, stress) (Lucas 2011). Furthermore, a growing amount of evidence supports a strong association between depressive symptoms and primary CVD incidence while the psychological impact seems even more crucial in patients who have already suffered from a cardiac episode as these are more likely to be emotionally vulnerable, aggravating the course of the disease. Additionally, the detrimental role of these psychological disorders in lifestyle choices (i.e., smoking and high level of coffee consumption) may worsen disease prognosis (Notara 2015, Antonogeorgos 2012, Hsu 2014, Brice Smith 2002). In the present work, depression was included in the analysis as a mediator of the tested relation, strengthening the outcome. However, the absence of stress-estimation from the baseline characteristics has to be reported as a basic limitation of this study.

Limitations

Several limitations of this study should be reported for better generalization of the findings. Although the effect of the long-term coffee consumption pattern on ACS severity and prognosis was evaluated, the possible mechanisms through which these effects are exerted were relied on hypotheses. No objective biochemical markers concerning coagulation, oxidative stress or inflammation status were available; thus, despite the prospective character of this study, the tested relation may not be considered as causal due to the lack of biological explanation. The FFQ used was not appropriate to calculate the exact characteristics of coffee (i.e. variety, sugar/sweeteners

addition). Furthermore, much as coffee consumption may be under- or over-estimated by the use of FFQ, it still remains the most valid dietary assessment tool in observational studies. Finally, it could be suggested that increased coffee consumption is associated with unhealthy behaviours (i.e., smoking, unhealthier dietary habits); adjustment for such potential confounders has been made but, as always, residual confounding cannot be explained.

Conclusions

Despite the above limitations of the present work, attributed to its observational nature, the reported findings seem to be of high importance as they examine a rather conflicting issue and try to extend previous investigations by proposing a potential unfavorable role of coffee under the context of the secondary CVD prevention. Coffee, at all levels of consumption, seemed to be associated with a significant increase in the recurrent cardiac episodes risk, among ACS patients, even those with normal blood pressure. Our findings offer a message to the public health as regards the secondary CVD prevention where the studies are scarce; moderation or even avoidance of this beverage may possess a beneficial role in the ACS prognosis and eliminate adverse disease outcomes. However, the nature of the tested variable demands further investigation through clinical trials so as to refute or confirm and extend the results of the present work.

Declaration of interest

None to declare

Acknowledgements

The authors would like to present and thank the field investigators of the “GREECS” study: Yannis Antonoulas, Athanasios Karanasios, Lambros Rizos, Michalis Mparmparoussis, George Kassimatis, George Giannopoulos, Sophia Arapi, Theodoros Gialernios, Constandina Massoura, Skevos Sideris, Nick Daskalopoulos, Eleni Tsompanaki, Moscho Michalopoulou, Eleni Kalli, Margarita Verdi, Nikos Vasileiou, Evangelos Papataxiarchis, Despoina Tzanoglou, Georgia Kouli, Semina Kouroupi, Marifei Balli, Ifigenia Stergiouli, Vivi Tsomboli, as well as Prof Christodoulos Stefanadis, for their support in the clinical evaluation of the patients and Alexandros Chalamandaris for the database management

References

Antonogeorgos G, Panagiotakos Db, Pitsavos C, Papageorgiou C, Chrysohoou C, Papadimitriou Gn,Stefanadis C (2012). Understanding the role of depression and anxiety on cardiovascular disease risk, using structural equation modeling; the mediating effect of the Mediterranean diet and physical activity: the ATTICA study. Ann Epidemiol 22**:** 630-637.

Appel Lj, Brands Mw, Daniels Sr, Karanja N, Elmer Pj,Sacks Fm (2006). Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 47**:** 296-308.

Braunwald E (1997). Heart Disease 5th edited by W.B. Saunders Company, London, UK.

Brice Cf,Smith Ap (2002). Factors associated with caffeine consumption. Int J Food Sci Nutr 53**:** 5564.

Bruce Se, Werner Kb, Preston Bf,Baker Lm (2014). Improvements in concentration, working memory and sustained attention following consumption of a natural citicoline-caffeine beverage. Int J Food Sci Nutr 65**:** 1003-1007.

Bunker Ml,Mcwilliams M (1979). Caffeine content of common beverages. J Am Diet Assoc 74**:** 28-32.

Cai L, Ma D, Zhang Y, Liu Z,Wang P (2012). The effect of coffee consumption on serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr 66**:** 872-877.

Crippa A, Discacciati A, Larsson Sc, Wolk A,Orsini N (2014). Coffee consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a dose-response meta-analysis. Am J Epidemiol 180**:** 763-775.

Ding M, Bhupathiraju Sn, Chen M, Van Dam Rm,Hu Fb (2014a). Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. Diabetes Care 37**:** 569-586.

Ding M, Bhupathiraju Sn, Satija A, Van Dam Rm,Hu Fb (2014b). Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Circulation 129**:** 643-659.

Dorea Jg,Da Costa Th (2005). Is coffee a functional food? Br J Nutr 93**:** 773-782.

Fao (2013). FAO Statistical Yearbook, World Food and Agriculture.

Godos J, Pluchinotta Fr, Marventano S, Buscemi S, Li Volti G, Galvano F,Grosso G (2014). Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects. Int J Food Sci Nutr 65**:** 925-936.

Grosso G, Marventano S, Galvano F, Pajak A,Mistretta A (2014). Factors associated with metabolic syndrome in a mediterranean population: role of caffeinated beverages. J Epidemiol 24**:** 327-333.

Guessous I, Eap Cb,Bochud M (2014). Blood pressure in relation to coffee and caffeine consumption. Curr Hypertens Rep 16**:** 468.

Happonen P, Voutilainen S,Salonen Jt (2004). Coffee drinking is dose-dependently related to the risk of acute coronary events in middle-aged men. J Nutr 134**:** 2381-2386.

Hsu Nw, Tsao Hm, Chen Hc,Chou P (2014). Anxiety and depression mediate the health-related quality of life differently in patients with cardiovascular disease and stroke-preliminary report of the Yilan study: a population-based community health survey. PLoS One 9**:** e107609 doi: 10.1371 eCollection.

Karatzis E, Papaioannou Tg, Aznaouridis K, Karatzi K, Stamatelopoulos K, Zampelas A, Papamichael C,

Lekakis J,Mavrikakis M (2005). Acute effects of caffeine on blood pressure and wave reflections in healthy subjects: should we consider monitoring central blood pressure? Int J Cardiol 98**:** 425-430.

Kathryn Horst Wdr, William L.Jenkins, Dji-Lih Bao (1934). The effect of caffeine, coffee and decaffeinated coffee upon blood pressure, pulse rate and certain motor reactions of normal young men. The Journal of Pharmachology and Experimental Therapeutics 52**:** 307-321.

Larsson Sc,Orsini N (2011). Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. Am J Epidemiol 174**:** 993-1001.

Loomba Rs, Aggarwal S,Arora Rr (2014). The Effect of Coffee and Quantity of Consumption on Specific Cardiovascular and All-Cause Mortality: Coffee Consumption Does Not Affect Mortality. Am J Ther [Epud Ahead of Print].

Lucas M, Mirzaei F, Pan A, Okereke Oi, Willett Wc, O'reilly Ej, Koenen K,Ascherio A (2011). Coffee, caffeine, and risk of depression among women. Arch Intern Med 171**:** 1571-1578.

Malerba S, Turati F, Galeone C, Pelucchi C, Verga F, La Vecchia C,Tavani A (2013). A meta-analysis of prospective studies of coffee consumption and mortality for all causes, cancers and cardiovascular diseases. Eur J Epidemiol 28**:** 527-539.

Mesas Ae, Leon-Munoz Lm, Rodriguez-Artalejo F,Lopez-Garcia E (2011). The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 94**:** 1113-1126.

Mostofsky E, Rice Ms, Levitan Eb,Mittleman Ma (2012). Habitual coffee consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis. Circ Heart Fail 5**:** 401-405.

Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A,Feeley M (2003). Effects of caffeine on human health. Food Addit Contam 20**:** 1-30.

Notara V, Panagiotakos Db, Papataxiarchis E, Verdi M, Michalopoulou M, Tsompanaki E, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Stergiouli I, Mantas Y,Pitsavos C (2015). Depression and marital status determine the 10-year (2004-2014) prognosis in patients with Acute Coronary Syndrome: the GREECS Study. Psychol Health**:** 1-25.

O'keefe Jh, Bhatti Sk, Patil Hr, Dinicolantonio Jj, Lucan Sc,Lavie Cj (2013). Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. J Am Coll Cardiol 62**:** 1043-1051.

Panagiotakos Db, Pitsavos C, Arvaniti F,Stefanadis C (2007). Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. Prev Med 44**:** 335-340.

Panagiotakos Db, Pitsavos C, Chrysohoou C, Kokkinos P, Toutouzas P,Stefanadis C (2003). The J-shaped effect of coffee consumption on the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. J Nutr 133**:** 3228-3232.

Panagiotakos Db, Pitsavos C, Zampelas A, Zeimbekis A, Chrysohoou C, Papademetriou L,Stefanadis C (2004). The association between coffee consumption and plasma total homocysteine levels: the "ATTICA" study. Heart Vessels 19**:** 280-286.

Papaioannou Tg, Karatzi K, Karatzis E, Papamichael C,Lekakis Jp (2005). Acute effects of caffeine on arterial stiffness, wave reflections, and central aortic pressures. Am J Hypertens 18**:** 129-136.

Pate Rr, Pratt M, Blair Sn, Haskell Wl, Macera Ca, Bouchard C, Buchner D, Ettinger W, Heath Gw, King Ac,Et Al. (1995). Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 273**:** 402-407.

Pitsavos C, Panagiotakos Db, Antonoulas A, Zombolos S, Kogias Y, Mantas Y, Stravopodis P, Kourlaba G,Stefanadis C (2005). 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 5**:** 23.

Riksen Np, Rongen Ga,Smits P (2009). Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: implications for coronary heart disease. Pharmacol Ther 121**:** 185-191.

Steffen M, Kuhle C, Hensrud D, Erwin Pj,Murad Mh (2012). The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 30**:** 2245-2254.

Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Panagiotakos D, Ioakeimidis N, Alexopoulos N, Pitsavos C,Stefanadis C (2004). Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. J Am Coll Cardiol 44**:** 1911-1917.

Vlachopoulos C, Panagiotakos D, Ioakeimidis N, Dima I,Stefanadis C (2005). Chronic coffee consumption has a detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. Am J Clin Nutr 81**:** 1307-1312.

Zampelas A, Panagiotakos Db, Pitsavos C, Chrysohoou C,Stefanadis C (2004). Associations between coffee consumption and inflammatory markers in healthy persons: the ATTICA study. Am J Clin Nutr 80**:** 862-867.

Zhang Z, Hu G, Caballero B, Appel L,Chen L (2011). Habitual coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Am J Clin Nutr 93**:** 1212-1219.

4.3.10 Αποκλειστική κατανάλωση ελαιολάδου και 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο: ο ρόλος του εκπαιδευτικού επιπέδου και του Δείκτη Μάζας Σώματος: επιδημιολογική μελέτη GREECS

4.3.10.1 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά κατά την ένταξη στη μελέτη

Η διατροφική αξιολόγηση των ασθενών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ενός έγκυρου ημιποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Εστιάζοντας στη βασική διατροφική συνιστώσα της παρούσας ανάλυσης που είναι το ελαιόλαδο και λοιπά πρόσθετα λίπη και έλαια, η συχνότητα κατανάλωσής τους καταγράφηκε ως εξής: «ποτέ»/«σπάνια» κατανάλωση, «1-2 φορές/εβδομάδα», «3-5 φορές/εβδομάδα» και «>5 φορές /εβδομάδα» (καθημερινή βάση). Τα εξεταζόμενα λίπη και έλαια στη μελέτη ήταν το ελαιόλαδο, το βούτυρο, η μαργαρίνη και τα σπορέλαια, ενώ λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών στις ομάδες με βάση την κατανάλωση πρόσθετων λιπών, η κατηγοριοποίηση έγινε ως εξής: «αποκλειστική κατανάλωση ελαιολάδου» (v=1647 ή 76% των ασθενών) και «ελαιόλαδο μαζί με λοιπά λίπη και έλαια» (v=525 ή 24%).

Η άλλη βασική συνιστώσα στη συγκεκριμένη ανάλυση ήταν το εκπαιδευτικό επίπεδο. Το δείγμα χωρίστηκε σε δύο υποομάδες ανάλογα με τα έτη εκπαίδευσης: «χαμηλό» εκπαιδευτικό επίπεδο (≤9 έτη εκπαίδευσης) και «μεσαίο»/«υψηλό ή ακαδημαϊκό» (>9 έτη εκπαίδευσης σε σχολείο ή/και τεχνολογικό /επαγγελματικό λύκειο ή/και σπουδές τριτοβάθμιας εκπαίδευσης). Η χρήση των ανωτέρω ορίων βασίστηκε στο γεγονός ότι τα 9 έτη αντιπροσωπεύουν την υποχρεωτική εκπαίδευση και πέρα από αυτό το χρονικό πλαίσιο ακολουθούνται σπουδές στην ανώτερη και ανώτατη εκπαίδευση.

Η τρίτη βασική συνιστώσα της συγκεκριμένης ανάλυσης ήταν η ομαδοποίηση των ασθενών ανάλογα με ένα ανθρωπομετρικό χαρακτηριστικό τους, το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Για τον υπολογισμό του χρησιμοποιήθηκε ο τύπος (Βάρος)/(Ύψος)^2 (Βάρος: Kg και Ύψος: m). Ως υπέρβαροι ορίστηκαν τα άτομα με ΔΜΣ από 25-29,9 kg/m^2 ενώ τα άτομα με μεγαλύτερες τιμές χαρακτηρίστηκαν ως παχύσαρκοι. Το ύψος και το βάρος των ασθενών προσδιορίστηκε με ακρίβεια 0.5 cm. και 100g αντίστοιχα.

4.3.10.2 Κατανομή δημογραφικών, τρόπου ζωής και κλινικών χαρακτηριστικών, κατά την ένταξη στη μελέτη, σε σχέση με την αποκλειστική κατανάλωση ελαιολάδου

Η μονοπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων κατέδειξε ότι το 76% των ασθενών ανέφεραν σχεδόν αποκλειστική κατανάλωση ελαιολάδου ενώ 24% δήλωσαν ότι κατανάλωναν και άλλα πρόσθετα λίπη σε καθημερινή βάση πέρα από ελαιόλαδο, με κυριότερο το βούτυρο και τη μαργαρίνη. Οι ασθενείς που ανέφεραν αποκλειστική κατανάλωση ελαιολάδου, σε ημερήσια βάση, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να υποστούν ΑΣ έναντι ΟΕΜ (p<0,001), ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία (p=0,002) και σε μικρότερο ποσοστό ήταν καπνιστές (p=0,002) σε σχέση με τους ασθενείς που δήλωσαν και άλλα πρόσθετα λίπη στην καθημερινή διατροφή τους. Οι δε τελευταίοι ήταν περισσότερο πιθανό να είναι σωματικά αδρανείς (p=0,003), αλλά σε μικρότερο ποσοστό είχαν ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (p<0,001) και σακχαρώδη διαβήτη (p=0,05).

Προκειμένου να αξιολογηθεί περαιτέρω η σχέση μεταξύ της αποκλειστικής κατανάλωσης ελαιολάδου και της 10ετούς επίπτωσης ΟΣΣ εφαρμόστηκε πολυπαραγοντική ανάλυση. Όταν λήφθηκαν υπόψη, ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, το MedDietScore, το κάπνισμα, ο ΔΜΣ, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης φάνηκε ότι οι ασθενείς που κατανάλωναν και άλλα πρόσθετα λίπη εκτός από ελαιόλαδο είχαν 40% μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν νέο καρδιακό επεισόδιο συγκριτικά με αυτούς που δήλωσαν αποκλειστική κατανάλωση ελαιολάδου (95%CI 1.05, 1.86, p=0,002).

4.3.10.3 Η διαμεσολαβητική επίδραση του εκπαιδευτικού επιπέδου και της αποκλειστικής κατανάλωσης ελαιολάδου στο 10ετή δευτερογενή καρδιαγγειακό κίνδυνο

Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο υποομάδες (≤9 έτη σπουδών και >9 έτη σπουδών) ως προς την κατανάλωση ελαιολάδου και άλλων πρόσθετων λιπών αλλά και τις γενικότερες διατροφικές συνήθειες. Επιπλέον, όπως φαίνεται, οι ασθενείς που είχαν χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία (p<0,001), πιο επιρρεπείς στο να πάσχουν από υπέρταση (p=0,001) και σακχαρώδη διαβήτη (p=0,001), λιγότερο

σωματικά δραστήριοι (p<0,001) αλλά σημείωναν χαμηλότερα ποσοστά καπνιστών (*p*<0,001).

Λαμβάνοντας υπόψη τους κλασσικούς συγχυτικούς παράγοντες φάνηκε ότι η μη αποκλειστική κατανάλωση ελαιολάδου σχετιζόταν με 83% μεγαλύτερο κίνδυνο νέου καρδιαγγειακού συμβάματος, μέσα στο 10ετή επανέλεγχο, μόνο στην ομάδα του «μεσαίου»/«υψηλού» εκπαιδευτικού επιπέδου (>9 έτη σπουδών) (95%CI 1.01, 3.32), ενώ στην ομάδα του χαμηλότερου μορφωτικού επιπέδου καμία σημαντική σχέση δεν παρατηρήθηκε.

4.3.10.4 Η διαμεσολαβητική επίδραση του ΔΜΣ και της αποκλειστικής κατανάλωσης ελαιολάδου στο 10ετή δευτερογενή καρδιαγγειακό κίνδυνο

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε νορμοβαρείς/υπέρβαροι (ΔΜΣ ≤29.9) και παχύσαρκοι (ΔΜΣ >29.9). Η μονοπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι οι παχύσαρκοι ήταν λιγότερο προσκολλημένοι στη συνήθεια της αποκλειστικής κατανάλωσης ελαιολάδου συγκριτικά με τους νορμοβαρείς/υπέρβαρους (*p*=0,02). Επιπλέον, οι παχύσαρκοι ασθενείς ήταν λιγότερο σωματικά δραστήριοι (*p*=0,001), ενώ είχαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης (*p*=0,007) και οικογενειακού ιστορικού για καρδιαγγειακή νόσο (*p*=0,006) σε σχέση με την ομάδα ασθενών με χαμηλότερο ΔΜΣ. Η πολυπαραγοντική ανάλυση λαμβάνοντας τους κλασσικούς συγχυτικούς παράγοντες ανέδειξε ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς που κατανάλωναν σε καθημερινή βάση και άλλα πρόσθετα λίπη, πλην του ελαιολάδου, είχαν 80% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης νέου καρδιαγγειακού επεισοδίου (95%CI 1.03, 3.12), ενώ κάτι αντίστοιχο δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα των νορμοβαρών/υπέρβαρων ασθενών.

Άρθρο όπως δημοσιεύτηκε στο *J Hum Nutr Diet 2016; 29(3): 354-362.*

EXCLUSIVE OLIVE OIL CONSUMPTION AND 10-YEAR (2004-2014) ACUTE CORONARY SYNDROME (ACS) INCIDENCE, AMONG CARDIAC PATIENTS; THE GREECS OBSERVATIONAL STUDY.

Matina Kouvari[1], Venetia Notara[1], Demosthenes B. Panagiotakos[1], Moscho Michalopoulou[1], Nikos Vassileiou[1], Evangelos Papataxiarchis[1], Despoina Tzanoglou[1], Yannis Mantas[2], Yannis Kogias[3], Petros Stravopodis[4], George Papanagnou[5], Spyros Zombolos[6] and Christos Pitsavos[7]; for the GREECS Study Investigators

[1]Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece; [2]Cardiology Clinic, General Hospital of Chalkida, Chalkida, Greece; [3]Cardiology Clinic, General Hospital of Karditsa, Karditsa, Greece; [4]Cardiology Clinic, General Hospital of Zakynthos Island, Greece; [5]Cardiology Clinic, General Hospital of Lamia, Lamia, Greece; [6]Cardiology Clinic, General Hospital of Kalamata, Kalamata, Greece; [7] First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece

Abstract

Background: The present work evaluated the association between long-term, exclusive olive oil consumption, in cooking preparation or as a dressing, and the 10-year (2004-2014) incidence of Acute Coronary Syndrome (ACS), among cardiac patients. **Methods:** From October 2003 to September 2004, a sample of 2172 ACS consecutive patients from 6 major Greek hospitals were enrolled. During 2013-2014 the 10-year follow-up was performed in 1,918 patients (88% participation rate). The development of fatal or non-fatal ACS was recorded through medical records or hospital registries. Among other dietary components, added fats (i.e., olive oil, butter, margarine and seed oils) consumption at baseline examination was assessed using a semi-quantitative food frequency questionnaire. **Results:** Non exclusive olive oil consumption in a daily basis was associated with an adverse effect on the ACS incidence after taking into account various potential confounders [OR =1.40, 95% CI 1.05, 1.86 p=0.024]. However, significant interactions between olive oil consumption and Body Mass Index (BMI) (p =0.082) and educational level (p =0.054) led to further stratified analysis. Using BMI as strata (i.e., ≤29.9 vs. >29.9 kg/m^2), the above association remained significant only in obese patients [OR=1.80, 95%CI 1.03, 3.12, p=0.038]; while examining the education status (i.e., ≤9 vs. >9 years of school), a significant association was observed only among the higher educated patients [OR=1.83, 95%CI 1.01, 3.32, p=0.047]. **Conclusions:** Exclusive use of olive oil, either as a salad dressing or in cooking, should be promoted through the dietary management of ACS patients, so as to reduce the likelihood of recurrent cardiac episodes.

Key words: acute coronary syndrome; cardiovascular disease; olive oil; added lipids; education; body mass index; nutrition

Introduction

The Mediterranean diet has long been considered as an "optimal" diet for prevention of non-communicable diseases, including coronary heart disease, and maintenance of good health [(1-3)]. Representing a traditional dietary pattern in several countries bordering the Mediterranean Sea, this dietary profile encompasses several components with olive oil being the main source of fat and one of the most representative component of the traditional Mediterranean diet; the identity of this food pattern. Several health claims have been announced concerning the olive oil and its nutritional value; the "*the benefits on the risk of coronary heart disease of eating about two tablespoons (23g) of olive oil daily, due to the source of mono-unsaturated fatty acids (MUFA)*" by the USA Federal Drug Administration (FDA) and the *"replacing saturated fats with unsaturated fats in the diet contributes to the maintenance of normal blood cholesterol levels"* by the European Commission, underline the protective role of the basic type of fatty acids in this added fat while the *"olive oil polyphenols contribute to the protection of blood lipids from oxidative stress"*, by the European Commission, again, confirms its extra value due to micronutrients [(4-5)].

One of the first reports that virgin olive oil is a key component of the Mediterranean diet with cardio-protective properties was presented by the Seven Countries Study [(6-7)]. Recently, PREDIMED (Prevention through Mediterranean Diet) randomized clinical trial, reported that a Mediterranean diet supplemented with olive oil reduces the incidence of cardiac episodes and mortality in high risk patients [(8)]. Nevertheless, olive oil is not the sole added fat consumed; even in Mediterranean

populations, a transition from exclusive olive oil consumption to other added fats, like processed fats by animal sources (i.e., butter) and vegetable oils, has reformulated the "traditional" dietary pattern [(9)]. Very few studies have examined this parameter, among them the CARDIO2000 study, reporting that exclusive olive oil intake was associated with a lower likelihood of Acute Coronary Syndrome (ACS) event [(10)]. However, olive oil has been considered to enhance obesity prevalence, a predisposing condition for increased ACS risk but this relationship has not been extensively investigated and understood [(11-12)]. Moreover, less is known about the plausible interaction between social determinants and fat intake patterns, on ACS outcomes. Therefore, the aim of the present work was to investigate the association of olive oil consumption pattern and the 10-year ACS incidence among cardiac patients, in relation to anthropometric and socio-economic (education status) determinants. The working research hypothesis was that ACS patients, particularly the obese and with low educational status, who used exclusively olive oil in their daily food preparation had lower risk of recurrent ACS events compared with those who adapted an olive oil plus other edible oils pattern.

Methods

Sampling procedure

The GREECS (GREEK acute Coronary Syndrome) is a prospective observational study that established in 2003 and aimed to evaluate the role of various risk factors on the ACS development and prognosis among cardiac patients [(13)]. During October 2003 - September 2004, *n*=2,172 consecutive patients with discharge diagnosis of ACS (i.e., acute myocardial infarction (AMI) or unstable angina (UA)) that were hospitalized in the cardiology clinics or the emergency units of six major General Hospitals in Greece (i.e. Hippokration hospital in Athens and the general prefectural hospitals in Lamia, Karditsa, Halkida, Kalamata and Zakynthos island) were enrolled into the study (participation rate varied from 80% to 95%) (1649 men, 65±13 years old and 523 women, 72±11 years old, $p<0.001$). The hospitals were selected in order to represent populations with various socio-economic, cultural and regional characteristics. By the exception of the metropolitan city of Athens - where there are several other hospitals -, all the other hospitals cover the whole population of the aforementioned regions, including urban and rural areas. The hospitals were selected in order to represent populations with various socio-economic, cultural and regional characteristics. Acute myocardial infarction was defined by typical rise and gradual fall (troponin) or more rapid rise and fall (CK-MB) of biochemical markers of myocardial necrosis with at least one of the following: (a) ischemic symptoms, (b) development of pathologic ST waves on the ECG, (c) ECG changes indicative of ischemia (ST segment elevation or depression) or (d) coronary artery intervention (e.g., coronary angioplasty) [(14)]. Unstable angina was defined by the occurrence of one or more angina episodes, at rest, within the preceding 48-hours, corresponding to class III of the Braunwald classification [(15)]. Braunwald classification was initially introduced to divide the patients with unstable angina according to their clinical characteristics and to provide better prognostic stratification. Medical information was retrieved through patient's hospital records.

Bioethics

The study was approved by the Medical Research Ethics Committee of the participated Institutions and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (1989) of the World Medical Association. All patients were informed about the aims and procedures of the study and signed an informed consent.

Dietary assessment

Usual dietary intake over the year preceding baseline enrolment was assessed by a validated, semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ) that included foods and beverages commonly consumed in Greece [(13)]. Then, the frequency of consumption was quantified approximately in terms of the number of times a month this food was consumed. Specifically, added lipids consumption was recorded as follows: never/rare consumption, frequent (1-2 times per week), more frequent (3-5 times per week) and daily consumption (5+ times per week). The studied added fats were: olive oil, butter, margarine and vegetable seed oils and the potential use of them was in the daily cooking and/or food preparation (i.e., addition to salads, dressing etc.). For the purposes of the current analysis, patients were grouped as (a) exclusive olive oil consumption (n=1647 or 76%) and (b) olive oil and other added fats (n=525 or 24%). Overall dietary habits were evaluated through a validated dietary index, the MedDietScore (range 0–55) [(16)]; higher values of MedDietScore indicate greater adherence to the Mediterranean diet.

Socio-demographic, clinical and biochemical characteristics

Socio-demographic and lifestyle characteristics studied at baseline, included (among others): age, sex, physical activity, smoking habits, years of school and financial status. Moreover, as far as the educational status is concerned, this was measured in years of school and classified as low (i.e., ≤9 years of school) and intermediate/high or academic (>9 years of school or technical/vocational or academic institutes). The use of the specific cut-off values was due to the fact that 9 years represents the obligatory education versus the up to 9-year education which represents subjects who either continued until the level of technical/vocational education or led to an academic level.

To evaluate physical activity status of the patients during the past year a modified version of a self-reported questionnaire provided by the American College of Sports Medicine was used [(17)]; physical activity was defined as any engagement in activities of at least 3 times per week and for at least 30 minutes. Years of smoking were recorded; current smokers were defined as those who smoked at least one cigarette per day or have stopped smoking during the past 12 months, while the rest smokers were defined as past smokers. The rest of the patients were defined as never or rare smokers. Medical history included the baseline assessment of history of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus and cardiovascular disease (CVD) (i.e., prior to the baseline event), as well as the pharmaceutical management of these conditions. As far as the anthropometric characteristics are concerned, height and weight were measured to the nearest 0.5 cm and 100 g respectively. BMI was then calculated as weight (in kilograms) divided by height (in meters) squared. Based on the World Health Organization, overweight was defined as BMI between 25 and 29.9 kg/m^2, while obesity as BMI greater than 29.9 kg/m^2.

Further details about the aims, measurements and baseline procedures of the GREECS study may be found elsewhere [(13)].

Endpoints at 10-year follow-up

The endpoints studied in the 10-year follow-up were recurrent fatal or not-fatal ACS events. In particular, the development of a new AMI, angina pectoris, other identified forms of ischemia (WHO-ICD coding 410-414.9, 427.2, 427.6), heart failure of different types and chronic arrhythmias (WHO-ICD coding 400.0-404.9, 427.0 -427.5, 427.9-), were recorded. All patients were interviewed by using a standard questionnaire. During the 10-year (2004-14) follow-up, of the *n*=2,172 initially enrolled patients, *n*=1,918 were found (88% participation rate). The rest *n*=254 (11.7%) of the patients that were lost in the 10-year follow-up were considered as censored. No differences were observed between those participated in the 10-year follow-up and those lost in all baseline clinical and lifestyle factors (all p-values>0.50).

Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean values ± standard deviation, while categorical variables are presented as absolute (n) and relative frequencies (%). Associations between normally distributed continuous variables (MedDietScore, BMI and age) and groups of the patients were evaluated through the Student's t-test for independent samples. Normality of these was tested through the P-P plot and equality of variances through Levene's test. Associations for years of school that was abnormally distributed and groups of study were evaluated through Mann-Whitney test. Associations between categorical variables [sex, current smoking, physical activity, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, AMI, UA and family history of cardiovascular disease (CVD)] were tested by the use of the chi-squared test. The association between added fats consumption and 10-year ACS fatal or non-fatal incidence was evaluated by multiple logistic regression analysis, after controlling for socio-demographic, clinical and lifestyle characteristics of the patients. Relative risks were estimated through the odds ratio (OR) and their corresponding 95% confidence intervals (95%CI). Time to event was also taken into account and Cox proportional hazards models were also applied; but, it was decided to present the results from logistic regression as the models had better correct classification rates since some time-to-event points were missing. MedDietScore was used in analyses as a potential confounder, to account for overall quality of dietary habits, as well as fish intake and other foods that are rich in fatty acids. Second order interactions between added fats consumption and body mass index group and the educational level were evaluated; the tested hypothesis was also evaluated after splitting the sample in two groups concerning the BMI and the educational level groups. A probability value of 5% was considered as statistically significant. All statistical calculations were performed on the SPSS version 21 software (IBM SPSS Inc, Athens, Greece).

Results

The overall fatal or non-fatal 10-year ACS incidence was *n*=811 (37.3%) (38.8% in men and 32.9% in women, *p*=0.016). Median survival time was 8.08 years for men and 7.78 for women (*p*=0.07). No differences were observed between those participated in the 10-year follow-up and those lost in all baseline clinical and lifestyle factors (all p-values>0.50).

Dietary habits data analysis revealed that 76% of the patients reported exclusive olive oil consumption and the rest 24% reported a dietary pattern with several added lipids other than olive oil, from which butter/margarine were the most representative (***Table 1***). In ***Table 1*** various clinical, lifestyle and behavioural characteristics of the patients by olive oil consumption pattern are presented. Patients who reported exclusive olive oil consumption were older (*p*=0.002), more prone to UA versus AMI (*p<0.001*) but less likely to be current smokers (*p*=0.002); whereas patients who consumed, in a daily basis, both olive oil and other added lipids were more likely to adapt a sedentary lifestyle (*p*=0.003), but less likely to have history of hypertension (*p*<0.001) and hypercholesterolemia (*p*=0.05).

Table 1. Socio-demographic, lifestyle and clinical characteristics at presentation, by added lipids consumption group *(n=2,172)*

	Overall	***Exclusive olive oil***	***Olive oil and other added fats***	***p***
Baseline factors	*n=2,172*	*n=1,647 (76%)*	*n=525 (24%)*	
Acute Myocardial infarction, %	65	58	71	<0.001
Unstable angina, %	35	42	29	<0.001
Age, yrs (SD)	65 (13)	67 (13)	64 (13)	0.002
Male gender, %	76	76	76	0.93
Physical inactivity (sedentary), %	58	55	62	0.03
Current smoking, %	32	27	36	0.002
Years of school, (SD)	7.3 (4.3)	7.5 (4.2)	7.2 (4.4)	0.14
MedDietScore, range 0-55 (SD)	28.35 (5.68)	28.66 (5.29)	28.04 (5.13)	0.06
Body mass index, kg/m^2 (SD)	27.82 (3.88)	27.60 (3.86)	28.05 (4.04)	0.07
History of hypertension, %	50	56	44	<0.001
History of hypercholesterolemia, %	47	50	44	0.05
History of diabetes mellitus, %	31	32	30	0.33
Family history of CVD, %	39	37	41	0.18

Data are presented as mean ± standard deviation. P-values were obtained using Student's t-test for independent samples for the variables age, body mass index and MedDietScore, Mann-Whitney Test for the variable years of school and chi-squared test for the rest variables acute myocardial infarction, unstable angina, sex, physical activity, current smoking, family history, history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus.

To evaluate the association between added lipids consumption and 10-year fatal or non-fatal ACS incidence, multi-adjusted analysis was applied (***Table 2***). When conventional risk factors were included in the analysis as potential confounders or mediating factors, it was revealed that patients

who consumed other edible oils apart from olive oil had 40% higher risk of recurrent ACS events during the follow-up period compared with the exclusive olive oil consumption group (p=0.02). (**Table 2**, *model 2*).

Table 2. Results from multiple logistic regression analysis that evaluated the association between added lipids consumption group and 10-year fatal or non-fatal ACS incidence, among cardiac patients *(n=2,172)*

	Model 1	***Model 2***
Baseline factors	Odds ratio (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)
Olive oil and other added fats vs. exclusive olive oil	1.21 (0.94, 1.57)	1.40 (1.05, 1.86)
Age (per 1 yr)	1.01 (1.00, 1.02)	1.01 (1.00, 1.02)
Female gender (y/n)	0.69 (0.53, 0.90)	0.58 (0.43, 0.78)
Physical inactivity (y/n)		0.84 (0.66, 1.08)
MedDietScore (per 1/55)		0.99 (0.97, 1.01)
Current smoking (y/n)		0.77 (0.57, 1.03)
Body mass index (per 1 kg/m^2)		1.00 (0.97, 1.03)
Family history of CVD (y/n)		1.04 (0.81, 1.34)
Hypertension (y/n)		0.98 (0.77, 1.26)
Hypercholesterolemia (y/n)		0.88 (0.69, 1.12)
Diabetes mellitus (y/n)		1.15 (0.89, 1.49)

The potential moderating effect of education status, on the tested association was also examined (*p* for interaction between education and the added fats consumption on the outcome = 0.05). In ***Table 3*** various clinical, lifestyle and behavioural characteristics of the patients by educational group are presented. No significant association was observed as regards lipids intake pattern and patients' educational status. However, patients in the low educational status were older age ($p<0.001$), more likely to have a history of hypertension ($p=0.001$) and diabetes mellitus ($p=0.001$), physically inactive ($p<0.001$) but less likely to be current smokers ($p<0.001$). In contrast, patients in the intermediate/high educational status were more likely to have a family history of CVD ($p<0.001$) and history of hypercholesterolemia ($p=0.01$)

Table 3. Socio-demographic, lifestyle and clinical characteristics at baseline examination, by education group *(n=2,172)*

	Education status (years of school)		
	≤9 yrs	>9 yrs	*p*
Baseline factors	*(n=1,498)*	*(n=674)*	
Exclusive olive oil consumption, %	76	74	0.48
Age, yrs (SD)	69 (12)	60 (13)	<0.001
Male gender, %	71	88	<0.001
Physical inactivity (sedentary), %	62	51	<0.001
Current smoking, %	26	47	<0.001
MedDietScore, range 0-55 (SD)	28.29 (5.58)	28.31 (5.85)	0.95
Body mass index, kg/m^2 (SD)	27.55 (3.93)	27.61 (3.82)	0.75
History of hypertension, %	56	48	0.001
History of hypercholesterolemia, %	46	53	0.01
History of diabetes mellitus, %	35	27	0.001
Family history of CVD, %	37	47	<0.001

Data are presented as mean ± standard deviation. P-values were obtained using Student's t-test for independent samples for the variables age, body mass index and MedDietScore and chi-squared test for the rest variables sex, physical activity, current smoking, exclusive olive oil consumption, family history, history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus.

In order to evaluate the association between added lipids consumption and 10-year fatal or non-fatal ACS incidence, by education group, multi-adjusted analysis was applied (***Table 4***). Data analysis revealed that patients, with moderate/high educational status, who consumed a combination of added fats instead of exclusive olive oil had 83% higher risk for ACS events during the 10-year of follow-up; in the low educational group no association was observed.

Table 4. Results from multiple logistic regression analysis that evaluated the association between added lipids consumption group and 10-year fatal or non-fatal ACS incidence, in each educational level *(n=2,172)*

	Years of school ≤9	***Years of school >9***
Baseline factors	Odds ratio (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
Olive oil and other added fats vs. exclusive olive oil	1.21 (0.86, 1.70)	1.83 (1.01, 3.32)
Age (per 1 yr)	1.00 (0.99, 1.02)	1.01 (0.99, 1.03)
Female gender (y/n)	0.54 (0.39, 0.75)	0.49 (0.20, 1.17)
Physical inactivity (y/n)	0.82 (0.61, 1.11)	0.90 (0.53, 1.54)
Current smoking (y/n)	0.66 (0.45, 0.95)	1.11 (0.64, 1.90)
Family history of CVD (y/n)	1.05 (0.78, 1.41)	0.98 (0.58, 1.64)
Body Mass Index (per 1kg/m^2)	1.00 (0.96, 1.04)	1.98 (0.91, 1.05)
MedDietScore (per 1/55)	0.98 (0.96, 1.01)	1.02 (0.97, 1.07)
Hypertension (y/n)	1.10 (0.82, 1.47)	0.78 (0.44, 1.37)
Hypercholesterolemia (y/n)	0.81 (0.61, 1.08)	0.94 (0.57, 1.57)
Diabetes mellitus (y/n)	1.02 (0.76, 1.38)	1.48 (0.82, 2.69)

Plausible interaction between patients' BMI group and the exclusive or not, olive oil consumption (*p* for interaction between BMI and the added fats consumption on the outcome = 0.082) was also investigated. Various clinical, lifestyle and behavioural characteristics of the patients by BMI group are presented in ***Table 5***. Unadjusted analysis revealed that the normal/overweight patients consumed exclusively olive oil on daily basis compared with the obese (*p*=0.02). Additionally, obese patients were more likely to be physically inactive (*p*=0.001), have a history of hypertension (*p*=0.007) and a family history of CVD (*p*=0.006); whereas no significant differences were observed regarding adherence to the Mediterranean diet (***Table 5***). To evaluate the association of added fats consumption with the 10-year ACS prognosis, in each BMI group, multi-adjusted analysis was applied (***Table 6***). When conventional risk factors were included in the analysis, it was revealed that the obese patients who adapted a non-exclusive olive oil consumption pattern had 80% higher risk of recurrent ACS events during the follow-up period; while in the group of normal/overweight patients no such significant association was observed (***Table 6***).

Table 5. Socio-demographic, lifestyle and clinical characteristics at baseline examination, by BMI group *(n=2,172)*

	Normal/Overweight *(≤29.9kg/m²)*	***Obese*** *(>29.9Kg/m²)*	***p***
Baseline factors	*(n=1,673)*	*(n=499)*	
Exclusive olive oil consumption, %	77	71	0.02
Age, yrs (SD)	67 (13)	63 (13)	<0.001
Male gender, %	77	73	0.09
Physical inactivity (sedentary), %	59	68	0.001
Current smoking, %	32	30	0.38
Years of school, (SD)	7.7 (4.3)	7.9 (4.1)	0.45
MedDietScore, range 0-55 (SD)	28.55 (5.52)	28.13 (5.72)	0.15
History of hypertension, %	52	59	0.007
History of hypercholesterolemia, %	46	49	0.22
History of diabetes mellitus, %	32	31	0.80
Family history of CVD, %	35	42	0.006

Data are presented as mean ± standard deviation. P-values were obtained using Student's t-test for independent samples for the variables age and MedDietScore, Mann-Whitney Test for the variable years of school and chi-squared test for the rest variables sex, physical activity, current smoking, exclusive olive oil consumption, family history, history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus.

Table 6. Results from multiple logistic regression analysis that evaluated the association between added lipids consumption group and 10-year fatal or non-fatal ACS incidence, in each BMI group (kg/m²) *(n=2,172).*

	≤29.9kg/m²	***>29.9kg/m²***
Baseline factors	Odds ratio (95% CI)	Odds ratio (95% CI)
Olive oil and other added fats vs. exclusive olive oil	1.10 (0.77, 1.58)	1.80 (1.03, 3.12)
Age (per 1 yr)	1.00 (0.99, 1.01)	1.02 (0.99, 1.04)
Female gender (y/n)	0.55 (0.38, 0.78)	0.51 (0.27, 0.95)
Physical inactivity (y/n)	0.84 (0.63, 1.13)	0.79 (0.47, 1.35)
Current smoking (y/n)	0.70 (0.49, 0.99)	1.27 (0.68, 2.36)
Family history of CVD (y/n)	1.11 (0.83, 1.49)	0.92 (0.55, 1.53)
Years of school (per 1 yr)	0.96 (0.93, 1.00)	0.92 (0.86, 0.99)
MedDietScore (per 1/55)	1.00 (0.97, 1.02)	1.00 (0.95, 1.05)
Hypertension (y/n)	0.96 (0.72, 1.30)	1.15 (0.68, 1.93)
Hypercholesterolemia (y/n)	0.83 (0.62, 1.10)	0.98 (0.59, 1.64)
Diabetes mellitus (y/n)	1.27 (0.93, 1.72)	0.85 (0.49, 1.47)

Discussion

The findings of the present work suggest that exclusive olive oil consumption was associated with lower risk of recurrent ACS events, among cardiac patients. Furthermore, the aforementioned relationship remained significant only among obese patients, weakening the hypothesis that the consumption of olive oil leads to weight gain and obesity. Moreover, a social impact on the tested relationship was highlighted when the protective effect of exclusive olive oil consumption in the ACS prognosis was significant only among the intermediate/high educational status. Despite the limitations of the present work due to its observational nature, the reported findings may have major public health implications, since they highlight not only the protective role of olive oil in ACS prognosis, especially among obese patients, but also the fact that high educational level does not always protect against unhealthy choices as it is usually believed.

Recent scientific research has been focused on dietary patterns, as a more holistic approach; however the key for drawing robust conclusions on the mechanisms through which a variety of nutrients are involved in human health is the specific-food ascertainment. The present study is one of the very few Mediterranean longitudinal cohorts conducted in a country that traditionally has the highest use of olive oil in the daily food preparation; a claim clearly supported in the EPIC study and confirmed by the findings of the present work, thus, it offers the opportunity of a food-specific research in the secondary CVD prevention [(18)].

Recent literature has documented the protective role of olive oil, rich in MUFA (i.e., oleic acid) in the primary prevention of cardiovascular health [(19)]. Nevertheless, the pathway behind this association has been widely investigated with inconclusive outcomes. A meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) resulted in statistically and clinically significant reduction of blood pressure (i.e. systolic and diastolic) after a high MUFA dietary intervention [(19)]. A prospective cohort study highlighted that MUFA intake significantly increased the High Density Lipoprotein (HDL) [(20)]. Several RCTs have, clearly, reported further beneficial effects of MUFA on cardiovascular health after direct comparison with SFA; indeed, replacing a part of SFA with MUFA led to decrease in Low Density Lipoprotein (LDL) and in Total Cholesterol (TC)/HDL ratio with the simultaneous preservation of insulin sensitivity [(21)]. Such an observation highlights the reason for the harmful role of butter and nowadays margarine, two products rich in SFA.

Nowadays research has been focused on other kinds of seed oils (i.e. palm, soybean, rapeseed oils) as important MUFA sources. However, unlike olive oil, oils from seeds need more refining, resulting in notable loss of several minor bioactive components (i.e., phenolic compounds) renowned for their anti-inflammatory, antioxidant, antiarrythmick and vasodilatory effects, not to mention their instability in the high temperatures of cooking leading to the formation of trans fatty acids [(22-24)]. Additionally, recent scientific research focuses on the length of the carbo-chain. According to the literature the oleic acid belongs to the “cardioprotective” long chain fatty acids whereas those in seed oils are included in the “cardiotoxic” very long chain [(25)].

Socioeconomic status (SES) is a well-established determinant of CVD risk and has been proposed to mediate the association between diet and CVD or other chronic diseases. At all levels of education, income and occupation, the three determinants of SES, health and disease follow a social gradient, i.e. the lower SES the worse health, similarly education affects lifestyle behaviors [(26-27)]. In the present work, the potential moderating effect of the educational status was also studied. The stratified analysis revealed that the protective effect of the exclusive olive oil consumption in the ACS prognosis was evident only among patients with intermediate/high education (***Table 4***). Apart from the plausible mediating role of aging and co-morbidities in the tested interaction (***Table 3)***, another potential explanation could be that the least educated patients, presumably residents of rural regions, mostly consume extra virgin olive oil (the least refined) instead of other vegetable oils or butter, thanks to its high production in villages, as part of Greek tradition and agriculture. Indeed, the majority of patients in the present study, with low education status were living in rural areas (81%). In contrast, patients from large urban centers were more prone to the westernization of their dietary habits and their easy accessibility to a large assortment of different types of food, including refined vegetable oils [(28-30)].

Olive oil and its plausible interaction with BMI is a critical point as it is often suggested that diets rich in olive oil, such as the Mediterranean, could easily result in obesity due to the high energy density. In the present work, the inverse association between exclusive olive oil consumption and ACS prognosis remained significant only among the obese patients (***Table 6***). The low-grade chronic inflammation attributed to obesity has been suggested in previous studies [(31)]. Indeed,

recent literature supports that a daily diet with anti-inflammatory effects (i.e., Mediterranean diet) has a positive impact on such a subclinical pro-inflammatory condition; thus, olive oil against other edible oils, whose composition activates the mechanisms involved in the occurrence of thrombosis, inflammation and oxidation, could lead to a better prognosis in this vulnerable group [23, 32]. In line with the aforementioned, a prospective study in Spain indicated that an increase in daily olive oil consumption did not affect the BMI level [33]. An observational study, conducted in Greece, supported that high MUFA diet reduced the obesity incidence or enhanced the weight control [34]. Nevertheless, these studies did not estimate the impact of MUFA consumption on cardiovascular health. The PREDIMED clinical trial was conducted in patients free of CVD but at high cardiovascular risk due to the history of diabetes, hypertension, obesity, hypercholesterolemia and current smoking. An almost 34% lower risk of cardiovascular events was observed among individuals with the highest consumption of olive oil. No significant association was revealed between olive oil intake pattern and obesity prevalence [8]. The present work confirmed the protective role of the exclusive olive oil consumption on the secondary ACS prognosis, even among patients with an excessive weight to height.

Limitations

Despite the strengths of the present work mentioned above, some limitations should be reported for better generalization of the findings. Although this study has managed to evaluate the influence of the long term olive oil consumption pattern on ACS severity and prognosis it relied on hypotheses concerning the possible mechanisms through which these effects are exerted. Markers concerning the level of myocardial damage (i.e., electrocardiographic or angiographic findings or enzymes) were not measured in the 10-year follow-up. Thus, the outcome may not be considered as a causal relation due to the lack of biological explanation. The FFQ used was not appropriate to calculate exact olive oil or any other fatty acids intake in detail. Moreover, the use of FFQ to measure edible oils consumption may under- or over-estimate the absolute amounts of dietary fat intake; nevertheless, it still remains the most valid dietary assessment tool in observational studies. Only the baseline dietary assessment has been used in the present work; thus, potential changes in patients' dietary habits over time are to be considered as another limitation. No data regarding the usage of olive oil on fried, spread, etc, or the use of industrialized products (i.e., low fat margarine, unsalted butter, mixed butter-margarine etc.) were studied. ***Conclusions***

Exclusive olive oil consumption seemed to be inversely associated with the risk of recurrent ACS events, mainly among obese patients and those with moderate/high educational level. As part of a healthy diet, the kind of edible oils used in food preparation and daily cooking may affect the disease prognosis and possess an important nutritional target so as to eliminate adverse disease outcomes. However, further research is needed both to confirm the beneficial effects of olive oil in this patient group, through clinical trials and to investigate any adverse effects of other added fats.

Conflict of interest- Funding statement

None to declare

Acknowledgements

The authors would like to present and thank the local principal investigators of the "GREECS" study: Yannis Antonoulas, Athanasios Karanasios, Lambros Rizos, Michalis Mparmparoussis, George Kassimatis, George Giannopoulos, Sophia Arapi, Theodoros Gialernios, Constandina Massoura, Skevos Sideris, Nick Daskalopoulos, and Prof Christodoulos Stefanadis, as well as the field investigators Eleni Tsompanaki, Eleni Kalli, Margarita Verdi, Georgia Kouli, Semina Kouroupi, Marifei Balli, Ifigenia Stergiouli, Vivi Tsomboli, for their support in the clinical evaluation of the patients and Alexandros Chalamandaris for the baseline database management.

References

1. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, et al. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. Ann Neurol. 2013;74:580-591.

2. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1299-1313.

3. Chrysohoou C, Esposito K, Giugliano D, et al. Peripheral Arterial Disease and Cardiovascular Risk: The Role of Mediterranean Diet. Angiology. 2014;28.

4. Perez-Jimenez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L, et al. International conference on the healthy effect of virgin olive oil. Eur J Clin Invest. 2005;35:421-424.

5. European Commission, Nutrition and Health claims, http://ec.europa.eu/nuhclaims/?event=search. Last accessed, 9 April 2015.

6. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. Am J Epidemiol. 1986;124:903-915.

7. Papandreou C, Tuomilehto H. Coronary heart disease mortality in relation to dietary, lifestyle and biochemical risk factors in the countries of the Seven Countries Study: a secondary dataset analysis. J Hum Nutr Diet. 2014;27:168-175.

8. Guasch-Ferre M, Hu FB, Martinez-Gonzalez MA, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. BMC Med. 2014;12:78.

9. Serra-Majem L, Ngo de la Cruz J, Ribas L, et al. Olive oil and the Mediterranean diet: beyond the rhetoric. Eur J Clin Nutr. 2003;57 Suppl 1:S2-7.

10. Kontogianni MD, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, et al. The impact of olive oil consumption pattern on the risk of acute coronary syndromes: The CARDIO2000 case-control study. Clin Cardiol. 2007;30:125-129.

11. Benitez-Arciniega AD, Gomez-Ulloa D, Vila A, et al. Olive oil consumption, BMI, and risk of obesity in Spanish adults. Obes Facts. 2012;5:52-59.

12. Soriguer F, Almaraz MC, Ruiz-de-Adana MS, et al. Incidence of obesity is lower in persons who consume olive oil. Eur J Clin Nutr. 2009;63:1371-1374.

13. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Antonoulas A, 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;5:23.

14. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2000;21:1502-1513.

15. Braunwald E. Heart Disease. 5th Edited by W.B. Saunders Company, London, UK, 1997.

16. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, et al. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. Prev Med. 2007;44:335-340.

17. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA. 1995;273:402-407.

18. Linseisen J, Bergstrom E, Gafa L, et al. Consumption of added fats and oils in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) centres across 10 European countries as assessed by 24-hour dietary recalls. Public Health Nutr. 2002 ;5:1227-1242.

19. Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. Ann Nutr Metab. 2011;59:176-186.

20. Shab-Bidar S, Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, et al. Metabolic syndrome profiles, obesity measures and intake of dietary fatty acids in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. J Hum Nutr Diet. 2014;27 Suppl 2:98-108.

21. Gillingham LG, Harris-Janz S, Jones PJ. Dietary monounsaturated fatty acids are protective against metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. Lipids. 2011;46:209-228.

22. Perez-Jimenez F, Ruano J, Perez-Martinez P, et al. The influence of olive oil on human health: not a question of fat alone. Mol Nutr Food Res. 2007;51:1199-1208.

23. Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Ros E, et al. Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaen and Cordoba (Spain) 2008. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010;20:284-294.

24. Damude HG, Kinney AJ. Enhancing plant seed oils for human nutrition. Plant Physiol. 2008;147:962-968.

25. Zhongxia Li YZ, Dongfang Su, Xiaofei Lv, et al. The opposite associations of long-chain versus very long-chain monounsaturated fatty acids with mortality among patients with coronary artery disease. Heart. 2014;100:1597-1605.

26. Vlismas K, Stavrinos V, Panagiotakos DB. Socio-economic status, dietary habits and health-related outcomes in various parts of the world: a review. Cent Eur J Public Health. 2009;17:55-63.

27. Marmot M, Friel S, Bell R, et al. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Lancet. 2008;372:1661-1669.

28. Michimi A, Wimberly MC. Associations of supermarket accessibility with obesity and fruit and vegetable consumption in the conterminous United States. Int J Health Geogr. 2010;9:49.

29. Schroder H, Rohlfs I, Schmelz EM, et al. Relationship of socioeconomic status with cardiovascular risk factors and lifestyle in a Mediterranean population. Eur J Nutr. 2004;43:77-85.

30. Aounallah-Skhiri H, Traissac P, El Ati J, et al. Nutrition transition among adolescents of a south-Mediterranean country: dietary patterns, association with socio-economic factors, overweight and blood pressure. A cross-sectional study in Tunisia. Nutr J. 2011;10:38.

31. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Yannakoulia M, et al. The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study. Atherosclerosis. 2005;183:308-315.

32. Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N, et al. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvencion con DIeta MEDiterranea) trial. Br J Nutr. 2015;113:984-995.

33. Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, de la Fuente C, et al. Olive oil consumption and weight change: the SUN prospective cohort study. Lipids. 2006;41:249-256.

34. Trichopoulou A, Naska A, Orfanos P, et al. Mediterranean diet in relation to body mass index and waist-to-hip ratio: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. Am J Clin Nutr. 2005;82:935-940.

4.3.11 Μοντέλο εκτίμησης 10-ετούς κινδύνου θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο: επιδημιολογική μελέτη GREECS

4.3.11.1 Διαγνωστική ικανότητα του σκορ στη δευτερογενή εκτίμηση της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης της νόσου

Η βέλτιστη διαχωριστική τιμή του μοντέλου ως προς τον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο (με βάση την καμπύλη ROC) ήταν 0,332 ή 33,2%. Σύμφωνα με το μοντέλο, ασθενείς με υπολογιζόμενο κίνδυνο κάτω από αυτήν την τιμή κατατάσσονται στην ομάδα χαμηλού κινδύνου, και ασθενείς με υπολογιζόμενο κίνδυνο μεγαλύτερο αυτής της τιμής κατατάσσονται στην ομάδα υψηλού κινδύνου. Ο αντίστοιχος συνδυασμός ευαισθησίας, ειδικότητας, θετικής διαγνωστικής αξίας, και αρνητικής διαγνωστικής αξίας για αυτήν την τιμή ήταν 80,5%, 30,7%, 42,5% και 71,3%. Το αντίστοιχο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC (AUC, Area Under the Curve) για το υπόδειγμα ήταν ίσο με 0,578 (95%ΔΕ 0,553, 0,602).

Οι ασθενείς που εμφάνισαν καρδιαγγειακό επεισόδιο (θανατηφόρο ή μη) ήταν πιο πιθανό να είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία (*p=0,003*), άνδρες (*p=0,016*), και με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (*p=0,037*). Για τις ανάγκες της πολυπαραγοντικής ανάλυσης και αφού λήφθηκαν υπόψη κλασικοί συγχυτικοί παράγοντες, ο ΔΜΣ και το MedDietScore μετατράπηκαν σε δίτιμες, κατηγορικές μεταβλητές. Για τον ΔΜΣ χρησιμοποιήθηκε ως διαχωριστική τιμή το βέλτιστο κατά ROC διαχωριστικό κατώφλι ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, και για το MedDietScore η διάμεσος τιμή.

Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε ότι, οι άνδρες είχαν 46% μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν δεύτερο καρδιαγγειακό επεισόδιο, κατά τη 10ετία (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ) 1,170 - 1,831), η σωματική δραστηριότητα και τα έτη εκπαίδευσης είχαν προστατευτική δράση (Σχετικός Λόγος (ΣΛ) 0,87, 95%ΔΕ 0,716 - 1,051 & ΣΛ 0,99, 95%ΔΕ 0,970 - 1,018, αντίστοιχα), η μεγαλύτερη υιοθέτηση στη Μεσογειακή διατροφή μείωνε τον κίνδυνο επαναλαμβανόμενου επεισοδίου κατά 20% (95% ΔΕ 0,666 - 0,951). Επιπρόσθετα, το πρώιμο οικογενειακό ιστορικό και ο σακχαρώδης διαβήτης φάνηκε να είναι από τους σημαντικά επιβαρυντικούς

παράγοντες (ΣΛ 1,19, 95%ΔΕ 0,983 - 1,437 & ΣΛ 1,16, 95%ΔΕ 0,953 - 1,416, αντίστοιχα).

Τα τελευταία χρόνια οι στρατηγικές πρόληψης και θεραπείας αποσκοπούν στην εφαρμογή εξατομικευμένης προσέγγισης και συμβουλευτικής υποστήριξης για τον τρόπο ζωής, λαμβάνοντας υπόψη τις ιδιαιτερότητες εκάστου ασθενή. Τα μοντέλα κινδύνου (πρωτογενώς και δευτερογενώς) βοηθούν στην υλοποίηση στοχευμένης παρέμβασης και δείχνουν παραστατικά το μελλοντικό κίνδυνο εμφάνισης και επανεμφάνισης θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου.

Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση [Epub ahead of print]

ΜΟΝΤΕΛΟ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ 10-ΕΤΟΥΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ: ΜΕΛΕΤΗ GREECS.

Παναγιωτάκος Δημοσθένης[1], Βασιλείου Νικόλαος[1], Νοταρά Βενετία[1], Αντωνούλας Αντώνης[2], Ζόμπολος Σπύρος[2], Κόγιας Γιάννης[2], Μαντάς Γιάννης[2], Παπανάγνου Γιώργος[2], Στραβοπόδης Πέτρος[2], Πίτσαβος Χρήστος[3]: για την Επιδημιολογική Μελέτη GREECS
[1] Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα, Ελλάδα
[2] Μελέτη GREECS (Γ.Ν. Ζακύνθου, Καλαμάτας, Καρδίτσας, Λαμίας, Χαλκίδας)
[3]Α' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ
Εισαγωγή: Οι στεφανιαίοι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο νέων επεισοδίων – ο οποίος μεταβάλλεται συναρτήσει και άλλων χαρακτηριστικών τους - και, ως εκ τούτου, η ταξινόμηση τους σε κατηγορίες υψηλού κινδύνου παραμένει ένα κρίσιμο σημείο για την αποτελεσματική διαχείριση τους. Ο σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανάπτυξη ενός σκορ πρόγνωσης 10ετούς κινδύνου ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, με τη χρήση κλινικών χαρακτηριστικών, αλλά και τρόπου ζωής. **Μεθοδολογία:** Από τον Οκτώβριο 2003 - Σεπτέμβριο 2004, σχεδόν όλοι οι διαδοχικοί στεφανιαίοι ασθενείς (ν=2172), από καρδιολογικές κλινικές έξι γενικών νοσοκομείων της Ελλάδας, εντάχθηκαν στη μελέτη GREECS. Συλλέχθηκαν πληροφορίες σχετικά με τα κλινικά, κοινωνικό-δημογραφικά, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά καθώς και τρόπου ζωής μέσω διαπροσωπικών συνεντεύξεων. Κατά το χρονικό διάστημα 2013-2014 διενεργήθηκε ο 10ετής επανέλεγχος σε 1918 ασθενείς (οι υπόλοιποι χάθηκαν κατά τον επανέλεγχο) για επανεμφάνιση θανατηφόρου ή μη, καρδιαγγειακού επεισοδίου, όπως καταγράφηκε από τους ιατρικούς φακέλους ή το μητρώο των νοσοκομείων. **Αποτελέσματα:** Η 10ετής επίπτωση νέου στεφανιαίου επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) ήταν *ν*=811 (37,3%) (78,8% στους άνδρες και 21,2% στις γυναίκες, *p*=0,016). Οι άνδρες είχαν 46% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης νέου συμβάματος σε σχέση με τις γυναίκες (95%CI 1,17, 1,83). Στην εργασία παρουσιάζεται ο 10ετής κίνδυνος επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου ανά φύλο, ηλικία, καπνιστικές συνήθειες, σωματική δραστηριότητα, βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή, και κλινικά χαρακτηριστικά (αρτηριακή υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, και σακχαρώδης διαβήτης). **Συμπεράσματα:** Τα μοντέλα εκτίμησης μακροπρόθεσμου κινδύνου αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο, σε κλινικό και κοινοτικό επίπεδο, για τον εντοπισμό στοχευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων, ομάδων υψηλού κινδύνου και εφαρμογής στρατηγικών δημόσιας υγείας.
Λέξεις κλειδιά: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο; Μοντέλα κινδύνου; Δημόσια υγεία

Abstract
Background: Acute Coronary Syndrome **(**ACS) patients are at increased risk of recurrent events (fatal, non-fatal) and therefore, early identification or stratification of high-risk groups remains a critical point for effective management. Up to date, there is no risk score estimating the 10-year risk of subsequent ACS events. The purpose of the present study was to develop a score for the risk assessment of 10-year outcome, using clinical and lifestyle measurements at hospital admission. **Methods:** From October 2003 to September 2004, almost all consecutive ACS patients (n=2,172) of 6 Greek hospitals were enrolled in the study. In 2013-14, the 10-year follow-up was performed in 1,918 participants. Information regarding the clinical, socio-demographic, psychological and lifestyle characteristics was obtained, through personal interview, by a standard questionnaire. The development of fatal or non-fatal ACS events was recorded through medical records or hospital registries. **Results:** The overall fatal/non-fatal 10-year ACS incidence was *n*=811 (37.3%); of them 78.8% were men and 21.2% were women, (*p*=0.016)). It was observed that men had 46% higher risk of recurrent ACS event, during the decade (95% CI 1.17, 1.83), physical activity and years of education had a protective effect (OR=0.87, 95%CI 0.72, 1.05 & OR 0.99, 95%CI 0.97, 1.02, respectively), while adherence to the Mediterranean diet reduced the risk of recurrent events by 20% (95%CI 0.67, 0.95). Moreover, a male smoker at the age group of 45-54 years had 13% higher risk of subsequent events compared to non-smoker, during the decade. **Conclusions:** Risk assessment models are the cornerstone, in clinical and community level, to identify healthcare needs, high-risk groups and implement public health actions.
Keywords: risk scores; acute coronary syndrome prognosis; high-risk groups; public health

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρά το αδιαμφισβήτητο γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια έχει συντελεστεί σημαντική πρόοδος στη διάγνωση και αντιμετώπισή τους, τα καρδιαγγειακά νοσήματα εξακολουθούν να αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου και συγκαταλέγονται ανάμεσα στις κυρίαρχες αιτίες αναπηρίας, παγκοσμίως[1]. Η γήρανση του πληθυσμού, το διαρκές άγχος, η οικονομική ύφεση και οι αλλαγές του τρόπου ζωής, αποτελούν τους καθοριστικότερους παράγοντες αύξησης της επίπτωσης και του επιπολασμού της νόσου. Σύμφωνα με πρόσφατη αναφορά του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), τα καρδιαγγειακά νοσήματα αναμένεται να λάβουν την 1η και 2η θέση στη σειρά κατάταξης των χρόνιων νοσημάτων με τη μεγαλύτερη επιβάρυνση, μέχρι το 2030[2]. Μεταξύ αυτών, το Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ) ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό, περίπου 60%, των χαμένων ετών ζωής λόγω ανικανότητας (Disability-Adjusted Life Years - DALYs), συγκριτικά με τα υπόλοιπα καρδιαγγειακά νοσήματα[3]. Μολονότι οι στεφανιαίοι ασθενείς διατρέχουν υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου, έμφαση έχει δοθεί στη βραχυπρόθεσμη πρόγνωση της νόσου, με το ποσοστό θνητότητας, τον πρώτο χρόνο, να κυμαίνεται από 21% στους ασθενείς χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος (NSTEMI) έως 31% στους ασθενείς με ανάσπαση του ST διαστήματος (STEMI)[4]. Δυστυχώς όμως φαίνεται να υπάρχει κενό στην αναγνώριση και αποτίμηση των παραγόντων κινδύνου που συμβάλλουν στη μακροπρόθεσμη πορεία της καρδιαγγειακής νόσου, ιδιαίτερα όσων εξ αυτών εμπλέκονται στο σύγχρονο τρόπο ζωής, όπως π.χ. το άγχος, οι διατροφικές συνήθειες και η σωματική δραστηριότητα.

Η ανάπτυξη των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το μοντέλο της μελέτης Framingham Heart Study για την πρωτογενή πρόληψη, αλλά και τα μοντέλα TIMI, PURSUIT και GRACE για τη δευτερογενή, σκοπό είχε τον έγκαιρο εντοπισμό ομάδων υψηλού κινδύνου με απώτερο στόχο την εφαρμογή αποτελεσματικότερης θεραπευτικής παρέμβασης[5,6]. Παρά τη χρησιμότητα τους στην αξιολόγηση του απόλυτου κινδύνου, υποστηρίζεται ότι είναι δύσκολα στον υπολογισμό τους, εκτιμούν μόνο τη βραχυπρόθεσμη πρόγνωση της νόσου (μέχρι 1ο έτος μετά την εμφάνιση του πρώτου καρδιαγγειακού επεισοδίου), ενώ το δείγμα των ασθενών στους οποίους βασίστηκαν προέρχεται κυρίως από κλινικές δοκιμές ή μετά από συγκεκριμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις (αγγειοπλαστική, αορτοστεφανιαία παράκαμψη). Επιπρόσθετα, παραμένει το πρόβλημα εγκυρότητάς τους όταν εφαρμόζονται σε πληθυσμιακές ομάδες που διαφέρουν σημαντικά από την αρχική μελέτη (ή πληθυσμό-στόχο)[7]. Αναφορικά με τον Ελληνικό πληθυσμό, στις αρχές της δεκαετίας του 2000 παρουσιάστηκε το μοντέλο της μελέτης CARDIO2000, για την πρωτογενή πρόγνωση ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, δεδομένου όμως ότι βασίστηκε σε μελέτη ασθενών–μαρτύρων είχε αρκετούς μεθοδολογικούς περιορισμούς[8]. Στη συνέχεια παρουσιάσθηκε η αναβαθμονόμηση του ESC SCORE, το HellenicSCORE, το οποίο βασίστηκε στο μοντέλο της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) για την πρωτοεμφανιζόμενη καρδιαγγειακή νόσο, προσαρμοσμένο όμως στα ελληνικά δεδομένα[9]. Πρόσφατα, από την πολυκεντρική μελέτη GREECS, παρουσιάσθηκε για πρώτη φορά στην Ελλάδα μοντέλο κινδύνου για τη δευτερογενή βραχεία (30 ημέρες και 1 έτος) πρόγνωση ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο[10]. Ωστόσο, η μακροπρόθεσμη πρόγνωση ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, π.χ. 10ετής, παραμένει άγνωστη για τον ελληνικό πληθυσμό.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανάπτυξη ενός εύχρηστου μοντέλου (σκορ) εκτίμησης του 10ετούς κινδύνου επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου, σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ).

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η επιδημιολογική μελέτη GREECS

Η μελέτη GREECS (GREEks acute Coronary Syndrome) αποτελεί μια επιδημιολογική, προοπτική, πολυκεντρική έρευνα, που μελετά το ΟΣΣ στον ελληνικό πληθυσμό[11].

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 2172 διαδοχικοί ασθενείς με διάγνωση εξόδου ΟΣΣ, που εισήχθησαν στις καρδιολογικές κλινικές ή στα τμήματα επειγόντων περιστατικών 6 γενικών νοσοκομείων της Ελλάδας (Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών και τα Γενικά Νοσοκομεία της Ζακύνθου, της Καλαμάτας, της Καρδίτσας, της Λαμίας και της Χαλκίδας), κατά το χρονικό διάστημα 1η Οκτωβρίου 2003 έως και 30 Σεπτεμβρίου 2004 (1 έτος). Για τη διάγνωση του ΟΣΣ λήφθηκαν υπόψη οι βιοχημικοί δείκτες νέκρωσης του μυοκαρδίου (τροπονίνη Ι, CPK-MB), τα ηλεκτροκαρδιογραφι-κά ευρήματα, και η κλινική εικόνα των ασθενών. Τα κριτήρια για την διάγνωση του Οξέως Εμφράγματος του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ) ορίστηκαν ως η αύξηση και σταδιακή μείωση των βιοχημικών δεικτών νέκρωσης του μυοκαρδίου, με τουλάχιστο ένα από τα ακόλουθα: (α) ισχαιμικά συμπτώματα, (β) ανάπτυξη παθολογικών επαρμάτων Q στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, (γ) ανάσπαση ή κατάσπαση του επάρματος ST ή (δ) αγγειοπλαστική των στεφανιαίων[12] (ESC/ACC,

2000), και για την Ασταθή Στηθάγχη ορίστηκε η εμφάνιση ενός τουλάχιστο επεισοδίου στηθάγχης κατά την ηρεμία κατά τις 48 ώρες μετά την εισαγωγή, αναλογώντας στην κλάση III της κατάταξης Braunwald[13].

Αξιολόγηση κατά την ένταξη στη μελέτη (2003-2004)

Κατά την ένταξη στη μελέτη, καταγράφηκαν το ιατρικό ιστορικό των ασθενών (παρουσία αρτηριακής υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, και σακχαρώδη διαβήτη), το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, τα κοινωνικοοικονομικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (ηλικία, φύλο, ύψος, βάρος, η διατροφική συμπεριφορά και ο βαθμός προσκόλλησης στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο μέσω του δείκτη MedDietScore (εύρος τιμών 0 - 55)[14], καθώς και χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής (κάπνισμα, σωματική δραστηριότητα, κατανάλωση αλκοόλ). Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκε ως το βάρος (kg)/ το ύψος (m^2). Ως επαρκής σωματική δραστηριότητα θεωρήθηκε η μέτριας έντασης δραστηριότητα διάρκειας ≥30 λεπτά/εβδομάδα, σε συχνότητα ≥3 φορές/εβδομάδα. Καπνιστές θεωρήθηκαν όσοι κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο την ημέρα ή είχαν διακόψει το κάπνισμα εντός διαστήματος 12 μηνών. Ως πρώην καπνιστές ορίστηκαν όσοι κάπνιζαν παλαιότερα ή διέκοψαν για περισσότερο από ένα έτος, πριν την ένταξη στη μελέτη, οι υπόλοιποι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως μη καπνιστές. Ως αρτηριακή υπέρταση ορίστηκαν τιμές αρτηριακής πίεσης των ασθενών άνω των 140/90 mmHg (συστολική/διαστολική), ως υπερχοληστερολαιμία τιμές ολικής χοληστερόλης νηστείας άνω των 200 mg/dL και ως σακχαρώδης διαβήτης τιμές γλυκόζης νηστείας άνω των 125 mg/dL ή η χρήση ειδικής θεραπείας για την αντιμετώπιση των ανωτέρω.

Αξιολόγηση κατά το 10-ετή επανέλεγχο (2013-2014)

Στη 10ετή παρακολούθηση συμμετείχαν *v*=1,918 ασθενείς (ποσοστό συμμετοχής 88.3%), ενώ οι υπόλοιποι *v*=254 ασθενείς θεωρήθηκαν ως λογοκριμένα περιστατικά καθώς η επαφή μαζί τους χάθηκε μετά τον επανέλεγχο του πρώτου έτους. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα κλινικά χαρακτηριστικά και τον τρόπο ζωής μεταξύ των συμμετεχόντων στη 10ετή παρακολούθηση και όσων χάθηκαν στο διάστημα αυτό (όλα τα p>0,50). Ως καταληκτικά σημεία, μελετήθηκαν οι περιπτώσεις νέων επεισοδίων ΟΣΣ. Συγκεκριμένα, μέσα από τους ιατρικούς φακέλους των ασθενών οι ερευνητές της μελέτης κατέγραψαν πληροφορίες για θανατηφόρα ή μη επεισόδια οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (ΟΕΜ) ή ασταθούς στηθάγχης (ΑΣ), άλλες επιβεβαιωμένες μορφές ισχαιμίας (WHO-ICD εκβάσεις με κωδικούς: 410-414.9, 427.2, 427.6), καρδιακή ανεπάρκεια διαφόρων τύπων και χρόνιες αρρυθμίες (WHO-ICD κωδικοποίηση: 400.0-404.9, 427.0-427.5, 427.9).

Βιοηθική

Η μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (3η αναθεώρηση, 1989) περί ανθρωπίνων δικαιωμάτων και εγκρίθηκε από την αρμόδια επιτροπή της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο». Οι ασθενείς ενημερώθηκαν και συναίνεσαν εγγράφως για τη συμμετοχή τους.

Στατιστική ανάλυση

Τα περιγραφικά στατιστικά για τις ποσοτικές μεταβλητές εμφανίζονται ως μέση τιμή (τυπική απόκλιση, ΤΑ), ενώ για τις κατηγορικές μεταβλητές ως συχνότητα (%). Οι έλεγχοι υποθέσεων για την παρουσία ή όχι καρδιαγγειακών συμβαμάτων έγιναν με το κριτήριο X^2 του Pearson για τις κατηγορικές μεταβλητές και το κριτήριο t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές. Εφαρμόστηκε λογιστική παλινδρόμηση για τον έλεγχο της εξάρτησης των χαρακτηριστικών των ασθενών με την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων στη 10ετία. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές ελέγχθηκαν για πολυ-συγγραμικότητα μέσω συντελεστών συσχέτισης των κατάλοιπων. Η καλή προσαρμογή του υποδείγματος αξιολογήθηκε με το κριτήριο Hosmer-Lemeshow. Δεν χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα αναλογικών κινδύνων κατά Cox, μια και σε ένα ποσοστό των ασθενών (περίπου 10%) η ακριβής εκτίμηση του χρόνου που συνέβη το καρδιαγγειακό επεισόδιο δεν ήταν απολύτως ακριβής. Στη συνέχεια, και για τον υπολογισμό των Πινάκων κινδύνου, εκτιμήθηκε ο απόλυτος 10ετής κίνδυνος μέσω της συνάρτησης *logit*, και τα αποτελέσματα διαστρωματώθηκαν με βάση το φύλο και την ηλικιακή ομάδα, και περαιτέρω, με το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, την καπνιστική συμπεριφορά, το MedDietScore, την παρουσία υπερχοληστερολαιμίας, σακχαρώδους διαβήτη και υπέρτασης. Ο εκτιμούμενος 10ετής απόλυτος κίνδυνος ομαλοποιήθηκε με την τεχνική του κυλιόμενου μέσου όρου. Υπολογίστηκε ακόμη το βέλτιστο διαχωριστικό κατώφλι-πιθανότητα με βάση τις καμπύλες ROC και υπολογίστηκαν η ευαισθησία, ειδικότητα, θετική διαγνωστική αξία και αρνητική διαγνωστική αξία του τελικού λογιστικού μοντέλου. Η επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων έγινε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS statistics 21 (IBM Hellas, Athens, Greece).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η 10ετής επίπτωση νέου (θανατηφόρου ή μη) καρδιαγγειακού επεισοδίου ήταν *ν*=811 (37,3%) (78,8% στους άνδρες και 21,2% στις γυναίκες, *p*=0,01). Από τα 811 περιστατικά, τα 383 (47,3%) ήταν θανατηφόρα. Η 10ετής καρδιαγγειακή θνητότητα ήταν 17,7% (74,5% στους άνδρες και 25,5% στις γυναίκες, *p*=0,01). Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ήταν 8,08 έτη για τους άνδρες και 7,78 έτη για τις γυναίκες (*p*=0,07). Στον ***Πίνακα 1*** παρουσιάζονται τα αρχικά κοινωνικό-δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά και τρόπου ζωής του δείγματος των ασθενών ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακού επεισοδίου, κατά τη διάρκεια της 10ετίας. Οι ασθενείς που εμφάνισαν (θανατηφόρο ή μη) καρδιαγγειακό επεισόδιο ήταν πιο πιθανό να είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία (*p=0,003*), άνδρες (*p=0,01*) και με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (*p=0,03*).

Πίνακας 1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στην μελέτη ανάλογα με την εμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου στη 10ετία.

	Εμφάνιση Καρδιαγγειακού Επεισοδίου στη δεκαετία	**Απουσία Καρδιαγγειακού Επεισοδίου στη δεκαετία**	***p***
Ηλικία (έτη), μέση τιμή (ΤΑ)	67,2 (13,0)	65,5 (13,0)	0,003
Φύλο (άρρενες) , *n (%)*	639 (79)	1010 (74)	0,016
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m^2) , μέση τιμή (ΤΑ)	27,5 (3,8)	27,6 (3,9)	0,760
Έτη εκπαίδευσης, μέση τιμή (ΤΑ)	7,6 (4,3)	7,8 (4,3)	0,356
Σωματική Δραστηριότητα, *n (%)*	273 (36)	505 (40)	0,113
Καπνιστές, *n (%)*	256 (32)	416 (31)	0,668
MedDietScore (0-55) , μέση τιμή (ΤΑ)	28,1 (5,7)	28,5 (5,7)	0,113
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, *n (%)*	297 (38)	452 (35)	0,129
Ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, *n (%)*	435 (55)	698 (52)	0,212
Ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας, *n (%)*	335 (47)	537 (46)	0,752
Ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη, *n (%)*	259 (35)	379 (30)	0,037

Με βάση την πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση παρατηρήθηκε ότι ***(Πίνακας 2)***, οι άνδρες είχαν 46% μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν δεύτερο καρδιαγγειακό επεισόδιο κατά τη 10ετία (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ) 1,170 - 1,831), η σωματική δραστηριότητα και η μεγαλύτερη υιοθέτηση στη Μεσογειακή διατροφή είχαν προστατευτική επίδραση στον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο (Σχετικός Λόγος (ΣΛ) 0,87, 95%ΔΕ 0,71 - 1,05, και 0,80, 95%ΔΕ 0,66 - 0,95, αντιστοίχως). Το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και το ατομικό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη φάνηκε να είναι από τους πιο ισχυρούς επιβαρυντικούς παράγοντες (ΣΛ 1,19, 95%ΔΕ 0,98 - 1,43 & ΣΛ 1,16, 95%ΔΕ 0,95 - 1,41, αντιστοίχως).

Πίνακας 2: Το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης για τον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο των συμμετεχόντων της μελέτης GREECS.

	Σχετικός Λόγος	**95% Διάστημα Εμπιστοσύνης**
Ηλικία (ανά 1 έτος)	1,01	(1,006 - 1,022)
Φύλο (άρρενες)	1,46	(1,170 - 1,831)
Δείκτης Μάζας Σώματος ≥ 25,5 kg/m^2	1,15	(0,942 - 1,400)
Έτη εκπαίδευσης (ανά 1 έτος)	0,99	(0,970 - 1,018)
Σωματική Δραστηριότητα (Ν/Ο)	0,87	(0,716 - 1,051)
Κάπνισμα (Ν/Ο)	1,10	(0,894 - 1,355)
MedDietScore ≥ 29/55 έναντι <= 29/55	0,80	(0,666 - 0,951)
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (Ν/Ο)	1,19	(0,983 - 1,437)
Ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (Ν/Ο)	1,08	(0,898 - 1,304)
Ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας (Ν/Ο)	1,08	(0,886 - 1,304)
Ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (Ν/Ο)	1,16	(0,953 - 1,416)

Διαγνωστική ικανότητα του σκορ στη δευτερογενή εκτίμηση της μακροπρόθεσμης πρόγνωσης της νόσου

Στον ***Πίνακα 3*** παρουσιάζεται ο 10ετής απόλυτος κίνδυνος επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου ανά φύλο, ηλικία, καπνιστικές συνήθειες, σωματική δραστηριότητα, βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή και κλινικά χαρακτηριστικά (αρτηριακή υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία και σακχαρώδης διαβήτης.

Η βέλτιστη διαχωριστική τιμή του μοντέλου ως προς τον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο (με βάση την καμπύλη ROC) ήταν 0,332 ή 33,2%. Σύμφωνα με το μοντέλο, ασθενείς με υπολογιζόμενο κίνδυνο μικρότερο από αυτήν την τιμή κατατάσσονται στην ομάδα «χαμηλού» κινδύνου και ασθενείς με υπολογιζόμενο κίνδυνο μεγαλύτερο αυτής της τιμής κατατάσσονται στην ομάδα «υψηλού» κινδύνου. Ο συνδυασμός ευαισθησίας, ειδικότητας, θετικής διαγνωστικής αξίας, και αρνητικής διαγνωστικής αξίας για αυτό το κατώφλι ήταν: 80,5%, 30,7%, 42,5% και 71,3%. Το αντίστοιχο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη ROC (AUC, Area Under the Curve) για το υπόδειγμα ήταν ίσο με 0,578 (95%ΔΕ 0,553, 0,602).

Πίνακας 3. Μέσος υπολογιζόμενος 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με ΟΣΣ ανά ηλικιακή ομάδα, φύλο, και την κατάσταση ως προς την σωματική δραστηριότητα, το κάπνισμα, τον δείκτη MedDietScore, την υπέρταση, την υπερχοληστερολαιμία, και τον σακχαρώδη διαβήτη, όπως υπολογίστηκε από το δείγμα της μελέτης GREECS.

	< 45 έτη		45 - 54 έτη		55 - 64 έτη		65 - 74 έτη		75 έτη	
	Γυναίκες	**Άνδρες**	**Γυναίκες**	**Άνδρες**	**Γυναίκες**	**Άνδρες**	**Γυναίκες**	**Άνδρες**	**Γυναίκες**	**Άνδρες**
Σωματικά Δραστήριοι	23%	29%	24%	33%	27%	35%	30%	38%	32%	39%
Σωματικά Αδρανείς	26%	32%	28%	36%	31%	39%	34%	42%	36%	44%
Μη- και πρώην καπνιστές	24%	29%	25%	32%	28%	36%	31%	39%	34%	42%
Νυν καπνιστές	25%	33%	27%	36%	30%	39%	33%	41%	35%	43%
MedDietScore ≥ 29/55	23%	28%	24%	32%	27%	35%	30%	38%	32%	40%
MedDietScore < 29/55	27%	34%	29%	37%	33%	40%	36%	44%	38%	46%
Νορμοτασικοί	24%	30%	26%	33%	28%	36%	31%	39%	33%	41%
Υπερτασικοί	26%	36%	28%	37%	30%	39%	33%	41%	35%	43%
Νορμοχοληστερολαιμικοί	25%	29%	26%	33%	28%	36%	32%	39%	34%	41%
Υπερχοληστερολαιμικοί	26%	32%	27%	35%	31%	38%	33%	41%	35%	44%
Μη Διαβητικοί	24%	30%	26%	33%	28%	36%	31%	39%	33%	41%
Διαβητικοί	28%	36%	30%	38%	32%	40%	36%	43%	37%	45%

Σημείωση. Οι τιμές στα κελιά του Πίνακα αφορούν απόλυτο 10ετή κίνδυνο θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου, σε ασθενή που έχει ήδη υποστεί ΟΣΣ. Οι χρωματισμοί είναι ενδεικτικοί και δεν αποτυπώνουν κάποια τεκμηριωμένη διαστρωμάτωση του κινδύνου. Οι τιμές έχουν εξομαλυνθεί και προτείνεται να μην αξιολογούνται ως απόλυτες, αλλά συγκριτικά, π.χ., άνδρας 45 – 54 ετών που είναι σωματικά αδρανής διατρέχει 36%/33% = 1,09 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με κάποιον συνομήλικο του αλλά σωματικά δραστήριο.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία παρουσιάσθηκε, για πρώτη φορά, το μοντέλο εκτίμησης 10ετούς κινδύνου επανεμφάνισης (θανατηφόρου ή μη) καρδιαγγειακού επεισοδίου, σε στεφανιαίους ασθενείς. Τα αποτελέσματα έρχονται σε συμφωνία με την έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας " Παράγοντες Κινδύνου 2009", που αναφέρεται ότι, ο σύγχρονος τρόπος ζωής σε συνδυασμό με υψηλή αρτηριακή πίεση, παχυσαρκία, αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και γλυκόζης αίματος, ευθύνεται για περισσότερο από τα τρία τέταρτα της ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Η εξάλειψη της έκθεσης στους παραπάνω παράγοντες θα αυξήσει το προσδόκιμο ζωής κατά σχεδόν 5 έτη[15]. Η πιο πρόσφατη αναφορά της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας και του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας (AHA/ACC,2014) επισημαίνει επτά παραμέτρους ιδανικής καρδιαγγειακής υγείας «*7 health metrics*» εκ των οποίων οι 4 αφορούν στον τρόπο ζωής (διακοπή καπνίσματος, επαρκή σωματική δραστηριότητα, υγιεινή διατροφή, ιδανικό σωματικό βάρος) και οι 3 σε βιοχημικούς δείκτες, όμως άμεσα εξαρτημένοι από τον τρόπο ζωής (φυσιολογικές τιμές χοληστερόλης, αρτηριακής πίεσης και γλυκόζης αίματος, όχι όμως ως αποτέλεσμα θεραπευτικής αγωγής)[16].

Όσον αφορά τη διαγνωστική ακρίβεια του προτεινόμενου μοντέλου, αυτή χαρακτηρίζεται ως μέτρια, αναδεικνύοντας την πολυπλοκότητα της δευτερογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου. Αν και ανιχνεύονται περίπου 4 στους 5 μελλοντικούς επανανοσούντες, παρατηρείται μειωμένη ειδικότητα, αλλά και θετική και αρνητική διαγνωστική αξία του μοντέλου κινδύνου. Για λόγους όμως σύγκρισης, χρήσιμο είναι να αναφερθεί εδώ ότι τα σκορ κινδύνου των μελετών TIMI, PURSUIT και GRACE (με διαφορετικούς παράγοντες το καθένα), είχαν AUC ίσο με 0,585, 0,630 και 0,715 αντίστοιχα, σε βάθος χρόνου 1 έτος μετά την εμφάνιση του πρώτου επεισοδίου[5]. Τα αποτελέσματα του παρόντος μοντέλου κινδύνου φαίνεται να είναι συγκρίσιμα με αυτά του TIMI και του PURSUIT, σε χρονικό διάστημα 10 φορές μεγαλύτερο από αυτά.

Η συνολική, ολιστική εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω μαθηματικών μοντέλων αποτελεί επιτακτική ανάγκη της εποχής μας και υιοθετείται από όλες τις μεγάλες καρδιολογικές εταιρείες. Δεν είναι λίγοι αυτοί που πιστεύουν ότι η μοντελοποίηση του κινδύνου συνετέλεσε στη

μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας, αλλά και στην καλύτερη διαχείριση του ασθενή. Ήδη οι ερευνητές της μελέτης GREECS (2003-2004) έχουν προτείνει ένα αξιόπιστο μοντέλο εκτίμησης της βραχυπρόθεσμης καρδιαγγειακής θνητότητας (ενδονοσοκομειακής και 30 ημέρες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο), λαμβάνοντας υπόψη τους κλασικούς κλινικούς και βιοχημικούς δείκτες μυοκαρδιακής βλάβης, κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο[17]. Ενώ όμως τα μοντέλα κινδύνου βραχυπρόθεσμης πρόγνωσης έχουν σημαντικό ρόλο στον έγκαιρο καθορισμό κατάλληλης φαρμακευτικής ή και παρεμβατικής αγωγής της στεφανιαίας νόσου, δεν μπορούν να εκτιμήσουν τον κίνδυνο μεταγενέστερων επιπλοκών[18]. Η πολυπαραγοντική φύση των καρδιαγγειακών νοσημάτων συνδέεται άμεσα με τον τρόπο ζωής, τόσο σε πρωτογενές όσο και σε δευτερογενές επίπεδο, καθιστώντας επιτακτική την ανάγκη εντοπισμού και ενημέρωσης ατόμων με ή χωρίς διαγνωσμένη νόσο [19,20].

Παρόλα αυτά, η μακροχρόνια συμμόρφωση των ασθενών στις αλλαγές του τρόπου ζωής που απαιτεί η νόσος παραμένει σε χαμηλά επίπεδα και ένα μεγάλο ποσοστό αυτών υποτροπιάζει σε παλιές συνήθειες, δυσχεραίνοντας έτσι την πρόγνωση της[21]. Κατά συνέπεια η εκτίμηση του κινδύνου, σε βάθος χρόνου, αποτελεί αναγκαία και ικανή συνθήκη για την αποτελεσματικότερη διαχείριση της ασθένειας και τη μείωση του φορτίου νοσηρότητας. Ωστόσο, υποστηρίζεται ότι στη δευτερογενή πρόληψη οι στεφανιαίοι ασθενείς θεωρούνται και αντιμετωπίζονται ως ασθενείς υψηλού κινδύνου και επιπλέον το όφελος που προκύπτει από την τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου είναι σχεδόν παρόμοιο τόσο στους ασθενείς υψηλού όσο και στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου[22,23]. Εντούτοις, ένας μηχανισμός αναβάθμισης της παρεχόμενης φροντίδας υγείας, μείωσης του κόστους θεραπείας και βελτίωσης της ποιότητα ζωής των καρδιαγγειακών ασθενών αποτελεί η ταξινόμηση τους σε ομάδες κινδύνου, υποδεικνύοντας την αναγκαιότητα αξιολόγησης του συνολικού κινδύνου[24]. Τα τελευταία χρόνια οι στρατηγικές πρόληψης και θεραπείας αποσκοπούν στην εφαρμογή εξατομικευμένης προσέγγισης και συμβουλευτικής υποστήριξης για τον τρόπο ζωής, λαμβάνοντας υπόψη τις ιδιαιτερότητες εκάστου ασθενή. Τα μοντέλα κινδύνου (πρωτογενώς και δευτερογενώς) βοηθούν στην υλοποίηση στοχευόμενης παρέμβασης και δείχνουν παραστατικά το μελλοντικό κίνδυνο εμφάνισης και επανεμφάνισης θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου[25].

Περιορισμοί

Η παρούσα εργασία έχει ορισμένα μεθοδολογικά σφάλματα που πρέπει να αναγνωρισθούν. Κατ' αρχήν, δε λήφθηκε υπόψη οποιαδήποτε τροποποίηση της συμπεριφοράς κατά τη διάρκεια της 10ετίας, η οποία θα μπορούσε να υπέρ ή υποεκτιμήσει τη διαγνωστική ικανότητα του μοντέλου. Οι ασθενείς, που χάθηκαν μετά τον 1^{ο} χρόνο παρακολούθησης θεωρήθηκαν, κατά την ανάλυση, λογοκριμένες περιπτώσεις, ενώ δεν λήφθηκε υπόψη ο χρόνος για το συμβάν, ούτε ο χρόνος που είχε παρέλθει από το αρχικό συμβάν που τους ενέταξε στη μελέτη.

Συμπεράσματα

Το προτεινόμενο μοντέλο εκτίμησης 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου έρχεται να καλύψει ένα κενό που υπάρχει στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς αποτιμά ποικίλα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου. Με την ορθή και λελογισμένη χρήση του από τους ειδικούς μπορεί να συνεισφέρει στην καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών στις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Δεν πρέπει όμως να θεωρηθεί ως το αντιπροσωπευτικό εργαλείο για τον ελληνικό πληθυσμό, και ακόμα μεγαλύτερες μελέτες, με αντιπροσωπευτικότερο δείγμα ασθενών πρέπει να συγκεντρωθούν για να εκτιμηθεί ο 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος του στεφανιαίου ασθενή στην Ελλάδα. Σε κάθε όμως περίπτωση θα πρέπει να αναγνωρισθεί ότι τα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου αποτελούν το βασικό πυλώνα, τόσο σε κλινικό όσο και σε κοινοτικό επίπεδο, για τον εντοπισμό αναγκών ή ομάδων υψηλού κινδύνου και ιεράρχηση δράσεων δημόσιας υγείας.

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς θα ήθελαν να παρουσιάσουν και να ευχαριστήσουν τους ερευνητές της μελέτης GREECS: Αθανάσιο Καρανάσιο, Λάμπρο Ρίζο, Μιχάλη Μπαρμπαρούσση, Γεώργιο Κασσιμάτη, Γεώργιο Γιαννόπουλο, Σοφία Αράπη, Θεόδωρο Γιαλέμιο, Κωνσταντίνα Μασσούρα, Σκεύο Σιδέρη, Νίκο Δασκαλόπουλο, Ελένη Τσομπανάκη, Μόσχω Μιχαλοπούλου, Ελένη Καλλή, Μαργαρίτα Βέρδη, Νίκο Βασιλείου, Δέσποινα Τζανόγλου, Γεωργία Κούλη, Σεμίνα Κουρούπη, Μαριφέη Μπαλλή, Ιφιγένεια Στεργιούλη, Βιβή Τσόμπολη για τη βοήθειά τους στη φυσική εξέταση, κατά το αρχικό και τελικό στάδιο της μελέτης, καθώς και στον Καθηγητή Χριστόδουλο Στεφανάδη για τη βοήθειά του στο σχεδιασμό της μελέτης, στην ένταξη των ασθενών στο πρωτόκολλο και στην αξιολόγηση της παρούσας εργασίας και στον Αλέξανδρο Χαλαμανδάρη για τη διαχείριση της βάσης δεδομένων.

Βιβλιογραφία

1. WHO, W.H.F., WSO (2011) *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. World Health Federation, World Heart Federation, World Stroke Organization. Available at: file:///C:/Users/user/Downloads/ 9789241564373_eng%20(1).pdf
2. World Health Organization (2013). Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. Geneva, Switzerland. Available at: http://www.who.int/healthinfo_/global_ burden _disease/ projections/ en/ index.html
3. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. Lancet 2014;383(9932):1899-911
4. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gøtzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR.Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. Eur Heart J 2005;26(1):18-26.
5. De Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R.TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTE-ACS.Eur Heart J 2005;26(9):865-72
6. Bawamia, B., et al., Risk scores in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention: A review. American Heart Journal 2013;165(4):441-450.
7. Cullen L, Greenslade J, Hammett CJ, et al. Comparison of Three Risk Stratification Rules for Predicting Patients With Acute Coronary Syndrome Presenting to an Australian Emergency Department. Heart Lung Circ 2013;22:844-51.
8. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C, Toutouzas PK. Risk Stratification of Coronary Heart Disease, In Greece: Final Results from CARDIO2000 Epidemiological Study. Prev Med 2002; 35:548–556.
9. Panagiotakos, D.B., et al., Statistical modelling of 10-year fatal cardiovascular disease risk in Greece: the HellenicSCORE (a calibration of the ESC SCORE project). Hellenic J Cardiol 2007;48(2):55-63.
10. Panagiotakos DB, Notara V, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Antonoulas A,Kogias Y, Mantas Y, Stravopodis P, Zombolos S, Stefanadis C; GREECS Study Investigators, Greece. A comparative analysis of predictors for 1-year recurrent acute coronary syndromes events, by age group: the Greek observational study of ACS (GREECS). Maturitas 2015;80(2):205-11.
11. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Antonoulas A, Zombolos S, Kogias Y, Mantas Y, 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; 5:23.
12. ESC/ACC, Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000;21(18): 1502-13.
13. Braunwald E. Heart Disease 5th edited by W.B. Saunders Company, London, UK 1997.
14. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. Prev Med 2007;44:335-40.
15. WHO Report “GLOBAL HEALTH RISKS. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks” 2009. Geneva, Switzerland. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/Global Health Risks _reprt_ full.
16. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2014;129(3):e28-e292.
17. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Georgousopoulou EN, Notara V, Stefanadis C;GREECS Study Investigators. Greek Acute Coronary Syndrome Score for the Prediction of In-hospital and 30-Day Mortality of Patients With an Acute Coronary Syndrome. J Cardiovasc Nurs 2015;30(5):456-63.
18. Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. Am J Med 2009;122(2):107-8.

19. World Health Organization (2016)_Europe, Cardiovascular Diseases: Data and Statistics. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, Denmark. Available at: http://www.euro.who.int/en/health-topics/non communicable-diseases/ cardiovascular-diseases/data-and-statistics
20. Chrysohoou C.Are Cardiac Risk Scores Useful in Daily Clinical Practice? Hellenic J Cardiol 2015;56(4):309-10.
21. Sofi F, Fabbri A, Marcucci R, Gori AM, Balzi D, Barchielli A, Santoro GM, Marchionni N, Abbate R, Gensini GF. Lifestyle modifications after acute coronary syndromes in a subset of the AMI-Florence 2 Registry. Acta Cardiol 2011; 66(6):791-796.
22. Grover SA, Paquet S, Levinton C et al. Estimating the benefits of modifying risk factors of cardiovasculardisease: a comparison of primary vs. secondary prevention [published erratum appears in Arch Intern Med Jun 8;158(11):1228]. Arch Intern Med 1998;158:655–662.
23. Wilhelmsen L, Pyörälä K, Wedel H et al. Risk factors for a major coronary event after myocardial infarction in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Impact of predicted risk on the benefit of cholesterol-lowering treatment. Eur Heart J 2001;22:1119–1127.
24. Bavry AA, Kumbhani DJ, Gong Y, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, Pepine CJ.Simple integer risk score to determine prognosis of patients with hypertension and chronic stable coronary artery disease. J Am Heart Assoc 2013;2(4):e000205.
25. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Fitzgerald AP, Pitsavos C, Stefanadis C. Validation of the HellenicSCORE (a Calibration of the ESC SCORE Project) Regarding 10-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Greece. Hellenic J,Cardiol 2015;56(4):302-8.

5. Συζήτηση

Η μελέτη GREECS αποτέλεσε πρωτοπόρα έρευνα στον ελληνικό πληθυσμό, καθώς για πρώτη φορά εκτιμήθηκε η ετήσια επίπτωση του ΟΣΣ, και προσδιορίστηκαν παράγοντες κινδύνου της νόσου. Δημοσιεύσεις της μελέτης έχουν συναντήσει μεγάλη απήχηση στη διεθνή βιβλιογραφία. Έκτοτε, δεν έχει πραγματοποιηθεί άλλη επιδημιολογική μελέτη που να εξετάζει σε βάθος χρόνου την πορεία των ασθενών αυτών, και τη φυσική εξέλιξη της νόσου, στην Ελλάδα, ενώ οι διεθνείς επιδημιολογικές μελέτες που μελετούν τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση της στεφανιαίας νόσου σπανίζουν και εστιάζονται κυρίως στο ρόλο της φαρμακευτικής αγωγής. Λόγω της έλλειψης συγκεκριμένων επιστημονικών δεδομένων, **σκοπός** της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν να καταγράψει τη 10ετή επίπτωση (2004-2014) δεύτερης εκδήλωσης ΟΣΣ στην Ελλάδα, εστιάζοντας στους κοινωνικό-οικονομικούς και συμπεριφοριστικούς προσδιοριστές που συνετέλεσαν στην πρόγνωση της νόσου.

Αναδείχθηκαν σημαντικά ευρήματα για τη χάραξη και υλοποίηση εθνικής στρατηγικής για τη Δημόσια Υγεία, με απώτερο στόχο τη δημιουργία ενός υγειονομικού συστήματος που να προάγει την υγεία του πληθυσμού αλλά και να προασπίζει τη χρόνια νοσηρότητα σε κοινοτικό επίπεδο. Οι σύγχρονες κοινωνικές και οικονομικές εξελίξεις απαιτούν μια πολυδιάσταση προσέγγιση στην έννοια της υγείας και της ασθένειας, εστιάζοντας την προσοχή στον τρόπο ζωής και στη συμπεριφορά τόσο των υγιών ατόμων όσο και των ασθενών, καθώς αποτελούν τον κύριο πυλώνα βελτίωσης της ποιότητας ζωής αλλά και μείωσης της επιβάρυνσης των χρόνιων νοσημάτων.

5.1 Βασικότερα ευρήματα

5.1.1 Επίπεδο εκπαίδευσης και 10ετής επίπτωση του ΟΣΣ

Τα ευρήματα της παρούσας διατριβής ανέδειξαν την αρνητική συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού επιπέδου εκπαίδευσης και της 10ετούς επίπτωσης του ΟΣΣ, καθώς επίσης και της θνησιμότητας από κάθε αιτία. Ωστόσο, το υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης δε φάνηκε να είναι ιδιαίτερα προστατευτικό στους καρδιαγγειακούς ασθενείς, όπως θεωρείτο μέχρι σήμερα.

Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης υιοθετούσαν έναν πιο ανθυγιεινό τρόπο ζωής και παρουσίαζαν υψηλότερα ποσοστά συννοσηρότητας,

συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν περισσότερα έτη σπουδών. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στις μελέτες EUROASPIRE II και NHANES 2007- 2010, όπου οι καρδιαγγειακοί ασθενείς με λιγότερα έτη εκπαίδευσης παρέμεναν καπνιστές σε μεγαλύτερο ποσοστό (Kotseva et al, 2009; Tang et al, 2013). Η οικονομική κρίση των τελευταίων ετών φάνηκε να επηρεάζει περισσότερο τους ασθενείς χαμηλού εκπαιδευτικού επιπέδου σχετικά με τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, λόγω έλλειψης κοινωνικής υποστήριξης και οικονομικής δυσπραγίας (OECD, 2013). Αναφορικά με τη συννοσηρότητα παρατηρήθηκε ότι, η πλειοψηφία των ασθενών χαμηλού επιπέδου εκπαίδευσης είχε ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο υψηλότερα ποσοστά υπερχοληστερολαιμίας καθώς και παχυσαρκίας παρατηρήθηκαν στην ομάδα των ασθενών με το υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί στον καλύτερο έλεγχο και συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή όσον αφορά στο συγκεκριμένο καρδιομεταβολικό παράγοντα. (Estoppey et al, 2011). Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ότι η παχυσαρκία έχει πάρει διαστάσεις επιδημίας στα υψηλά κοινωνικο-οικονομικά στρώματα καθώς φαίνεται ότι δεν ακολουθείται ένα υγιεινό πρότυπο διατροφής και παράλληλα υπάρχει έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Επιπλέον, συνυπάρχει αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και καπνού (Singh et al, 2011).

Τα παραπάνω αποτελέσματα αναδεικνύουν ένα σημαντικό μήνυμα για τη δημόσια υγεία, υπογραμμίζοντας όχι μόνο την κοινωνική διαβάθμιση της υγείας και της ασθένειας αλλά και την εντόπιση ασθενών υψηλού κινδύνου, που δεν ανήκουν απαραίτητα στις χαμηλές κοινωνικο-οικονομικά ομάδες.

5.1.2 Ο ρόλος του οικονομικού επιπέδου και της συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή στη 10ετή επίπτωση του ΟΣΣ και του θανάτου από κάθε αιτία

Στην παρούσα διατριβή παρατηρήθηκε ότι το χαμηλό οικονομικό επίπεδο συσχετίσθηκε με αυξημένη πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου και θανάτου από κάθε αιτία, στη διάρκεια της 10ετίας. Η παραπάνω παρατήρηση παρέμεινε σημαντική και μετά από διόρθωση προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες όπως φύλο, ηλικία, ιατρικό ιστορικό, διατροφή, κάπνισμα και σωματική δραστηριότητα. Ωστόσο, όταν έγινε περαιτέρω ανάλυση με βάση τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, η σημαντικότητα της σχέσης χάθηκε και

επιπλέον οι ασθενείς ανέφεραν χαμηλή συμμόρφωση και σπάνια χρήση των υπηρεσιών υγείας, λόγω οικονομικών δυσκολιών. Παρά τους περιορισμούς της, η μελέτη αποτελεί σπάνια καταγραφή στο συγκεκριμένο δείγμα ασθενών καθώς και σε πολυετή βάση.

Έχει παρατηρηθεί ότι, οι οικονομικά ασθενέστερες τάξεις αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας, έχουν διαφορετικές ανάγκες υγειονομικής περίθαλψης και κοινωνικής υποστήριξης και είναι περισσότερο εκτεθειμένες σε στρεσογόνες καταστάσεις όπως ανεργία, επαγγελματική δυσαρέσκεια, οικογενειακή διάσπαση. Παράλληλα η αύξηση των άμεσων ιδιωτικών δαπανών υποθάλπει την ισότιμη παροχή υπηρεσιών υγείας καθώς και τη συμμόρφωση στη χρόνια θεραπευτική αγωγή (Lantz et al, 2005; Notara et al, 2013). Σύμφωνα με τον Marmot και συν, η κοινωνική ασφάλιση αποτελεί θεμελιώδη προϋπόθεση για την ποιότητα ζωής των πολιτών και μειώνει τον κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία (Marmot et al, 2008). Όπως φάνηκε και στην παρούσα διατριβή, οι ασθενείς χαμηλού οικονομικού επιπέδου υιοθετούσαν έναν πιο ανθυγιεινό τρόπο ζωής όπως, παρέμεναν καπνιστές, σωματικά αδρανείς, ακολουθούσαν ανθυγιεινή διατροφή και είχαν λιγότερα έτη σπουδών, συγκριτικά με τις πιο εύρωστες οικονομικά ομάδες. Φαίνεται επίσης ότι το εισόδημα σχετίζεται άμεσα και με το επίπεδο εκπαίδευσης και με τον τρόπο ζωής, καθώς άτομα με μικρό εισόδημα και χαμηλό μορφωτικό επίπεδο είχαν μικρότερα ποσοστά διακοπής καπνίσματος και σωματικής δραστηριότητας (Cano & Wetter, 2014).

Στην παρούσα διατριβή παρατηρήθηκε ότι, οι γυναίκες χαμηλού οικονομικού επιπέδου είχαν χειρότερη 10ετή πρόγνωση συγκριτικά με τις υπόλοιπες οικονομικά ομάδες, ωστόσο ο κίνδυνος επανεμφάνισης επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) ήταν μικρότερος σε σχέση με αυτόν των ανδρών. Επιπλέον, οι καρδιομεταβολικοί παράγοντες κινδύνου όπως σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία και καρδιαγγειακό ιστορικό είχαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στους ασθενείς με χαμηλό οικογενειακό εισόδημα. Γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στη μειωμένη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή, στην κατανάλωση τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα και trans λιπαρά καθώς και σνακ υψηλής ενεργειακής πυκνότητας, αλλά και στην έλλειψη σωματικής δραστηριότητας (Stringhini et al, 2013). Ωστόσο, καταγράφεται μεγάλος

επιπολασμός καπνίσματος, παχυσαρκίας, υψηλής κατανάλωσης αλκοόλ και εξαρτησιογόνων ουσιών στα χαμηλά κοινωνικο-οικονομικά στρώματα που οδηγεί στην περαιτέρω συσχέτιση ψυχοκοινωνικών παραγόντων που επηρεάζουν τις επιλογές του τρόπου ζωής (Heminway & Marmot, 1999).

Συμπερασματικά, το χαμηλό οικονομικό επίπεδο συσχετίσθηκε αρνητικά με τη 10ετή επίπτωση του ΟΣΣ που, εν μέρει, θα μπορούσε να αποδοθεί και στην ελλιπή συμμόρφωση προς τις ιατρικές οδηγίες. Οι στρατηγικές δημόσιας υγείας θα πρέπει να περιλαμβάνουν και τεχνικές γνωσιακής-συμπεριφοριστικής προσέγγισης σε χρόνιους ασθενείς, προκειμένου οι ίδιοι να τροποποιήσουν αλλά κυρίως να διατηρήσουν τις αλλαγές του τρόπου ζωής που απαιτεί η νόσος.

5.1.3Κάπνισμα και 10ετής επίπτωση του ΟΣΣ

Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής ανέδειξαν την επιβαρυντική δράση του ενεργητικού αλλά και του παθητικού καπνίσματος στη 10ετή επίπτωση του ΟΣΣ. Αναφορικά με τα χαρακτηριστικά, οι ασθενείς που δήλωσαν καπνιστές και κάπνιζαν τουλάχιστον 60 πακέτα/έτη (βαρείς καπνιστές), κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη, ήταν πιο πιθανό να είναι άνδρες μικρότερης ηλικίας, να έχουν υψηλότερη κατανάλωση αλκοόλ/καφέ και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, μετά από διόρθωση προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, είχαν 57,8% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρου στεφανιαίου επεισοδίου και 26,6% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης θανατηφόρου ή μη επεισοδίου, κατά τη διάρκεια της 10ετίας, σε σχέση με τους ασθενείς που δήλωσαν μη καπνιστές. Ομοίως, ακόμη και στους ασθενείς που κάπνιζαν λιγότερα πακέτα/έτη (<30 και 30-60 πακέτα/έτη) ο κίνδυνος παρέμενε σημαντικά μεγαλύτερος συγκριτικά με τους ασθενείς που δήλωσαν μη καπνιστές. Η πολυπαραγοντική ανάλυση, μετά από διόρθωση ως προς το φύλο, ηλικία, σωματική δραστηριότητα, MedDietScore, ΔΜΣ, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, αρτηριακή υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία και σακχαρώδη διαβήτη, κατέδειξε ότι για κάθε 30 πακέτα/έτη αύξηση, ο κίνδυνος επανεμφάνισης επεισοδίου ΟΣΣ αυξανόταν σημαντικά. Στην πρόσφατη αναφορά της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας (2014) επισημαίνεται ότι, ανεξάρτητα από τη μείωση των ποσοστών καπνίσματος από το 1998, περίπου το 21% των ανδρών και το 16% των γυναικών παραμένουν καπνιστές και τα έμμεσα κόστη λόγω ασθένειας αποδιδόμενης στο κάπνισμα αναμένεται να αυξηθούν κατά 58% μέχρι το 2030 (Go et al, 2014).

Η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα στο σπίτι και στους χώρους αναψυχής αναδείχθηκε επιβαρυντικός παράγοντας στη 10ετή πρόγνωση του ΟΣΣ, ενώ αντίστοιχη συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε στον εργασιακό χώρο. Γεγονός που αποδίδεται στο ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών είχε συνταξιοδοτηθεί και χάθηκε η σημαντική σχέση της έκθεσης στο χώρο εργασίας. Η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα παραμένει από τους πιο βασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, στο ίδιο επίπεδο όπως και το ενεργητικό κάπνισμα. Στις Η.Π.Α. περίπου 33.951 θάνατοι/ετησίως οφειλόμενοι στο κάπνισμα, αποδίδονται στο παθητικό κάπνισμα (CDC, 2014). Πιθανοί μηχανισμοί φαίνεται να είναι παρόμοιοι με το ενεργητικό κάπνισμα όπως ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που οδηγεί στην αθηροσκλήρωση, ενεργοποίηση των οξειδωτικών βλαβών των ιστών και των φλεγμονωδών κυττάρων, αύξηση των επιπέδων μονοξειδίου του άνθρακα, όπου λόγω της χημικής του ένωσης με την αιμοσφαιρίνη ελαττώνεται η ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς και απελευθέρωση της αδρεναλίνης με αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας της καρδιακής λειτουργίας και της αρτηριακής πίεσης (Vardavas & Panagiotakos 2009). Πρόσφατα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης κατέδειξαν ότι σε δημόσιους χώρους όπου εφαρμόσθηκαν αυστηρά τα μέτρα απαγόρευσης του καπνίσματος, η μείωση των εισαγωγών για ΟΣΣ έφτασε στο 14% σε σχέση με το 8% όπου η εφαρμογή των μέτρων υπήρξε αποσπασματική (Japuntich et al, 2013). Τα τελευταία χρόνια μελετάται και μία άλλη κατηγορία καπνίσματος, το «τριτογενές κάπνισμα» (‘Third hand smoke”), που αφορά στην παραμονή των τοξικών ουσιών στο περιβάλλον για ώρες ή και μέρες μετά το σβήσιμο του τσιγάρου. Παρατηρείται ότι πιο συχνοί χώροι εμφάνισης του φαινομένου είναι το σπίτι (σύζυγοι/συγκάτοικοι) και το αυτοκίνητο Φαίνεται δε πως όσο μικρότερος ο χώρος τόσο πιο επιβλαβές το φαινόμενο (Winickoff et al, 2009).

Συμπερασματικά, το κάπνισμα συσχετίσθηκε θετικά με τη 10ετή επίπτωση του ΟΣΣ και παρατηρήθηκε πως το 30% των ασθενών που ήταν εκτεθειμένοι στο παθητικό κάπνισμα εμφάνισαν επαναλαμβανόμενα επεισόδια ΟΣΣ (θανατηφόρα ή μη). Αντίθετα, η διακοπή καπνίσματος φάνηκε να μειώνει κατά 50% τον κίνδυνο επανεμφάνισης δεύτερου καρδιαγγειακού επεισοδίου. Η πολιτική δημόσιας υγείας πρέπει να ενσωματώσει στρατηγικές που να διασφαλίζουν την προστασία των

πολιτών από το παθητικό κάπνισμα, ακόμη και αυτό που προέρχεται μέσα από την κατοικία ή και το αυτοκίνητο.

5.1.4 Καταθλιπτικά συμπτώματα και 10ετής επίπτωση του ΟΣΣ. Ο διαμεσολαβητικός ρόλος της οικογενειακής και οικονομικής κατάστασης, της διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή κατέδειξε ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα αποτελούν επιβαρυντικό παράγοντα στη μακροπρόθεσμη πρόγνωση της νόσου, αλλά μόνο στους άγαμους ασθενείς. Επιπλέον, οι διαζευγμένοι και οι χήροι είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης νέων επεισοδίων ΟΣΣ (θανατηφόρων ή μη), σε σχέση με τους έγγαμους/συμβίους. Επιπλέον, να αναφερθεί ότι η οικογενειακή κατάσταση είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τη φτωχή συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή με αποτέλεσμα οι καρδιαγγειακοί ασθενείς που ζουν μόνοι τους να έχουν 30% μεγαλύτερο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων επεισοδίων, προκαλώντας σημαντική επιβάρυνση σε κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο (Kitamura et al, 2013). Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι επηρεάζει, μεταξύ άλλων, την ποιότητα διατροφής και σε πρωτογενές επίπεδο (Yannakoulia et al, 2008).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση, μετά από διόρθωση προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, κατέδειξε ότι κάθε 1/60 μονάδα αύξησης του CES-D Score αύξανε τον 10ετή κίνδυνο θανατηφόρου επεισοδίου ΟΣΣ κατά 2% και μη θανατηφόρου κατά 1%. Επιπρόσθετα, σε άγαμους ασθενείς, μεταξύ αυτών διαζευγμένοι και χήροι, κάθε 1/60 μονάδα αύξησης του CES-D Score συσχετίσθηκε με 4% μεγαλύτερη πιθανότητα θανατηφόρου επεισοδίου ΟΣΣ (p=0,001), ενώ κάτι αντίστοιχο δεν παρατηρήθηκε στους έγγαμους/συμβίους ασθενείς. Στην Ελλάδα, η σχέση μεταξύ κατάθλιψης και επίπτωσης ΟΣΣ έχει κυρίως μελετηθεί βραχυπρόθεσμα (Pitsavos et al, 2007; Katsarou et al. 2014) και η συγκεκριμένη διατριβή αποτελεί πρωτοποριακή μελέτη στην αξιολόγηση του ρόλου της ψυχικής διαταραχής στη μακροπρόθεσμη πρόγνωση της νόσου. Ως πιθανοί μηχανισμοί έχουν αναφερθεί τα αυξημένα επίπεδα θρομβοκυττάρων, φλεγμονωδών δεικτών, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, ενδοθηλιακή και αγγειακή δυσλειτουργία, γενετική τροποποίηση των αλληλόμορφων γονιδίων του μεταφορέα της σεροτονίνης (S allele of 5-HTTLPR) καθώς και υιοθέτηση ενός ανθυγιεινού τρόπου ζωής όπως κατάχρηση ουσιών, κακή διατροφή, έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, κοινωνική απομόνωση (Panagiotakos et al, 2004; Nakatani et al, 2005).

Παρατηρήθηκε επίσης ότι, οι ασθενείς με μείζονα καταθλιπτικά συμπτώματα είχαν λιγότερα έτη εκπαίδευσης συγκριτικά με τους ασθενείς που σπάνια ανέφεραν κάποια ψυχική διαταραχή. Φαίνεται ότι, το υψηλό μορφωτικό επίπεδο συμβάλει στη βελτίωση των κοινωνικών, ψυχολογικών και οικονομικών συνθηκών εξασφαλίζοντας αντοχή σε στρεσσογόνες καταστάσεις και συναισθηματική ευεξία (Bjelland et al, 2008).

Η ανάλυση δύο υποομάδων, ανάλογα με τη συμμόρφωση στη Μεσογειακή Διατροφή (MedDietScore ≤27 vs >27), έδειξε ότι η αρνητική επίδραση των σοβαρών καταθλιπτικών συμπτωμάτων, στη 10ετή πρόγνωση της νόσου, παρέμενε στατιστικά σημαντική μόνο στους ασθενείς που είχαν χαμηλή υιοθέτηση προς το συγκεκριμένο πρότυπο διατροφής. Η συσχέτιση της διατροφής και της ψυχολογικής κατάστασης στην πρόγνωση του ΟΣΣ έχει μελετηθεί ελάχιστα και τα στοιχεία παραμένουν ασαφή (Antonogeorgos et al, 2012). Ως πιθανή βιολογική εξήγηση αναφέρεται η αντιφλεγμονώδης και αντιοξειδωτική δράση της Μεσογειακής Διατροφής, καθώς φαίνεται ότι υπάρχει στενή σχέση μεταξύ κατάθλιψης και χρόνιας φλεγμονής (Chrysohoou et al, 2004).

Η οικονομική κατάσταση φάνηκε να είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, καθώς όταν συνυπολογίσθηκε ως συγχυτικός παράγοντας, η επιβαρυντική δράση του ψυχολογικού προφίλ στην έκβαση της στεφανιαίας νόσου ατόνησε και παρέμεινε οριακά σημαντική. Η διαστρωματοποιημένη ανάλυση κατέδειξε ότι μόνο οι ασθενείς χαμηλής/μέτριας οικονομικής κατάστασης παρουσίαζαν έντονα καταθλιπτικά συμπτώματα. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι ηλικιωμένοι που ανήκουν στις οικονομικά ασθενέστερες κοινωνικές ομάδες δέχονται μεγαλύτερη ψυχολογική επιβάρυνση σε βαθμό που να επηρεάζεται σημαντικά η πορεία της ασθένειας, με τη μη συμμόρφωση στο θεραπευτικό σχήμα (Arean et al, 2005).

Συμπερασματικά, τα ανωτέρω αποτελέσματα ενισχύουν την ανάγκη της ολιστικής θεραπευτικής προσέγγισης των στεφανιαίων ασθενών. Αποτελεσματικές παρεμβάσεις δημόσιας υγείας που να περιλαμβάνουν ψυχοκοινωνική υποστήριξη, κυρίως στους οικονομικά ασθενέστερους ασθενείς, θα μειώσουν σημαντικά την επιβάρυνση της καρδιαγγειακής νόσου. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να τονιστεί ότι η υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών, ακόμη και στη δευτερογενή πρόληψη, αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο και συμβάλλει στην καλύτερη πορεία της νόσου.

5.1.5 Σωματική δραστηριότητα και 10ετής επίπτωση του ΟΣΣ; αλληλεπίδραση με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ).

Η παρούσα διδακτορική διατριβή κατέδειξε ότι η σωματική δραστηριότητα σε εβδομαδιαία βάση, έστω και 1-2 φορές την εβδομάδα, για 30 λεπτά/φορά, βελτιώνει την πρόγνωση του ΟΣΣ, εντός της 10-ετίας, κυρίως στους ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, κατά την ένταξη τους στη μελέτη (2003-2004). Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί πως στην παρούσα διατριβή ερευνάται ίσως για πρώτη φορά ο μακροπρόθεσμος ρόλος της σωματικής δραστηριότητας σε συνάρτηση με το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, στη δευτερογενή πρόληψη του ΟΣΣ. Αναφέρεται ότι η τακτική αερόβια άσκηση (3 φορές την εβδομάδα για τουλάχιστον 30 λεπτά και έντασης κοντά στο 70-80% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας) έχει ως αποτέλεσμα την καλύτερη μυϊκή λειτουργία και τη μείωση του καρδιακού έργου, ενώ μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της αυτοπεποίθησης και βελτίωση της αίσθησης προσωπικής ευημερίας (American College of Sports Medicine, 2012). Ωστόσο η σωματική δραστηριότητα, σε δευτερογενές επίπεδο, αντιμετωπίζεται συνήθως ως μια επικίνδυνη διαδικασία από τους ίδιους τους καρδιαγγειακούς ασθενείς. Αυτό θα μπορούσε, κατά κάποιο τρόπο, να εξηγήσει γιατί η προσκόλληση στην άσκηση είναι ιδιαίτερα χαμηλή, ακόμη και όταν συνιστάται στο ευρύτερο πλαίσιο της θεραπευτικής αγωγής. Σε πρόσφατες αναφορές, η έλλειψη άσκησης παρουσιάζεται ως ο τέταρτος παράγοντας κινδύνου θνησιμότητας από κάθε αιτία, ενώ περίπου ένα στα τρία θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια έχει αποδοθεί σε χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας (Li & Siegrist, 2012; WHO, 2009; Notara et al, 2014, Babatsikou et al, 2012).

Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ότι τα καρδιοπροστατευτικά οφέλη της άσκησης στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών ήταν περισσότερο εμφανή στους ασθενείς με ιστορικό ΣΔ, οδηγώντας στο συλλογισμό ότι οι ευεργετικές επιδράσεις της σωματικής δραστηριότητας στην καρδιακή υγεία μπορούν να αποδοθούν εν μέρει στην καλύτερη διαχείριση του ΣΔ. Ο ΣΔ αποτελεί αναμφίβολα έναν καθοριστικό παράγοντα κινδύνου για την πρόγνωση του ΟΣΣ, ακόμα και όταν οι ασθενείς βρίσκονται υπό συνταγογραφούμενη θεραπεία, λόγω της δυσκολίας επίτευξης μακροχρόνιας συμμόρφωσης σε αυτή (Notara et al, 2015c). Επιπλέον, παρά το

γεγονός ότι οι βραχυπρόθεσμες επιδράσεις της ινσουλινοθεραπείας στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας από ΟΣΣ δείχνουν να είναι θετικές, δεν υπάρχουν ακόμα ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της (Panunti et al, 2005). Ωστόσο, οι παράλληλες τροποποιήσεις συμπεριφορικών παραγόντων κινδύνου (π.χ. αύξηση σωματικής δραστηριότητας και υγιεινές διατροφικές συνήθειες), που προτείνονται στα άτομα με ΣΔ για καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο, επηρεάζουν καθοριστικά την πρόγνωση της νόσου (Handelsman et al, 2015).

Περαιτέρω εξετάσθηκε η συσχέτιση του ΣΔ με τη σωματική δραστηριότητα στη 10-ετή πρόγνωση του ΟΣΣ στους ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, κατά την ένταξη τους στη μελέτη. Η διαστρωματοποιημένη ανάλυση με βάση την παρουσία ή μη ιστορικού ΣΔ, έδειξε πως μόνο οι διαβητικοί ασθενείς ωφελήθηκαν σημαντικά από την άσκηση, ακόμη και με 1-2 φορές/εβδομάδα σε σύγκριση με όσους ανέφεραν ποτέ/σπάνια. Το παραπάνω εύρημα έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης η οποία έδειξε σημαντικά οφέλη για την καρδιαγγειακή υγεία διαβητικών ασθενών οι οποίοι είχαν τακτική σωματική δραστηριότητα (Kodama et al, 2013). Εκτός από την άμεση επίδρασή της στην ινσουλινοευαισθησία, όπως προαναφέρθηκε, η σωματική δραστηριότητα συνδέεται επίσης με την απώλεια βάρους και τον καλύτερο έλεγχο της αρτηριακής πίεσης (Shaw et al, 2006; Fiqueira et al, 2014).Το γεγονός ότι στην παρούσα διατριβή, οι διαβητικοί ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ήταν υπέρβαροι και περισσότερο πιθανό να είναι υπερτασικοί, συγκριτικά με τους μη διαβητικούς, θα μπορούσε να εξηγήσει σε ένα βαθμό την έμμεση θετική επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στις συννοσηρότητες των διαβητικών ασθενών (π.χ. παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση).

Συμπερασματικά, τα ανωτέρω αποτελέσματα επιβεβαίωσαν τον καρδιοπροστατευτικό ρόλο της σωματικής δραστηριότητας, υπό το πρίσμα της μακροπρόθεσμης δευτερογενούς πρόληψης του ΟΣΣ, ένα ερευνητικό πεδίο όπου οι μελέτες είναι ελάχιστες. Κατά συνέπεια, η υιοθέτηση υψηλότερων επιπέδων σωματικής δραστηριότητας μπορεί να αποτελέσει έναν από τους κύριους στόχους της δημόσιας υγείας, καθώς η συμμόρφωση σε συμπεριφορικές αλλαγές είναι ιδιαίτερα χαμηλή, αλλά εξαιρετικά σημαντική στον τομέα της δευτερογενούς πρόληψης του ΟΣΣ.

5.1.6 Διατροφικές συνήθειες και 10ετής επίπτωση του ΟΣΣ: κατανάλωση γλυκών, ελαιολάδου και καφέ

Επιμέρους σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η μελέτη συγκεκριμένων διατροφικών συνιστωσών όπως λιπών και ελαίων, καφέ και γλυκών, λόγω της αυξημένης συχνότητας κατανάλωσης τους. Παρά το γεγονός ότι, η σύγχρονη διατροφική επιδημιολογία έχει στραφεί προς την αξιολόγηση διατροφικών προτύπων, ως μία ολιστική αποτίμηση της διατροφής, σε σχέση με τα μεμονωμένα τρόφιμα (Panagiotakos et al, 2009), ωστόσο η ανάλυση των μακρο- και μικρο-θρεπτικών συστατικών αποτελεί κλασσική μέθοδο για τον προσδιορισμό των πιθανών βιολογικών μηχανισμών, μέσω των οποίων επιδρούν στη νοσηρότητα και θνησιμότητα του πληθυσμού.

5.1.6.1 Κατανάλωση γλυκών και 10ετής επίπτωση του ΟΣΣ

Η κατανάλωση γλυκών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο δευτερογενούς εμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος στους στεφανιαίους ασθενείς, αφού λήφθηκαν υπόψη κλασσικοί συγχυτικοί παράγοντες. Δεδομένου ότι, οι διατροφικές συνήθειες έχουν συσχετιστεί και με το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, μελετήθηκε επιπρόσθετα η εν λόγω σχέση, η οποία παρέμεινε στατιστικά σημαντική μόνο στην ομάδα του «μεσαίου»/«υψηλού» μορφωτικού επιπέδου αναδεικνύοντας μια κοινωνική παράμετρο που υπεισέρχεται σε αυτή τη σχέση. Φαίνεται πως άτομα υψηλού εκπαιδευτικού επιπέδου που ζουν και εργάζονται σε μεγάλα αστικά κέντρα έχουν εύκολη πρόσβαση στην έτοιμη γρήγορη τροφή με αυξημένη περιεκτικότητα σε λίπος και πρόσθετα σάκχαρα (Pereira et al, 2014). Στο δείγμα της διατριβής το 81% των ασθενών με λιγότερα χρόνια εκπαίδευσης ζούσαν σε χωριά και ημιαστικές περιοχές όπου, ακόμη και σήμερα, παρασκευάζονται και καταναλώνονται σπιτικά εδέσματα με βασικά συστατικά, το ελαιόλαδο, τα φρούτα και το μέλι.

Στην επιβαρυντική δράση των παρασκευασμένων γλυκών φαίνεται να εμπλέκεται η φρουκτόζη (βασικό στοιχείο της σουκρόζης). Ο συγκεκριμένος μονοσακχαρίτης, σε μεγάλη πρόσληψη πρόσθετων σακχάρων, οδηγεί στην υπερουριχαιμία, που σχετίζεται σημαντικά με την επίπτωση της υπέρτασης, προκαλεί ινσουλινοαντίσταση, λιπογένεση στο ήπαρ ενώ παράλληλα διαταράσσει το λιπιδαιμικό προφίλ, αυξάνοντας τα τριγλυκερίδια και την LDL-χοληστερόλη και μειώνοντας παράλληλα την HDL-χοληστερόλη. Ένα άλλο στοιχείο το οποίο δείχνει

ότι η φρουκτόζη συνδέεται με τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης είναι η δημιουργία προφλεγμονώδους περιβάλλοντος (Schmidt, 2014). Πέραν της σουκρόζης, ένα άλλο βασικό χαρακτηριστικό των γλυκών είναι και η περιεκτικότητα τους σε λίπος. Τα γλυκά στην πλειονότητά τους είναι πλούσια σε κορεσμένα και trans λιπαρά οξέα, τα οποία διαταράσσουν το λιπιδαιμικό προφίλ αλλά και τη λειτουργία του ενδοθηλίου (Mozaffarian et al, 2009).

5.1.6.2 Κατανάλωση ελαιολάδου και 10ετής επίπτωση του ΟΣΣ

Μελετώντας τη δράση των λιπαρών οξέων παρατηρήθηκε ότι, η αποκλειστική κατανάλωση ελαιολάδου, χωρίς άλλα πρόσθετα λίπη και έλαια, ιδιαίτερα αυτά που προέρχονται από ζωικές πηγές ή/και τα μερικώς υδρογονωμένα, συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης επαναλαμβανόμενων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η παρούσα διατριβή είναι μία από τις ελάχιστες διαχρονικές μελέτες, σε Μεσογειακή χώρα, που εξέτασε το ρόλο της κατανάλωσης λιπών και ελαίων σε στεφανιαίους ασθενείς, παρέχοντας περαιτέρω γνώση για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε δευτερογενές επίπεδο (Linseisen et al, 2002). Το ελαιόλαδο αποτελεί μια εξαιρετική πηγή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων τα οποία σχετίζονται μεταξύ άλλων με βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και της αρτηριακής πίεσης, δύο βασικοί κλινικοί παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή υγεία (Mente et al, 2009, Dimitriou et al, 2015). Σε αντίθεση με το ελαιόλαδο τα λοιπά φυτικά έλαια όπως, σπορέλαια (σογιέλαιο, ηλιέλαιο, ελαιοκράμβη) έχουν υποστεί χημική επεξεργασία (ραφινάρισμα), προκειμένου να γίνου βρώσιμα, με αποτέλεσμα την απώλεια μεγάλης ποσότητας μικροσυστατικών (φαινολικά παράγωγα) γνωστά για την αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική, αντιαρρυθμική και αγγειοδιασταλτική δράση, συνυπολογίζοντας επίσης και την αστάθεια αυτής της κατηγορίας λιπών σε υψηλές θερμοκρασίες μαγειρέματος που καταλήγει στο σχηματισμό trans λιπαρών οξέων (Damude & Kinney, 2008). Σύγχρονες επιδημιολογικές μελέτες επικεντρώνονται στο μήκος της ανθρακικής αλυσίδας. Το ολεϊκό οξύ, το βασικό μονοακόρεστο λιπαρό οξύ στο ελαιόλαδο, ανήκει στα μακράς αλύσου λιπαρά οξέα ενώ τα αντίστοιχα των σπορέλαιων ανήκουν στα πολύ μακράς αλύσου λιπαρά οξέα; ·τα πρώτα θεωρούνται καρδιοπροστατευτικά ενώ τα τελευταία καρδιοτοξικά (Li et al, 2014).

Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε ότι ο συνδυασμός κατανάλωσης ελαίων και λιπών, συγκριτικά με την αποκλειστική κατανάλωση ελαιολάδου, ήταν επιβαρυντικός μόνο

στους ασθενείς με περισσότερα έτη εκπαίδευσης. Όπως παρόμοια παρατηρήθηκε σε διάφορες μελέτες, η πλειονότητα των ασθενών με υψηλό μορφωτικό επίπεδο ήταν κάτοικοι αστικών κέντρων, οι οποίοι εξαιτίας της δυτικοποίησης των διατροφικών συνηθειών, τείνουν να καταναλώνουν περισσότερο είδη πρόσθετων λιπών και επεξεργασμένων τροφίμων (Michimi & Wimberly, 2010). Αναφορικά με το ελαιόλαδο και τον ΔΜΣ φάνηκε ότι, οι νορμοβαρείς/υπέρβαροι σε μεγαλύτερο ποσοστό κατανάλωναν αποκλειστικά ελαιόλαδο, ενώ η επιβαρυντική δράση της χρήσης διαφόρων λιπών και ελαίων στον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο παρατηρήθηκε μόνο στην ομάδα των παχύσαρκων ασθενών. Γεγονός που μπορεί να αποδίδεται στην αυξημένη ολική ενεργειακή πρόσληψη (Benitez-Arciniega, 2012). Ωστόσο μια διατροφή Μεσογειακού τύπου ενισχυμένη με ελαιόλαδο φαίνεται να μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 34% στους ασθενείς με ελεύθερο ιατρικό ιστορικό ως προς καρδιαγγειακά επεισόδια αλλά με μεταβολικό σύνδρομο (Guasch-Ferre, 2014)

5.1.6.3 Κατανάλωση καφέ και 10ετής επίπτωση του ΟΣΣ

Τα ευρήματα της παρούσας διατριβής και μετά από διόρθωση προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, έδειξαν ότι η χρόνια κατανάλωση καφέ αποτέλεσε επιβαρυντικό παράγοντα στη 10-ετή πρόγνωση του ΟΣΣ. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση ακόμη και στην κατανάλωση 1-2 φλιτζάνια καφέ/ημέρα και στην πορεία της νόσου, σε αντίθεση με ότι φαίνεται να ισχύει σε φαινομενικά υγιή (χωρίς κλινική ένδειξη καρδιαγγειακής νόσου) πληθυσμό, όπου ο καφές παρατηρείται να έχει προστατευτική δράση (Happonen et al, 2004). Πιθανή εξήγηση μπορεί να αποτελεί και ο διαμεσολαβητικός ρόλος της διατροφής καθώς στην παρούσα διατριβή φάνηκε ότι η ομάδα των ασθενών που κατανάλωνε 1-2 φλιτζάνια καφέ/ημέρα είχε και τη μικρότερη υιοθέτηση προς τη Μεσογειακή διατροφή, όπως παρόμοια παρατηρήθηκε και σε πολύ πρόσφατη μελέτη (Grosso et al, 2014). Επιπλέον, η παραπάνω συσχέτιση βρέθηκε σημαντική μόνο στους νορμοτασικούς ασθενείς, υποδεικνύοντας μια πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ καφέ και αρτηριακής πίεσης και το ρόλο τους στην εξέλιξη της νόσου. Συγκεκριμένα, φάνηκε μια δοσομετρική σχέση, όπου η αύξηση της κατανάλωσης καφέ/ημέρα (πχ. από ποτέ/σπάνια έως ≥3 φλιτζάνια καφέ/ημέρα) αύξανε σημαντικά τον κίνδυνο επαναλαμβανόμενων καρδιαγγειακών επεισοδίων, κατά τη διάρκεια της 10ετίας. Αντίστοιχα αποτελέσματα προέκυψαν και από πρόσφατη κλινική δοκιμή,

με την κατανάλωση καφέ να αυξάνει τη συστολική και διαστολική πίεση στην ομάδα των νορμοτασικών ατόμων (Guessous et al, 2014). Ωστόσο, υπάρχουν παρατηρήσεις που υποδεικνύουν μια συνεργιστική δράση μεταξύ του καφέ και του καπνίσματος που οδηγούν στην ανελαστικότητα των αρτηριών (Vlachopoulos et al, 2004). Κάτι αντίστοιχο φάνηκε και στην παρούσα διατριβή, όπου οι νορμοτασικοί ήταν σε μεγαλύτερο ποσοστό καπνιστές. Να επισημανθεί ότι, η απουσία σχέσης μεταξύ κατανάλωσης καφέ και μακροπρόθεσμης πρόγνωσης του ΟΣΣ, στους υπερτασικούς ασθενείς μπορεί να οφείλεται και στη λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων που μετρίασαν την επίδραση του καφέ στην έκβαση της νόσου.

Η παρούσα μελέτη είναι μια από τις ελάχιστες που έχουν διερευνήσει διαχρονικά τη σχέση μεταξύ του καφέ και των καρδιαγγειακών νοσημάτων, σε μια Μεσογειακή χώρα όπου η κατανάλωση του αποτελεί στοιχείο παράδοσης και κουλτούρας. Δεδομένου ότι, όπως προαναφέρθηκε, τα τελευταία χρόνια προτείνεται η ολιστική αποτίμηση των διατροφικών συνηθειών συγκριτικά με την κατανάλωση μεμονωμένων θρεπτικών στοιχείων, παρότι υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα για τη σύγκριση των δύο προσεγγίσεων (Panagiotakos et al, 2009), ωστόσο το ερευνητικό ενδιαφέρον συνεχίζει να εστιάζεται στη σχέση του καφέ με την καρδιαγγειακή υγεία. Τα αποτελέσματα των μελετών διίστανται από την πολύ προστατευτική έως την επιβαρυντική δράση του ή ακόμη και την έλλειψη συσχέτισης μεταξύ των δύο παραγόντων (Nawrot et al, 2003; O'Keefe et al, 2013). Πρόσφατες μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι η μέτρια κατανάλωση καφέ συσχετίσθηκε αντίστροφα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Crippa et al, 2014; Larsson & Orsini, 2011; Ding et al 2014b). Ο καρδιοπροστατευτικός ρόλος του καφέ αποδίδεται στις αντιοξειδωτικές ουσίες (φαινόλες), παρόλα αυτά ουσίες όπως καφεΐνη, διτερπένια, καφεστόλη και καχεόλη ενοχοποιούνται για την αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης, δεικτών φλεγμονής και τις διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων (Godos et al 2014).

Συμπερασματικά, στην παρούσα διατριβή η κατανάλωση καφέ αποτέλεσε επιβαρυντικό παράγοντα στη δευτερογενή πρόληψη του ΟΣΣ. Η μειωμένη κατανάλωση ή ακόμη και η αποφυγή του μπορεί να βελτιώσει τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση της νόσου. Η συστηματική ενημέρωση και παρακολούθηση των ασθενών σε σχέση με τις διατροφικές συνήθειες αλλά και γενικότερα τον τρόπο

ζωής τους θα μειώσει την επιβάρυνση της νόσου τόσο σε κλινικό όσο και σε κοινοτικό επίπεδο.

5.1.7 Σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία σε σχέση με τη 10ετή επίπτωση του ΟΣΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή ανέδειξε τον σακχαρώδη διαβήτη ως τον σημαντικότερο επιβαρυντικό παράγοντα στη μακροπρόθεσμη πρόγνωση της νόσου, σε σχέση με την αρτηριακή υπέρταση και την υπερχοληστερολαιμία. Ο σακχαρώδης διαβήτης ενοχοποιείται για την αύξηση των προ-φλεγμονωδών και προ-θρομβοτικών παραγόντων, για τις διαταραχές του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και για τις επιπτώσεις της ινσουλινοαντίστασης στην καρδιακή δυσλειτουργία (Arca et al, 2012), ενώ δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που παραμένει αδιάγνωστος καθώς για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να είναι ασυμπτωματικός.

Έχει παρατηρηθεί ότι, η αντιδιαβητική αγωγή, πέραν της επίτευξης του γλυκαιμικού ελέγχου, βελτιώνει και το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών (Keller et al, 2010). Ωστόσο, φαίνεται ότι δεν υπάρχει υψηλό ποσοστό συμμόρφωσης τόσο στην αντιδιαβητική αγωγή όσο και στις διατροφικές τροποποιήσεις που απαιτεί η νόσος, με το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο να παίζει σημαντικό ρόλο στη συγκεκριμένη συμπεριφορά (Notara et al, 2015b).

Παρά το γεγονός ότι, η αρτηριακή υπέρταση συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας, κάτι αντίστοιχο δεν παρατηρήθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη. Το συγκεκριμένο εύρημα είναι πιθανό να οφείλεται στη λήψη αντιυπερτασικής αγωγής η οποία μπορεί να κάλυψε τον επιβαρυντικό ρόλο της υπέρτασης (Chen et al, 2009). Μεταξύ των δράσεων των αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι και η βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου των αγγείων, η μείωση της παλμικής ροής του αίματος λόγω αγγειοσυστολής και κατ’επέκταση μείωση του κινδύνου αθηρογένεσης. Αντίστοιχα, η υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στη δευτερογενή πρόληψη του ΟΣΣ, καθώς φαίνεται ότι οι στατίνες έχουν πλειοτροπική δράση (αντιφλεγμονώδη και αντιπηκτική), πέραν της μείωσης των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και της LDL-χοληστερόλης μέσω της αναστολής του ηπατικού ενζύμου HMG Co-A αναγωγάση, που ρυθμίζει την ταχύτητα σύνθεσης της χοληστερόλης (Ray & Cannon, 2005).

5.2 Περιορισμοί

Παρά το γεγονός ότι, στην παρούσα διατριβή αναδείχθηκαν κοινωνικο-δημογραφικά και τρόπου ζωής χαρακτηριστικά ιδιαίτερης σημασίας για τη δημόσια υγεία αναφορικά με την αυξανόμενη επιβάρυνση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, στην Ελλάδα, κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούν διάφοροι μεθοδολογικοί περιορισμοί με σκοπό την ασφαλή διεξαγωγή συμπερασμάτων. Ο 10-ετής επανέλεγχος έγινε με βάση τα χαρακτηριστικά των ασθενών που προσδιορίστηκαν κατά την ένταξη τους στη μελέτη και δεν ελήφθη υπόψη πιθανή διαχρονική μεταβολή αυτών. Για τον περιορισμό του σφάλματος επιλογής και του ενδοερευνητικού σφάλματος, στη μελέτη συμπεριλήφθησαν όλοι οι ασθενείς με εξιτήρια διάγνωσης ΟΣΣ από 6 καρδιολογικές κλινικές της Ελλάδας, προκειμένου να αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείγμα του αστικού και αγροτικού πληθυσμού και οι ερευνητές πεδίου εκπαιδεύτηκαν προσεκτικά και όλοι με τον ίδιο τρόπο.

Η 10-ετής αξιολόγηση έγινε μέσω έγκυρου ερωτηματολογίου, ωστόσο πιθανή υπό ή υπέρ-εκτίμηση των δηλούμενων χαρακτηριστικών ενδεχομένως να υπάρχει. Οι πληροφορίες ελήφθησαν από τους ίδιους τους ασθενείς, ενώ όσοι αδυνατούσαν να απαντήσουν στον ερευνητή, λόγω της κατάστασης τους, οι πληροφορίες συλλέχθηκαν από πρώτου βαθμού συγγενή, ο οποίος είχε γνώση των συνηθειών τους. Να σημειωθεί ότι συμπεριλήφθησαν μόνο οι ασθενείς που επιβίωσαν μετά το καρδιαγγειακό επεισόδιο, ενώ τα κοινωνικο-δημογραφικά και τρόπου ζωής χαρακτηριστικά των ασθενών που απεβίωσαν κατά τις πρώτες ημέρες νοσηλείας δεν καταγράφηκαν (σφάλμα επιβίωσης). Παρόλα αυτά η ενδο-νοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν μικρή (0.5%-2% από περιοχή σε περιοχή). Για τους αποβιώσαντες, η αιτία και ημερομηνία θανάτου συλλέχθηκαν είτε από τους ιατρικούς φακέλους των νοσοκομείων, είτε από τον συγγενή 1^{ου} βαθμού, είτε από τα κατά τόπους Ληξιαρχεία. Οι 254 ασθενείς, που χάθηκαν μετά τον 1^{ο} χρόνο παρακολούθησης θεωρήθηκαν, κατά την ανάλυση, λογοκριμένες περιπτώσεις. Παρά το γεγονός ότι έγιναν διορθώσεις προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, η υπολειπόμενη συγχυτική δράση από μη μετρημένους παράγοντες δεν μπορεί να αποκλειστεί απόλυτα.

Τέλος, δεν αξιολογήθηκαν διαγνωστικές ή επεμβατικές τεχνικές, βιολογικοί μηχανισμοί ή παράγοντες φλεγμονής, θρόμβωσης, οξειδωτικού στρες, καθώς ο

κύριος σκοπός της διατριβής ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ κοινωνικο-δημογραφικών και τρόπου ζωής χαρακτηριστικών και 10-ετούς επίπτωσης ΟΣΣ.

5.3 Γενίκευση των συμπερασμάτων: επιπτώσεις στη Δημόσια Υγεία

Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής ανέδειξαν κοινωνικο-δημογραφικά και τρόπου ζωής χαρακτηριστικά των στεφανιαίων ασθενών, τα οποία εξακολουθούν να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη μακροπρόθεσμη πρόγνωση του ΟΣΣ. Επίσης, δημιουργήθηκε δείκτης εκτίμησης 10ετούς κινδύνου επανεμφάνισης (θανατηφόρου ή μη) καρδιαγγειακού επεισοδίου, με στόχο την αποτελεσματική διαχείριση της νόσου μέσω της στοχευμένης παρέμβασης. Δεδομένου ότι, πρόσφατες αναφορές διεθνών οργανισμών κάνουν εκτίμηση για αύξηση του αριθμού των ασθενών με στεφανιαία νόσο στα επόμενα χρόνια, απαιτείται η λήψη μέτρων δημόσιας υγείας και η εφαρμογή προγραμμάτων προαγωγής υγείας στο πλαίσιο της δευτεροβάθμιας φροντίδας υγείας, με έμφαση στην προσπάθεια υιοθέτησης ενός υγιεινού τρόπου ζωής.

Επιπρόσθετα, το υψηλό κόστος της υγειονομικής περίθαλψης και οι επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής τόσο των ασθενών όσο και των οικογενειών τους επιτάσσουν την εφαρμογή αποτελεσματικών και αποδοτικών προγραμμάτων κοινοτικής παρέμβασης.

Λαμβάνοντας υπόψη και την επιταχυνόμενη γήρανση του πληθυσμού, το ερευνητικό ενδιαφέρον πρέπει να στραφεί προς τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα και να συμβάλλει στη διαμόρφωση μιας ενεργούς και ποιοτικής διαβίωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Aboa-Eboulé C, Brisson C, Maunsell E, Mâsse B, Bourbonnais R, Vézina M, Milot A, Théroux P, Dagenais GR.Job strain and risk of acute recurrent coronary heart disease events.JAMA. 2007;298(14):1652-60.

Alvarez LR, Balibrea JM, Suriñach JM, Coll R, Pascual MT, Toril J,López-Jiménez L, Monreal M; FRENA Investigators.Smoking cessation and outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular, or peripheral artery disease.Eur J Prev Cardiol. 2013;20(3):486-95.

American College of Sports Medicine Exercise and the Older Adult. 2012. Available at: https://www.acsm.org/docs/current-comments/exercise and the older adult. pdf.

Andrikopoulos G, Pipilis A, Goudevenos J, Tzeis S, Kartalis A, Oikonomou K, Karvounis C, Mantas J, Kyrpizidis C, Gotsis A, Paschidi M, Tsaknakis T, Pyrgakis V, Manolis AS, Boudoulas H, Vardas PE, Stefanadis CI, Lekakis J; HELIOS Study Investigators. Epidemiological characteristics, management and early outcome of acute myocardial infarction in Greece: the HELlenic Infarction Observation Study. Hellenic J Cardiol. 2007;48(6):325-34.

Andrikopoulos GK, Richter DJ, Dilaveris PE, et al: In-hospital mortality of habitual cigarette smokers after acute myocardial infarction; the “smoker’s paradox” in a countrywide study. Eur Heart J 2001; 22: 776-784.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Circulation. 2004;110(9):e82-e292.

Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hochman JS et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration With the Canadian Cardiovascular Society Endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007

Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. Circul 2008;117:296- 329.

Antonogeorgos G, Panagiotakos DB, Pitsavos C*, et al.* (2012) Understanding the role of depression and anxiety on cardiovascular disease risk, using structural equation modeling; the mediating effect of the Mediterranean diet and physical activity: the ATTICA study. Annals of epidemiology. 22, 630-637.

Arca M, Pigna G and Favoccia C. Mechanisms of diabetic dyslipidemia: relevance for atherogenesis*.* Curr Vasc Pharmacol 2012; 10(6): 684-6.

Arean PA, Gum A, McCulloch CE*, et al.* (2005) Treatment of depression in low-income older adults. Psychology and Aging. 20, 601-609.

Avčin BA, Kučina AU, Sarotar BN, Radovanović M, Plesničar BK. The present global financial and economic crisis poses an additional risk factor for mental health problems on the emplyoyees. Psychiatr Danub 2011; 23 (Suppl. 1):142-8

Babatsikou F, Gerogianni G, Zyga S, Koutis C. Physical activity in a sample of elderly Greek people: a research study. Health Science Journal, 2012; 6(3): 518-533.

Bahrami G, Ghanbarian E, Masoumi M, Rahimi Z, Rezwan Madani F. Comparison of fatty acid profiles of aorta and internal mammary arteries in patients with coronary artery disease.Clin Chim Acta. 2006;370(1-2):143-6.

Bandosz P, O'Flaherty M, Drygas W, Rutkowski M, Koziarek J, Wyrzykowski B, Bennett K, Zdrojewski T, Capewell S. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. BMJ 2012;344:d8136.

Benitez-Arciniega AD, Gomez-Ulloa D, Vila A, Giralt L, Colprim D, Rovira Martori MA, et al. Olive oil consumption, BMI, and risk of obesity in Spanish adults. Obes Facts. 2012;5(1):52-9.

Berndt NC, Bolman C, Mudde AN, Verheugt F, De Vries H, Lechner L: Risk groups and predictors of short-term smoking abstinence in patients with coronary heart disease. Heart Lung 2012, 41(4)**:**332-343.

Beulens JW, Algra A, Soedamah-Muthu SS, Visseren FL, Grobbee DE, van der Graaf Y; SMART Study Group. Collaborators (9). Alcohol consumption and risk of recurrent cardiovascular events and mortality in patients with clinically manifest vascular disease and diabetes mellitus: the Second Manifestations of ARTerial (SMART) disease study. Atherosclerosis 2010;212(1):281-6.

Bjelland I, Krokstad S, Mykletun A, Dahl AA, Tell GS, Tambs K. Does a higher educational level protect against anxiety and depression? The HUNT study. Soc Sci Med. 2008;66:1334-45.

Braunwald E. Heart Disease. 5th Edited by W.B. Saunders Company, London, UK; 1997.

Briffa TG, Hobbs MS, Tonkin A, Sanfilippo FM, Hickling S, Ridout SC, et al. Population trends of recurrent coronary heart disease event rates remain high. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011; 1:107-13.

British Heart Foundation (2008). Modelling the UK burden of Cardiovascular Diseaseto 2020: A Research Report for the Cardio & Vascular Coalition and the British Heart Foundation. London 2008. Available at: http://www.bhf.org. uk/plugins/Publications Search Results. Last accessed November, 2015.

Cano MÁ, Wetter DW. Socioeconomic status and smoking cessation: neighbourhood context as an underlying mechanism. Tex Heart Inst J 2014;41:309-10.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Fact Sheet Tobacco-Related Mortality,2014. Available at: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) State-specific secondhand smoke exposure and current cigarette smoking among adults - United States, 2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2009;58(44): 1232-5. http://dhds.cdc. gov/ guides/healthtopics/indicator?I=smokingstatus. Last accessed March 7, 2015

Chen G, Hemmelgarn B, Alhaider S *et al.* Meta-analysis of adverse cardiovascular outcomes associated with antecedent hypertension after myocardial infarction. Am J Cardiol 2009; 104(1): 141-7.

Chimonas ET, Zacharoulis AA, Pipilis AG, Toutouzas PK: Hellenic study of acute myocardial infarction. Hellenic J Cardiol 1997; 38: 123-137.

Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation 2010;121:750–758.

Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Aggelpoulos P, et al. The Mediterranean diet contributes to the preservation of left ventricular systolic function and to the long-term favourable prognosis of patients who have had an acute coronary event. *American Journal of Clinical Nutrition* 2010;92(1):47–54

Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. (2004) Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. Journal of the American College of Cardiology. 44, 152-158.

Clark AM, Haykowsky M, Kryworuchko J, MacClure T, Scott J, DesMeules M, Luo W,Liang Y, McAlister FA.A meta-analysis of randomized control trials of home-based secondary prevention programs for coronary artery disease.Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010;17(3):261-70.

Collins MA, Neafsey EJ, Mukamal KJ, Gray MO, Parks DA, Das DK, Korthuis RJ.Alcohol in moderation, cardioprotection, and neuroprotection: epidemiological considerations and mechanistic studies. Alcohol Clin Exp Res. 2009;33(2):206-19.

Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis.J Am Coll Cardiol. 2010;55(13):1339-47.

Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjostrom, M., Bauman, A. E., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., et al. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc, 35*(8), 1381-1395.

Crippa A, Discacciati A, Larsson Sc, Wolk A,Orsini N (2014). Coffee consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a dose-response meta-analysis. Am J Epidemiol 180**:** 763-775.

Critchley JA, Capewell S.Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease.Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD003041.

Damude HG, Kinney AJ. Enhancing plant seed oils for human nutrition. Plant Physiol. 2008;147(3):962-8.

De Bacquer D, Dallongeville J, Kotseva K, Cooney MT, Pajak A, Deckers JW,Mayer O, Vanuzzo D, Lehto S, Fras Z, Östor E, Ambrosio GB, De Backer G, Wood D, Keil U, Sans S, Graham I, Pyörälä K.Residual risk of cardiovascular mortality in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE risk categories.Int J Cardiol. 2013;168(2):910-4.

De Bacquer, G. De Backer, E. Ostor, J. Simon, K. Pyörälä, EUROASPIRE I Study Group. Predictive value of classical risk factors and their control in coronary patients.Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2003;10: 289–295.

De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Boucher F, de Leiris J. Interactions of wine drinking with omega-3 fatty acids in coronary heart disease patients: a fish-like effect of moderate wine drinking. Am Heart J 2008; 155: 175–181.

De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction final report of the Lyon diet heart study Circulation 1999; 99: 779–785.

Dimitriou M, Rallidis LS, Theodoraki EV, Kalafati IP, Kolovou G,Dedoussis GV.Exclusive olive oil consumption has a protective effect on coronary artery disease; overview of the THISEAS study.Public Health Nutr. 2015 Jul 30:1-7. [Epub ahead of print]

Ding M, Bhupathiraju Sn, Satija A, Van Dam Rm,Hu Fb (2014b). Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Circulation 129**:** 643-659.

Dorresteijn JA, Visseren FL, Spiering W. Mechanisms linking obesity to hypertension. Obes Rev. 2012;13(1):17-26.

Economou A ,Nikolaou A, Theodossiou I. Are recessions harmful to health afterall? Evidence from the European Union. Journal of Economic Studies 2008; 35:368-384

epidemiological study. Bull World Health Organ. 2002;80(5):371-7.

Erkkilä AT, Lehto S, Pyörälä K, Uusitupa MI.n-3 Fatty acids and 5-y risks of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease.Am J Clin Nutr. 2003;78(1):65-71.

Estoppey D, Paccaud F, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Trends in self-reported prevalence and management of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes in Swiss adults, 1997-2007. BMC Public Health 2011;11:114.

Estruch R, Sacanella E, Badia E, Antúnez E, Nicolás JM, Fernández-Solá J,Rotilio D, de Gaetano G, Rubin E, Urbano-Márquez A. Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers. Atherosclerosis. 2004;175(1):117-23.

European Cardiovascular Disease Statistics 2012 Edition. British Heart Foundation and Health Economics Research Center 2012. Available at: https://www. bhf.org.uk/publications/statistics/european-cardiovascular-disease-statistics-2012 pdf. Last accessed January, 2016.

Figueira FR, Umpierre D, Cureau FV, Zucatti AT, Dalzochio MB, Leitao CB, et al. Association between physical activity advice only or structured exercise training with blood pressure levels in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Sports Med 2014. 44:1557-72.

Fitzpatrick P, Fitz-Simon N, Lonergan M, Collins C, Daly L.Heartwatch: the effect of a primary care-delivered secondary prevention programme for cardiovascular disease on medication use and risk factor profiles.Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011;18(1):129-35.

Fountoulakis K, Iacovides A, Kleanthous S, Samolis S, Kaprinis SG, Sitzoglou K, St Kaprinis G, Bech P.Reliability, validity and psychometric properties of the

Greek translation of the Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) Scale.BMC Psychiatry. 2001;1:3.

Gerber Y, Goldbourt U, Drory Y; Israel Study Group on First Acute Myocardial Infarction.Interaction between income and education in predicting long-term survival after acute myocardial infarction.Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008;15(5):526-32.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics–2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014;129:e28-e292.

Godos J, Pluchinotta Fr, Marventano S, Buscemi S, Li Volti G, Galvano F,Grosso G (2014). Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects. Int J Food Sci Nutr 65**:** 925-936.

Goel K, Lennon RJ, Tilbury RT, Squires RW, Thomas RJ.Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community. Circulation 2011; 123: 2344–2352.

Gordon T, Kannel WB. Drinking habits and cardiovascular disease: the Framingham Study. Am Heart J 1983;105:667-73.

Green P, Newman JD, Shaffer JA, Davidson KW, Maurer MS, Schwartz JE.Relation of patients living without a partner or spouse to being physically active after acute coronary syndromes (from the PULSE accelerometry substudy).Am J Cardiol. 2013;111(9):1264-9.

Grosso G, Marventano S, Galvano F, Pajak A,Mistretta A (2014). Factors associated with metabolic syndrome in a mediterranean population: role of caffeinated beverages. J Epidemiol 24**:** 327-333.

Guasch-Ferre M, Hu FB, Martinez-Gonzalez MA, Fito M, Bullo M, Estruch R, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. BMC Med. 2014;12:78

Guessous I, Eap Cb,Bochud M (2014). Blood pressure in relation to coffee and caffeine consumption. Curr Hypertens Rep 16**:** 468.

Hadi A.R. Hadi Khafaji , Khalid Al Habib, Nidal Asaad, Rajvir Singh PhD, Ahmad Hersi MD, Husam Al Falaeh, Shukri Al Saif, Ahmed Al-Motarreb, Wael

Almahmeed, Kadhim Sulaiman, Haitham Amin, Jawad Al-Lawati, Norah Q. Al-Sagheer , Alawi A. Alsheikh-Ali, Jassim Al Suwaidi. Marital Status and Outcome of Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome: An Observational Report Clinical Cardiology 2012; 35(12):741–748

Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology-Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2015. Endocr Pract 2015. 21 Suppl 1:1-87.

Happonen P, Voutilainen S,Salonen Jt (2004). Coffee drinking is dose-dependently related to the risk of acute coronary events in middle-aged men. J Nutr 134**:** 2381-2386.

Hawkes AL, Patrao TA, Atherton J, Ware RS, Taylor CB, O'Neil A, Foreman R,Oldenburg BF.Effect of a telephone-delivered coronary heart disease secondary prevention program (proactive heart) on quality of life and health behaviours: primary outcomes of a randomised controlled trial.Int J Behav Med. 2013;20(3):413-24.

Hedges DJ, Deininger PL.Inviting instability: Transposable elements, double-strand breaks, and the maintenance of genome integrity.Mutat Res. 2007; 616 (1-2):46-59.

Hemingway H**,** Marmot M. Psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease: systematic review of prospective cohort studies. BMJ 1999;318:1460-7.

Hilary J. Little. Behavioral Mechanisms Underlying the Link Between Smoking and Drinking. Alcohol Research and Health 2000; 24(4):215-24.

Hines LM, Stampfer MJ, Ma J, Gaziano JM, Ridker PM, Hankinson SE, Sacks F,Rimm EB, Hunter DJ.Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction.N Engl J Med. 2001;344(8):549-55.

Hou L, Zhang X, Wang D, Baccarelli A. Environmental chemical exposures and human epigenetics. Int J Epidemiol. 2012;41:79-105.

Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, et al. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. Circulation 2005;112(6):924–934.

Jakobsen L, Niemann T, Thorsgaard N, Thuesen L, Lassen JF, Jensen LO, Thayssen P, Ravkilde J, Tilsted HH, Mehnert F, Johnsen SP.Dimensions of socioeconomic status and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention.Circ Cardiovasc Interv. 2012 Oct;5(5):641-8.

Japuntich SJ, Eilers MA, Shenhav S, Park ER, Winickoff JP, Benowitz NL, et al. Secondhand tobacco smoke exposure among hospitalized nonsmokers with coronary heart disease. JAMA Intern Med. 2015;175(1):133–6.

Joseph AM, Fu SS.Smoking cessation for patients with cardiovascular disease: what is the best approach? Am J Cardiovasc Drugs. 2003;3(5):339-49.

Kalandidi A, Tzonou A, Toupadaki N, Lan SJ, Koutis C, Drogari P, Notara V, Hsieh CC, Toutouzas P, Trichopoulos D.A case-control study of coronary heart disease in Athens, Greece.Int J Epidemiol. 1992 Dec;21(6):1074-80.

Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd.Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study.Ann Intern Med. 1961;55:33-50.

Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA,Panagiotakos DB.The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals.J Am Coll Cardiol. 2011;57(11):1299-313.

Kastorini CM, Milionis HJ, Kalantzi K, Trichia E, Nikolaou V, Vemmos KN, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The mediating effect of the Mediterranean diet on the role of discretionary and hidden salt intake regarding non-fatal acute coronary syndrome or stroke events: case/case-control study. Atherosclerosis. 2012;225(1):187-93.

Katsarou A, Triposkiadis F, Skoularigis J, Griva E, Neroutsos G, Karayannis G,

Keller PF, Carballo D and Roffi M. Diabetes and acute coronary syndrome. Minerva Med 2010; 101(2): 81-104.

Keys A, ed. Blackburn H, Menotti A, Buzina R, Mohacek I, Karvonen MJ, Punsar S, Aravanis C, Corcondilas A, Dontas AS, Lekos D, Fidanza F, Puddu V, Taylor HL, Monti M, Kimura N, Van Buchem FSP, Djordjevic BS, Strasser T, Anderson JT, Den Hartog C, Pekkarinen M, Roine P, Sdrin H. Coronary heart disease in seven countries. Circulation 1970; 41 (Suppl 1): 1±211.

Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. Prev Med 1984; 13(2): 141-54.

Kitamura T, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Hara M, Hamasaki T, Nanto S, Sato H, Hori M, Iso H, Komuro I. Living alone and risk of cardiovascular events following discharge after acute myocardial infarction in Japan. J Cardiol. 2013;62:257-62.

Kodama S, Tanaka S, Heianza Y, Fujihara K, Horikawa C, Shimano H, et al. Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2013. 36:471-9.

Koren A, Steinberg DM, Drory Y, Gerber Y; Israel Study Group on First Acute Myocardial Infarction. Socioeconomic environment and recurrent coronary events after initial myocardial infarction. Ann Epidemiol. 2012;22(8):541-6.

Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. Lancet 2009;373(9667):929-940.

Kouvari M, Tyrovolas S, Panagiotakos DB. Red meat consumption and healthy ageing: A review. Maturitas. 2016;84:17-24.

Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, St Jeor S, Bazzarre TL; Nutrition Committee Population Science Committee and Clinical Science Committee of the American Heart Association.AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/ American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease. Circulation. 2001;103(13):1823-5.

Kromhout D. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease. The final verdict? Curr Opin Lipidol. 2012;23(6):554-9.

Lammintausta A, Airaksinen JK, Immonen-Räihä P, Torppa J, Kesäniemi AY, Ketonen M, Koukkunen H, Kärjä-Koskenkari P, Lehto S, Salomaa V; FINAMI Study Group.Prognosis of acute coronary events is worse in patients living alone: the FINAMI myocardial infarction register.Eur J Prev Cardiol. 2014;21(8):989-96.

Lantz PM, House JS, Mero RP, Williams DR. Stress, life events, and socioeconomic disparities in health: results from the Americans' Changing Lives Study. J Health Soc Behav 2005;46:274-88.

Larsson Sc,Orsini N (2011). Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. Am J Epidemiol 174**:** 993-1001.

Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A. Economic Costs. In: Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis. Available at: http://www. escardio.org/static_file/Escardio/ Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-012.pdf. Last accessed January, 2016.

Leander K, Wiman B, Hallqvist J, Andersson T, Ahlbom A, de Faire U.Primary risk factors influence risk of recurrent myocardial infarction/death from coronary heart disease: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14 (4):532-7.

Lee SJ, Sudore RL, Williams BA, Lindquist K, Chen HL, Covinsky KE. Functional limitations, socioeconomic status, and all-cause mortality in moderate alcohol drinkers. J Am Geriatr Soc 2009; 57: 955–962.

Li J, Siegrist J. Physical activity and risk of cardiovascular disease-a meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Environ Res Public Health, 2012. 9:391-407.

Li Z, Zhang Y, Su D, Lv X, Wang M, Ding D, et al. The opposite associations of long-chain versus very long-chain monounsaturated fatty acids with mortality among patients with coronary artery disease. Heart. 2014;100(20):1597-605.

Linseisen J, Bergstrom E, Gafa L, Gonzalez CA, Thiebaut A, Trichopoulou A, et al. Consumption of added fats and oils in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) centres across 10 European countries as assessed by 24-hour dietary recalls. Public Health Nutr. 2002;5(6B):1227-42.

Logue J, Murray HM, Welsh P, Shepherd J, Packard C, Macfarlane P, et al. Obesity is associated with fatal coronary heart disease independently of traditional risk factors and deprivation. Heart 2011;97(7):564–8.

Mallaina P, Lionis C, Rol H, Imperiali R, Burgess A, Nixon M, Malvestiti FM.Smoking cessation and the risk of cardiovascular disease outcomes predicted from established risk scores: results of the Cardiovascular Risk Assessment among Smokers in Primary Care in Europe (CV-ASPIRE) study.BMC Public Health. 2013;13:362.

Marmot M, Friel S, Bell R, Houweling TA, Taylor S; Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Lancet 2008;372:1661-9.

Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. Gen Hosp Psychiatry. 2011;33:203-16.

Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med. 2009;169(7):659-69.

Michimi A, Wimberly MC. Associations of supermarket accessibility with obesity and fruit and vegetable consumption in the conterminous United States. Int J Health Geogr. 2010;9:49.

Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE**:** Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. Chest 2007, 131(2)**:**446-452.

Molloy GJ, Hamer M, Randall G, Chida Y. Marital status and cardiac rehabilitation attendance: a meta-analysis. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2008;15:557–561.

Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. Eur J Clin Nutr. 2009;63 Suppl 2:S5-21.

Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Sherwood JB, Mittleman MA.Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. JAMA. 2001;285(15):1965-70.

Mukamal KJ, Psaty BM, Rautaharju PM, Furberg CD, Kuller LH, Mittleman MA, Gottdiener JS, Siscovick DS. Alcohol consumption and risk and prognosis of atrial fibrillation among older adults: the Cardiovascular Health Study. *Am Heart J 2007*; *153*: *260*–266.

Murphy M, Bobak M, Nicholson A, Rose R, Marmot M. The widening gap in mortality by educational level in the Russian Federation, 1980-2001. Am J Public Health 2006;96(7):1293

Murray CJL, Lopez AD. World Health Organization (2000) The Global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Geneva. Available at: http://www.who.int/mip/2003/other_documents/en/globalburdenofdisease.pdf

Nakatani D, Sato H, Sakata Y, Shiotani I, Kinjo K, Mizuno H, Shimizu M, Ito H, Koretsune Y, Hirayama A, Hori M; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study Group. influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction. Am Heart J. 2005;150:652-8.

Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A,Feeley M (2003). Effects of caffeine on human health. Food Addit Contam 20**:** 1-30.

Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, Webb DJ.Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction.Circulation. 1999;99(11):1411-5.

Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M (2012). European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis. Available at: http://www. escardio.org/static_file/Escardio/ Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-012.pdf. Last accessed January, 2016.

Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. (2014) Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. Eur Heart J, 35(42), 2950-9.

Notara V, Koulouridis K, Violatzis A,Vagka E. Economic crisis and health. The role of health care professionals. Health Science Journal 2013;7 (2): 149-154.

Notara V, Koupidis SA,Vaga E, Grammatikopoulos IA. Economic crisis and challenges for the Greek healthcare system: the emergent role of nursing management. Journal of Nursing Management 2010;18:501-504

Notara V, Panagiotakos DB, Kouvari K, Kogias Y, Papanagnou G, Antonoulas A, Petros Stravopodis, Zombolos S, Stergiouli I, Mantas Y, Babatsikou F, Pitsavos C; for the GREECS Study Investigators, Greece. Depressive symptomatology in relation to 10-year (2004-2014) Acute Coronary Syndrome incidence; the moderating role of diet and financial status. Prev Med 2016 [Epub ahead of print]

Notara V, Panagiotakos DB, Michalopoulou M, Kouvari M, Tsompanaki E, Verdi M, et al. Diabetes mellitus, hypertension and hypercholesterolemia in relation to the 10-year ACS prognosis; the GREECS study. Curr Vasc Pharmacol 2015c (Epub ahead of print).

Notara V, Panagiotakos DB, Papataxiarchis E, Verdi M, Michalopoulou M,Tsompanaki E, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Stergiouli I, Mantas Y, Pitsavos C. Depression and marital status determine the 10-year (2004-2014) prognosis in patients with acute coronary syndrome: the GREECS study. Psychol. Health. 2015a;30(9):1116-27.

Notara V, Panagiotakos DB, Pitsavos C et al. Lower financial status and adherence to medication determines 10-year (2004-2014) all-cause mortality

and risk for Acute Coronary Syndrome incidence among cardiac patients: the GREECS Study. Curr Vasc Pharmacol 2015b [Epud Ahead of print].

Notara V, Panagiotakos DB, Pitsavos CE. Secondary prevention of acute coronary syndrome. Socio-economic and lifestyle determinants: a literature review. Cent Eur J Public Health 2014. 22:175-82.

O'Connor RE, Brady W, Brooks SC, Diercks D, Egan J, Ghaemmaghami C, Menon V,O'Neil BJ, Travers AH, Yannopoulos D. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science. Part 10: acute coronary syndromes. Circulation. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S787-817.

O'keefe Jh, Bhatti Sk, Patil Hr, Dinicolantonio Jj, Lucan Sc,Lavie Cj (2013). Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. J Am Coll Cardiol 62**:** 1043-1051.

Organization for Economic Co-operation and Development (OECD 2013), Education at a Glance 2013: OECD Indicators, OECD Publishing. Available from: http://dx.doi.org/10.1787/eag-2013-en

Pai JK, Mukamal KJ, Rimm EB.Long-term alcohol consumption in relation to all-cause and cardiovascular mortality among survivors of myocardial infarction: the Health Professionals Follow-up Study.Eur Heart J. 2012;33(13):1598-605.

Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, Hu FB. Bi-directional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Diabetes Care. 2012;35: 1171-80.

Panagiotakos D. A Mediterranean diet supplemented with olive oil or nuts reduces the incidence of major cardiovascular events in high-risk patients. *Evid Based Med* 2014;19(1):10.

Panagiotakos DB, Arapi S, Pitsavos C, Antonoulas A, Mantas Y, Zombolos S, Stefanadis C.The relationship between adherence to the Mediterranean diet and the severity and short-term prognosis of acute coronary syndromes

(ACS): The Greek Study of ACS(The GREECS).Nutrition. 2006;22(7-8):722-30.

Panagiotakos DB, Notara V, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Antonoulas A, Kogias Y, Mantas Y, Stravopodis P, Zombolos S, Stefanadis C; GREECS Study Investigators, Greece. A comparative analysis of predictors for 1-year recurrent acute coronary syndromes events, by age group: the Greek observational study of ACS (GREECS).Maturitas 2015;80(2):205-11.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F et al. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. Prev Med. 2007;44:335-40.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C, Toutouzas PK. Risk stratification of coronary heart disease through established and emerging lifestyle factors, in a mediterranean population: CARDIO2000 epidemiological study. J Cardiovasc Risk 2001, 6:329–339

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Tsetsekou E, Papageorgiou C, Christodoulou G, Stefanadis C; ATTICA study. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. Eur Heart J. 2004;25:492-9.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Kogias Y, Mantas Y, Zombolos S, Antonoulas A,Giannopoulos G, Chrysohoou C, Stefanadis C. Marital status, depressive episodes, and short-term prognosis of patients with acute coronary syndrome: Greek study of acute coronary syndrome (GREECS).Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4(2):425-32

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C.Alpha-priori and alpha-posterior dietary pattern analyses have similar estimating and discriminating ability in predicting 5-Y incidence of cardiovascular disease: methodological issues in nutrition assessment.J Food Sci. 2009;74(7):H218-24.

Panunti B, Kunhiraman B, Fonseca V. The impact of antidiabetic therapies on cardiovascular disease. Curr Atheroscler Rep 2005. 7:50-7.

Papageorgiou C, Panagiotakos D. Evaluating the role of perceived stress on the likelihood of having a non - fatal acute coronary syndrome: a case-control study. Open Cardiovasc Med J. 2014;8:68-75.

Papathanasiou AI, Pappas KD, Korantzopoulos P, Leontaridis JP, Vougiouklakis TG, Kiriou M, Dimitroula V, Michalis LK, Goudevenos JA.An epidemiologic study of acute coronary syndromes in northwestern Greece.Angiology. 2004 Mar-Apr;55(2):187-94.

Pereira RA, Duffey KJ, Sichieri R, Popkin BM. Sources of excessive saturated fat, trans fat and sugar consumption in Brazil: an analysis of the first Brazilian nationwide individual dietary survey. Public Health Nutr. 2014;17(1):113-21.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, et al. European Guidelines on CVD prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European Heart Journal 2012;33:1635-1701

Perkins-Porras L, Whitehead DL, Steptoe A.Patients' beliefs about the causes of heart disease: relationships with risk factors, sex and socio-economic status.Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13(5):724-30.

Piotrowicz E, Piotrowicz R.Cardiac telerehabilitation: current situation and future challenges.Eur J Prev Cardiol. 2013;20(2 Suppl):12-6.

Pitsavos C, Kavouras SA, Panagiotakos DB, Arapi S, Anastasiou CA, Zombolos S,Stravopodis P, Mantas Y, Kogias Y, Antonoulas A, Stefanadis C; GREECS Study Investigators.Physical activity status and acute coronary syndromes survival The GREECS (Greek Study of Acute Coronary Syndromes) study.J Am Coll Cardiol. 2008;51(21):2034-9.

Pitsavos C, Kourlaba G, Panagiotakos DB, Stefanadis C; GREECS Study Investigators. Factors associated with delay in seeking health care for hospitalized patients with acute coronary syndromes: the GREECS study. Hellenic J Cardiol. 2006 Nov-Dec;47(6):329-36.

Pitsavos C, Panagiotakos DB, Antonoulas A, Zombolos S, Kogias Y, Mantas Y, Stravopodis P, Kourlaba G, Stefanadis C; Greek study of acute Coronary

Syndromes study investigators. Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). BMC Public Health. 2005 Mar 16;5:23.

Pitsavos C, Panagiotakos DB, Arapi S, Giannopoulos G, Masoura C, Tsiamis E,

Pitsavos C, Panagiotakos DB, Menotti A, Chrysohoou C, Skoumas J, Stefanadis C etal. Forty-year follow-up of coronary heart disease mortality and its predictors: The Corfu cohort of the seven countries study. Prev Cardiol 2003, 6:155–160

Pitsavos CE, Panagiotakos DB, Chrysohoou CA, Skoumas J, Stefanadis C,Toutouzas PK. Education and acute coronary syndromes: results from the CARDIO2000

Pyrgakis VN. Smoking and cardiovascular disease. Hellenic J Cardiol 2009; 50: 231-234.

Radloff L. The CES-D scale: A self report depression scale for research in the general population Appl Psychological Meas. 1997;1:385-401.

Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM, Ringel A, Davis JM, Hibbeln JR. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis.BMJ. 2013;346:e8707.

Rapezzi C, Biagini E, Branzi A.Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology.Eur Heart J. 2008;29(2):277-8.Ray KK and Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2005; 46(8): 1425-33.

Rehm J, Sempos CT, Trevisan M. Alcohol and cardiovascular disease: more than one paradox to consider: average volume of alcohol consumption, patterns of

drinking and risk of coronary heart disease: a review. J Cardiovasc Risk 2003; 10: 15–20.

Reid RD, Morrin LI, Beaton LJ, Papadakis S, Kocourek J, McDonnell L, Slovinec D'Angelo ME, Tulloch H, Suskin N, Unsworth K, Blanchard C, Pipe AL.Randomized trial of an internet-based computer-tailored expert system for physical activity in patients with heart disease.Eur J Prev Cardiol. 2012;19(6):1357-64.

Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S.2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC).Eur Heart J. 2015 Aug 29. pii: ehv320. [Epub ahead of print]

Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117(4):e25-e146.

Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. Circulation 1999;99(2): 192-217

Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. Biol Psychiatry. 2003;54:227-40.

Sassi F. (2006). Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. Health Policy Plan 21(5):402-408.

Schmidt LA. New unsweetened truths about sugar. JAMA Internal Medicine 2014;174:525-6.

Scholte op Reimer W, De Swart E, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, Heidrich J, Deckers JW, Kotseva K, Wood D, Boersma **E:** Smoking behaviour in European patients with established coronary heart disease. Eur Heart J 2006, 27**:**35-41.

Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev 2006. CD003817.

sheets/health_effects/tobacco_relatedmortality/ Last assessed March 17, 2015.

Singh GK, Siahpush M, Hiatt RA, Timsina LR. Dramatic increases in obesity and overweight prevalence and body mass index among ethnic-immigrant and social class groups in the United States, 1976-2008. J Community Health 2011;36(1):94-110

Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *British Medical Journal.* 2008;337, article a1344.

Sofi F, Fabbri A, Marcucci R, Gori AM, Balzi D, Barchielli A, Santoro GM, Marchionni N, Abbate R, Gensini GF. Lifestyle modifications after acute coronary syndromes in a subset of the AMI-Florence 2 Registry. Acta Cardiol 2011; 66(6):791-796.

Stefanadis C. Short-term depressive symptoms and 30-day prognosis of hospitalized patients with acute coronary syndromes; the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). Epidemiol Psichiatr Soc. 2007;16(4):309-15.

Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, et al. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies . *BMJ* 2009*;* 339*:* b4567*.*

Stringhini S, Viswanathan B, Gédéon J, Paccaud F, Bovet P. The social transition of risk factors for cardiovascular disease in the African region: evidence from three cross-sectional surveys in the Seychelles. Int J Cardiol 2013;168:1201-6.

Tang L, Patao C, Chuang J, Wong ND. Cardiovascular risk factor control and adherence to recommended lifestyle and medical therapies in persons with coronary heart disease (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010). Am J Cardiol. 2013;112(8):1126-1132

The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Myocardial infarction redefined—a Consensus Document. Eur Heart J. 2000; 21: 502-513.

Thompson PD. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 1319–21.

Trichopoulou A, Bamia C, Norat T, Overvad K, Schmidt EB, Tjønneland A, et al. Modified Mediterranean diet and survival after myocardial infarction: the EPIC-Elderly study.Eur J Epidemiol. 2007;22(12):871-81.

Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Anatomy of health effects of the Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. BMJ 2009; 338:b2337.

Turpie AG. Burden of disease: medical and economic impact of acute coronary syndromes. Am J Manag Care. 2006;12(suppl 16):S430-S434.

Twardella D, Küpper-Nybelen J, Rothenbacher D, Hahmann H, Wüsten B, Brenner H. Short-term benefit of smoking cessation in patients with coronary heart disease: estimates based on self-reported smoking data and serum cotinine measurements. Eur Heart J. 2004;25(23):2101-8.

Twardella D, Merx H, Hahmann H, et al. Long term adherence to dietary recommendations after inpatient rehabilitation: prospective follow up study of patients with coronary heart disease. Heart 2006;92:635–640.

UNESCO. Available at:http://www.unesco.org/culture/ich/en/decisions/5.COM/6.41. Last accessed Jan, 2016.

Vanhees L, Rauch B, Piepoli M, van Buuren F, Takken T, Börjesson M,Bjarnason-Wehrens B, Doherty P, Dugmore D, Halle M; Writing Group, EACPR Collaborators (40). Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular disease (Part III). Eur J Prev Cardiol. 2012;19(6):1333-56.

Vardavas CI, Panagiotakos DB. The causal relationship between passive smoking and inflammation on the development of cardiovascular disease: a review of the evidence. Inflamm Allergy Drug Targets. 2009; 8(5):328–33.

Vlachopoulos C, Panagiotakos D, Ioakeimidis N, Dima I,Stefanadis C (2005). Chronic coffee consumption has a detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. Am J Clin Nutr 81**:** 1307-1312.

Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviours increase risk of cardiovascular disease mortality in men. Med Sci Sports Exerc 2010;42:879–885.

Weil J, Stritzke J, Schunkert H. Risk factor "smoking" : smoking cessation in patients with cardiovascular diseases. Internist (Berl). 2012;53(1):45-50.

Winickoff JP, Friebely J, Tanski SE, Sherrod C, Matt GE, Hovell MF, et al. Beliefs about the health effects of “thirdhand” smoke and home smoking bans. Pediatrics. 2009;123(1):e74–9.

Woodcock J, Franco OH, Orsini N, Roberts I. Non-vigorous physical activity and all-cause mortality: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. Int. J. Epidemiol 2011; 40 (1):121-138.

World Health Organization (WHO 2008) Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation. 2008 Geneva http://whqlibdoc. who.int/publications/2008/9789241563703_eng.pdf.Last accessed July 3,2013

World Health Organization (WHO 2014), Non communicable Diseases Country Profiles 2014, Greece. Available at: http://www.who.int/nmh/countries/en/ Last accessed October, 2015.

World Health Organization (WHO), Fact sheet No 310 (updated May 2014). Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/. Last accessed, October 2015.

World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization 2009.World Health Organization (WHO), Fact sheet No 317 (updated January 2015). Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/. Last accessed, October 2015.

World Health Organization-Centers for Disease Control and Prevention (WHO-CDC 2015). The Atlas of Heart Disease and Stroke. Available at: http://www.who. int/cardi ovascular_diseases/resources/atlas/en/. Last accessed October, 2015.

Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. Psychosom Med 2003;65 :201-210.

Yannakoulia M, Panagiotakos D, Pitsavos C, Skoumas Y, Stafanadis C.Eating patterns may mediate the association between marital status, body mass index, and blood cholesterol levels in apparently healthy men and women from the ATTICA study.Soc Sci Med. 2008;66(11):2230-9.

Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα

Η Βενετία Νοταρά είναι Καθηγήτρια Εφαρμογών του Τμήματος Δημόσιας Υγείας και Κοινοτικής Υγείας του ΤΕΙ-Α. Είναι Επισκέπτρια Υγείας και κάτοχος μεταπτυχιακού τίτλου MSc στην "Προαγωγή Υγείας" από το London School of Hygiene and Tropical Medicine του Πανεπιστημίου του Λονδίνου. Κατά τη διάρκεια των μεταπτυχιακών του σπουδών υπήρξε υπότροφος του ΙΚΥ. Η διδακτορική της διατριβή με θέμα «Επιδημιολογία Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου: κοινωνικό-οικονομικοί, και συμπεριφοριστικοί προσδιοριστές δεύτερης εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο: Δεκαετής επανέλεγχος μελέτης GREECS (2004-2014)» εκπονήθηκε στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, σε συνεργασία με την Α Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η κ. Νοταρά έχει πολυετές διδακτικό έργο σε προπτυχιακό επίπεδο και πρόσφατα σε μεταπτυχιακό επίπεδο στα γνωστικά αντικείμενα της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, Αγωγής & Προαγωγής Υγείας (Δημόσιας Υγείας), ενώ παρουσιάζει σημαντικό ερευνητικό έργο στα γνωστικά αντικείμενα της πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων και αθηροσκλήρωσης. Έχει συμμετάσχει σε ερευνητικά προγράμματα των Τμημάτων, Υγιεινής και Επιδημιολογίας- Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, Έδρα Διατροφής και Βιοχημείας-Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας (πρώην Υ.Σ.Α.), Ελληνικής Εταιρίας Αγωγής & Προαγωγής Υγείας. Τέλος, έχει διατελέσει μέλος της Ελληνικής Εταιρίας Αγωγής & Προαγωγής Υγείας (1993-1997), μέλος της Μονάδας Ανάλυσης Ελέγχου του Κόστους (Μ.Α.Ε.Κ.) του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας, για το Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας "Θριάσιο" 1998-2000 και μέλος της επιτροπής του έργου «ΘΑΛΗΣ» του ΤΕΙ Αθήνας, ενώ είναι τακτικό μέλος της Ελληνικής Εταιρίας Αθηροσκλήρωσης.

Έχει 31 δημοσιεύσεις σε έγκριτα διεθνή και ελληνικά επιστημονικά περιοδικά καθώς και 100+ ανακοινώσεις σε Διεθνή και Εθνικά συνέδρια. Οι ετεροαναφορές στο έργο της ανέρχονται στις 150. Είναι κριτής στα επιστημονικά περιοδικά Public Health Nutrition και στο Hellenic Journal of Cardiology.

Δημοσιεύσεις που προέκυψαν από τη Διδακτορική Διατριβή

Ελληνικά περιοδικά

1.**Νοταρά Β.**, Πολυχρονόπουλος Ε, Παναγιωτάκος Δ, Πίτσαβος Χ. Διατροφικοί, κοινωνικό-οικονομικοί και συμπεριφοριστικοί προσδιοριστές δεύτερης εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο: Συστηματική Ανασκόπηση. ***Ελλ. Επιθ. Διαιτολ. Διατρ.*** 2013;4 (2): 56-66.

2.Παπαταξιάρχης Ε, **Νοταρά Β**, Παναγιωτάκος Δ, Κούβαρη Μ, Κόγιας Γ, Στραβοπόδης Π, Αντωνούλας Α, Παπανάγνου Γ, Ζόμπολος Σ, Μαντάς Γ, Πίτσαβος Χ; για την ομάδα εργασίας της μελέτης GREECS. «Σωματική δραστηριότητα και 10-ετής επίπτωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου; αλληλεπίδραση με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδη διαβήτη» ***Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*** 2016,33(4):479-488.

3. Παναγιωτάκος Δ, Βασιλείου Ν, **Νοταρά Β**, Αντωνούλας Α, Ζόμπολος Σ, Κόγιας Γ, Μαντάς Γ, Παπανάγνου Γ, Στραβοπόδης Π, Πίτσαβος Χ: για την Επιδημιολογική Μελέτη GREECS. Μοντέλο εκτίμησης 10-ετούς κινδύνου θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο: Μελέτη GREECS. ***Ελληνική Επιθεώρηση Καρδιολογίας*** [Epub ahead of print]

4. Κουρούπη Α, **Νοταρά Β**, Παναγιωτάκος Δ, Βασιλείου Ν, Κάλλη Ε, Βέρδη Μ, Τσομπανάκη Ε, Μιχαλοπούλου Μ, Μπαλή Μ, Παπαταξιάρχης Ε, Κούλη Γ, Τζανόγλου Δ, Μαντας Ι, Κόγιας Ι, Στραβοπόδης Π, Παπανάγνου, Ζόμπολος Σ, Πίτσαβος Χ. Μεσογειακή διατροφή & 10-ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με ΟΣΣ: μελέτη GREECS. ***Επιθεώρηση Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου***. 2015;17:32-9.

Διεθνή περιοδικά

5. **Notara V**, Panagiotakos DB, Pitsavos CE. "Secondary prevention of acute coronary syndrome. Socio-economic and lifestyle determinants: a literature review" ***Central Eur J Public Health*** 2014;22(3):175-182

6. **Notara V**, D.B. Panagiotakos, C Pitsavos, Y Kogias, P Stravopodis, G Papanagnou, S Zombolos, Y Mantas, C Stefanadis; for the GREECS Study Investigators, Greece. "Lower financial status and adherence to medication determines 10-year (2004-2014) all-cause

mortality and risk for Acute Coronary Syndrome incidence among cardiac patients: the GREECS Study". ***Current Vascular Pharmacology*** 2015;13(6):771-7.

7.**Notara V**, Panagiotakos DB, Papataxiarchis E, Verdi M, Michalopoulou M, Tsompanaki E, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Stergiouli I,Mantas Y, Pitsavos C. "Depression and marital status determine the 10-year (2004-2014) prognosis in patients with Acute Coronary Syndrome: the GREECS Study". ***Psychology and Health*** 2015;30(9):1116-27.

8. Kouvari M, **Notara V**, Panagiotakos D B., M Michalopoulou, E Kalli, M Verdi, N Vasileiou, E Papataxiarchis, D Tzanoglou, Georgia Kouli, Y Mantas, Yannis Kogias, P Stravopodis, George Papanagnou, SZombolos and C Pitsavos; for the GREECS Study Investigators. **"**Sweets consumption is associated with higher 10-year (2004-2014) incidence of cardiovascular disease among acute coronary syndrome patients; the detrimental role of socio-economic status: the GREECS (Greek of Acute Coronary Syndrome) observational study". ***Health Sciences Journal***, 2015;9(23):1-9.

9. Kouvari M, **Notara V**, Panagiotakos DB, Michalopoulou M, VassileiouN, Papataxiarchis E, Tzanoglou D, Mantas Y, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Pitsavos C; GREECS Study Investigators. "Exclusive olive oil consumption and 10-year (2004-2014) Acute Coronary Syndrome (ACS) incidence, among cardiac patients; the GREECS observational study". ***J Hum Nutr Diet*** 2016;29(3):354-62

10. **Notara V,** Panagiotakos DB, Michalopoulou M, Kouvari M, Tsompanaki E, Verdi M, Vassileiou N, Kalli E, Mantas Y, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Pitsavos C. "Diabetes mellitus, hypertension and hypercholesterolemia in relation to the 10-year ACS prognosis; the GREECS study". ***Current Vascular Pharmacology*** 2016;14(3):295-301

11**.Notara V**, Panagiotakos DB, Kouvari M, Tzanoglou D, Kouli G, MantasY, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, BabatsikouF, Koutis C, Pitsavos C; GREECS Study Investigators. "The role of coffee consumption on the 10-year (2004-2014) Acute Coronary Syndrome (ACS) incidence among cardiac patients; the GREECS observational study". ***International Journal of Food Sciences and Nutrition*** 2015;66(6):722-8

12. **Notara V**, Panagiotakos DB, Kouroupi S, Stergiouli I, Kogias Y,Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Mantas Y, Antonoulas A, Pitsavos C; GREECS Study Investigators, Greece. Smoking determines the 10-year (2004-2014) prognosis in patients with Acute Coronary Syndrome: the GREECS observational study.***Tob Induc Dis***. 2015 Nov 25;13:38.

13**.Notara V**, Panagiotakos DB, Elena Tsompanaki E, Kouvari M, Kogias Y, Papanagnou G, Antonoulas A, Stravopodis P, Zombolos S, Stergiouli I, Mantas Y, Babatsikou F, Pitsavos C; for the GREECS Study Investigators, Greece. Depression status in relation to 10-year ACS prognosis (2004-2014); the moderating role of diet and financial status; the GREECS study. ***Preventive Medicine*** 2016; 86: 6-11.

14.Papataxiarchis E, Panagiotakos DB, **Notara V**, Kouvari M, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Mantas Y, Pitsavos C; for the GREECS Study Investigators, Greece. "Physical activity frequency on the 10-year Acute Coronary Syndrome (ACS) prognosis; the interaction with Cardiovascular Disease history and diabetes mellitus: the GREECS observational study" ***J Ageing Phys Activity*** 2016 [Epub ahead of print].

15.**V Notara,** DB. Panagiotakos, C Pitsavos, Y Kogias, P Stravopodis, G Papanagnou, S Zombolos, Y Mantas, C Stefanadis; for the GREECS Study Investigators, Greece. The impact of education on the 10-year (2004-2014) all cause mortality and ACS incidence, among cardiac patients: the GREECS study. ***Journal of Preventive Medicine and Public Health*** 2016;49:1-10.

Ανακοινώσεις σε διεθνή και εθνικά συνέδρια

1. **Νοταρά Β**, Παναγιωτάκος Δ, Πίτσαβος Χ. Δευτερογενής πρόληψη οξέος στεφανιαίου συνδρόμου: κοινωνικοοικονομικοί και συμπεριφο-ριστικοί παράγοντες. 5ο Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης, Αθήνα 29 Νοεμβρίου 2013.
2. Παναγιωτάκος Δ, **Νοταρά Β**, Πίτσαβος Χ, Κόγιας Γ, Στραβοπόδης Π, Αντωνούλας Α, Ζόμπολος Σ, Μαντάς Γ, Στεφανάδης Χ: η ερευνητική ομάδα της μελέτης **«**GREECS». Η ηλικία ως προσδιοριστής εμφάνισης δεύτερου συμβάματος σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ). 6^{ο} Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης, Αθήνα 4-6 Δεκεμβρίου 2014

3. **Notara V,** Panagiotakos DB, Pitsavos C, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Mantas Y, Stefanadis C; for the GREECS Study Investigators, Greece. “Financial status influences the management of co-morbidities and determines 10-year (2004-2104) Acute Coronary Syndrome events, among cardiac patients: the GREECS Study”. Euro-PRevent 2015 ESC Congress, Lisbon-Portugal 14-16 May 2015
4. **Notara V**, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Mantas Y, Stefanadis C; for the GREECS Study Investigators, Greece. “Education status as a predictor in the 10-year (2004-2014) all cause mortality and Acute Coronary Incidence incidence, among cardiac patients, in Greece: the GREECS Study”. Euro-PRevent 2015 ESC Congress, Lisbon-Portugal 14-16 May 2015
5. **Notara V**, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Mantas Y, Stefanadis C; for the GREECS Study Investigators, Greece. “Economic crisis influences adherence to medication and determines all-cause mortality and cardiovascular (CVD) prognosis among Acute Coronary Syndrome patients, in Greece: the GREECS Study”. Euro-PRevent 2015 ESC Congress, Lisbon-Portugal 14-16 May 2015
6. Kouvari M, **Notara V**, Panagiotakos DB, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Mantas Y, Pitsavos C; for the GREECS Study Investigators, Greece. “Lack of association between meat intake and 10-year (2004-2014) cardiovascular disease outcomes in acute coronary syndrome patients: the GREECS (GREEk study of acute Coronary Syndrome) study”. Euro-PRevent 2015 ESC Congress, Lisbon-Portugal 14-16 May 2015
7. Kouvari M, **Notara V**, Panagiotakos DB, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Mantas Y, Pitsavos C; for the GREECS Study Investigators, Greece. “Olive oil consumption and acute coronary syndrome 10-year (2004-2014) survival: the GREECS (GREEk study of acute Coronary Syndrome) study”. Euro-PRevent 2015 ESC Congress, Lisbon-Portugal 14-16 May 2015
8. **Νοταρά Β**, Παναγιωτάκος Δ, Παπαταξιάρχης Ε, Κούλη Γ, Βέρδη Μ, Κόγιας Γ, Στραβοπόδης Π, Παπανάγνου Γ, Ζόμπολος Σ, Μαντάς Γ, Πίτσαβος Χ; η ερευνητική ομάδα της μελέτης «GREECS». Ο ρόλος της οικονομικής κατάστασης στη 10ετη επίπτωση (2004-2014) του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ) σε καρδιαγγειακούς ασθενείς: η μελέτη “GREECS”. 3η Διημερίδα Εφαρμοσμένης Διαιτολογίας & Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, Αθήνα 27 & 28 Μαρτίου 2015
9. **Νοταρά Β**, Παναγιωτάκος Δ, Τσομπανάκη Ε, Κάλλη Ε, Βέρδη Μ, Κόγιας Ι, Στραβοπόδης Π, Παπανάγνου Γ, Ζόμπολος , Μαντάς Ι, Πίτσαβος Χ: η ερευνητική ομάδα της μελέτης "GREECS". Η επίδραση της οικονομικής κρίσης στη συμμόρφωση της φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ): η μελέτη «GREECS». 41ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 10-13 Ιουνίου 2015
10. Κούβαρη Μ, Παναγιωτάκος Δ, **Νοταρά Β**, Τζανόγλου Δ, Κουρούπη Σ, Κούλη Γ, Κόγιας Γ, Στραβοπόδης Π, Παπανάγνου Γ, Ζόμπολος Σ, Μαντάς Γ, Πίτσαβος Χ: η ερευνητική ομάδα της μελέτης "GREECS". Η σχέση μεταξύ οικονομικού/εκπαιδευτικού επιπέδου και δημογραφικών χαρακτηριστικών στον 10-ετη καρδιαγγειακό κίνδυνο ασθενών με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ): η μελέτη «GREECS». 41ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 10-13 Ιουνίου 2015
11. **Νοταρά Β**, Παναγιωτάκος Δ, Παπαταξιάρχης Ε, Κουρούπη Σ, Κούλη Γ, Κόγιας Ι, Στραβοπόδης Π, Παπανάγνου Γ, Ζόμπολος Σ, Μαντάς Ι, Πίτσαβος Χ: η ερευνητική ομάδα της μελέτης "GREECS". Ο ρόλος της οικονομικής κατάστασης στη δεκαετή επίπτωση (2004-2014) του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ) σε καρδιαγγειακούς ασθενείς: η μελέτη «GREECS». 41ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 10-13 Ιουνίου 2015
12. Κούβαρη Μ, Παναγιωτάκος Δ, **Νοταρά Β**, Τσομπανάκη Ε, Κάλλη Ε, Βέρδη Μ, Κόγιας Γ, Στραβοπόδης Π, Παπανάγνου Γ, Ζόμπολος Σ, Μαντάς Γ, Πίτσαβος Χ: η ερευνητική ομάδα της μελέτης "GREECS**".** Κατανάλωση γλυκών και 10-ετης καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ): η μελέτη «GREECS». 41ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 10-13 Ιουνίου 2015
13. **Νοταρά Β,** Παναγιωτάκος Δ, Παπαταξιάρχης Ε, Βέρδη Μ, Μιχαλοπούλου Μ, Κόγιας Ι, Στραβοπόδης Π, Παπανάγνου Γ, Ζόμπολος Σ, Μαντάς Ι, Πίτσαβος Χ: η ερευνητική ομάδα της μελέτης "GREECS". Μορφωτικό επίπεδο και δεκαετής επίπτωση (2004-2014) Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ) και θνησιμότητας από κάθε αιτία σε καρδιαγγειακούς ασθενείς: η μελέτη «GREECS». 41ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 10-13 Ιουνίου 2015

14. Κούβαρη Μ, **Νοταρά Β**, Παναγιωτάκος Δ, Τζανόγλου Δ, Βασιλείου Ν, Μιχαλοπούλου Μ, Κόγιας Γ, Στραβοπόδης Π, Παπανάγνου Γ, Ζόμπολος Ζ, Μαντάς Γ, Πίτσαβος Χ: η ερευνητική ομάδα της μελέτης "GREECS". Κατανάλωση ελαιολάδου και 10-ετης καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ): η μελέτη «GREECS». 41° Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 10-13 Ιουνίου 2015
15. Κούβαρη Μ, Παναγιωτάκος Δ, **Νοταρά Β**, Τσομπανάκη Ε, Κάλλη Ε, Βέρδη Μ, Κόγιας Γ, Στραβοπόδης Π, Παπανάγνου Γ, Ζόμπολος Σ, Μαντάς Γ, Πίτσαβος Χ: η ερευνητική ομάδα της μελέτης "GREECS" Απουσία συσχέτισης ανάμεσα στην κατανάλωση κόκκινου κρέατος και στην εμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ): η μελέτη «GREECS». 41° Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 10-13 Ιουνίου 2015
16. Κούβαρη Μ, Παναγιωτάκος Δ, **Νοταρά Β**, Τζανόγλου Δ, Βασιλείου Ν, Μιχαλοπούλου Μ, Κόγιας Γ, Στραβοπόδης Π, Παπανάγνου Γ, Ζόμπολος Ζ, Μαντάς Γ, Πίτσαβος Χ: η ερευνητική ομάδα της μελέτης "GREECS". Οικονομικό επίπεδο και ηλικία στον 10-ετη καρδιαγγειακό κίνδυνο ασθενών με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ): η μελέτη «GREECS». 41° Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 10-13 Ιουνίου 2015
17. Panagiotakos DB, **Notara V**, Papataxiarchis E, Tsompanaki E, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Mantas Y, Pitsavos C: the GREECS Study of ACS (The GREECS). Gender differences on the 10 year (2004-2014) Acute Coronary Syndrome (ACS) incidence rates, among cardiac patients: A classification analysis of the GREECS (Greek Study of acute Coronary Syndrome) study. ESC Congress 2015, London 29 Aug.- 03 Sept 2015
18. Panagiotakos DB, **Notara V**, Matina Kouvari M, Moscho Michalopoulou M, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Stergiouli I, Yannis Mantas Y, Christos Pitsavos: the GREECS Study of ACS (The GREECS). The association between adherence to the Mediterranean diet and diabetes mellitus on the 10-year (2004-2014) Acute Coronary Syndrome (ACS) prognosis; the GREECS (Greek Study of acute Coronary Syndrome) study. ESC Congress 2015, London 29 Aug.- 03 Sept 2015
19. Panagiotakos DB, **Notara V**, Matina Kouvari M, Tzanoglou D, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Mantas Y, Pitsavos C: the GREECS Study of ACS (The GREECS). The role of unprocessed meat consumption on the 10-year (2004-2014) Acute Coronary Syndrome (ACS) prognosis; the GREECS (Greek Study of Acute Coronary Syndrome) study. ESC Congress 2015, London 29 Aug.- 03 Sept 2015
20. Α Κουρούπη, **Β Νοταρά**, Δ Παναγιωτάκος, Ν. Βασιλείου, Ε. Κάλλη, Μ. Βέρδη, Ε. Τσομπανάκη, Μ. Μιχαλοπούλου, Μ. Μπαλή, Ε. Παπαταξιάρχης, Γ. Κούλη, Δ Τζανόγλου, Ι Μαντάς, Ι Κόγιας, Π Στραβοπόδης, Γ Παπανάγνου, Σ Ζόμπολος, Χ Πίτσαβος. Μεσογειακή Διατροφή & 10-ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με ΟΣΣ: Μελέτη GREECS. 8° Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιομεταβολικών Παραγόντων Κινδύνου, Καλαμάτα 25-27 Ιουνίου 2015 (**Βραβείο καλύτερης ανακοίνωσης**)
21. **Β. Νοταρά**, Δ. Παναγιωτάκος, Ν. Βασιλείου, Ε. Κάλλη, Μ. Μπαλή, Γ. Κόγιας, Π. Στραβοπόδης, Γ. Παπανάγνου, Σ. Ζόμπολος, Γ. Μαντάς, Χ. Πίτσαβος; η ερευνητική ομάδα της μελέτης «GREECS». Ο ρόλος της οικογενειακής κατάστασης στη 10ετή (2004-2014) επίπτωση του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ): Η επιδημιολογική μελέτη του ΟΣΣ «GREECS». 6ο Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας Ελληνικής Εταιρίας Αθηροσκλήρωσης, Αθήνα 4-5 Δεκ. 2015
22. **Β. Νοταρά**, Δ. Παναγιωτάκος, Μ. Βέρδη, Σ. Κουρούπη, Ι. Στεργιούλη, Γ. Κόγιας, Π. Στραβοπόδης, Γ. Παπανάγνου, Σ. Ζόμπολος, Γ. Μαντάς, Χ. Πίτσαβος; η ερευνητική ομάδα της μελέτης «GREECS». Η ψυχολογική κατάσταση ως προγνωστικός παράγοντας στη δεκαετή επίπτωση (2004-2014) του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ) σε καρδιαγγειακούς ασθενείς: Η επιδημιολογική μελέτη του ΟΣΣ «GREECS». 6ο Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας Ελληνικής Εταιρίας Αθηροσκλήρωσης, Αθήνα 4-5 Δεκ. 2015
23. Μ. Κούβαρη, Δ. Παναγιωτάκος, **Β. Νοταρά**, Ε. Τσομπανάκη, Μ. Μιχαλοπούλου, Μ. Μπαλή, Γ. Κόγιας, Π. Στραβοπόδης, Γ. Παπανάγνου, Σ. Ζόμπολος, Γ. Μαντάς, Χ. Πίτσαβος; η ερευνητική ομάδα της μελέτης «GREECS». «Αποκλειστική κατανάλωση ελαιολάδου, δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ): Η επιδημιολογική μελέτη του ΟΣΣ (GREECS)». 6ο Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας Ελληνικής Εταιρίας Αθηροσκλήρωσης, Αθήνα 4-5 Δεκ. 2015
24. Μ. Κούβαρη, Δ. Παναγιωτάκος, Β. Νοταρά, Ε. Τσομπανάκη, Μ. Μιχαλοπούλου, Μ. Μπαλή, Γ. Κόγιας, Π. Στραβοπόδης, Γ. Παπανάγνου, Σ. Ζόμπολος, Γ. Μαντάς, Χ. Πίτσαβος; η

ερευνητική ομάδα της μελέτης «GREECS». «Βαθμός υιοθέτησης μεσογειακής διατροφής και σακχαρώδης διαβήτης στη 10ετή (2004-2014) πρόγνωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ): Η επιδημιολογική μελέτη (GREECS)». 6ο Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας Ελληνικής Εταιρίας Αθηροσκλήρωσης, Αθήνα 4-5 Δεκ. 2015

25. Ε. Παπαταξιάρχης, Δ. Παναγιωτάκος, **Β. Νοταρά**, Ν. Βασιλείου, Μ. Βέρδη, Γ. Κόγιας, Π. Στραβοπόδης, Γ. Παπανάγνου, Σ. Ζόμπολος, Γ. Μαντάς, Χ. Πίτσαβος; η ερευνητική ομάδα της μελέτης «GREECS». Η σχέση μεταξύ ιστορικού Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ) και φύλου στη 10ετή (2004-2014) νοσηρότητα και θνησιμότητα καρδιαγγειακών ασθενών: Η μελέτη «GREECS». 6ο Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας Ελληνικής Εταιρίας Αθηροσκλήρωσης, Αθήνα 4-5 Δεκ. 2015
26. Γ.Μ. Κούλη, Δ. Παναγιωτάκος, **Β. Νοταρά**, Σ. Κουρούπη, Ι. Στεργιούλη, Γ. Κόγιας, Π. Στραβοπόδης, Γ. Παπανάγνου, Σ. Ζόμπολος, Γ. Μαντάς, Χ. Πίτσαβος; η ερευνητική ομάδα της μελέτης «GREECS». Συσχέτιση διατροφικών προτύπων και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) στον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ): Η επιδημιολογική μελέτη «GREECS». 6ο Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας Ελληνικής Εταιρίας Αθηροσκλήρωσης, Αθήνα 4-5 Δεκ. 2015
27. **Β. Νοταρά**, Δ. Παναγιωτάκος, Γ. Κόγιας, Π. Στραβοπόδης, Γ. Παπανάγνου, Σ. Ζόμπολος, Γ. Μαντάς, Χ. Πίτσαβος; η ερευνητική ομάδα της μελέτης «GREECS». Δεκαετής επίπτωση (2004-2014) καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας από κάθε αιτία σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ): η επιδημιολογική μελέτη GREECS. 36ο Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο, Θεσ/νίκη 29-31/10/15
28. **Β. Νοταρά**, Δ. Παναγιωτάκος, Μ. Κούβαρη, Δ. Τζανόγλου, Ν. Βασιλείου, Μ. Μιχαλοπούλου, Γ. Κόγιας, Π. Στραβοπόδης, Γ. Παπανάγνου, Σ. Ζόμπολος, Γ. Μαντάς, Χ. Πίτσαβος; η ερευνητική ομάδα της μελέτης «GREECS». Το επίπεδο εκπαίδευσης και ο τροποποιητικός ρόλος της ηλικίας στον 10-ετη καρδιαγγειακό κίνδυνο ασθενών με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ): η μελέτη GREECS (2004-2014). 36ο Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο, Θεσ/νίκη 29-31/10/15
29. Μ. Κούβαρη, Δ. Παναγιωτάκος, **Β. Νοταρά**, Ν. Βασιλείου, Ε. Κάλλη, Ι. Στεργιούλη, Γ. Κόγιας, Π. Στραβοπόδης, Γ. Παπανάγνου, Σ. Ζόμπολος, Γ. Μαντάς, Χ. Πίτσαβος; η ερευνητική ομάδα της μελέτης «GREECS». Η σχέση μεταξύ κατανάλωσης καφέ και φύλου στον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ): η επιδημιολογική μελέτη του ΟΣΣ (GREECS). 36ο Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο, Θεσ/νίκη 29-31/10/15
30. Ε. Παπαταξιάρχης, Δ. Παναγιωτάκος, **Β. Νοταρά**, Μ. Βέρδη, Μ. Μπαλή, Γ. Κόγιας, Π. Στραβοπόδης, Γ. Παπανάγνου, Σ. Ζόμπολος, Γ. Μαντάς, Χ. Πίτσαβος; η ερευνητική ομάδα της μελέτης «GREECS». Συγκριτική ανάλυση παραγόντων 10ετούς πρόβλεψης επαναλαμβανόμενων επεισοδίων Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ), σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου: η επιδημιολογική μελέτη «GREECS». 36ο Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο, Θεσ/νίκη 29-31/10/15
31. Γ.Μ. Κούλη, Δ. Παναγιωτάκος, **Β. Νοταρά**, Σ. Κουρούπη, Ι. Στεργιούλη, Γ. Κόγιας, Π. Στραβοπόδης, Γ. Παπανάγνου, Σ. Ζόμπολος, Γ. Μαντάς, Χ. Πίτσαβος; η ερευνητική ομάδα της μελέτης «GREECS» Διατροφικές συνήθειες, Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) και 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος, σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ): επιδημιολογική μελέτη GREECS. 36ο Διεθνές Καρδιολογικό Συνέδριο, Θεσ/νίκη 29-31/10/15
32. Ασημένια Κουρούπη, **Βενετία Νοταρά**, Δημοσθένης Παναγιωτάκος, Νίκος Βασιλείου, Ελένη Κάλλη, Μαργαρίτα Βέρδη, Έλενα Τσομπανάκη, Μόσχω Μιχαλοπούλου, Μαριφέι Μπάλη, Ευάγγελος Παπαταξιάρχης, Γεωργία Κούλη, Δέσποινα Τζανόγλου, Ιωάννης Μαντάς, Ιωάννης Κόγιας, Πέτρος Στραβοπόδης, Γεώργιος Παπανάγνου, Σπύρος Ζόμπολος, Χρήστος Πίτσαβος. Μεσογειακή διατροφή και 10-ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με ΟΣΣ: Μελέτη GREECS. 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διατροφής-Διαιτολογίας, Αθήνα 27-29/11/15
33. Μ. Κούβαρη, **Β. Νοταρά**, Δ. Παναγιωτάκος, Γ. Κόγιας, Π. Στραβοπόδης, Α. Αντωνούλας, Γ. Παπανάγνου, Σ. Ζόμπολος, Γ. Μαντάς, Χ Πίτσαβος; η ερευνητική ομάδα της μελέτης «GREECS». Η κατανάλωση γλυκών στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο: ο διαμεσολαβητικός ρόλος του Δείκτη Μάζας Σώματος: η επιδημιολογική μελέτη «GREECS». 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μελέτης, Έρευνας για το Σακχαρώδη Διαβήτη & τα Μεταβολικά Νοσήματα, Ιωάννινα 8-10 Απριλίου 2016
34. Α. Κουρούπη, **Β. Νοταρά**, Δ. Παναγιωτάκος, Γ. Κόγιας, Π. Στραβοπόδης, Α. Αντωνούλας, Γ. Παπανάγνου, Σ. Ζόμπολος, Γ. Μαντάς, Χ Πίτσαβο. Υιοθέτηση μεσογειακού προτύπου διατροφής & 10-ετης επίπτωση Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ): η Επιδημιολογική

Μελέτη GREECS. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μελέτης, Έρευνας για το Σακχαρώδη Διαβήτη & τα Μεταβολικά Νοσήματα, Ιωάννινα 8-10 Απριλίου 2016. **(Βραβείο προφορικής ανακοίνωσης)**

35. **Notara V**, Panagiotakos DB, Kouvari M, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Antonoulas A, Mantas Y, Pitsavos C; for the GREECS Study Investigators, Greece. Depression and marital status determine the 10-year (2004-2014) prognosis among patients with Acute Coronary Syndrome: the GREECS Study. Euro-PRevent 2016 ESC Congress, Istanbul-Turkey 5-7 May 2016
36. Kouvari M, **Notara V**, Panagiotakos DB, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Antonoulas A, Mantas Y, Pitsavos C; for the GREECS Study Investigators, Greece. Association between sweets consumption and Body Mass Index (BMI) on the 10-year (2004-2014) Acute Coronary Syndrome (ACS) prognosis; the GREECS study. Euro-PRevent 2016 ESC Congress, Istanbul-Turkey 5-7 May 2016
37. **Notara V**, Panagiotakos DB, Kouvari M, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Antonoulas A, Mantas Y, Pitsavos C; for the GREECS Study Investigators, Greece. The association between educational status and age on the 10-year (2004-2014) Acute Coronary Syndrome (ACS) prognosis; the GREECS study. Euro-PRevent 2016 ESC Congress, Istanbul-Turkey 5-7 May 2016
38. **Notara V**, Panagiotakos DB, Kouvari M, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Antonoulas A, Mantas Y, Pitsavos C; for the GREECS Study Investigators, Greece. The association between financial status, gender and age and the 10-year (2004-2014) Acute Coronary Syndrome (ACS) prognosis; the GREECS study. Euro-PRevent 2016 ESC Congress, Istanbul-Turkey 5-7 May 2016
39. Kouvari M, **Notara V**, Panagiotakos DB, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Antonoulas A, Mantas Y, Pitsavos C; for the GREECS Study Investigators, Greece. Long-term coffee intake and gender differences on the 10-year (2004-2014) Acute Coronary Syndrome (ACS) prognosis; the GREECS study. Euro-PRevent 2016 ESC Congress, Istanbul-Turkey 5-7 May 2016
40. Μ. Κούβαρη, **Β. Νοταρά**, Δ. Παναγιωτάκος, Γ. Κόγιας, Π. Στραβοπόδης, Α. Αντωνούλας, Γ. Παπανάγνου, Σ. Ζόμπολος, Γ. Μαντάς, Χ Πίτσαβος; η ερευνητική ομάδα της μελέτης «GREECS». Η κατανάλωση γλυκών στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο: ο διαμεσολαβητικός ρόλος του Δείκτη Μάζας Σώματος: η επιδημιολογική μελέτη «GREECS». 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μελέτης, Έρευνας για το Σακχαρώδη Διαβήτη & τα Μεταβολικά Νοσήματα, Ιωάννινα 8-10 Απριλίου 2016
41. Panagiotakos DB, **Notara V**, Kouvari M, Kogias Y, Stravopodis P, Papanagnou G, Zombolos S, Mantas Y, Tousoulis D, Pitsavos C: the GREECS Study of ACS. Hierarchical analysis of cardiovascular disease risk factors in the secondary prevention: A classification analysis within the GREECS (Greek Study of acute Coronary Syndrome) study. ESC Congress 2016, Rome 27 - 31 August 2016