

Η Χρήση των Μοντέλων Κινδύνου στην Κλινική Πράξη: Νεότερα Δεδομένα από τον Ευρωπαϊκό Χώρο

ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ Β. ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ
ΕΚΑΒΗ Ν. ΓΕΩΡΓΟΥΣΟΠΟΥΛΟΥ

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής
Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Λέξεις Ευρετηρίου:

Καρδιαγγειακή νόσος,
Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου,
Μοντέλα εκτίμησης κινδύνου

Δημοσθένης Β. Παναγιωτάκος

Καθηγητής Βιοστατιστικής-Επιδημιολογίας της Διατροφής

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Λεωφόρος Ελευθερίου Βενιζέλου 70,
Αθήνα, Καλλιθέα, Ελλάδα, Τ.Κ.: 17671
Τηλ: +30 210 95 49-332
Email: dbpanag@hua.gr

Σύμφωνα με τα επίσημα στατιστικά στοιχεία η καρδιαγγειακή νόσος προκαλεί πάνω από 4 εκατομμύρια θανάτους το χρόνο στην Ευρώπη, που την καθιστούν την πιο σημαντική αιτία θανάτου στην Ευρωπαϊκή Ένωση.¹ Σχεδόν μία στις πέντε γυναίκες (22%) και ένας στους πέντε άνδρες (20%) πεθαίνει από καρδιαγγειακή νόσο στην Ευρώπη, ενώ το οικονομικό κόστος της καρδιαγγειακής νόσου είναι σχεδόν 196 εκατομμύρια ευρώ το χρόνο.¹ Σύγχρονα δεδομένα που αφορούν τους τεκμηριωμένους αλλά και τους νεότερους παράγοντες κινδύνου και τη σχέση τους με την πρώτη εκδήλωση καρδιαγγειακή νόσο για τον Ελληνικό πληθυσμό, δημοσιεύτηκαν για τον αστικό πληθυσμό της Ελλάδας μετά την ολοκλήρωση της 10-ετούς παρακολούθησης των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ η οποία ανέφερε αύξηση της 10-ετούς επίπτωσης (2002-12) της καρδιαγγειακής νόσου στο 17%, αλλά και ραγδαία αύξηση των νέων περιστατικών σε όλο και νεότερα άτομα (ακόμα και σε νεότερους των 40 ετών).² Τα στοιχεία αυτά ανατρέπουν την κατάταξή της Ελλάδας στις χώρες χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και δημιουργούν άμεση ανάγκη για εφαρμογή πολιτικών υγείας που θα στοχεύουν στη αναχαίτιση της καρδιαγγειακής νόσου από τους επίσημους φορείς, τόσο στο επίπεδο της πρωτογενούς, όσο και στο επίπεδο της δευτερογενούς πρόληψης.

Η σημαντικότερη πρόκληση στο πεδίο της πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου, είναι η αναγνώριση των ατόμων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου. Τα άτομα αυτά συνήθως πάσχουν από παράγοντες κινδύνου, άρα η αναγνώρισή τους από τους επαγγελματίες υγείας και η ενημέρωσή τους για τους παράγοντες κινδύνου που φέρουν, αποτελεί ταυτόχρονα ισχυρό κίνητρο για τη ρύθμιση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου (διακοπή καπνίσματος, υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών και συχνή σωματική δραστηριότητα) και συνεπώς επίτευξη μείωσης του ατομικού τους καρδιαγγειακού κινδύνου. Κάτω από αυτό το πρίσμα, τα τελευταία χρόνια πληθώρα από μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν προταθεί για την ορθή ταξινόμηση και αναγνώριση των ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάντος. Τα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου είναι μαθηματικές εξισώσεις που υπολογίζουν την πιθανότητα εκδήλωσης μιας νόσου στο μέλλον. Η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου γίνεται με μοντέλα που τον εκτιμούν βάσει των κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, σε άτομα χωρίς καρδιαγγειακό ιστορικό σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας.³

Η ακρίβεια της εκτίμησης του κινδύνου εξαρτάται από τις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται στο εκάστοτε μοντέλο εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου. Πολλά μοντέλα έχουν προταθεί για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, λίγα όμως έχουν τύχει ευρείας αποδοχής και χρήσης. Ιστορικά, το πρώτο μοντέλο εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου προήλθε από τη μελέτη Framingham Heart Study που ξεκίνησε τη δεκαετία του 1950 στην πόλη Framingham των Η.Π.Α. Σύμφωνα με τη μεθοδολογία της συγκεκριμένης μελέτης, για 50 συναπτά έτη όλοι οι

κάτοικοι της κωμόπολης Framingham αποτέλεσαν το δείγμα από το οποίο προέκυψαν οι σημαντικότερες ανακαλύψεις της επιστήμης της καρδιολογίας. Χρησιμοποιώντας δεδομένα αυτής της μελέτης στις αρχές της δεκαετίας του 1980 μια ομάδα ερευνητών από το Πανεπιστήμιο του Harvard πρότειναν ένα μοντέλο εκτίμησης του 10ετούς κινδύνου εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου με βάση κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η χοληστερόλη, η αρτηριακή πίεση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, το φύλο κ.α.⁴

Αν και η σχέση των γνωστών και μελετημένων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου δε φαίνεται να διαφοροποιούνται μεταξύ των πληθυσμών, από πολλούς ερευνητές θεωρείται βέβαιο ότι αλλάζουν οι μαθηματικές σχέσεις μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και της στεφανιαίας νόσου και κατά συνέπεια οι προτεραιότητες για πρωτοβάθμια φροντίδα. Για αυτό το λόγο τα τελευταία χρόνια κρίνεται σκόπιμη η δημιουργία τοπικών επιδημιολογικών μελετών έτσι ώστε κάθε χώρα να δημιουργεί ολοκληρωμένα

χαμηλό και αυτούς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο.⁶ Η Ελλάδα δε διέθετε ολοκληρωμένη μελέτη με 10-ετή παρακολούθηση όταν διαμορφώθηκε το ευρωπαϊκό μοντέλο εκτίμησης 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου, όμως η χρήση ακόμα και του μοντέλου για τους πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου εμπεριέχει μεγάλη αβεβαιότητα, ειδικά αν ληφθεί υπόψη η ιδιαίτερα χαμηλή επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στον ελληνικό πληθυσμό, όπως παρατηρήθηκε στη μελέτη των Επτά Χωρών.⁷ Σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, η επιστημονική ομάδα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ βαθμονόμησε το μοντέλο καρδιαγγειακού κινδύνου SCORE ώστε να ταιριάζει στην ελληνική πραγματικότητα. Με βάση τον επιπολασμό των παραγόντων κινδύνου στην Ελλάδα, όπως αυτά προέκυψαν από την μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, και την θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως αυτή προέκυψε από τα αρχεία της Στατιστικής Υπηρεσίας, εκτιμήθηκε το ελληνικό SCORE (HellenicSCORE).⁸ Το ελληνικό μοντέλο εκτίμησης του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου πρόσφατα

Η ακρίβεια της εκτίμησης του κινδύνου εξαρτάται από τις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται στο εκάστοτε μοντέλο εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου. Αν και τα υπάρχοντα μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν υιοθετηθεί από τις καρδιολογικές εταιρείες παγκοσμίως, ακόμα, το ποσοστό ορθής ταξινόμησης των ατόμων σε κατηγορίες καρδιαγγειακού κινδύνου (χαμηλό-υψηλό) χρειάζεται βελτιστοποίηση, καθώς φαίνεται στην καλύτερη περίπτωση να αγγίζει το 80%. Αυτό σημαίνει πως τουλάχιστον 20 από τα 100 άτομα θα κατηγοριοποιηθούν σε λανθασμένη κατηγορία καρδιαγγειακού κινδύνου.

μοντέλα παραγόντων κινδύνου με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της.⁵ Οι παραπάνω προβληματισμοί για την εφαρμογή των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου σε πληθυσμούς διαφορετικούς από αυτούς που προήλθαν, οδήγησαν την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία να διαμορφώσει ένα ευρωπαϊκό μοντέλο εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου και ανέπτυξε το πρόγραμμα SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), από το οποίο δημιουργήθηκε ένα σκορ εκτίμησης του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου για θανατηφόρο καρδιαγγειακό συμβάν, βασισμένο στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό. Το σκορ αυτό βασίστηκε σε 12 προοπτικές μελέτες από την Ευρώπη, με σύνολο 205.000 εθελοντών συμμετεχόντων και συμπεριέλαβε τα χαρακτηριστικά φύλο, ηλικία, κάπνισμα, χοληστερόλη και αρτηριακή πίεση. Παρατηρώντας τα στοιχεία, χώρισαν τους ευρωπαϊκούς λαούς σε δύο μεγάλες κατηγορίες, αυτούς που διατρέχουν

συγκρίθηκε με τον παρατηρηθέντα 10-ετή καρδιαγγειακού κινδύνου που αποτιμήθηκε από την ολοκλήρωση της 10-ετούς παρακολούθησης του δείγματος της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, με ποσοστό συμμετοχής 85%, και η εγκυρότητά του επιβεβαιώθηκε.⁹

Μεταξύ άλλων μεθοδολογικών προβλημάτων που προαναφέρθηκαν, τα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου μπορούν να εκτιμήσουν τον κίνδυνο μόνο για το χρονικό παράθυρο για το οποίο έχουν κατασκευαστεί (π.χ. 10 έτη). Για εκτιμήσεις που αφορούν σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα αυξάνεται η αβεβαιότητα της εκτίμησης. Τα σημεία που χρήζουν προσοχής ειδικά για το ελληνικό μοντέλο και αφορούν στη μεθοδολογία του, είναι ότι σε όλες τις ηλικίες ο κίνδυνος φαίνεται μικρότερος στις γυναίκες από τους άνδρες, αλλά αυτό είναι παραπλανητικό, καθώς τελικά, περισσότερες γυναίκες παρά άνδρες πεθαίνουν από καρδιαγγειακή νόσο, αλλά ο καρδιαγγειακός κίνδυνος καθυστερεί κατά

10 έτη, πιθανότατα λόγω της δράσης των ορμονών φύλου. Επιπλέον, τα μοντέλα είναι ακατάλληλα για μη ασκούμενα άτομα, για υπέρβαρα άτομα, για άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία, για άτομα με ισχυρή οικογενειακή προδιάθεση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, για κοινωνικά απομονωμένα άτομα, για άτομα με διαβήτη, για άτομα με χαμηλές τιμές HDL χοληστερόλης (<30 mg/dL) και άτομα με υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων (>250 mg/dL).

Αν και τα υπάρχοντα μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν υιοθετηθεί από τις καρδιολογικές εταιρείες παγκοσμίως, ακόμα, το ποσοστό ορθής ταξινόμησης των ατόμων σε κατηγορίες

Η αξία της χρήσης των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου στην καθημερινή κλινική πράξη έχει αναγνωριστεί από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, η οποία στις οδηγίες για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, συνιστά τον υπολογισμό του ατομικού καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω της χρήσης των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου, όχι μόνο για την αναγνώριση των ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, αλλά και για άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο.

καρδιαγγειακού κινδύνου (χαμηλό-υψηλό) χρειάζεται βελτιστοποίηση, καθώς φαίνεται στην καλύτερη περίπτωση να αγγίζει το 80%. Αυτό σημαίνει πως τουλάχιστον 20 από τα 100 άτομα θα κατηγοριοποιηθούν σε λανθασμένη κατηγορία καρδιαγγειακού κινδύνου και είτε θα υποεκτιμηθεί ο καρδιαγγειακός τους κίνδυνος με αποτέλεσμα να μην καλυφθούν επαρκώς, είτε θα υπερεκτιμηθεί ο καρδιαγγειακός τους κίνδυνος, με αποτέλεσμα να λάβουν θεραπεία που δε χρειάζονται, αυξάνοντας το κόστος της πρόληψης. Η βελτιστοποίηση των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου εξαρτάται κυρίως από τη μεθοδολογία των μελετών από τις οποίες προήλθαν και από τους παράγοντες που συμπεριλαμβάνουν για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Μερικοί από τους προτεινόμενους παράγοντες που θα μπορούσαν να βελτιώσουν την εγκυρότητα της εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι διάφοροι βιο-δείκτες που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο όπως φλεγμονώδεις παράγοντες, γονίδια που σχετίζονται με την αύξηση του καρδιαγγειακού κιν-

δύνου αλλά και παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως η σωματική δραστηριότητα και οι διατροφικές συνήθειες.¹⁰ Η επιστημονική ομάδα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα του πενταετούς επανελέγχου, ήταν η πρώτη που επιχείρησε την προσθήκη της αποτίμησης του διατροφικού παράγοντα (με τη χρήση του Μεσογειακού σκορ διατροφής (MedDietScore) που δείκτη αποτίμησης του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή, στον οποίο αύξηση του σκορ σημαίνει καλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακό πρότυπο διατροφής, στο μοντέλο εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου. Η προσθήκη αυτή βελτίωσε κατά 5,5% το σφάλμα εκτίμησης (δυσταξινόμηση των πραγματικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων) του μοντέλου εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου. Το συμπέρασμα, ήταν ότι η προσθήκη του διατροφικού παράγοντα στα μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου θα μπορούσε να αυξήσει την ακρίβειά τους και να συμβάλει στην ορθότερη αναγνώριση των ατόμων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου.¹¹ Το προηγούμενο συμπέρασμα επιβεβαιώθηκε μόλις ολοκληρώθηκε η 10-ετής παρακολούθηση των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, επαναξιολογήθηκε ο ρόλος της προσθήκης της διατροφικής αξιολόγησης στο μοντέλο εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου. Η προσθήκη του MedDietScore στο μοντέλο που περιλάμβανε ήδη το HellenicSCORE βελτίωσε κατά 37% την προγνωστική ικανότητα του μοντέλου, ενώ ταυτόχρονα αύξησε την ταξινομητική ικανότητα του μοντέλου κατά 56%.¹²

Η χρήση των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου είναι μία ανέξοδη μέθοδος που χρησιμοποιεί εύκολα αξιολογήσιμα χαρακτηριστικά για να εκτιμήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η αξία της χρήσης των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου στην καθημερινή κλινική πράξη έχει αναγνωριστεί από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, η οποία στις οδηγίες για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, συνιστά τον υπολογισμό του ατομικού καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω της χρήσης των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου, όχι μόνο για την αναγνώριση των ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, αλλά και για άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Η εφαρμογή της χρήσης τους στην καθημερινή κλινική πράξη από τη μεριά των καρδιολόγων θα έχει ως αποτέλεσμα την ορθότερη αναγνώριση των ατόμων που διατρέχουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο αλλά και την αποτελεσματικότερη θεραπευτική προσέγγισή τους μέσω της περαιτέρω χρήσης διαγνωστικών εξετάσεων αλλά και παρεμβατικών διαδικασιών, καθώς και με την κινητοποίηση για αλλαγές στον τρόπο ζωής. Η βελτίωση των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού

κινδύνου είναι ένα πεδίο έρευνας που υπόσχεται την ακόμη πιο αποτελεσματική πρόληψη της νόσου στο άμεσο μέλλον.

Βιβλιογραφία

- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M, Leal J, Luego-Fernandez R, Gray A. European Cardiovascular Disease Statistics. 4th edition. European Society of Cardiology, 2012.
- Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Chrysohoou C, Metaxa V, Georgiopoulos GA, Kalogeropoulou K, Tousoulis D, Stefanadis C; ATTICA Study group. Ten-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: The ATTICA Study. *Int J Cardiol.* 2015; 180:178-84.
- Perk J, G De Backer, H Gohlke, I Graham, Z Reiner, M.W.M. Verschuren, C Albus, P Benlian, G Boysen, et.al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J.* 2012; 33: 1635-701.
- Kannel W.B., McGee D.L., Gordon T. A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976, 38:46-51.
- Pyorala K. (2000). Assessment of coronary heart disease risk in populations with different levels of risk. *Eur. Heart J.* 21:348-50.
- Graham IM, Cooney MT, Dudina A, Squarta S. What is my risk of developing cardiovascular disease? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16 Suppl 2:S2-7.
- Menotti A, Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Dontas A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kromhout D, Nedeljkovic S, Nissinen A, et al. Seven Countries Study. First 20-year mortality data in 12 cohorts of six countries. *Ann Med.* 1989; 21:175-9.
- Panagiotakos DB, Fitzgerald AP, Pitsavos C, Pipilis A, Graham I, Stefanadis C. Statistical modelling of 10-year fatal cardiovascular disease risk in Greece: the HellenicSCORE (a calibration of the ESC SCORE project). *Hellenic J Cardiol.* 2007;48:55-63.
- 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;56:302-8.
- Cooney MT, Cooney HC, Dudina A, Graham IM. Total cardiovascular disease risk assessment: a review. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26:429-37.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Inclusion of dietary evaluation in cardiovascular disease risk prediction models increases accuracy and reduces bias of the estimations. *Risk Anal.* 2009; 29:176-86.
- Georgousopoulou EN, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C; ATTICA study group. Assessment of diet quality improves the classification ability of cardiovascular risk score in predicting future events: The 10-year follow-up of the ATTICA study (2002-2012). *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:1488-98.

Use of risk estimation models in clinical practice: an update of European practice

Demosthenes B. Panagiotakos, Ekavi N. Georgousopoulou

Department of Nutrition-Dietetics, School of Health, Sciences and Education, Harokopio University, Athens, Greece

Cardiovascular Disease (CVD) is the leading cause of mortality and morbidity worldwide, while recent data from Greece suggest an increase in CVD incidence, especially among younger adults. The identification of high risk individuals remains the major challenge and CVD risk estimation models receive a lot of attention as useful and simple tools; however, there are important methodological issues that affect the models' reliability. The HellenicSCORE is the population-specific CVD risk estimation score, but -like all CVD risk scores- still misclassifies at least 20% of the individuals and this is mainly attributed to the CVD risk factors included in the models. Till recently, only traditional CVD risk factors were assessed (gender, cholesterol and blood pressure levels, age and smoking status) whilst lifestyle -and thus modifiable- parameters were deserted. The ATTICA study team recently published the results of the 10-year follow-up that suggested a 37% increase in the predictive ability of the HellenicSCORE when considering dietary habits and similar results were revealed for physical activity. The use of CVD risk scores in clinical practice is highly recommended by the European Society of Cardiology for all individuals; however, more research is needed for the scores' optimization and clinicians need to be mindful of their drawbacks when using them.

KEYWORDS: Cardiovascular Disease (CVD), CVD risk estimation, risk estimation models