

## Κλινική Έρευνα

## Στατιστικό Μοντέλο Δεκαετούς Θανατηφόρου Καρδιαγγειακής Νόσου στην Ελλάδα: το Ελληνικό SCORE (Μια Προσαρμογή του Ευρωπαϊκού Προγράμματος SCORE)

ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ Β. ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ<sup>1</sup>, ANTHONY P. FITZGERALD<sup>2</sup>, ΧΡΙΣΤΟΣ ΠΙΤΣΑΒΟΣ<sup>1</sup>, ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΠΙΠΙΑΗΣ<sup>3</sup>, ΙΑΝ GRAHAM<sup>4</sup>, ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Μονάδα επιδημιολογίας και βιοστατιστικής, 1η Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

<sup>2</sup>Departments of Epidemiology & Public Health Medicine and Statistics, University College Cork, Ireland

<sup>3</sup>Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο Υγεία, Αθήνα, Ελλάδα

<sup>4</sup>Department of Cardiology, Adelaide and Health Hospital incorporating the National Children's Hospital, Tallaght, Ireland

Λέξεις ευρετηρίου:  
**Καρδιαγγειακή νόσος, κίνδυνος, μοντέλα εκτίμησης.**

Ημερ. παραλαβής εργασίας:  
26 Οκτωβρίου 2006  
Ημερ. αποδοχής:  
23 Ιανουαρίου 2007

Διεύθυνση  
Επικοινωνίας:  
Δημοσθένης Β.  
Παναγιωτάκος

Παλαιών Πολεμιστών 46,  
Τ.Κ. 166 74, Γλυφάδα  
e-mail:  
[b.d.panagiotakos@usa.net](mailto:b.d.panagiotakos@usa.net)

**Ιστορικό.** Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί το επιστημονικό ενδιαφέρον για τη δημιουργία μοντέλων υπολογισμού της πιθανότητας εκδήλωσης ενός μελλοντικού καρδιαγγειακού συμβάματος (Πχ πίνακες του Framingham sheets, SCORE-Systematic Coronary Risk Estimation, PROCAM, κ.ά). Παρόλα αυτά, ο υπολογισμένος απόλυτος κίνδυνος μπορεί να παρουσιάζει σημαντικές διαβαθμίσεις σε διαφορετικούς πληθυσμούς, λόγω γεωγραφικών, πολιτιστικών, και γενετικών διαφορών μεταξύ των εξεταζόμενων πληθυσμών, όπως επίσης εξαιτίας διάφορων μεθοδολογικών ζητημάτων που εγείρονται κατά τη δημιουργία των μοντέλων πρόβλεψης.

**Σκοπός:** Προσπαθήσαμε να προσαρμόσουμε στον Ελληνικό πληθυσμό τους τύπους του μοντέλου SCORE. **Μέθοδοι:** Χρησιμοποιήσαμε το μοντέλο με το οποίο γίνεται εκτίμηση του ολικού θανατηφόρου καρδιαγγειακού κινδύνου κατατάσσοντας την Ευρώπη σε χώρες υψηλού και χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Σύμφωνα με αυτό το πρωτόκολλο συγκεντρώθηκαν τα στοιχεία από 12 Ευρωπαϊκές χώρες και συμπεριελήφθησαν 2,7 εκατομμύρια ανθρωποέτη παρατήρησης. Εφαρμόστηκε μαθηματική μεθοδολογία προσαρμογής του υπολογισμού του κινδύνου για την κάθε χώρα ξεχωριστά, βασισμένοι στα εθνικά στοιχεία θνησιμότητας και στον επιπολασμό των παραγόντων κινδύνου, που αντλήθηκαν από την επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, όπου συμμετείχαν 3042 άνδρες και γυναίκες άνω των 18 ετών.

**Αποτελέσματα:** Παρουσιάζουμε τη διόρθωση του HellenicSCORE (Αντιστοιχίες, Πίνακες) ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο, βασισμένοι σε δεδομένα θνησιμότητας, όπως ανακοινώθηκαν από τις Εθνικές Στατιστικές Υπηρεσίες, και τα στοιχεία επιπολασμού που αφορούν το κάπνισμα, της ολικής χοληστερόλης και της αρτηριακής πίεσης, όπως δημοσιεύθηκαν στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ.

**Συμπέρασμα:** Το προτεινόμενο Ελληνικό SCORE θα βοηθήσει στον καλύτερο υπολογισμό της θνησιμότητας εκ καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα και θα συμβάλει στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στον αναφερόμενο πληθυσμό.

**Π**αρόλο που οι ασθένειες που οφείλονται σε λοιμώξεις ή κακή διατροφή οφείλονται σε μια αιτία, η συνδυασμένη επίδραση περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων προ-

καλούν πιο χρόνιες νόσους. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ενδιαφέρον για την πρόβλεψη των μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ο κύριος σκοπός αυτών των μοντέλων είναι να εκτιμηθεί ο

ατομικός κίνδυνος για την εκδήλωση καρδιακού συμβάματος για να ενδυναμωθεί έτσι η πρωτογενής πρόληψη. κινδύνου που σχετίζονται με την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου(KN) είναι αυτοί της *Framingham Heart Study*. Η μελέτη του Framingham (Framingham Heart Study)<sup>2</sup> η οποία είναι μια από τις σπουδαιότερες επιδημιολογικές μελέτες, σχεδιάστηκε ως μια προοπτική, μονοκεντρική μελέτη βασισμένη στο γενικό πληθυσμό Δημιουργήθηκε έτσι ένα μοντέλο το οποίο υπολόγιζε την πιθανότητα ανάπτυξης σταθεράς στηθάγχης, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου(OEM) ή εμφάνισης θανάτου οφειλόμενου στη στεφανιαία νόσο(ΣΝ) στη διάρκεια των 10 ετών. Οι ερευνητές της μελέτης διευκρίνησαν ότι οι πίνακες εκτίμησης κινδύνου αναφέρονται μόνο σε άτομα χωρίς ατομικό ιστορικό καρδιακής νόσου, ότι αφορούσαν μόνο τη στεφανιαία νόσο, και ότι ο πληθυσμός αποτελούνταν σχεδόν αποκλειστικά από άτομα της Κανκάσιας φυλής, οπότε δεν θα μπορούσε, ενδεχομένως, να εφαρμοστεί σε άλλους πληθυσμούς.<sup>2</sup> Μετά την παρουσίαση των πρώτων αυτών πινάκων πολλοί ιατροί και φορείς της δημόσιας υγείας, τους χρησιμοποίησαν στην καθημερινή κλινική πράξη και στην έρευνα. Το 1994 οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της ΣΝ υιοθέτησαν τα μοντέλα της μελέτης Framingham. Αυτά τα μοντέλα παρουσιάστηκαν ως Πίνακες Στεφανιαίου Κινδύνου.<sup>3</sup> Εν τούτοις, πολλοί μελετητές ισχυρίζονται ότι οι προσπάθειες πρόβλεψης του κινδύνου δεν ήταν πολύ επιτυχημένες, παρόλο που υπάρχει συμφωνία μεταξύ των μελετών όσον αφορά τον αριθμό των παραγόντων κινδύνου(ΠΚ) που σχετίζονται με την στεφανιαία νόσο.<sup>4-8</sup> Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στις διάφορες γεωγραφικές, πολιτιστικές, κοινωνικές, και γενετικές ιδιαιτερότητες μεταξύ των εξεταζόμενων πληθυσμών.<sup>5-9</sup>

Η ομάδα εργασίας της επιδημιολογίας και πρόληψης της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας αντιλαμβανόμενη τις δυσκολίες στον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου (ΚΚ) και τη σημασία της πραγματοποίησης εθνικών επιδημιολογικών μελετών δημοσίευσε το 2003 ένα ερευνητικό σχέδιο για τη δημιουργία πινάκων πρόβλεψης του κινδύνου (the SCORE -Systematic Coronary Risk Estimation- project), βασισμένη στα δεδομένα 12 Ευρωπαϊκών κοορτών.<sup>10</sup> Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν η εξεταζόμενη παράμετρος μεταξύ 205,000 ατόμων. Κατά τη διάρκεια 2,7 εκατομμυρίων ανθρωποετών της παρακολούθησης καταγράφηκαν 5,652 θάνατοι από ΣΝ. Ανάλογα με τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης(OX) και της συστο-

λικής αρτηριακής πίεσης(ΣΑΠ), αναπτύχθηκαν πίνακες υπολογισμού του κινδύνου κατά φύλο και ηλικία, ξεχωριστά για τις Ευρωπαϊκές χώρες υψηλού και χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο διαχωρισμός του Ευρωπαϊκού πληθυσμού σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου ήταν μια πρόοδος καθώς ελάμβανε υπόψιν τις μεγάλες διαφορές στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών. Παρόλα αυτά η χρησιμοποίηση 12 μόνο κοορτών μπορεί να εγείρει ερωτήματα σχετικά με την δυνατότητα καθολικής εφαρμογής των υπολογισμένων μοντέλων κινδύνου για εκτιμηθεί ο κίνδυνος σε όλο τον Ευρωπαϊκό πληθυσμό.

Μέχρι τώρα, στην Ελλάδα μόνο μία μελέτη, η επιδημιολογική μελέτη CARDIO2000, προσπάθησε να υπολογίσει τον ΚΚ με τη χρήση μαθηματικού μοντέλου.<sup>11-13</sup> Όμως η μελέτη CARDIO2000 είναι μια ελεγχόμενη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, ώστε δεν μπορεί να υπολογίσει με ακρίβεια τον κίνδυνο για ένα σύμβαμα, αλλά μόνο το σχετικό κίνδυνο εκδήλωσης του συμβάματος. Για να αναπληρωθεί αυτό το κενό στην πρόβλεψη του ΚΚ παρουσιάζουμε το Ελληνικό Μοντέλο Κινδύνου (the HellenicSCORE project). Πρόκειται για στατιστικό μοντέλο το οποίο υπολογίζει το 10 ετή κίνδυνο εκδήλωσης θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος, στηριζόμενοι στην ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την ΟΧ και τη ΣΑΠ. Αυτό είναι μια μαθηματική προσαρμογή του Ευρωπαϊκού μοντέλου βασισμένο στα εθνικά στοιχεία επιπολασμού και θνησιμότητας, όπως εμφανίστηκαν από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία<sup>14</sup> και στην επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, η οποία πραγματοποιήθηκε στην ευρύτερη περιοχή της Αττικής κατά το χρονικό διάστημα 2001-02.<sup>15</sup>

## Μέθοδοι

### Δεδομένα θνησιμότητας

Τα ετήσια ποσοστά αντλήθηκαν από βάση δεδομένων θνησιμότητας της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας για το 2002.<sup>14</sup> Τα δεδομένα που δημοσιεύονται σε αυτή την ιστοσελίδα αφορούν θανάτους οι οποίοι καταχωρήθηκαν και κωδικοποιήθηκαν από την Ελληνική Στατιστική Υπηρεσία. Οι υποκείμενες αιτίες θανάτου ορίζονται ως «η νόσος ή ο τραυματισμός που ξεκίνησε την αλληλουχία των θανάσιμων γεγονότων που οδήγησε απευθείας στο θάνατο ή οι περιστάσεις του ατυχήματος ή της βίας που προκάλεσαν το θανάσιμο τραυματισμό» σε αντιστοιχία με την Διεθνή Ταξινόμηση των Νόσων.<sup>14</sup>

## Πληθυσμός της μελέτης

Ο τωρινός επιπολασμός των παραγόντων κινδύνου στην Ελλάδα εκτιμήθηκε με τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ.<sup>15, 16</sup> Αυτή η επιδημιολογική μελέτη πραγματοποιήθηκε στο νομό Αττικής και ειδικότερα το 78% σε αστικές και το 22% σε αγροτικές περιοχές. Από τον Μάιο 2001 έως τον Δεκέμβριο 2002, 4056 κάτοικοι από την ανωτέρω περιοχή επελέγησαν τυχαία και ερωτήθηκαν εάν επιθυμούν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Από αυτούς 3042 άτομα δέχθηκαν να συμμετάσχουν (75% ποσοστό συμμετοχής). Όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν συνέντευξη σε εκπαιδευμένο προσωπικό (καρδιολόγους, παθολόγους, διαιτολόγους και νοσηλεύτες), χρησιμοποιώντας πρότυπο ερωτηματολόγιο. Με αυτόν τον τρόπο καταγράφηκαν περισσότεροι από 300 δημογραφικοί, διατροφικοί, ψυχολογικοί, κλινικοί και βιοχημικοί παράγοντες.

## Μετρήσεις

Η ηλικία μετρήθηκε σε έτη ταξινομήθηκε σε δεκαετίες για τους σκοπούς της μελέτης αυτής. Ως καπνιστές ορίστηκαν όσοι κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ημερησίως, ως μη καπνιστές όσοι δεν κάπνισαν ούτε ένα τσιγάρο στη ζωή τους και ως πρώην καπνιστές, όσοι σταμάτησαν το κάπνισμα για τουλάχιστον ένα χρόνο. Οι περιστασιακοί καπνιστές (λιγότερα από επτά τσιγάρα ανά εβδομάδα) καταγράφηκαν και συνδυάστηκαν με τους καπνιστές, λόγω του μικρού αριθμού των ατόμων αυτής της κατηγορίας.

Η αρτηριακή πίεση λαμβάνονταν τρεις φορές, με το άτομο σε ανάπαυση για τουλάχιστον 30', ενώ βρισκόταν σε καθιστή θέση. Άτομα των οποίων ο

μέσος όρος των τιμών της αρτηριακής πίεσης ήταν πάνω από 140/90mm Hg ή ελάμβαναν αντιυπερτασική θεραπεία θεωρήθηκαν υπερτασικά, όπως γίνεται και στις περισσότερες μελέτες. Τα δείγματα αίματος ελήφθησαν από τη μεσοβασιλική φλέβα πρωινές ώρες (0800-1000 πμ), σε καθιστή θέση μετά από 12ωρη νηστεία και αποχή από το αλκοόλ. Η βιοχημική αξιολόγηση έγινε από εργαστήριο που ακολουθεί τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας για τις τιμές των λιπιδίων. Η ολική χοληστερόλη ορού προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας μια ενζυμική χρωματογραφική μέθοδο σε ένα αυτόματο αναλυτή Technicon RA-1000 (Dade Behring, Marburg, Germany). Οι συντελεστές απόκλισης των ανωτέρω μεθόδων δεν ξεπερνούν για τα επίπεδα της χοληστερόλης το 4%. Στον πίνακα 1 απεικονίζονται τα χαρακτηριστικά των ατόμων ανά φύλο και ηλικιακή ομάδα.

## Μέθοδοι Επαναβαθμονόμησης

Η επαναβαθμονόμηση συνδυάζει τις πληροφορίες από τα εθνικά στατιστικά δεδομένα θνησιμότητας και την κατανομή των εμπειρικών παραγόντων κινδύνου με τον υπολογισμό του σχετικού κινδύνου εκδήλωσης, ώστε να δημιουργηθεί η ατομική εκτίμηση του 10ετούς κινδύνου θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου, για συγκεκριμένη ηλικία φύλο, καπνιστικές συνήθειες και επίπεδα ΟΧ και ΣΑΠ. Χρησιμοποιήσαμε τη μέθοδο της επαναβαθμονόμησης, η οποία προτείνεται από τον D'Agostino et al.<sup>16</sup> Δεδομένης της γνωστής διαφοράς στη θνησιμότητα μεταξύ των των δυο φύλων και ανάλογα με τον αριθμό

**Πίνακας 1.** Περίληψη των επιπέδων των παραγόντων κινδύνου στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ.

Φύλο	Ηλικία (ετών)	Συστολ. αρτ. πίεση (mmHg)	Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	Κάπνισμα (%)
Ανδρες	>75 (n=42)	138 ± 19	197 ± 35	7
	65-75 (n=97)	136 ± 19	207 ± 41	29
	55-65 (n=231)	134 ± 18	205 ± 44	41
	45-55 (n=434)	128 ± 16	204 ± 39	50
	35-45 (n=387)	121 ± 15	196 ± 39	55
	< 35 (n=323)	119 ± 14	174 ± 41	49
Γυναίκες	>75 (n=37)	146 ± 18	218 ± 37	5
	65-75 (n=126)	135 ± 19	216 ± 36	21
	55-65 (n=208)	133 ± 20	211 ± 39	34
	45-55 (n=376)	121 ± 18	206 ± 40	42
	35-45 (n=398)	113 ± 14	183 ± 35	46
	< 35 (n=383)	107 ± 13	166 ± 34	43

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές(σταθερή απόκλιση) ή σχετικές συχνότητες.

των παραγόντων κινδύνου, όλες οι στατιστικές αναλύσεις έγιναν για τους άνδρες και τις γυναίκες ξεχωριστά.

Εάν συσχετίσουμε τον κίνδυνο θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου στον πληθυσμό με τη μέση τιμή των επιπέδων των παραγόντων κινδύνου στον ίδιο πληθυσμό, αναμένουμε ότι ένα άτομο με επιβαρυνμένο προφίλ παραγόντων κινδύνου θα έχει υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο σε σχέση με το δεδομένο κίνδυνο θανάτου, για συγκεκριμένο φύλο/ηλικία. Στην περίπτωση μας ο όρος επιβαρυνμένος αναφέρεται στην παραδοχή της σύγκρισης του ατομικού προφίλ των παραγόντων κινδύνου με το μέσο προφίλ των παραγόντων κινδύνου του πληθυσμού. Τελικά, ο επιπλέον κίνδυνος ενός ατόμου σε σχέση με το μέσο κίνδυνο ενός πληθυσμού θα μπορούσε να υπολογιστεί εάν ήταν γνωστός ο τρόπος με τον οποίο η απόκλιση από το μέσο προφίλ των παραγόντων κινδύνου επηρεάζει την πιθανότητα εκδήλωσης θανατηφόρου ΚΝ μέσα στα επόμενα 10 έτη, ή με άλλα λόγια εάν γνωρίζαμε πως ποσοτικοποιείται η σχέση μεταξύ των διαφορών στους παράγοντες κινδύνου και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

### Βήμα-βήμα περιγραφή της επαναβαθμονόμησης

**Βήμα 1.** Προβλέψαμε τις μέσες τιμές της ΣΑΠ, ΟΧ και του επιπολασμού του καπνίσματος ανά φύλο και ηλικία, χρησιμοποιώντας τα στοιχεία από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. Τα επίπεδα των ΠΚ υπολογίστηκαν ως τετραγωνικές συναρτήσεις της ηλικίας (Πίνακας 2) σε ξεχωριστά μοντέλα για άνδρες και γυναίκες. Οι αναγωγές στο τετράγωνο έγιναν για να εντοπισθούν οι μη γραμμικές συσχετίσεις με την ηλικία. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές για την ΟΧ όπου το ποσοστό της αύξησης ελαττώνεται με την ηλικία και τον επιπολασμό

του καπνίσματος, ενώ τα ποσοστά ελαττώνονταν περισσότερο με την αύξηση της ηλικίας.

**Βήμα 2.** Χρησιμοποιώντας τα δεδομένα θνησιμότητας της Παγκόσμιας Οργάνωσης της Υγείας για το 2002<sup>14</sup> υπολογίσαμε τη μέση καρδιαγγειακή θνητότητα για τους άνδρες και τις γυναίκες ανά 5 ετή ηλικιακή ομάδα. Τα ετήσια ποσοστά τυποποιήθηκαν με βάση το μοντέλο παλινδρόμησης του Poisson για δεδομένη ηλικία.

**Βήμα 3.** τα αθροιστικά ποσοστά επιβίωσης υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τυποποιημένα αποτελέσματα για συνεχή δεδομένα επιβίωσης,<sup>17</sup> όπου  $\lambda(u)$  είναι το ποσοστό θνησιμότητας ανά ηλικία που υπολογίστηκε στο βήμα 2. Τα αθροιστικά ποσοστά επιβίωσης χρησιμοποιήθηκαν για να υπολογιστεί η

$$S(t) = \exp(-\int_0^t \lambda(u) du)$$

10 ετής καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

**Βήμα 4.** Η 10 ετής καρδιαγγειακή θνησιμότητα για κάθε άτομο με συγκεκριμένη ΣΑΠ, ΟΧ και καπνιστικές συνήθειες υπολογίστηκαν συγκρίνοντας τα επίπεδα των παραγόντων κινδύνου με τα μέσα επίπεδά τους ανά ηλικία και φύλο και στη συνέχεια επιτρέποντας την δράση μιας απόκλισης από τη μέση γραμμή με βάση τους σχετικούς κινδύνους που προέρχονται από το μοντέλο SCORE.

Για να υπολογίσουμε τους σχετικούς κινδύνους, άρα και τον αντίστοιχο πίνακα κινδύνου θεωρήσαμε δυο τρόπους: (α) πρώτον να χρησιμοποιήσουμε τους σχετικούς κινδύνους βασισμένοι σε όλα τα δεδομένα του προγράμματος SCORE και (β) χρησιμοποιήσαμε τους σχετικούς κινδύνους βασισμένοι μόνο στις κορτές χαμηλού κινδύνου του προγράμματος SCORE (πχ, Ισπανίας, Βελγίου, και Ιταλίας). Οι υπολογισθέντες σχετικοί κίνδυνοι παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

**Πίνακας 2.** Υπολογισμένα μέσα επίπεδα παραγόντων κινδύνου βασισμένα σε μια ανάλυση δεδομένων από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ

Φύλο	Ηλικία (ετών)	Συστολ. αρτ. πίεση (mmHg)	Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	Κάπνισμα (%)
Άνδρες	65	134.7	207.2	34
	60	132.7	208	41
	55	130.5	207	46
	50	128.4	205	50
	40	123.9	195	54
Γυναίκες	65	134.4	215	27
	60	130.2	215	33
	55	126.1	208	37
	50	122.3	202	41
	40	115.1	189	45

**Πίνακας 3.** επίδραση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, ολικής χοληστερόλης και καπνίσματος στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα, βασισμένοι σε μοντέλο αναλογικών σχετικών κινδύνων.

Παράγοντας κινδύνου	Σχετικός κίνδυνος, HR (95% διάστ. εμπιστοσύνης του HR)	
	Χρησιμοποιώντας για έλεγχο όλες τις κοορτές	Χρησιμοποιώντας για έλεγχο κοορτές χαμηλού κινδύνου (Ιταλία, Βέλγιο, Ισπανία)
Συστολική αρτ πίεση (για κάθε 1mmHg)	1,02 (1,01 to 1,02) $\log HR = 0,018560$	1,01 (1,01 to 1,02) $\log HR = 0,016550$
Ολική χοληστερόλη (για κάθε 1mg/dl)	1,19 (1,17 – 1,21) $\log HR = 0,17768$	1,07 (1,02 – 1,13) $\log HR = 0,06765$
Καπνιστές έναντι μη καπνιστών	2,06 (1,96 – 2,16) $\log HR = 0,72136$	1,54 (1,34 – 1,77) $\log HR = 0,431782$

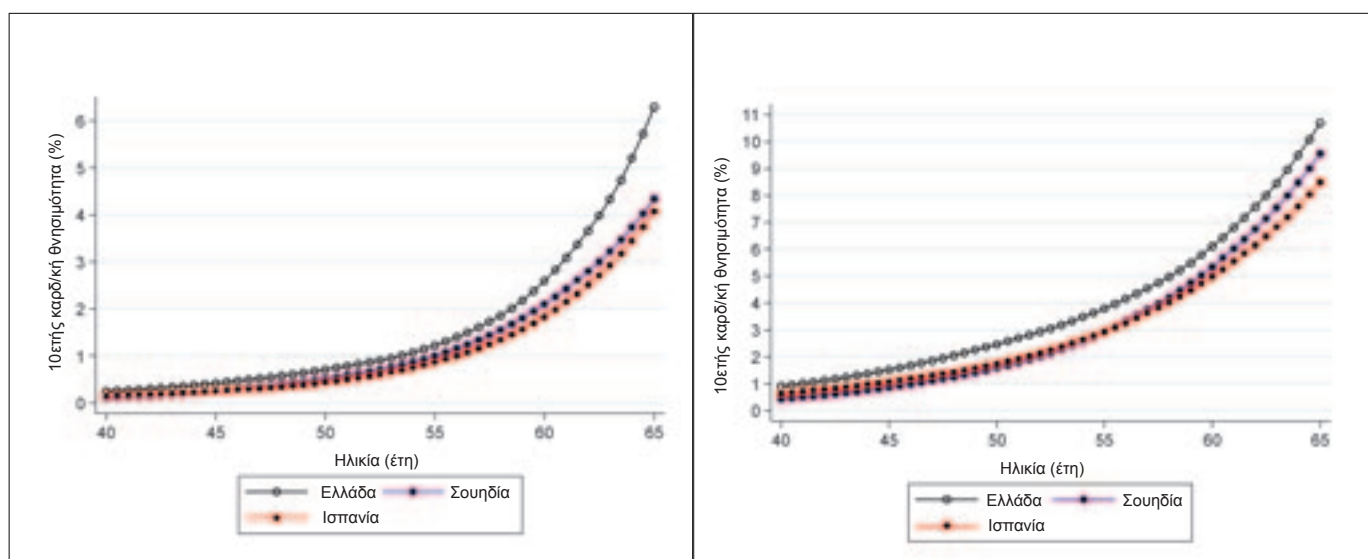
$\log HR$  χρησιμοποιήθηκε στον τύπο υπολογισμού του  $k_1$ .

Τα αποτελέσματα στηρίχθηκαν σε αναλογικά μοντέλα κινδύνου ταξινομημένα ανά φύλο και κοορτή. Σε αντίθεση με την αρχική ανάλυση του προγράμματος SCORE υπολογίσαμε τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας απευθείας χωρίς να τη διαιρέσουμε σε στεφανιαία και μη-στεφανιαία. Με αυτόν τον τρόπο τα επιδημιολογικά δεδομένα φαίνονται πιο κατάλληλα, λόγω του ότι είναι δύσκολο να έχουμε μια ακριβή ταξινόμηση της αιτίας θανάτου. Όπως μπορούμε να δούμε, όταν συγκρίναμε όλες τις κοορτές με τις κοορτές χαμηλού κινδύνου, παρατηρήθηκαν διαφορές στον υπολογισμένο κίνδυνο σε σχέση με την επίδραση του καπνίσματος και της ολικής χοληστερόλης.

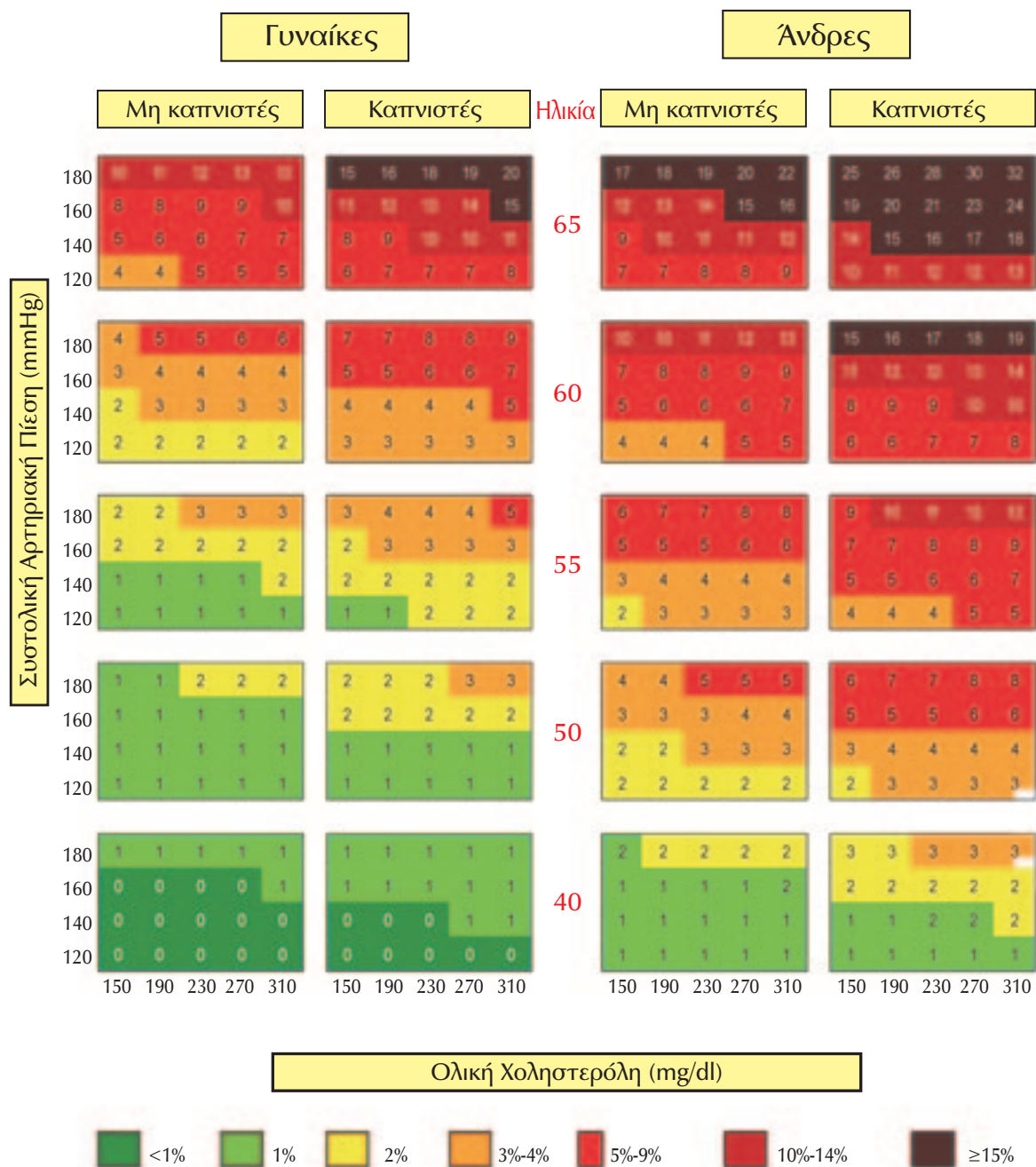
## Εφαρμογή

### Οι πίνακες του Ελληνικού Μοντέλου

Το σχήμα 1 απεικονίζει τα ποσοστά 10 ετούς καρδιαγγειακής θνησιμότητας στους άνδρες και τις γυναίκες από την Ελλάδα, τη Σουηδία και την Ισπανία. Όπως βλέπουμε τα ποσοστά είναι μεγαλύτερα στην Ελλάδα από ότι στη Σουηδία και την Ισπανία. Στο Σχήμα 2 (α & β) φαίνονται οι απόλυτοι κίνδυνοι του 10 ετούς κινδύνου θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, βασισμένοι και στις δύο προσεγγίσεις και στις κατηγορίες των παραγόντων κινδύνου, ξεχωριστά για τις άνδρες και τις γυναίκες. Επιπρόσθε-



**Σχήμα 1.** 10ετή ποσοστά καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε άνδρες και γυναίκες για επιλεγμένες χώρες

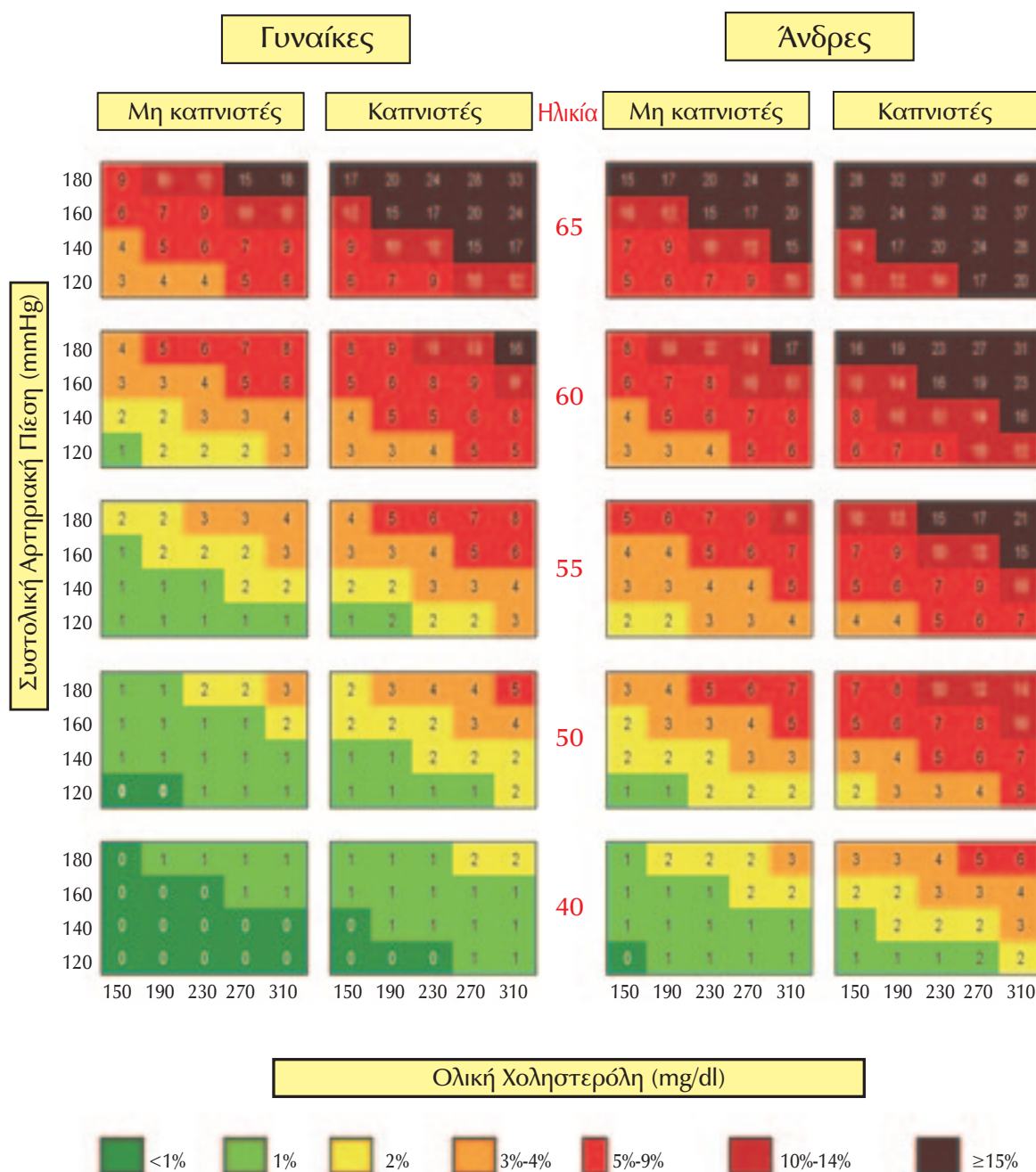


**Σχήμα 2α.** 10ετής κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα (η διόρθωση έχει γίνει με βάση τα μοντέλα χαμηλού κινδύνου).

τα, οι υπολογισθείσες επιδράσεις των επιπέδων των ΠΚ στο παρεχόμενο μοντέλο απεικονίζονται στον Πίνακα 3. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι υπολογισθέντες πίνακες κινδύνου σχετίζονται σαφώς με το σχετικό κίνδυνο που προέρχεται από το SCORE. (Πίνακας 3) (Σχήμα 1)

Για να δούμε αυτή τη διαδικασία ας υπολογίσουμε τα αποτελέσματα για έναν άνδρα 60 ετών. Σύμφωνα

με τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ οι μέσες τιμές της ΑΠ, ΟΧ και του επιπολασμού του καπνίσματος είναι 132,6 mmHg, 208 mg/dl, και 41%, αντίστοιχα (Πίνακας 2). Βασισμένοι στα ετήσια εθνικά ποσοστά της 10 ετούς καρδιαγγειακής θνησιμότητας που είναι 0,061, το αντίστοιχο 10 ετές ποσοστό επιβίωσης είναι  $1 - 0,061 = 0,939$ . Σύμφωνα με την αρχική διαδικασία εκτίμησης όπως παρουσιάστηκε από τον Conroy et al.<sup>10</sup>,



**Σχήμα 2β.** 10ετής κίνδυνος θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα (η διόρθωση έχει γίνει με βάση όλα τα μοντέλα κινδύνου).

εάν θέλουμε να υπολογίσουμε το 10 ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο για έναν άνδρα 60 ετών, που είναι καπνιστής, με ΣΑΠ 160 mmHg, και ΟΧ 270 mg/dl, πρέπει να κάνουμε τους ακόλουθους υπολογισμούς χρησι-

μοποιώντας τους λογαρίθμους των σχετικών κινδύνων, σύμφωνα με την ανάλυση όλων των κοορτών. (βλέπε Πίνακα 3).

Υπολογισμός των  $k_1$ ,  $k_2$  και  $k_3$ :

1.  $k_1 = 0.01856 \times (160 - 132.7) + 0.17768 \times \frac{(270 - 208)}{38.6} + 0.72136 \times (1 - 0.41) = 1.217$
2.  $k_2 = e^{k_1} = 3.37$
3.  $k_3 = 0.939^{k_2} = 0.808$

Έτσι, ο 10 ετής κίνδυνος καρδιαγγειακής θνησιμότητας για τον προαναφερόμενο άνθρωπο είναι  $1 - k_3 = 1 - 0,808 = 0,192$  (ή 19%). Σε αυτό το σημείο θα έπρεπε να σημειωθεί ότι οι συντελεστές παλινδρόμησης (beta-coefficients) σχετίζονται με το λογάριθμο των σχετικών κινδύνων για τον υπολογισμό αποτελεσμάτων, με βάση όλες τις κοορτές. (Σχήμα 2 α & β)

## Συζήτηση

Σήμερα είναι ευρέως αποδεκτό ότι η πρόβλεψη του κινδύνου των χρονίων νόσων είναι ένα χρήσιμο εργαλείο σε ατομικό επίπεδο στην καθημερινή κλινική πράξη, όπως επίσης και στον σχεδιασμό των μελλοντικών προγραμμάτων δημόσιας υγείας για την αντιμετώπιση των ασθενειών.<sup>18</sup> Σε αυτή την εργασία, παρουσιάσαμε τους τύπους και τους πίνακες, οι οποίοι υπολογίζουν τον 10 ετή κίνδυνο για θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα στην Ελλάδα. Αυτοί οι πίνακες βασίζονται στο μοντέλο του προγράμματος SCORE και προσαρμόστηκαν στον Ελληνικό πληθυσμό χρησιμοποιώντας τα εθνικά δεδομένα θνησιμότητας και πληροφορίες σχετικά με την ηλικία, το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες, τη ΣΑΠ και την ΟΧ από την επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ.<sup>15</sup>

Παρόλη την ευρεία χρήση των πινάκων κινδύνου, όπως αυτών του Framingham ή του Euro SCORE, οι εθνικές, κοινωνικές, πολιτιστικές όπως επίσης και οι διαφορές σε επίπεδο ΠΚ οδηγούν σε σημαντικές διακυμάνσεις στην πρόβλεψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Έχει ήδη αναφερθεί ότι οι πίνακες της Framingham Heart Study ή τα προβλεπτικά μοντέλα κινδύνου πολλών βορειοευρωπαϊκών χωρών υπερεκτιμούν τον κίνδυνο πολλών νοτιοευρωπαϊκών πληθυσμών.<sup>4-7</sup> Είναι ενδιαφέρον ότι αυτές οι διαφορές στον απόλυτο κίνδυνο δεν μπορούν να αποδοθούν στις παρατηρηθείσες διαφορές στην επίπτωση των ποικίλων εκδηλώσεων των καρδιαγγειακών νόσων. (π.χ. θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, και ασταθής στηθάγχη). Παρόλα αυτά η ανάλυση συνάφειας έδειξε ότι αυτές οι διαφορές δεν οφείλονται στα αρχικά επίπεδα των ΠΚ.<sup>6, 7</sup> Επιπλέον, στηριζόμενοι στο 10 ετές follow up της BRHS, οι ερευνητές κατέληξαν ότι ο προτεινόμενος υπολογισμός κινδύνου σύμφωνα με τη Framingham Heart study, εάν εφαρμοστεί στους νοτιοευρωπαίους πολίτες υπερεκτιμά στατιστικά σημαντικά τον απόλυτο κίνδυνο ΣΝ.<sup>19, 20</sup>

Αρκετοί μελετητές πρότειναν ότι η αναντιστοιχία των μοντέλων πρόβλεψης κινδύνου θα μπορούσε να αποδοθεί στην διαφορετική επίπτωση των καρδιαγγειακών νόσων μεταξύ των πληθυσμών.

Ειδικότερα, η σχέση του σχετικού κινδύνου, που προέρχονται από αναλογικά μοντέλα κινδύνου Cox και της εκτίμησης του απόλυτου κινδύνου εξαρτάται από τα επίπεδα αναφοράς των παραγόντων κινδύνου (π.χ. η μέση τιμή της επιβίωσης ελεύθερης ΚΝ του πληθυσμού από τον οποίο προέκυψε το μοντέλο). Γι αυτό το λόγο εάν το μέσο ποσοστό επιβίωσης διαφέρει μεταξύ των πληθυσμών, τότε ο υπολογισμός του απόλυτου κινδύνου θα διαφέρει επίσης. Για να λυθεί αυτό το πρόβλημα προτάθηκε η επαναβαθμονόμηση ή προσαρμογή του κάθε μοντέλου στον αναφερόμενο πληθυσμό.<sup>7</sup> Εντούτις για να γίνει αυτό θα πρέπει να γίνουν γνωστά ο επιπολασμός και η επίπτωση των διάφορων ΠΚ του κάθε πληθυσμού με τη διενέργεια τοπικών επιδημιολογικών μελετών. Σε αυτήν την εργασία, παρουσιάζουμε τους πίνακες που υπολογίζουν τον 10 ετή κίνδυνο για θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα στην Ελλάδα, με βάση την προσαρμογή του προγράμματος SCORE. Ακολούθησαμε δυο προσεγγίσεις για την επαναβαθμονόμηση. Η πρώτη προσέγγιση ήταν να χρησιμοποιήσουμε τα μοντέλα όπως προκύπτουν από όλες τις κοορτές του SCORE project, ενώ η δεύτερη ήταν να χρησιμοποιήσουμε τα μοντέλα από τις κοορτές χαμηλού κινδύνου. Οι μέσες τιμές της ΣΑΠ, ΟΧ και του επιπολασμού του καπνίσματος ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο καταγράφηκαν για τη δημιουργία του μοντέλου του Ελληνικού SCORE. Εφαρμόζοντας την πρώτη προσέγγιση οι υπολογισθέντες τιμές του απόλυτου κινδύνου ήταν υψηλότερες συγκριτικά με τη δεύτερη προσέγγιση (Σχήματα 3α και 3β). το γεγονός αυτό γεννά το ερώτημα, για το ποιος πίνακας υπολογίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τον κίνδυνο, ώστε να χρησιμοποιηθεί στην προληπτική ιατρική στην Ελλάδα σήμερα. Η ολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα έχει ελαττωθεί τα τελευταία χρόνια στην Ελλάδα.<sup>15</sup> Θα μπορούσε να υποθεθεί ότι η ολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα στην Ελλάδα έχει υποεκτιμηθεί, αφού στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) αποδίδεται αναλογικά μεγαλύτερο ποσοστό της καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε χώρες χαμηλού κινδύνου. Χωρίς συστηματική αξιολόγηση δεν μπορούμε να είμαστε σίγουροι για την εγκυρότητα της αιτίας θανάτου. Για παράδειγμα, σε αβέβαιες περιπτώσεις το ΑΕΕ είναι μια συνήθης διάγνωση, οπότε η καρδιαγγειακή θνησιμότητα διογκώνεται/υπερεκτιμάται.

Με την πρώτη ματιά, εάν κάποιος ελέγξει τις ακραίες τιμές κινδύνου που παρουσιάσαμε σε αυτήν την εργασία (π.χ. άνω δεξί άκρο στους πίνακες), φαίνεται ότι και οι δύο πίνακες δίνουν τιμές κινδύ-



νου που είναι υψηλότερες από το αναμενόμενο σε πίνακες ευρωπαϊκών χωρών χαμηλού και υψηλού κινδύνου. Όμως στις ακραίες τιμές, θα μπορούσε οι αριθμοί να είναι μικροί και τα διαστήματα εμπιστοσύνης ευρέα. Οι αποφάσεις θα λαμβάνονται περίπου στο επίπεδο του 5%, όπως αυτό ορίζεται από τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες για τις χώρες υψηλού κινδύνου. Σε αυτό το επίπεδο οι διαφορές είναι πολύ μικρότερες. Ιδίως εάν στηριχτούμε σε πίνακες με βάση όλα τα δεδομένα, θα περιληφθούν στην ομάδα υψηλού κινδύνου οριακά λιγότερα άτομα, συγκριτικά με τους πίνακες των χωρών υψηλού κινδύνου. Έτσι, προτείνουμε τον πίνακα που παρουσιάζεται στο σχήμα 3β και ο οποίος προκύπτει από όλα τα δεδομένα του προγράμματος SCORE, ως τον πιο κατάλληλο για την εκτίμηση του κινδύνου καρδιαγγειακού θανάτου και για τον αντίστοιχο σχεδιασμό άσκησης της προληπτικής ιατρικής στην Ελλάδα. Αυτή η προσέγγιση είναι σε πλήρη συμφωνία με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες σήμερα.

### Περιορισμοί της μελέτης

Οι πίνακες που παρουσιάστηκαν στην παρούσα μελέτη έχουν κάποιους περιορισμούς. Αρχικά, το SCORE υπολογίζει μόνο τη θνησιμότητα και όχι την νοσηρότητα, οπότε και η επαναβαθμονόμηση του Ελληνικού SCORE μπορεί να εκτιμήσει μόνο θνησιμότητα. Δευτερευόντως το παράδειγμα που χρησιμοποιήθηκε για τη διαδικασία προσαρμογής (πχ, η βάση δεδομένων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ) μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτική όλου του Ελληνικού πληθυσμού. Εντούτοις, θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι περίπου ο μισός πληθυσμός της Ελλάδος κατοικεί στην ερευνηθείσα περιοχή και ότι η περιοχή της Αττικής αποτελείται κατά 70% από αστικό και 30% από αγροτικό πληθυσμό. Επιπλέον, οι υποκείμενοι μηχανισμοί υπολογισμού του κινδύνου, βασίζονται σε μετρήσεις των παραγόντων κινδύνου σε μια δεδομένη χρονική στιγμή και δεν αφορούν τις συνήθειες ή μέσες τιμές τους. Επίσης, οι πίνακες λαμβάνουν υπόψη μόνο τους κύριους παράγοντες κινδύνου. Στην πράξη όμως θα πρέπει να συνυπολογιστεί η επίδραση κι άλλων παραγόντων που τροποποιούν τον κίνδυνο της νόσου, όπως η διατροφή, οι ψυχολογικοί παράγοντες. Επιπρόσθετα, στο αρχικό πρόγραμμα του SCORE δεν ελήφθη υπόψη το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, επομένως ούτε και στο προσαρμοσμένο Ελληνικό μοντέλο. Τα μελλοντικά μοντέλα εκτίμησης θα πρέπει να συμπεριλάβουν κάποιους

από αυτούς τους παράγοντες. Τέλος, η εγκυρότητα των καταγεγραμμένων διαγνώσεων στα πιστοποιητικά θανάτου που χρησιμοποιούνται για να πιστοποιήσουν έναν καρδιαγγειακό θάνατο, πολλές φορές είναι αμφισβητήσιμη.

### Συμπερασματικά σχόλια

Παρουσιάσαμε τους πίνακες κινδύνου για τον Ελληνικό πληθυσμό (HellenicSCORE project), με βάση την ηλικία, το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες και τα επίπεδα ΣΑΠ και ΟΧ. Παρουσιάσαμε δυο εναλλακτικές προτάσεις, βασισμένες σε διαφορετικές επαναβαθμονομήσεις του προγράμματος SCORE. Το ποιά προσέγγιση είναι πιο κατάλληλη, μόνο μια προοπτική μελέτη που θα γινόταν στην Ελλάδα θα μπορούσε να δώσει την απάντηση. Παρόλα αυτά παρουσιάζουμε μια αρχική πρόταση για την υιοθέτηση ενός πίνακα βασισμένου στην επαναβαθμονόμηση χρησιμοποιώντας όλα τα δεδομένα του προγράμματος SCORE. Ο υπολογισμός του κινδύνου για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα είναι ένα ελκυστικό και δυναμικό πεδίο στην επιδημιολογική έρευνα και την πρόληψη, και έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει πιο αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης.

### Βιβλιογραφία

1. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
2. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
3. Pyorala K, De Backer G, Graham I, et al: Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300-1331.
4. Liao Y, McGee DL, Cooper RS, et al: How generalizable are coronary risk prediction models? Comparison of Framingham and two national cohorts. *Am Heart J* 1999; 137: 837-845.
5. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, et al: Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81: 40-46.
6. Menotti A, Lanti N, Puudu PE, et al: Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: A reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000; 84: 238-244.
7. Menotti A, Puudu PE, Lanti M: Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with a risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-370.
8. Pyorala K: Assessment of coronary heart disease risk in pop-

- ulations with different levels of risk. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-370.
9. Sing CF, Haviland MB, Templeton AR, et al: Biological complexity and strategies for finding DNA variations responsible for inter-individual variation in risk of a common chronic diseases. *CAD Ann Med* 1992; 24: 539-547.
  10. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al; SCORE project group: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
  11. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al: Risk stratification of coronary heart disease through established and emerging lifestyle factors in a Mediterranean population: CARDIO2000 epidemiological study. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 329-335.
  12. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, et al: Risk stratification of coronary heart disease in Greece: final results from the CARDIO2000 Epidemiological Study. *Prev Med* 2002; 35: 548-556.
  13. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Matalas AL, et al: Geographical influences on the association between adherence to the Mediterranean diet and the prevalence of acute coronary syndromes, in Greece: the CARDIO 2000 study. *Int J Cardiol* 2005; 100: 135-142.
  14. World Health Organization, mortality data statistics. [http://www3.who.int/whosis/mort/table1.cfm?path=whosis,mort,mort\\_table1&language=english](http://www3.who.int/whosis/mort/table1.cfm?path=whosis,mort,mort_table1&language=english) (accessed on February 10, 2006).
  15. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, et al: Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece; aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 2003; 3: 32:1-9.
  16. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Manios Y, et al: Socio-economic status in relation to risk factors associated with cardiovascular disease, in healthy individuals from the ATTICA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 68-74.
  17. Cox DR, Oakes D: Analysis of survival data - monographs on statistics and applied probability. Chapman and Hall Pub, 1998.
  18. Gaylor DW: Risk/benefit assessments of human diseases: optimum dose for intervention. *Risk Anal* 2005; 25: 161-168.
  19. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, et al: CHD Risk Prediction Group: Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286: 180-187.
  20. Brindle P, Emberson J, Lampe F, et al: Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort. *BMJ* 2003; 327: 1267.