

Θ.Δ. Μουντοκαλάκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μοντέλα βαθμολόγησης του καρδιαγγειακού κινδύνου, βασισμένα σε πολυπαραγοντική ανάλυση επιδημιολογικών δεδομένων, σχεδιάστηκαν στην προσπάθεια ερμηνείας της υποχώρησης της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, που παρατηρήθηκε από τα μέσα της δεκαετίας του 1970 και επέκεινα. Από τα πολλά τέτοια μοντέλα που κατά καιρούς προτάθηκαν, το μοντέλο που προέκυψε από τη δωδεκαετή παρακολούθηση του πληθυσμού της Μελέτης Framingham είναι το πιο διαδεδομένο. Με αυτό ο κίνδυνος ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου μέσα σε μια δεκαετία υπολογίζεται με βάση τις μεταβλητές ηλικία, φύλο, ολική χοληστερόλη, χοληστερόλη LDL, χοληστερόλη HDL, συστολική αρτηριακή πίεση, διαβήτης και κάπνισμα. Η διαπίστωση, όμως, ότι η βαθμολόγηση κατά Framingham υπερεκτιμά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε άλλους πληθυσμούς και ειδικότερα σε πληθυσμούς της Ευρώπης, οδήγησε στην παραγωγή ενός νέου μοντέλου βασισμένου σε επιδημιολογικά δεδομένα ευρωπαϊκών χωρών (πρόγραμμα SCORE). Στο μοντέλο αυτό έγιναν χωριστοί υπολογισμοί για τη στεφανιαία νόσο και τα λοιπά καρδιαγγειακά νοσήματα, καθώς για ευρωπαϊκές χώρες με μικρό και με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πέραν των κλασικών παραγόντων κινδύνου, πολλές βιοχημικές μετρήσεις και απεικονιστικές ή άλλες ενδείξεις ασυμπτωματικής αθηροσκληρώσεως έχουν προταθεί ως νεότεροι («αναδυόμενοι») παράγοντες κινδύνου, αλλά η χρησιμότητά τους παραμένει αβέβαιη. Η δυνατότητα πρόβλεψης των καρδιαγγειακών επεισοδίων με τη βοήθεια του υπολογισμού του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου συμβάλλει τόσο στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, όσο και στην προσήλωση σε μέτρα πρόληψης ως αποτέλεσμα της επίγνωσης του ατομικού κινδύνου. Σε επίπεδο, τέλος, πληθυσμού, η γνώση του επιπολασμού των επιμέρους παραγόντων κινδύνου μπορεί να αποτελέσει οδηγό για τη χάραξη αποτελεσματικής πολιτικής υγείας. Έναντι άλλων ευρωπαϊκών χωρών, η χώρα μας μειονεκτεί στη λήψη μέτρων περιορισμού του καπνίσματος και ενθάρρυνσης της σωματικής δραστηριότητας και, κατά συνέπεια, αυτοί κυρίως οι τομείς αποκτούν προτεραιότητα στο σχεδιασμό των μέτρων πρόληψης σε εθνικό επίπεδο.

Λέξεις-κλειδιά: Καρδιαγγειακά νοσήματα, μελέτη Framingham, παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, πρόγραμμα SCORE, συστήματα βαθμολόγησης κινδύνου

ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ

Από το 1999, το ερευνητικό πρόγραμμα “Global Burden of Disease” («συνολικό φορτίο νόσου»), στο οποίο συμμετέχουν περισσότεροι από 1.800 ερευνητές από 127 χώρες, εξετάζει περιοδικά τις κύριες αιτίες θανάτου και αναπηρίας σε τοπικό και παγκόσμιο επίπεδο. Σύμφωνα με την τελευταία έκδοση του προγράμματος (2015), που δημοσιεύθηκε τον Οκτώβριο του 2016 στο Lancet¹, η ισχαι-

μική καρδιακή νόσος (I.K.N. = Οι όροι ισχαιμική καρδιακή νόσος [ischemic heart disease] και στεφανιαία [αρτηριακή] νόσος [coronary artery disease] χρησιμοποιούνται εδώ ως ταυτόσημοι για την αθηρωματική στένωση των στεφανιαίων) αποτελεί παγκοσμίως την πρώτη σε συχνότητα αιτία θανάτου μεταξύ των ατόμων μέσης ηλικίας και κυρίως μεταξύ των μεσήλικων ανδρών. Τα στοιχεία του ίδιου ερευνητικού προγράμματος δείχνουν, επίσης, ότι η I.K.N. και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (A.E.E.) είναι οι δυο αιτίες που ευθύνονται πε-

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

✉ **Αλληλογραφία:** Θεόδωρος Δ. Μουντοκαλάκης, Πλάσπούτα 50, Αθήνα 11473 • Τηλ.: 210-8216293 • Email: tmounto@med.uoa.gr

ρισσότερο από όλες τις άλλες για τα χρόνια ζωής που χάνονται (years of life lost, ως δείκτης θνησιμότητας) σε πολλές χώρες του κόσμου, περιλαμβανομένης και της δικής μας. Ειδικότερα μεταξύ των δυτικοευρωπαϊκών κρατών, στη χώρα μας, την Κύπρο, τη Φινλανδία, την Ιταλία, τη Μάλτα, τη Σουηδία και την Πορτογαλία, τα Α.Ε.Ε. αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη (μετά την Ι.Κ.Ν.) αιτία απώλειας ετών ζωής, ενώ στις υπόλοιπες, τη δεύτερη θέση κατέχει ο καρκίνος του πνεύμονα.

Με τα δεδομένα αυτά συμφωνούν και τα πρόσφατα (2016) στατιστικά στοιχεία του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (Ο.Ο.Σ.Α. – OECD, Organisation for Economic Co-operation and Development) για την Ευρώπη², που τοποθετούν τα νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος στην πρώτη θέση μεταξύ των αιτιών θανάτου (ποσοστό των αιτιών θανάτου 34% για τους άνδρες και 40% για τις γυναίκες). Σε σύγκριση με το μέσο όρο των 28 χωρών του Οργανισμού, η χώρα μας κατέχει χαμηλότερη θέση στη θνησιμότητα (προτυπωμένη ως προς την ηλικία [age adjusted] ανά 100.000 πληθυσμού) από Ι.Κ.Ν. (136 έναντι 176), αλλά υψηλότερη στην αντίστοιχη θνησιμότητα από Α.Ε.Ε. (128 έναντι 96).

Στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες, η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα, αν και εξακολουθεί να κατέχει τα πρωτεία, έχει ελαττωθεί σε αξιόλογο βαθμό με την πάροδο των ετών. Σε μερικές, μάλιστα, απ' αυτές (όπως, π.χ., στη Φινλανδία) η ελάττωση υπήρξε πραγματικά εντυπωσιακή. Στη χώρα μας, η προτυπωμένη ως προς την ηλικία θνησιμότητα από νόσους του κυκλοφορικού συστήματος μειώθηκε κατά το 1/3 περίπου μέσα στην πρώτη δεκαετία του αιώνα μας. Η μείωση, όμως, αυτή υπολείπεται κατά πολύ εκείνης που παρατηρήθηκε σε άλλες χώρες, έτσι ώστε, το 2010, ο δείκτης αυτός στη χώρα μας να ήταν για πρώτη φορά υψηλότερος από τον αντίστοιχο μέσο όρο στις 15 χώρες που είχαν ενταχθεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση πριν από το 2004. Πέραν αυτού, από τη συνολική ελάττωση της θνησιμότητας από νόσους του κυκλοφορικού στην Ελλάδα, εξαιρείται η θνησιμότητα από Ι.Κ.Ν. στις ηλικίες 0-64 ετών, που παρέμεινε ουσιαστικά αμετάβλητη τόσο στους άνδρες, όσο και στις γυναίκες³.

Στις Η.Π.Α., η αναστροφή της πορείας της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στα μέσα της δεκαετίας του 1960. Στη χώρα αυτή, οι θάνατοι από στεφανιαία νόσο παρουσίαζαν προοδευτική αύξηση μέσα στη δεκαετία

του 1950. Μετά, όμως, από τα μέσα της επόμενης δεκαετίας, έγιναν όλο και λιγότεροι κάθε χρόνο, έτσι ώστε το 1998 να είναι κατά 984.000 λιγότεροι από όσο, σύμφωνα με τους υπολογισμούς, θα ήταν αν η θνησιμότητα είχε παραμείνει αμετάβλητη, και κατά 1.340.000 λιγότεροι από όσο αν η ανοδική πορεία της είχε συνεχιστεί⁴.

Οι πρώτες δεκαετίες μετά το Β' Παγκόσμιο Πόλεμο υπήρξαν καθοριστικές για την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Στον τομέα της πρόληψης, σημαντική πρόοδος προέκυψε από την αναγνώριση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και τη λήψη μέτρων αντιμετώπισής τους, στα τέλη της δεκαετίας του 1950 και τις αρχές της δεκαετίας του 1960. Στον τομέα της θεραπείας, μια από τις σπουδαιότερες κατακτήσεις της σύγχρονης Ιατρικής αποτέλεσαν οι μέθοδοι επαναγγείωσης του μυοκαρδίου⁵. Απ' αυτές, η χειρουργική παράκαμψη των στεφανιαίων εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1968, ενώ η διαδερματική διαυλική αγγειοπλαστική των στεφανιαίων εννιά χρόνια αργότερα. Αν και η τυχαίοποιημένη μελέτη SYNTAX, που δημοσιεύθηκε το 2014⁶, έδειξε ότι η χειρουργική παράκαμψη των στεφανιαίων υπερέχει έναντι της διαδερματικής αγγειοπλαστικής, τόσο από άποψη θνησιμότητας, όσο και από άποψη μειζόνων επιπλοκών και ανάγκης επανάληψης της επέμβασης, στις ευρωπαϊκές χώρες, σύμφωνα με τα στατιστικά στοιχεία της Eurostat, η πρώτη εφαρμόστηκε με προοδευτικά μειούμενη συχνότητα και η δεύτερη όλο και πιο συχνά στη διάρκεια της πρώτης δεκαετίας του 2000⁷.

Επί πολλές δεκαετίες, οι παράγοντες που οδήγησαν στην ελάττωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, και κυρίως της θνησιμότητας από Ι.Κ.Ν., αποτέλεσαν θέμα αντιπαράθεσης μεταξύ καρδιολόγων και επιδημιολόγων⁸. Οφείλεται, άραγε, το επίτευγμα αυτό στην εφαρμογή των σύγχρονων θεραπευτικών μεθόδων ή υπήρξε αποτέλεσμα των αλλαγών του τρόπου ζωής; Το ερώτημα αυτό είναι καιρίο, δοθέντος ότι η απάντηση σ' αυτό θα μπορούσε να επιτρέψει την ερμηνεία του προβλήματος των απογοητευτικών επιδημιολογικών δεδομένων που ισχύουν τις τελευταίες δεκαετίες για τη χώρα μας και κατ' επέκταση τη λήψη πρόσφορων μέτρων για την επίλυση του (εφαρμογή θεραπευτικών επεμβάσεων σε περισσότερους ασθενείς ή ενίσχυση των μέσων πρόληψης σε επίπεδο πληθυσμού).

ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η πρώτη διάσκεψη επιδημιολόγων και κλινικών για την αναζήτηση των παραγόντων που οδήγησαν στην ελάττωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας διοργανώθηκε τον Οκτώβριο του 1978, στην περιοχή Bethesda της πολιτείας Maryland, από το National Heart, Lung, and Blood Institute των Η.Π.Α. Εκεί οι ειδικοί επιχειρήσαν να εξηγήσουν τους λόγους που είχαν οδηγήσει στην κατά 20% ελάττωση της συχνότητας της στεφανιαίας νόσου σ' αυτή τη χώρα, μέσα στη δεκαετία 1968-1978. Η εξήγηση, όμως, ήταν δύσκολη, επειδή το θετικό αυτό αποτέλεσμα είχε συμπέσει χρονικά με πολλές παράλληλες αλλαγές: τη διαφώτιση του κοινού για τη σημασία της διακοπής του καπνίσματος και της τροποποίησης της διατροφής και άλλων καθημερινών συνηθειών στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, τον εντατικό έλεγχο της υπέρτασης, την ίδρυση ειδικών μονάδων για τη στεφανιαία νόσο, την καθιέρωση της χειρουργικής παράκαμψης των στεφανιαίων, ακόμα και τη θέσπιση συστημάτων κοινωνικής ασφάλισης (Medicare και Medicaid)⁹. Τελικά, τα μέλη της διάσκεψης συναίνεσαν στο ότι: «στην ελάττωση συνέβαλαν τόσο η πρωτογενής πρόληψη μέσω αλλαγών του τρόπου ζωής, όσο και τα βελτιωμένα προγράμματα θεραπείας»⁸. Το συμπέρασμα αυτό θυμίζει τα λόγια του Ισραηλινού διπλωμάτη Abba Eban (1915-2002) για το ότι «συναίνεση σημαίνει το να συμφωνούν όλοι στο να δηλώσουν συλλογικά κάτι που κανείς από μόνος του δεν πιστεύει».

Η αδυναμία της διάσκεψης του National Heart, Lung, and Blood Institute στο να απαντήσει κατηγορηματικά στο ερώτημα της επιμέρους συμβολής των παραγόντων πρόληψης και θεραπείας στην υποχώρηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας οδήγησε στην προσπάθεια του σχεδιασμού κατάλληλων μοντέλων ποσοτικής ανάλυσης επιδημιολογικών δεδομένων, με στόχο μια πιο τεκμηριωμένη προσέγγιση του προβλήματος. Μεταξύ αυτών κύρια θέση κατέχουν τα δεδομένα που προέκυψαν από τη μελέτη Framingham¹⁰. Η μελέτη Framingham ήταν η πρώτη επιδημιολογική μελέτη που διερεύνησε προοπτικά τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου σε ένα μεθοδικά δομημένο πληθυσμό. Ξεκίνησε το 1948, σε μια εποχή όπου επιφανείς καρδιολόγοι, όπως ο Paul Dudley White, πίστευαν πως ένας από τους κύριους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, η αρτηριακή υπέρταση, αποτελούσε «ένα μηχανισμό αντιρρόπησης της

αθηροσκληρόνωσης και (κατά συνέπεια) δεν θα έπρεπε να παρεμβαίνει κανείς σ' αυτόν»¹¹. Περιέλαβε αρχικά 5.209 άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 28-62 ετών, τυχαίο δείγμα του 1/3 των κατοίκων της κομότητας Framingham της Μασαχουσέτης, που δεν έπασχαν από καρδιαγγειακή νόσο. Δώδεκα χρόνια αργότερα, με την αρχική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης, έγινε αντιληπτό ότι η αρτηριακή υπέρταση και άλλοι παράγοντες κινδύνου (["factors of risk" ήταν ο όρος που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά τότε] αν και οι όροι «κίνδυνος» και «παράγοντες κινδύνου» έχουν καθιερωθεί στην ιατρική μας ορολογία –γι' αυτό, άλλωστε, χρησιμοποιούνται και σ' αυτό εδώ το κείμενο– η αλήθεια είναι ότι δεν αποδίδουν επακριβώς τις έννοιες «risk» και «risk factors»). «Risk» σημαίνει διακινδύνευση, ρίσκο [πιθανότητα βλάβης ή ζημιάς που μπορεί να αποφευχθεί], ενώ ο κίνδυνος αντιστοιχεί σε μια αδυσώπητη απειλή. Έτσι, το κάπνισμα είναι το *ρίσκο* που παίρνει ο καπνιστής με *κίνδυνο* να πάθει καρκίνο του πνεύμονα. Εξίσου αδόκιμη είναι και η κατά λέξη μετάφραση του "high risk" σε «υψηλό κίνδυνο». Στη γλώσσα μας το αντίστοιχο επίθετο είναι «μεγάλος» –λέμε, π.χ., «ο κίνδυνος του πολέμου είναι μεγάλος» και όχι «ο κίνδυνος του πολέμου είναι υψηλός») «προηγούνται της ανάπτυξης έκδηλης στεφανιαίας νόσου και συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της»¹². Χρειάστηκε να περάσουν ακόμα έξι χρόνια πριν δημοσιευθεί η πρώτη πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο¹³. Στην ανάλυση αυτή επτά παράγοντες κινδύνου: η ηλικία, η χοληστερόλη, η συστολική αρτηριακή πίεση, το σωματικό βάρος (προτυπωμένο ως προς το φύλο και το ανάστημα), η αιμοσφαιρίνη, το κάπνισμα και η ηλεκτροκαρδιογραφική ένδειξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του κινδύνου σε άνδρες και γυναίκες 28-62 ετών. Το 1971, εντάχθηκαν στη μελέτη 5.124 ακόμα άτομα, ενήλικα παιδιά των ατόμων που είχαν αρχικά ενταχθεί και οι γυναίκες τους (δεύτερη γενεά). Η δυσανεξία στη γλυκόζη (glucose intolerance) αντικατέστησε, στη συνέχεια, την αιμοσφαιρίνη, και με βάση τη νέα εξίσωση, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία εξέδωσε, το 1973, ένα βοήθημα για τον υπολογισμό του κινδύνου για στεφανιαία νόσο στην καθημερινή πράξη και την επιλογή κατάλληλων μεθόδων αντιμετώπισης του¹⁴.

Το 1976, σε δημοσίευσή τους στο American Journal of Cardiology, οι ερευνητές της Μελέτης

Framingham επιβεβαίωσαν το συνεχή χαρακτήρα των παραγόντων κινδύνου¹⁵, το ότι, δηλαδή, δεν υπάρχει κάποιο όριο πάνω από το οποίο αρχίζει ο κίνδυνος και κάτω από το οποίο εξαλείφεται – άποψη που είχε διατυπώσει ο Sir George Pickering για την υπέρταση από την προηγούμενη δεκαετία (“there is no dividing line”)¹⁶. Ειδικότερα, η ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης έδειξε ότι: (α) τα άτομα με συστολική αρτηριακή πίεση κάτω από 140 mmHg εξακολουθούσαν να διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο για καρδιαγγειακό επεισόδιο, (β) άτομα με μέτρια επίπεδα περισσότερων από έναν παραγόντων κινδύνου μπορεί να διατρέχουν συνολικό κίνδυνο για καρδιαγγειακό επεισόδιο μεγαλύτερο από όσο άτομα με υψηλό επίπεδο ενός μόνο παράγοντα κινδύνου, και (γ) οι παράγοντες κινδύνου έχουν διαφορετική επίδραση σε διαφορετικά καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία (π.χ. η υπέρταση συνεπάγεται μεγαλύτερο κίνδυνο για Α.Ε.Ε. και καρδιακή ανεπάρκεια από όσο για Ι.Κ.Ν. και διαλείπουσα χωλότητα)¹⁵.

Το 1982, η Αμερικανίδα στατιστικολόγος Erica H. Brittain δημοσίευσε στο περιοδικό *West Journal of Medicine* τους πρώτους πίνακες βαθμολόγησης της πιθανότητας εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, χωριστά για άνδρες και γυναίκες, με βάση τη συστολική αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, τις ηλεκτροκαρδιογραφικές ενδείξεις υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, τη δυσανεξία στη γλυκόζη και τη χοληστερόλη, σε συνδυασμό με την ηλικία¹⁷. Στις αρχές της επόμενης δεκαετίας, με τα νέα επιδημιολογικά στοιχεία που προέκυψαν στο μεταξύ (προσθήκη της χοληστερόλης HDL στους υπολογισμούς του κινδύνου και επέκταση των ηλικιών μέχρι την ηλικία των 74 ετών), σχεδιάστηκε ένα λεπτομερέστερο σύστημα βαθμολόγησης (point scoring system) για χρήση από τους γιατρούς στην καθημερινή πράξη¹⁸. Το 1994, προκειμένου να εξασφαλιστεί ευρύτερη εκπροσώπηση του πληθυσμού της πόλης Framingham και των περιχώρων της, μια νέα **κοορτή** (ο όρος κοορτή [cohort, από το λατινικό στρατιωτικό όρο *cohors* που σημαίνει τμήμα της Ρωμαϊκής λεγεώνας] σημαίνει πληθυσμό με κοινά χαρακτηριστικά που παρακολουθείται στο χρόνο) (Omni cohort) 507 ατόμων ποικίλης φυλετικής καταγωγής εντάχθηκε στη μελέτη. Μια τρίτη γενεά του αρχικού πληθυσμού της μελέτης (τα εγγόνια εκείνων που είχαν ενταχθεί το 1948) ακολούθησε το 2002, ενώ το επόμενο έτος προστέθηκε και η δεύτερη γενεά της νέας κοορτής του 1994.

Εντωμεταξύ, οι ηλεκτροκαρδιογραφικές ενδείξεις της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας αφαιρέθηκαν από το μοντέλο πρόβλεψης για δυο κυρίως λόγους: την εξάρτηση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας από την αρτηριακή πίεση και την έλλειψη συναίνεσης για τα ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια διάγνωσής της¹⁹. Έτσι, ο αλγόριθμος, που δημοσιεύθηκε το 1998 με βάση τη δωδεκαετή παρακολούθηση του πληθυσμού της Μελέτης Framingham, προέβλεπε τον κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου μέσα σε μια δεκαετία με βάση τις μεταβλητές: ηλικία, φύλο, χοληστερόλη LDL, χοληστερόλη HDL, αρτηριακή πίεση (με βάση μετρήσεις, καθώς και με το αν ο ασθενής υποβαλλόταν σε φαρμακευτική αγωγή για υπέρταση), διαβήτης και κάπνισμα¹⁹.

Το 2008, με τα νέα στοιχεία της Μελέτης Framingham και προκειμένου να υπολογιστεί ο δεκαετής κίνδυνος όχι μόνο για στεφανιαία νόσο, αλλά και για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, για νόσο των περιφερικών αγγείων, για καρδιακή ανεπάρκεια και για καρδιαγγειακή νόσο συνολικά, μια νέα βαθμολόγηση (2008 Framingham Risk Score) προτάθηκε από μια ομάδα Αμερικανών βιοστατιστικών προς χρήση στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας²⁰. Οι μεταβλητές που περιλαμβάνονται στον αλγόριθμο της τροποποιημένης αυτής έκδοσης είναι η ηλικία σε σχέση με το φύλο, η δυσλιπιδαιμία (ολική χοληστερόλη, χοληστερόλη LDL, χοληστερόλη HDL), η υπέρταση ή η αντιυπερτασική θεραπεία, το κάπνισμα, ο διαβήτης, η στεφανιαία νόσος ή άλλη αθηροσκληρυντική νόσος που συνεπάγεται μεγάλο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο (συμπτωματική καρωτιδική νόσος, περιφερική αρτηριακή νόσος, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής) και το ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού. Για διευκόλυνση των οικογενειακών γιατρών και περιστολή του κόστους, εκτός από το μοντέλο που περιλαμβάνει όλες τις πιο πάνω μεταβλητές, οι συγγραφείς πρότειναν ως αξιόπιστο και ένα δεύτερο μοντέλο χωρίς εργαστηριακούς προσδιορισμούς.

Τη Μελέτη Framingham ακολούθησε πλήθος μελετών παρακολούθησης πληθυσμών (cohort studies), τα αποτελέσματα των οποίων χρησιμοποιήθηκαν για το σχεδιασμό μοντέλων πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ορισμένα από τα μοντέλα αυτά, με πρώτο το μοντέλο της Framingham, έχουν ενταχθεί σε κατευθυντήριες οδηγίες για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων²¹. Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση (συστηματική ανασκό-

πηση [systematic review] είναι η ανασκόπηση που συλλέγει και αναλύει κριτικά δημοσιευμένες ερευνητικές εργασίες), μέχρι το 2013, στις ψηφιακές βάσεις δημοσιευμένων άρθρων Medline και Embase εντοπίστηκαν 9.865 άρθρα με θέμα την ανάπτυξη πολυπαραγοντικών μοντέλων πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου στο γενικό πληθυσμό ή τον έλεγχο της εγκυρότητάς τους σε διαφορετικούς πληθυσμούς²². Ο αριθμός των σχετικών δημοσιεύσεων παρουσίασε αλματώδη αύξηση μετά το έτος 2000. Από τις χιλιάδες αυτές των άρθρων, 212 που περιγράφουν το σχεδιασμό 363 μοντέλων πρόβλεψης επελέγησαν για ανάλυση. Οι παράγοντες κινδύνου που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη των 363 αυτών μοντέλων παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία: συστολική μόνο ή και διαστολική αρτηριακή πίεση, λιπίδια (με δείκτες την ολική χοληστερόλη, τη χοληστερόλη HDL, τη χοληστερόλη LDL, το κλάσμα ολικής χοληστερόλης προς χοληστερόλη HDL, τη χοληστερόλη μη HDL, τα τριγλυκερίδια ή τις απολιποπρωτεΐνες), το κάπνισμα, το BMI, αλλά και το αλκοόλ, το διαβήτη και άλλες συννοσηρότητες, όπως την κολπική μαρμαρυγή και τη στηθάγχη και, φυσικά, την ηλικία και το φύλο, αλλά και το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και τη φυλή και, τέλος, νεότερους ή «αναδυόμενους» (emerging) παράγοντες κινδύνου (βλ. πιο κάτω), όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η λευκοματίνη και η κρεατινίνη. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει υπερβολικά μεγάλος αριθμός μοντέλων πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου, πολλά των οποίων είναι αμφίβολης εγκυρότητας, και ότι αντί για την αναζήτηση νέων μοντέλων, η έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί στην αξιολόγηση και σύγκριση των ήδη υπαρχόντων²².

Από τους περισσότερους αναλυτές, πέντε από το πλήθος των δημοσιευμένων μελετών θεωρούνται ως παρέχουσες τη βάση των πιο αξιόπιστων και επικυρωμένων μοντέλων πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου^{10,23}: οι (1) Framingham, (2) SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), (3) PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study), (4) QRESEARCH, με εργαλεία βαθμολόγησης τα QRISC1 και QRISC2, και (5) SHHEC (Scottish Heart Health Extended Cohort), με εργαλείο βαθμολόγησης το ASSIGN (Πίν. 1).

Η Μελέτη SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) είχε ως σκοπό τη σχεδίαση ενός συστήματος βαθμολόγησης κατάλληλου για την αντιμετώπιση του κινδύνου από καρδιαγγειακά νοσή-

ματα στην Ευρώπη. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν ως βάση δεδομένα από 12 ευρωπαϊκές μελέτες παρακολούθησης πληθυσμού στο χρόνο (συνολικά 205.178 άτομα, με παρακολούθηση που αντιστοιχούσε περίπου σε τρία εκατομμύρια ασθενείς-έτη), που είχαν διεξαχθεί, στις δεκαετίες 1970 και 1980, στο Ηνωμένο Βασίλειο, τη Σκωτία, τη Γερμανία, τη Γαλλία, την Ιταλία, την Ισπανία, το Βέλγιο, τη Δανία, τη Σουηδία, τη Φινλανδία, τη Νορβηγία και τη Ρωσία²⁴. Οι παράγοντες κινδύνου που χρησιμοποιήθηκαν για το σχεδιασμό του μοντέλου πρόβλεψης ήταν η ηλικία, το φύλο, η συστολική αρτηριακή πίεση, η ολική χοληστερόλη, η χοληστερόλη HDL και το κάπνισμα, ενώ τα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την καρδιαγγειακή θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, αιφνίδιο θάνατο ή περιφερική αγγειακή νόσο. Ξεχωριστοί υπολογισμοί έγιναν για θάνατο από στεφανιαία και για θάνατο από μη στεφανιαία νόσο, καθώς και για ευρωπαϊκές χώρες με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο και ευρωπαϊκές χώρες με μικρό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Το πρόγραμμα PROCAM (PROspective CARdiovascular Münster) ξεκίνησε το 1979 και συμπληρώθηκε το 1985. Σκοπός του ήταν η εξέταση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, των καρδιαγγειακών επεισοδίων (περιλαμβανομένων του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου) και της θνησιμότητας σε 5.389 άνδρες, ηλικίας 35-65 ετών, εργαζόμενους στην πόλη Münster της Βόρειας Γερμανίας²⁵. Στο στατιστικό μοντέλο που σχεδιάστηκε για τη βαθμολόγηση του κινδύνου για πρώτο στεφανιαίο επεισόδιο (θανατηφόρο και μη και αιφνίδιο θάνατο) μέσα σε μια δεκαετία περιλήφθηκαν η ηλικία, η συστολική αρτηριακή πίεση, το οικογενειακό ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, το κάπνισμα, η χοληστερόλη LDL, η χοληστερόλη HDL, ο διαβήτης και τα τριγλυκερίδια.

Η βάση δεδομένων QRESEARCH αποτέλεσε τη βάση για τη διαμόρφωση των συστημάτων βαθμολόγησης QRISK (QRISK1 και QRISK2) του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων (θανατηφόρων και μη) μέσα σε μια δεκαετία^{26,27}. Η βάση αυτή περιέλαβε τους ιατρικούς φακέλους ασθενών των γενικών γιατρών της Αγγλίας και της Ουαλίας μεταξύ των ετών 1993 και 2008. Η αρχική βαθμολόγηση QRISK1 βασίστηκε στους φακέλους 1.280.000 ασθενών, και χρησιμοποίησε ως μεταβλητές την ηλικία, το φύλο, τη συστολική αρτηριακή πίεση, το κλάσμα ολικής χοληστερόλης προς χοληστερόλη

Πίνακας 1. Στοιχεία πέντε επιδημιολογικών μελετών (σε πληθυσμούς των Η.Π.Α. και της Ευρώπης) στις οποίες βασίστηκαν μοντέλα βαθμολόγησης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Με βάση τα αποτελέσματα δυο κριτικών αναλύσεων της βιβλιογραφίας^{10,20}, οι πέντε αυτές μελέτες θεωρήθηκαν ως οι πιο αξιόπιστες και επικυρωμένες σε σύγκριση με εκατοντάδες άλλες μελέτες από τις οποίες έχουν προέλθει μοντέλα πρόβλεψης.

Μελέτη	Framingham (ATP III 2008 Risk Score)	SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)	PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study)	QRESEARCH (QRISC*)	SHHEC (ASSIGN*) (Scottish Heart Health Extended Cohort)
Πληθυσμός	Κάτοικοι της κομότητας χωρίς προϋπάρχουσα ΚΑΝ	Κάτοικοι Ην. Βασιλείου, Γερμανίας, Γαλλίας, Ιταλίας, Ισπανίας, Βελγίου, Δανίας, Σουηδίας, Φινλανδίας, Νορβηγίας, Ρωσίας	Υπάλληλοι εταιρείας της γερμανικής πόλης Münster	Μεγάλη βάση δεδομένων ασθενών γενικών γιατρών του Ην. Βασιλείου	Τυχαίο δείγμα κατοίκων Σκωτίας
Έτος εισόδου στη μελέτη	1948 (1η γενεά) 1971 (2η γενεά) 2002 (3η γενεά)	1967-91	1979-1985	1993-2008	1984-87
Αριθμός ατόμων	5.209 (1η γενεά) 5.124 (2η γενεά) 4.095 (3η γενεά)	205.178	5.389	1.280.000 (QRISK1) 2.290.000 (QRISK2)	13.297
Φύλο, Ηλικία	Α/Γ 28-62 (1η γενεά) Α/Γ 5-70 (2η γενεά)	Α/Γ 19-80	Α 35-65	Α/Γ 35-74	Α/Γ 30-74
Μεταβλητές	Ηλικία, φύλο, ολική χοληστερόλη, χοληστερόλη LDL, χοληστερόλη HDL, υπέρταση ή θεραπεία υπέρτασης, κάπνισμα, ΣΝ ή άλλη ΚΑΝ συνεπαγόμενη μεγάλο κίνδυνο για ΣΝ (συμπτωματική καρωτιδική νόσος, περιφερική ΑΝ, ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής), οικογ. ιστορικό OEM	Ηλικία, φύλο, ΣΑΠ, ολική χοληστερόλη, ολική χοληστερόλη/ κάπνισμα	Ηλικία, ΣΑΠ, χοληστερόλη LDL, χοληστερόλη HDL, διαβήτης, κάπνισμα, τριγλυκερίδια, οικογ. ιστορικό OEM	Ηλικία, φύλο, ΣΑΠ, ολική χοληστερόλη/ χοληστερόλη HDL, διαβήτης, κάπνισμα, οικογ. ιστορικό OEM, θεραπεία υπέρτασης, BMI, δείκτης κοινωνικής υστέρησης στην περιοχή κατοικίας (για το score QRISK2 μόνο: εθνικότητα, ιστορικό χρόνιας νόσου)	Ηλικία, φύλο, ΣΑΠ, ολική χοληστερόλη, χοληστερόλη HDL, διαβήτης, κάπνισμα, οικογ. ιστορικό OEM, δείκτης κοινωνικής υστέρησης στην περιοχή κατοικίας
Καταληκτικά σημεία	ΚΑ νόσος εν γένει, ΑΕΕ, περιφερική ΑΝ, ΣΚΑ	ΚΑ θνησιμότητα από: ΣΝ, αιφνίδιο θάνατο, ΣΚΑ, περιφερική ΑΝ	OEM (θανατηφόρο και μη), αιφνίδιος θάνατος	Θανατηφόρα και μη ΚΑ επεισόδια	Θανατηφόρα και μη ΚΑ επεισόδια

* Σύστημα βαθμολόγησης (score)

ΚΑΝ καρδιαγγειακή νόσος, Α άνδρες, Γ γυναίκες, ΣΝ στεφανιαία νόσος, ΣΑΠ συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ διαστολική αρτηριακή πίεση, OEM οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, BMI δείκτης μάζας σώματος, ΚΑ καρδιαγγειακό (-ή, -ά), ΑΕΕ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΣΚΑ συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ΑΝ αγγειακή νόσος

HDL, το διαβήτη, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό εμφράγματος, την αντιυπερτασική θεραπεία, το BMI και το «δείκτη κοινωνικής υστέρησης» στην περιοχή κατοικίας (area-based deprivation index). Το δεύτερο σύστημα βαθμολόγησης QRISK2 περιέλαβε τους φακέλους 2.290.000 ασθενών, και στις πιο πάνω μεταβλητές πρόσθεσε την εθνικότητα και το ιστορικό χρόνιας νόσου.

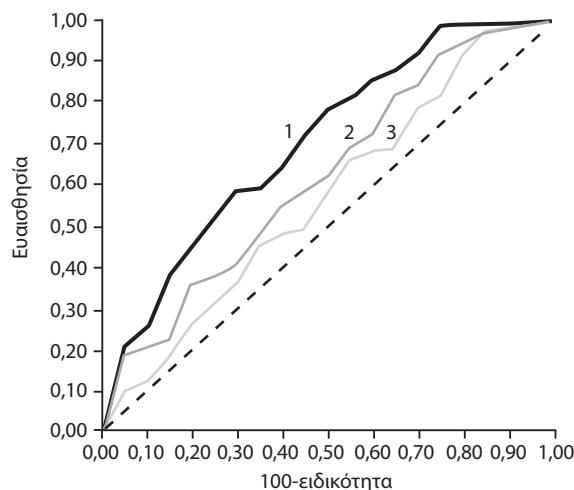
Τέλος, το σύστημα βαθμολόγησης ASSIGN (ASSIGN score) βασίστηκε σε μελέτη παρακολούθησης τυχαίου δείγματος πληθυσμού της Σκωτίας (SHHEC, Scottish Heart Health Extended Cohort)²⁸. Στη μελέτη, που ξεκίνησε το 1984 και συμπληρώθηκε το 1987, περιλήφθηκαν 6.540 άνδρες και 6.757 γυναίκες, 30-74 ετών. Στο σύστημα βαθμολόγησης υπολογίστηκε ο κίνδυνος καρδιαγγεια-

κών επεισοδίων (θανατηφόρων και μη) μέσα σε μια δεκαετία με βάση την ηλικία, το φύλο, τη συστολική αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, την ολική χοληστερόλη, τη χοληστερόλη HDL, το διαβήτη, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και το «δείκτη κοινωνικής υστέρησης» στην περιοχή κατοικίας (area-based deprivation index).

ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗΣ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ

Σε ποιο βαθμό τα μοντέλα πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου που έχουν σχεδιαστεί με βάση τα αποτελέσματα από την παρακολούθηση ενός πληθυσμού στο χρόνο (cohort study) ισχύουν για διαφορετικούς πληθυσμούς; Στο ερώτημα αυτό απαντά η μέθοδος της επικύρωσης ή του ελέγχου της εγκυρότητας (validation). Για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της εφαρμογής των μοντέλων πρόβλεψης σε διαφορετικούς πληθυσμούς χρησιμοποιείται η στατιστική μέθοδος «συμφωνίας» (C statistic, από το αρχικό C του “concordance” statistic)^{29,30}. Η στατιστική αυτή μέθοδος ελέγχει την πιθανότητα ο βαθμός του κινδύνου (risk score) ενός τυχαία επιλεγέντος ασθενούς που εκδήλωσε ένα συμβάν να είναι μεγαλύτερος από το βαθμό του κινδύνου ενός άλλου ασθενούς που δεν το παρουσίασε. Ως μέτρο χρησιμοποιούνται η περιοχή (εμβαδόν) κάτω από την καμπύλη διαχείρισης των χαρακτηριστικών της μεθόδου (ROC, Receiver Operating Characteristic curve) και ο συντελεστής γραμμικής παλινδρόμησης κατά Cox (Cox regression coefficient). Η καμπύλη ROC είναι η γραφική παράσταση των σημείων σύμπτωσης των αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (ευαισθησίας) με τα ψευδώς θετικά (100-ειδικότητα) σε διάφορες οριακές τιμές (Σχ. 1), ενώ ο συντελεστής γραμμικής παλινδρόμησης είναι ο συντελεστής κλίσης της γραμμής εξάρτησης μιας μεταβλητής (εξαρτημένης) από μια άλλη (ανεξάρτητη).

Η επικύρωση διακρίνεται σε εσωτερική (internal) και εξωτερική (external). Με την εσωτερική επικύρωση ελέγχεται η δυνατότητα εφαρμογής του μοντέλου σε πληθυσμό που ανήκει στον ευρύτερο πληθυσμό που συμμετείχε στη μελέτη, ενώ η εξωτερική εξετάζει αν το μοντέλο μπορεί να εφαρμοστεί σε πληθυσμό σχετικό, αλλά εν μέρει διαφορετικό από αυτόν της μελέτης. Ενδιάμεση μέθοδο αποτελεί η χρονική επικύρωση (temporal validation). Κατ' αυτήν, αξιολογείται η εγκυρότητα του μοντέλου πρόβλεψης με την εφαρμογή του σε



Σχήμα 1. Παράδειγμα καμπυλών ROC. Όσο μεγαλύτερη είναι η περιοχή κάτω από την καμπύλη (π.χ. η καμπύλη 1 σε σύγκριση με την καμπύλη 3) τόσο ακριβέστερα το μοντέλο προβλέπει τον κίνδυνο. Η διακεκομμένη γραμμή αντιστοιχεί στην τυχαία κατανομή.

μεταγενέστερους ασθενείς προερχόμενους από το ίδιο κέντρο (ή τα ίδια κέντρα)³¹.

Η Μελέτη Framingham είναι εκείνη που έχει ελεγχθεί ως προς την εγκυρότητά της στους περισσότερους πληθυσμούς³². Με τη χρήση της καμπύλης ROC ελέγχθηκαν η εσωτερική επικύρωση στον ίδιο τον πληθυσμό που χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη και η εξωτερική επικύρωση σε έξι διαφορετικούς πληθυσμούς των Η.Π.Α. και του Πουέρτο Ρίκο, καθώς και σε πληθυσμούς της Ιταλίας, του Ηνωμένου Βασιλείου, της Ιρλανδίας, της Γαλλίας, της Γερμανίας, της Κίνας και της Νέας Ζηλανδίας¹⁰. Ο έλεγχος αυτός έδειξε ότι η βαθμολόγηση κατά Framingham υπερεκτιμά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο τόσο σε πληθυσμούς Ευρωπαίων³³ και Κινέζων³⁴, όσο και σε πληθυσμούς Αμερικανών διαφορετικής εθνικής προέλευσης (γηγενών, Ιαπώνων και ισπανοφώνων)³⁵.

Δεκάδες δημοσιευμένες μελέτες επιχειρήσαν να βελτιώσουν την προβλεπτική ικανότητα του μοντέλου της Framingham είτε (α) προσθέτοντας μεταβλητές, όπως η χρήση φαρμάκων για τον έλεγχο της υπέρτασης ή της υπερλιπιδαιμίας, η παχυσαρκία και οι δείκτες BMI και σχέση μέσης-ισχίων, τα τριγλυκερίδια, η χρήση οινοπνευματωδών ποτών, η φυλή, η εθνικότητα, η κοινωνική τάξη κ.ά., είτε (β) αφαιρώντας μεταβλητές, όπως η διαστολική αρτηριακή πίεση, ο διαβήτης ή η χοληστερόλη HDL, είτε (γ) τροποποιώντας τους ορισμούς ορισμένων μεταβλητών, όπως της υπέρτασης, του διαβήτη, της υπερλιπιδαιμίας ή του καπνίσματος. Η αξιολόγηση

79 τέτοιων μελετών, που είχαν δημοσιευθεί μέχρι το 2009, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ενώ στην πλειονότητά τους οι μελέτες αυτές ισχυρίζονται ότι είχαν βρει παράγοντες που μπορούσαν να βελτιώσουν την προβλεπτική αξία του μοντέλου της Μελέτης Framingham, οι περισσότερες χαρακτηρίζονται από ατέλειες στο σχεδιασμό και/ή την ανάλυση και την περιγραφή των αποτελεσμάτων που καθιστούν αμφίβολη την αξιοπιστία αυτών των ισχυρισμών³⁶.

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, η βαθμολόγηση του κινδύνου με βάση τη Μελέτη Framingham βρέθηκε να υπερεκτιμά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε πληθυσμούς ευρωπαϊκών χωρών³³. Η διαπίστωση αυτή έγινε με την εφαρμογή του μοντέλου πρόβλεψης της Framingham σε 4.407 υπερτασικούς κατοίκους οκτώ ευρωπαϊκών χωρών (Ηνωμένου Βασιλείου, Γαλλίας, Ισπανίας, Ιταλίας, Ολλανδίας, Σουηδίας, Δανίας και Νορβηγίας) και του Ισραήλ, που είχαν συμμετάσχει στην κλινική μελέτη INSIGHT (σύγκριση της επίδρασης της νιφεδιπίνης GITS με την αντίστοιχη ενός θειαζιδικού διουρητικού σε θανατηφόρα και μη καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία³⁷). Καταρχάς, η συχνότητα των καρδιαγγειακών επεισοδίων βρέθηκε να διαφέρει σε αξιόλογο βαθμό μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών που είχαν συμμετάσχει στην κλινική μελέτη (από 2,6 μέχρι 7,2%). Στη συνέχεια, οι ερευνητές σχεδίασαν νέα στατιστικά μοντέλα πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου (εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων μέσα σε μέσο χρονικό διάστημα 3,7 ετών) στον πληθυσμό της κλινικής μελέτης χρησιμοποιώντας ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα, τη συστολική πίεση, το κλάσμα ολικής χοληστερόλης προς χοληστερόλη HDL και το διαβήτη. Διαπιστώθηκε έτσι ότι τα νέα αυτά μοντέλα μπορούσαν να υπολογίσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στον πληθυσμό της μελέτης πολύ ακριβέστερα από όσο το μοντέλο της Framingham, που προέβλεπε κίνδυνο διπλάσιο από τον πραγματικό. Επιπλέον, το μοντέλο της Framingham δεν μπορούσε να προβλέψει τις διαφορές ανάμεσα στις διάφορες χώρες³⁸.

Χρειαζόταν, επομένως, ένα καινούργιο μοντέλο πρόβλεψης για τις ευρωπαϊκές χώρες. Τη βάση δεδομένων που θα αντικαθιστούσε τα επιδημιολογικά δεδομένα της Μελέτης Framingham αποτέλεσε το ερευνητικό πρόγραμμα Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)²⁴. Το πρόγραμμα ξεκίνησε το 1994 με τη συνεργασία των Ευρωπαϊκών Εταιρειών Καρδιολογίας, Υπέρτα-

σης και Αθηροσκλήρυνσης. Οι κύριες διαφορές του από τη Μελέτη Framingham ήταν ότι: (α) σε αντίθεση με εκείνη που μέχρι τότε χρησιμοποιούσε ως μοναδικό καταληκτικό σημείο τη νοσηρότητα και θνησιμότητα από τη στεφανιαία νόσο, το πρόγραμμα SCORE όρισε ως καταληκτικό σημείο τη θνησιμότητα από κάθε καρδιαγγειακή νόσο, και (β) η ανάλυση των δεδομένων έγινε χωριστά για τις χώρες με μικρό και χωριστά για τις χώρες με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στις πρώτες περιλήφθηκαν οι Ανδόρα, Αυστρία, Βέλγιο, Γαλλία, Γερμανία, Ελβετία, Ελλάδα, Ηνωμένο Βασίλειο, Ιρλανδία, Ισλανδία, Ισπανία, Ισραήλ, Ιταλία, Κύπρος, Λουξεμβούργο, Μάλτα, Μονακό, Νορβηγία, Ολλανδία, Πορτογαλία, Σαν Μαρίνο, Σλοβενία, Σουηδία και Φινλανδία και στις δεύτερες οι υπόλοιπες. Ιδιαίτερα μεγάλος θεωρείται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σε χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης (Αζερμπαϊτζάν, Αρμενία, Γεωργία, Καζαχστάν, Κιργιζία, Λετονία, Λευκορωσία, Λιθουανία, Μολδαβία, Ουζμπεκιστάν, Ουκρανία, Ρωσία), στη Βουλγαρία και την ΠΓΔΜ, στις οποίες ακόμα και το μοντέλο πρόβλεψης της SCORE για τις χώρες με μεγάλο κίνδυνο ενδέχεται να υποεκτιμά τον κίνδυνο.

Για ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες –και συγκεκριμένα, το Βέλγιο, τη Γερμανία, την Ισπανία, την Ολλανδία, την Πολωνία, τη Σουηδία και τη χώρα μας– τα διαγράμματα (charts) πρόβλεψης του καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν αναβαθμονομηθεί προσαρμοζόμενα στα επιδημιολογικά δεδομένα κάθε χώρας. Στη χώρα μας, για την κατασκευή του αναβαθμονομημένου διαγράμματος της SCORE χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα HellenicSCORE³⁹. Το HellenicSCORE είναι ένα στατιστικό μοντέλο πρόβλεψης του κινδύνου για θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια μέσα σε μια δεκαετία στον ελληνικό πληθυσμό, με βάση το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα, την ολική χοληστερόλη και τη συστολική αρτηριακή πίεση. Για την παραγωγή του χρησιμοποιήθηκαν τα στοιχεία της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας για τα αίτια θανάτου στη χώρα μας και τα ευρήματα της επιδημιολογικής μελέτης ΑΤΤΙCΑ για τον επιπολασμό των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Η μελέτη ΑΤΤΙCΑ είχε διεξαχθεί στο νομό Αττικής μεταξύ των ετών 2001 και 2002 και είχε περιλάβει 3.042 άτομα ηλικίας 18 ετών και πάνω⁴⁰. Οι υπολογισμοί στο πρόγραμμα HellenicSCORE έγιναν χωριστά με βάση το μοντέλο πρόβλεψης της SCORE για το σύνολο των ευρωπαϊκών κρατών και χωριστά με βάση το μο-

ντέλο πρόβλεψης για τις χώρες με μικρό καρδιαγγειακό κίνδυνο, στις οποίες είχε περιληφθεί και η χώρα μας. Όπως οι ίδιοι οι συγγραφείς επισημαίνουν, δυο περιορισμοί του μοντέλου που προτείνουν είναι η μικρή αξιοπιστία των πιστοποιητικών θανάτου στη χώρα μας και η αβεβαιότητα ως προς τη δυνατότητα εκπροσώπησης του συνόλου του πληθυσμού της χώρας από τον πληθυσμό της Απτικής⁴⁰.

ΝΕΟΤΕΡΟΙ («ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΟΙ») ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η αναγνώριση των μειζόνων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου με βάση τα αποτελέσματα της Μελέτης Framingham και άλλων επιδημιολογικών μελετών επιτρέπει την ανακάλυψη των ατόμων που διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου και άλλων καρδιαγγειακών παθήσεων και, κατ'επέκταση, την εφαρμογή αποτελεσματικών μέσων πρόληψης. Δεν μπορεί, ωστόσο, να αγνοηθεί το γεγονός ότι αξιόλογο ποσοστό καρδιαγγειακών επεισοδίων δεν είναι δυνατό να αποδοθεί σε κάποιον από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου. Η διαπίστωση αυτή έχει οδηγήσει στην αναζήτηση νεότερων παραγόντων κινδύνου, με τη βοήθεια των οποίων άτομα, που με βάση τους κλασικούς παράγοντες κατατάσσονται στην κατηγορία των ατόμων με μέσο καρδιαγγειακό κίνδυνο, θα μπορούσαν να ταξινομηθούν σε επί μέρους κατηγορίες κινδύνου, ώστε να εντοπιστούν εκείνα που κινδυνεύουν περισσότερο, προκειμένου να υποβληθούν σε εντατικότερα μέτρα πρόληψης (π.χ. χορήγηση στατινών και/ή ασιπρίνης). Οι παράγοντες αυτοί, που αναφέρονται και ως «αναδυόμενοι» (emerging), υπερβαίνουν τους εκατό και περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων κλάσματα λιποπρωτεϊνών, όπως την απολιποπρωτεΐνη Β (apo B) και τη λιποπρωτεΐνη (a), άλλους βιοχημικούς δείκτες, όπως την ομοκυστεΐνη, την κρεατινίνη και τη λευκωματίνη, παράγοντες που προάγουν τη θρόμβωση, όπως το ινωδογόνο, δείκτες φλεγμονής, όπως τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη μεγάλης ευαισθησίας (hs-CRP) και τα λευκά αιμοσφαίρια, τιμές γλυκόζης αίματος νηστείας ενδεικτικές προδιαβήτη, την περιοδοντική νόσο, καθώς και σειρά απεικονιστικών και μη μεθόδων που αποσκοπούν στη διάγνωση της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης, όπως την υπερηχογραφική απεικόνιση στενώσεων του έσω και μέσου χιτώνα των καρωτίδων, τη βαθμολόγηση της ασβέστωσης των στεφανιαίων (coronary artery calcium score, CAC score) με αξονική τομογραφία δέσμης ηλεκτρονίων (electron beam

computed tomography) και τον υπολογισμό του σφυροβραχιόνιου δείκτη (ankle-brachial index) (κλάσμα με αριθμητή τη συστολική πίεση στα σφυρά [μετρούμενη με ηχοβολέα Doppler] και παρονομαστή τη συστολική πίεση στο βραχίονα)^{41,42}.

Οι ενδείξεις για τη χρησιμότητα των νεότερων αυτών παραγόντων είναι ανεπαρκείς, με συνέπεια να υπάρχει αντίγνωση μεταξύ των ειδικών. Παλαιότερη κριτική ανασκόπηση των διαθέσιμων τότε (1990-2003) ενδείξεων από επιδημιολογικές μελέτες, βασική έρευνα και κλινικές μελέτες για τέσσερις από τους παράγοντες αυτούς (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, λιποπρωτεΐνη [a], ινωδογόνο και ομοκυστεΐνη) είχε καταλήξει στο συμπέρασμα ότι αν και οι ενδείξεις από επιδημιολογική και βασική έρευνα υποστηρίζουν σε άλλοτε άλλο βαθμό την ύπαρξη ανεξάρτητων συσχέτισεων των τεσσάρων αυτών παραγόντων με την αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο, τα δεδομένα που αφορούν την επιπρόσθετη (πέραν των κλασικών παραγόντων κινδύνου) συμβολή τους στην πρόβλεψη είναι περιορισμένα και, επιπλέον, οι τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που δείχνουν περιορισμό του κινδύνου ως αποτέλεσμα θεραπευτικής παρέμβασης σε άτομα με τους παράγοντες αυτούς είναι ελάχιστα⁴¹.

Σε μεταγενέστερη (2009) αναζήτηση ενδείξεων για την αξία των νεότερων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, που έγινε για την ομάδα εργασίας (task force) των Υπηρεσιών Πρόληψης των Η.Π.Α. (U.S. Preventive Services), η σύνθεση εννέα συστηματικών ανασκοπήσεων που είχαν ως αντικείμενο την επιπρόσθετη προβλεπτική αξία εννέα νεότερων παραγόντων κινδύνου (C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, CAC score, λιποπρωτεΐνης [a], ομοκυστεΐνης, λευκών αιμοσφαιρίων, τιμών γλυκόζης αίματος νηστείας, περιοδοντικής νόσου, σφυροβραχιόνιου δείκτη και πάχους του έσω και μέσου χιτώνα των καρωτίδων) οδήγησε και πάλι στο συμπέρασμα ότι «οι τρέχουσες ενδείξεις δεν υποστηρίζουν την εφαρμογή στην πράξη οποιουδήποτε από τους εννέα παράγοντες κινδύνου για περαιτέρω διαστρωμάτωση του κινδύνου σε άτομα με μέσο κίνδυνο»⁴².

Χαρακτηριστική είναι η ασυμφωνία στο θέμα των νεότερων παραγόντων κινδύνου μεταξύ των κατευθυντήριων οδηγιών που αναφέρονται στην καρδιαγγειακή πρόληψη⁴³. Από αυτές, οι ευρωπαϊκές του 2012⁴⁴ δεν συνιστούν τη χρήση της λιποπρωτεΐνης (a) και των ενδεικτικών προδιαβήτη τιμών γλυκόζης αίματος νηστείας για προοιμω-

ματικό έλεγχο (screening), ενώ αναφέρουν ότι ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν (“may be used”) σε άτομα με μέσο κίνδυνο η apo B, η hs-CRP, το ινωδογόνο και η ομοκυστεΐνη. Επιπλέον, συνιστούν να «λαμβάνεται υπόψη» (“consider”) το ενδεχόμενο να χορηγηθεί στατίνη σε ασυμπτωματικούς ασθενείς της κατηγορίας μέσου κινδύνου με πάχυνση του μέσου καρωτιδικού χιτώνα $\geq 1,5$ mm ή με καρωτιδικές πλάκες $\geq 0,5$ mm ή με υψηλή τιμή (δεν αναφέρεται συγκεκριμένη τιμή) CAC score.

Οι καναδικές οδηγίες του 2013⁴⁵ δεν συνιστούν τη χρήση της ομοκυστεΐνης, της hs-CRP και του ινωδογόνου στον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, συνιστούν τη μέτρηση της γλυκόζης νηστείας σε όλους, τόσο για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου, όσο και για τη διάγνωση του προδιαβήτη, αναφέρουν ότι η apo B και η λιποπρωτεΐνη (a) μπορεί να χρησιμοποιηθούν (“may be used”) σε άτομα με μέτριο κίνδυνο για ανακατάταξη και προτείνουν να «λαμβάνεται υπόψη» (“consider”) το ενδεχόμενο να χορηγηθεί στατίνη σε ασυμπτωματικούς ασθενείς της κατηγορίας μέσου κινδύνου με CAC score > 100 μονάδες Agatson (βλέπε πιο κάτω) ή με καρωτιδικές πλάκες ή με πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων > 750 εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο. Τέλος, οι κοινές οδηγίες του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2014⁴⁶ δεν συνιστούν τη χρήση της apo B, της λιποπρωτεΐνης (a), της ομοκυστεΐνης, του ινωδογόνου και των ενδεικτικών προδιαβήτη τιμών γλυκόζης αίματος νηστείας για τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, και προτείνουν να «λαμβάνεται υπόψη» (“consider”) το ενδεχόμενο να χρησιμοποιηθεί η hs-CRP σε ασθενείς μέτριου κινδύνου, καθώς και το ενδεχόμενο να χορηγηθεί στατίνη σε ασθενείς μέτριου κινδύνου με τιμές hs-CRP ≥ 2 mg/dl και σε ασθενείς με υπολογιζόμενο δεκαετή κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια μεταξύ 5,0% και 7,5% ή και $< 5\%$ και CAC score ≥ 300 μονάδες Agatson ή > 750 εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο.

Τρεις από τους νέους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αξίζει να σχολιαστούν ειδικότερα: η hs-CRP για την οποία υπάρχουν οι περισσότερες και παλαιότερες ενδείξεις, η ομοκυστεΐνη, που αποτελεί τυπικό παράδειγμα αντίφασης μεταξύ επιδημιολογικών ευρημάτων και θεραπευτικών αποτελεσμάτων και ο βαθμός ασβέστωσης των στεφανιαίων, ένας από τους «νεο-αναδυθέντες» παράγοντες κινδύνου.

Από τη δεκαετία ήδη του 1940 ήταν γνωστό ότι η αυξημένη συγκέντρωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης στο πλάσμα, ως αποτέλεσμα αυξημένης ηπατικής παραγωγής, αποτελεί εκδήλωση φλεγμονώδους επεξεργασίας (πρωτεΐνη οξείας φάσης). Η σχέση της hs-CRP με τα καρδιαγγειακά νοσήματα αναγνωρίστηκε τη δεκαετία του 1980, όταν διαπιστώθηκε ότι ο βαθμός αύξησής της στο πλάσμα μετά το έμφραγμα συσχετίζεται με το μέγεθος του εμφράγματος. Μέχρι τα τέλη της επόμενης δεκαετίας είχε γίνει σαφές ότι υψηλές τιμές hs-CRP στον ορό μετά το έμφραγμα προοιωνίζονται δυσμενή έκβαση ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου και, επίσης, ότι επίπεδα hs-CRP στο ανώτερο τεταρτημόριο ή πεμπτημόριο των φυσιολογικών τιμών υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια τόσο σε φαινομενικώς υγιή άτομα, όσο και σε άτομα με προϋπάρχουσα στηθάγχη⁴⁷. Στην αναγνώριση αυτή συνέβαλε σε μεγάλο βαθμό η ανάλυση από την ομάδα του Αμερικανού κλινικού επιδημιολόγου Paul M. Ridker των δεδομένων δυο μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών: της Physicians' Health Study και της Women's Health Study. Η πρώτη, με πληθυσμό της μελέτης απαρτιζόμενο από 22.071 Αμερικανούς ιατρούς, ήταν εκείνη, που με βάση τη διαπίστωση ότι μικρές δόσεις ασπιρίνης ελαττώνουν τον κίνδυνο για πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά 44%, καθιέρωσε την ασπιρίνη ως μέσο πρωτογενούς πρόληψης της στεφανιαίας νόσου. Στη δεύτερη, στην οποία συμμετείχαν 116.000 Αμερικανίδες νοσηλεύτριες, διαπιστώθηκε μεταξύ άλλων ότι η χρήση αντισυλληπτικών από το στόμα αυξάνει τον κίνδυνο για στεφανιαία και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Η ομάδα του Ridker βρήκε ότι σε σύγκριση με εκείνους που είχαν επίπεδα hs-CRP στο χαμηλότερο τεταρτημόριο, οι άνδρες της Physicians' Health Study με επίπεδα hs-CRP στο υψηλότερο τεταρτημόριο κινδύνευαν κατά 2,9 φορές περισσότερο να πάθουν έμφραγμα του μυοκαρδίου και κατά 1,9 φορές περισσότερο να πάθουν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η λήψη ασπιρίνης συνδεόταν με σημαντική ελάττωση του κινδύνου για έμφραγμα στους άνδρες με τα υψηλότερα επίπεδα hs-CRP⁴⁸. Εξάλλου, η ανάλυση των ευρημάτων της Women's Health Study οδήγησε στο συμπέρασμα ότι στις γυναίκες της μελέτης η hs-CRP αποτελούσε παράγοντα πρόβλεψης πρώτου καρδιαγγειακού επεισοδίου ισχυρότερο της χοληστερόλης LDL⁴⁹. Η σχέση της hs-CRP με τον κίνδυνο για

καρδιαγγειακά επεισόδια και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα επιβεβαιώνεται από μεταγενέστερες μετα-αναλύσεις^{50,51}, ενώ ευρήματα από πρόσφατες κλινικές μελέτες με πρώτο συγγραφέα τον Ridker υποδηλώνουν ότι η hs-CRP μπορεί να αποτελεί δείκτη όχι μόνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας, αλλά και ανταπόκρισης στη χορήγηση στατινών^{52,53}. Οι ενδείξεις, ωστόσο, για τη δυνατότητα πρόληψης των καρδιαγγειακών επεισοδίων με την ελάττωση των επιπέδων της hs-CRP είναι περιορισμένες^{42,50}.

Η σχέση αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης στον ορό και αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα παρατηρήθηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1980 σε ασθενείς με υπερομοκυστεϊνουρία, μια σπάνια γενετική διαταραχή που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Την επόμενη δεκαετία, μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι και στο γενικό πληθυσμό, οι υψηλές τιμές ομοκυστεΐνης στον ορό συσχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σε μετα-ανάλυση 30 μελετών ασθενών-μαρτύρων (case-control) ή κοόρτης (cohort) ατόμων χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου βρέθηκε ότι, μετά τη διόρθωση για γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, επίπεδα ομοκυστεΐνης κατά 25% χαμηλότερα συσχετίζονταν με κατά 11% μικρότερο κίνδυνο για ισχαιμική καρδιακή νόσο και κατά 19% μικρότερο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο⁵⁴. Η γνώση ότι υπερομοκυστεϊναιμία μπορεί να προκληθεί από ανεπάρκεια βιταμίνης Β6, φυλλικού οξέος ή βιταμίνης Β12 οδήγησε στο σχεδιασμό σειράς κλινικών μελετών με τις οποίες ελέγχθηκε η επίδραση της χορήγησης συμπληρωμάτων βιταμινών Β σε άτομα που διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο. Η μετα-ανάλυση 8 τέτοιων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, με συνολικό αριθμό 37.845 ατόμων, έδειξε ότι σε σύγκριση με ομάδα εικονικού φαρμάκου, η χορήγηση φυλλικού οξέος οδήγησε σε ελάττωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης κατά 25%. Παρά τη σαφή, όμως, επίδραση στις τιμές της ομοκυστεΐνης, στα άτομα στα οποία χορηγήθηκε φυλλικό οξύ δεν παρατηρήθηκε ελάττωση των μειζόνων αγγειακών επεισοδίων, των μειζόνων στεφανιαίων επεισοδίων ή των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 5 ετών⁵⁵. Στην περίπτωση, λοιπόν, της ομοκυστεΐνης καταδείχθηκε ότι τα υποκατάστατα ή ενδιάμεσα καταληκτικά σημεία (surrogate endpoints), όπως η ομοκυστεϊναιμία, δεν αρκούν για την εξαγωγή συμπε-

ρασιμάτων σχετικών με την επίδραση μιας παρέμβασης σε αδρά καταληκτικά σημεία (hard endpoints), όπως είναι η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα (στις κλινικές μελέτες, υποκατάστατα ή ενδιάμεσα καταληκτικά σημεία [surrogate endpoints] ονομάζονται δείκτες ανταπόκρισης στη θεραπευτική παρέμβαση, που χρησιμοποιούνται στη θέση άλλων ισχυρότερων δεικτών [αδρών καταληκτικών σημείων, hard endpoints] προκειμένου, συνήθως, να συντομευθεί η διάρκεια της μελέτης. Π.χ. η αρτηριακή πίεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ενδιάμεσο καταληκτικό σημείο στη θέση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά επεισόδια).

Ασβέστιο βρίσκεται στις στεφανιαίες αρτηρίες μόνο όταν αυτές έχουν αναπτύξει αθηροσκλήρυνση, και ο βαθμός ασβέστωσης μπορεί να υπολογιστεί γρήγορα και αναίμακτα με αξονική τομογραφία δέσμης ηλεκτρονίων. Ο βαθμός ασβέστωσης (CAC score) εκφράζεται σε μονάδες Agatston (από το όνομα του ερευνητή Arthur Agatston της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου του Μαϊάμι, που μαζί με το συνεργάτη του Warren Janowitz είχαν προτείνει τη μέθοδο αυτή υπολογισμού τη δεκαετία του 1980), που αποτελούν συνάρτηση της πυκνότητας του απεικονιζόμενου ασβεστίου και της έκτασης της ασβέστωσης. Σε σειρά μελετών παρατήρησης, καθώς και σε συστηματικές ανασκοπήσεις φάνηκε ότι οι υψηλότερες τιμές CAC score συσχετίζονταν με μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια⁴³. Ειδικότερα, σε σύγκριση με άτομα χωρίς εναπόθεση ασβεστίου στα στεφανιαία, άτομα με μεγάλο βαθμό ασβέστωσης (π.χ. CAC score >300) διατρέχουν δεκαπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίων και γενικά καρδιαγγειακών επεισοδίων⁵⁶. Το ενδιαφέρον με το νέο αυτόν παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου έγκειται σε ενδείξεις, προερχόμενες από πολλές μεγάλες και καλά σχεδιασμένες μελέτες παρατήρησης, σύμφωνα με τις οποίες ως ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης καρδιαγγειακών επεισοδίων, το CAC score διαθέτει βελτιωμένη διακριτική ικανότητα και δυνατότητα νέας διαστρωμάτωσης του κινδύνου. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ατόμων που διατρέχουν μέσο καρδιαγγειακό κίνδυνο, η προσθήκη του CAC score στο μοντέλο πρόβλεψης της Μελέτης Framingham βρέθηκε ότι επιτρέπει βελτίωση της διαστρωμάτωσης κατά 66%, ενώ η αντίστοιχη βελτίωση με τους περισσότερους από τους άλλους νεότερους δείκτες, όπως το πάχος του έσω μέσου χιτώνα των καρωτίδων, το σφυροβραχιόνιο

δείκτη και τη hs-CRP, δεν υπερβαίνει το 10%⁵⁶. Αν και πολλοί ειδικοί προτείνουν τη χορήγηση στατινών σε άτομα με υψηλό CAC score (ιδίως αν είναι >300) ακόμα και όταν με βάση τους κλασικούς παράγοντες αυτά ανήκουν στην κατηγορία του μέσου κινδύνου, ο βαθμός ασβέστωσης των στεφανιαίων δεν μειώνεται και μπορεί ακόμα και να αυξάνεται παρά τη θεραπεία με στατίνες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Για πρώτη φορά, ο υπολογισμός του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου ως παράγοντα που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη λήψη αποφάσεων σχετικών με την έναρξη και τους στόχους της αντιυπερτασικής θεραπείας προτάθηκε το 1997 από την Κοινή Εθνική Επιτροπή για την Πρόληψη, τον Έλεγχο, την Αξιολόγηση και τη Θεραπεία της Υπέρτασης (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) των Η.Π.Α.⁵⁷ Τα επόμενα είκοσι χρόνια, η εκτίμηση του συνολικού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα καθιερώθηκε ως κριτήριο για το βαθμό των μέτρων πρόληψης που πρέπει να λαμβάνονται σε ατομικό επίπεδο. Ένα παράδειγμα μπορεί κανείς να βρει στις πρόσφατες (2016) κατευθυντήριες οδηγίες των Ευρωπαϊκών Εταιρειών Καρδιολογίας και Αθηροσκληρότητας για τη δυσλιπιδαιμία⁵⁸. Σύμφωνα με αυτές, για τα άτομα, που (με βάση το μοντέλο της Μελέτης SCORE) διατρέχουν συνολικό κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα μέσα σε μια δεκαετία <1% και έχουν τιμές χοληστερόλης LDL από 70 μέχρι <100 mg/dl δεν χρειάζεται καμιά διατροφική ή φαρμακευτική παρέμβαση όσον αφορά τα λιπίδια, ενώ για τα άτομα με τις ίδιες τιμές χοληστερόλης LDL, που διατρέχουν αντίστοιχο κίνδυνο >10%, είναι απαραίτητη η φαρμακευτική παρέμβαση σε συνδυασμό με μέτρα αλλαγής του τρόπου ζωής.

Αυτή είναι η κύρια χρησιμότητα του υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ατομικό επίπεδο⁵⁹. Σε ατομικό, επίσης, επίπεδο, η γνώση του συγκεκριμένου κινδύνου που διατρέχει κάποιος και των επιμέρους παραγόντων με βάση τους οποίους προβλέπεται αυτός ο κίνδυνος μπορεί να συμβάλει στην προσήλωσή του στα επιβαλλόμενα προληπτικά μέτρα. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα προσφέρουν οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για καρδιαγγειακή πρόληψη⁶⁰: Με την παράθεση ενός πίνακα διαστρωμάτωσης του κινδύνου με βάση τη μελέτη SCORE, διαπιστώνεται ότι ένας άνδρας 40 ετών, που είναι καπνιστής και έχει συστολική πίεση 180 mmHg και ολική χο-

ληστερόλη 115 mg/ml διατρέχει τον ίδιο δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο (3%) με έναν άλλο άνδρα που είναι 60 ετών, δεν καπνίζει και έχει συστολική πίεση 120 mmHg και χοληστερόλη κάτω από 150 mg/ml. Μια ματιά σ' αυτόν τον πίνακα αρκεί για να πείσει ένα σαραντάρη άνδρα πως οι καπνιστικές του συνήθειες και η αμέλειά του να ρυθμίσει την πίεση και τα λιπίδιά του τον έχουν κάνει να γεράσει είκοσι χρόνια πιο πάνω από την ημερολογιακή του ηλικία από άποψη καρδιάς και αγγείων.

Η γνώση του επιπολασμού των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε έναν πληθυσμό αποτελεί, εξάλλου, χρήσιμο εργαλείο για τη χάραξη αποτελεσματικής πολιτικής υγείας. Όπως αναφέρθηκε ήδη, η χώρα μας έχει μείνει πίσω, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες, στην προσπάθεια για μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας³. Η καθυστέρηση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί σε ελλείψεις στον τομέα της θεραπείας, σε ανεπαρκή μέτρα πρόληψης ή σε συνδυασμό των δύο. Από άποψη θεραπευτικής αντιμετώπισης των προβλημάτων υγείας η χώρα μας δεν φαίνεται να υπολείπεται σημαντικά των άλλων χωρών: Σε αναλογία με τον πληθυσμό της, στη χώρα μας ο αριθμός των ειδικών γιατρών για καρδιαγγειακά νοσήματα είναι ο μεγαλύτερος στην Ευρώπη (34,1 ανά 100.000 κατοίκους, τριπλάσιος από τον αντίστοιχο αριθμό στη Γαλλία και εξαπλάσιος από τον αντίστοιχο στο Ηνωμένο Βασίλειο)⁷, ο αριθμός των αγγειοπλαστικών δεν διαφέρει πολύ από το μέσο όρο σε 21 ευρωπαϊκές χώρες (177 έναντι 191 ανά 100.000 κατοίκους το 2010)⁷, ενώ το κράτος μας ξοδεύει για φάρμακα το μεγαλύτερο ποσοστό του ακαθάριστου εγχώριου προϊόντος του σε σύγκριση με όλα τα κράτη των χωρών του Ο.Ο.Σ.Α. (2,4% έναντι του 1,5 %, που είναι μέσος όρος στις χώρες του Ο.Ο.Σ.Α.)⁶¹.

Τα αποτελέσματα από την εφαρμογή ενός επικυρωμένου στατιστικού μοντέλου (IMPACT) στα δεδομένα από τις μεταβολές της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο στο χρόνο σε διάφορους πληθυσμούς, έχουν προσφέρει ενδείξεις υπέρ της απόδοσης των μεταβολών αυτών σε σχετικά μεγαλύτερο βαθμό στις παρεμβάσεις στους παράγοντες κινδύνου, από όσο στις ειδικές θεραπευτικές παρεμβάσεις: 55% έναντι 35% στη Σκωτία, 60% έναντι 35% στη Νέα Ζηλανδία, 52% έναντι 32% στην Αγγλία και την Ουαλία και 53% έναντι 23% στη Φινλανδία, με εξαίρεση τις Η.Π.Α., όπου τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 44% και 47%, γεγονός που αποδόθηκε σε αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας και του διαβήτη σ' αυτή τη χώρα⁶².

Στη χώρα μας, ο επιπολασμός των δυο κύριων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας, βρίσκεται σε σχετικά χαμηλά επίπεδα σε σύγκριση με άλλες χώρες. Συγκεκριμένα, μεταξύ 20 ευρωπαϊκών χωρών, ο επιπολασμός της υπέρτασης στη χώρα μας το έτος 2012 ήταν χαμηλότερος από όσο σε 14 χώρες και υψηλότερος από όσο σε 5, ενώ ο επιπολασμός της υπερχοληστερολαιμίας (τιμές ολικής χοληστερόλης ≥ 240 mg/dl) ήταν ο χαμηλότερος μεταξύ των 20 χωρών⁶³. Δεν συμβαίνει, όμως, το ίδιο για δυο άλλους δυσμενείς παράγοντες, το κάπνισμα και την καθιστική ζωή, στους οποίους ερχόμαστε πρώτοι (38% ήταν το 2014 οι καπνιστές στον πληθυσμό των ενηλίκων, έναντι 24% που ήταν ο μέσος όρος σε 15 ευρωπαϊκές χώρες³, ενώ το 2009, το ποσοστό των Ελλήνων που δήλωναν ότι ουδέποτε ασκούνται ή κάνουν σπορ ήταν σχεδόν διπλάσιο του αντίστοιχου μέσου όρου των κατοίκων 27 ευρωπαϊκών χωρών [67% έναντι 39%]⁶³). Αν και στα γνωστά μοντέλα πρόβλεψης, η σωματική δραστηριότητα δεν περιλαμβάνεται στις μεταβλητές που χρησιμοποιούνται για τη βαθμολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, υπάρχει σειρά ενδείξεων που υποστηρίζουν τη συσχέτισή της με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 36 μελετών, με σύνολο συμμετεχόντων 3.439.874 και μέση διάρκεια παρακολούθησης 12,3 έτη, έδειξε ότι η αλλαγή από την καθιστική ζωή σε μέτρια επίπεδα σωματικής άσκησης (150 λεπτά αερόβιας δραστηριότητας μέτριας έντασης την εβδομάδα) συσχετίζεται με ελάττωση του κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακά επεισόδια κατά 23%, ελάττωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 17% και ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 κατά 26%, ανεξάρτητα από το σωματικό βάρος⁶⁴.

Τα στατιστικά δεδομένα για τις καπνιστικές συνήθειες και τη νοχήλεια των σύγχρονων Ελλήνων δείχνουν ότι από άποψη μέτρων πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων στη χώρα μας (των νοσημάτων που ευθύνονται για τους περισσότερους θανάτους) προτεραιότητα πρέπει να δοθεί στην αντιμετώπιση των δυο αυτών παραγόντων που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής. Για ποιο λόγο, όμως, οι Έλληνες δεν φαίνεται να προσπαθούν να απαλλαγούν από τις δυο ολέθριες αυτές συνήθειες; Δεν είναι, βέβαια, δυνατό να μη γνωρίζουν τις δυσμενείς τους επιπτώσεις. Από τις εικόνες στα πακέτα των τσιγάρων μέχρι τις πληροφορίες από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης τα μηνύματα είναι σα-

φή. Ο πιθανότερος, ίσως, λόγος είναι ότι οι περισσότεροι άνθρωποι απεχθάνονται τους υπολογισμούς πιθανοτήτων και εφησυχάζουν με τη σκέψη ότι οι ίδιοι ανήκουν στους λίγους τυχερούς στους οποίους δεν πρόκειται να συμβεί το κακό⁶⁵. Στην ιστορία υπάρχει κάποιος που λέγεται πως ισχυριζόταν ότι: «αυτό δεν πρόκειται ποτέ να συμβεί σε μένα». Ήταν ο Captain Edward John Smith. Ο πλοίαρχος του «Τιτανικού»...

SUMMARY

Mountokalakis TD

The importance of cardiovascular risk assessment

Arterial Hypertension 2017; 26: 174-188.

To examine the contributions of various factors to the changes in rates of death from coronary heart disease (CHD), data from large cohort studies were used in the development of cardiovascular disease risk assessment tools. The most widespread of them is the model based upon the Framingham cohort, in which age, sex, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, systolic blood pressure, diabetes, and smoking status are assigned to predict CHD. Concern as to the applicability of a risk function derived from US data to European populations led to the development of a risk scoring system (SCORE) for the assessment of cardiovascular risk in European clinical practice. Separate estimation equations were calculated for CHD and for non-coronary cardiovascular disease, as well as for high-risk and low-risk regions of Europe. In addition to traditional risk factors several other potential (emerging) risk factors have been identified for CHD. Current evidence, however, does not support their routine use. The importance of cardiovascular risk assessment lies in the fact that in clinical practice, it can be used to identify individuals at high risk for more intensive preventive interventions. Moreover, risk estimates may raise awareness of danger and motivate adherence to recommended lifestyle changes or therapies. In population level, identification of the prevailing risk factors is a key factor to consider when addressing community health needs. In comparison to other European countries, smoking and physical inactivity are considerably high in Greece and as a consequence, these two health issues should be given a priority when planning national health promotion programs.

Key-words: Cardiovascular diseases, Framingham study, Cardiovascular risk Factors, Score program, risk assessment systems.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1459-44.
2. OECD/EU. Health at a Glance: Europe 2016- State of Health in the EU Cycle. Paris: OECD Publishing, 2016.
3. WHO Regional Office for Europe. Greece profile of health and well-being. Geneva: WHO, 2016.
4. Morosco GJ. Conquering heart disease: a call to action. *Prev Cardiol* 2002; 5: 31-6.
5. Grech ED. Percutaneous coronary intervention. I: History and development. *BMJ* 2003; 326: 1080-2.
6. Stuart J, Head SJ, Davierwala PM, et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 2821-30.
7. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cardiovascular_diseases_statistics (data extracted in October 2016).
8. Jones DS, Greene JA. The contributions of prevention and treatment to the decline of cardiovascular mortality: lessons from a forty-year debate. *Health Affairs* 2012; 31: 2250-8.
9. Stamler J. Lifestyles, major risk factors, proof, and public policy. *Circulation* 1978; 58: 3-19.
10. Biton A, Gaziano T. The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53: 68-78.
11. Moser M. The Treatment of Hypertension. A Story of Myths, Misconceptions, Controversies and Heroics. 2nd edition. Darien CT: Le Jacq Communications, Inc., 2002.
12. 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.
13. Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chron Dis* 1967; 20: 511-24.
14. American Heart Association. Coronary Risk Handbook: Estimating Risk of Coronary Heart Disease in Daily Practice. New York: American Heart Association, 1973.
15. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976; 38: 46-51.
16. Pickering G. The Nature of Essential Hypertension. London, New York: Grune & Stratton, Inc, 1961.
17. Brittain E. Probability of coronary heart disease developing. *West J Med* 1982; 136: 86-89.
18. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293-8.
19. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
20. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743-53.
21. Ferket BS, Colkesen EB, Visser JJ, et al. Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check? *Arch Intern Med* 2010; 170: 27-40.
22. Damen JAAG, Hoofst L, Schuit E, et al. Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. *BMJ* 2016; 353: i2416.
23. Matheny M, McPheeters ML, Glasser A, et al. Systematic Review of Cardiovascular Disease Risk Assessment Tools. Evidence Synthesis No. 85. AHRQ Publication No. 11-05155-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2011.
24. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
25. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM): results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19: A2-A11.
26. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008; 336: 1475-82.
27. Collins GS, Altman DG. An independent external validation and evaluation of QRISK cardiovascular risk prediction: a prospective open cohort study. *BMJ* 2009; 339: b2584.
28. Woodward M, Brindle P, Tunstall Pedoe H, for the SIGN group on risk estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007; 93: 172-6.
29. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation* 2010; 121: 1768-77.
30. Pencina MJ, D'Agostino RB. Evaluating discrimination of risk prediction models. The C statistic. *JAMA* 2015; 314: 1063-4.
31. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ* 2009; 338: 1432-5.
32. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. *J Amer Coll Cardiol* 2009; 54: 1209-27.
33. Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyses D, et al. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20: 1973-80.
34. Liu J, Hong Y, D'Agostino RB Sr, et al. Predictive value for the Chinese population of the Framingham CHD risk assessment tool compared with the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *JAMA* 2004; 291: 2591-9.
35. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic group investigation. *JAMA* 2001; 286: 180-7.
36. Tjoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JPA. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA* 2009; 302: 2345-52.

37. Brown MJ, Castaigne A, Ruilope LM, et al. INSIGHT: international nifedipine GITS study intervention as a goal in hypertension treatment. *J Hum Hypertens* 1996; 10 Suppl 3: S157-60.
38. Hausberg M, Barenbrock M. Predicting cardiovascular risk in populations. *J Hypertens* 2002; 20: 1937-8.
39. 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.
40. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysoshoou 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.
41. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 2003; 290: 932-40.
42. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151: 496-507.
43. Eckel RH, Cornier M-A. Update of the NCEP ATP III emerging cardiometabolic risk factors. *BMC Medicine* 2014; 12: 115.
44. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease 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. *Atherosclerosis* 2012; 223: 1-68.
45. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013; 29: 151-67.
46. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB Sr, Gibbons R, et al. ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: report Of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014; 129: S49-S73.
47. Lagrand WK, Visser A, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96-102.
48. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
49. Ridker PM, Rifai N, Rose I, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
50. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151: 483-95.
51. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 132-40.
52. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-8.
53. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
54. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-22.
55. Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1622-31.
56. Blankstein R, Gupta A, Rana JS, Nasir K. The implication of coronary artery calcium testing for cardiovascular disease prevention and diabetes. *Endocrinol Metab* 2017; 32: 47-57.
57. National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
58. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman J, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999-3058.
59. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? do they make a difference? can we see the future? *Circulation* 2010; 122: 300-10.
60. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 252: 207.
61. OECD, Health at a Glance 2011: OECD Indicators, OECD Publishing, 2011.
62. Ford ES, Ajani UA, Janet B, Croft JA, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
63. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, 2012.
64. Wahid A, Manek N, Nichols M, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta analysis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: pii:e002495.
65. Μουντοζαλάκης Θ. «Όχι εμένα! Πάρε κάποιον άλλο...». Στο: 77 Κείμενα Σχετικά με την Ιατρική και Γύρω από την Ιατρική. Αθήνα: Εκδόσεις Αρχιπέλαγος, 2010.