



*Ανασκόπηση των σημαντικότερων σκορ εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου και ανάπτυξη κλινικού σκορ το οποίο θα προβλέπει την ανεύρεση υψηλών τιμών αορτικής σκληρίας σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση

Ι. Κουτάγιαρ¹

Χ. Βλαχόπουλος¹

Α. Πρωτογέρου²

Π. Ξαπλαντέρης^{1,3}

Α. Αργύρης²

Β. Γαρδικιώτη¹

Δ. Τερεντές-Πρίντζιος¹


Ν. Τεντολούρης⁴

Π. Σφηκκάκης⁴

Δ. Τούσουλης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανάπτυξη και εφαρμογή σκορ για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν ιδιαίτερη αξία για τη λήψη αποφάσεων στην κλινική πρακτική και αποτελούν μείζονα παράμετρο της πρωτογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου. Δεδομένων όμως των περιορισμών που διέπουν τα εφαρμοζόμενα σκορ, νέοι βιοδείκτες με προβλεπτική αξία επιπρόσθετη των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την ακριβέστερη διαστρωμάτωση του κινδύνου. Μεταξύ αυτών συμπεριλαμβάνεται και η μέτρηση της καρωτιδομηριαίας ταχύτητας σφυγμικού κύματος (cfPWV), η πλέον αξιόπιστη μέθοδος εκτίμησης της αορτικής σκληρίας. Η μέτρησή της κατά προτεραιότητα σε άτομα με ισχυρή πιθανότητα να εμφανίζουν διαταραχή των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής κρίνεται, βάσει των έως τώρα στοιχείων, ιδιαίτερα χρήσιμη στην ορθή τοποθέτησή τους στην κατάλληλη ομάδα κινδύνου για την περαιτέρω λήψη αποφάσεων. Το SAGE score, το οποίο λαμβάνει υπόψη τη συστολική αρτηριακή πίεση, την ηλικία, τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας και τη νεφρική λειτουργία, προτείνει έναν εύκολο και αξιόπιστο τρόπο για τη διαλογή στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης, συμβάλλοντας έτσι στην ενίσχυση της αποτελεσματικότητας των στρατηγικών πρόληψης. Συνεπώς, η προσθήκη νέων βιοδεικτών στα υπάρχοντα σκορ προσφέρει μια πολλά υποσχόμενη λύση για την αντιμετώπιση των περιορισμών των υπάρχοντων μοντέλων. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα και εντατικοποίηση της έρευνας στο πεδίο της πρωτογενούς πρόληψης για να επιτευχθεί η βέλτιστη αξιοπιστία στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Καρδιαγγειακός κίνδυνος, σκορ, βιοδείκτης, αορτική σκληρία, ταχύτητα σφυγμικού κύματος

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Τμήμα Υπέρτασης και Καρδιομεταβολικού Συνδρόμου, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ιπποκράτειο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ² Τμήμα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας, Τμήμα Παθοφυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ³ Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Saint-Pierre, Ελεύθερο Πανεπιστήμιο των Βρυξελλών, Βρυξέλλες, Βέλγιο, ⁴ Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Λαϊκό, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

✉ **Αλληλογραφία:** Χαράλαμπος Βλαχόπουλος, Τμήμα Υπέρτασης και Καρδιομεταβολικού Συνδρόμου, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών Ιπποκράτειο, Προφήτη Ηλία 24, 145 75 Αθήνα, Ελλάδα • Τηλ: +30 697 2272727 • Fax: +30 2107485039 • E-mail: cvlachop@otenet.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εν έτει 2018 η καρδιαγγειακή νόσος εξακολουθεί να αποτελεί την κύρια αιτία πρόωμης θνητότητας και χρόνιας αναπηρίας παγκοσμίως. Μάλιστα, η σύγχρονη τεχνογνωσία και η αλματώδης πρόοδος της έρευνας δεν φαίνεται να αντικατοπτρίζονται πλέον σε αντίστοιχες μειώσεις στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, παρότι εκτιμάται ότι περί το 80% αυτών θα ήταν δυνατό να προληφθούν^{1,2}.

Αποτελεί συνεπώς αδήριτη ανάγκη η ύπαρξη ενός συντονισμένου πλάνου δράσεων στο επίπεδο της πρωτογενούς πρόληψης³. Η ετερογένεια ωστόσο των παραγόντων κινδύνου και του επιπολασμού τους απαιτεί μία προσέγγιση που θα περιλαμβάνει τροποποίηση πολλαπλών παραγόντων και θα επικεντρώνεται στους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου^{4,5}.

Τομή στον τρόπο προσέγγισης της καρδιαγγειακής νόσου τον 20ό αιώνα, απετέλεσε η ιστορική μελέτη Framingham, η οποία στις 29 Σεπτεμβρίου 2018 συμπλήρωσε 70 έτη από την εξέταση του πρώτου συμμετέχοντα. Αυτό που ξεκίνησε ως μία προσπάθεια μελέτης της έκφρασης της στεφανιαίας νόσου σε έναν «πραγματικό» πληθυσμό και εντοπισμού των παραγόντων που προδιαθέτουν στην ανάπτυξή της, μέσω κλινικής και εργαστηριακής εξέτασης και μακροπρόθεσμης παρακολούθησης, έχει έκτοτε αποτελέσει τον ακρογωνιαίο λίθο της επιδημιολογικής έρευνας της καρδιαγγειακής νόσου⁶. Πλέον αποτελεί θεμελιώδη γνώση ότι η ηλικία, το φύλο, η υψηλή αρτηριακή πίεση, η χρήση καπνού, η δυσλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελούν βασικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου⁷.

Οι μεγάλες κληρονομές της μελέτης αυτής συνοψίζονται στον προσδιορισμό των στοιχείων εκείνων που θα μπορούσαν να συμβάλουν στον υπολογισμό της πιθανότητας ενός ατόμου να εμφανίσει κάποιο καρδιαγγειακό σύμβαμα στο μέλλον, καθώς και στην εγκαθίδρυση της έννοιας του «παράγοντα κινδύνου»⁸. Έτσι, τέθηκαν οι βάσεις για την ανάπτυξη των κλινικών μοντέλων εκτίμησης κινδύνου. Τρεις δεκαετίες αργότερα αναπτύχθηκε το γνωστότερο μοντέλο, το Framingham Risk Score, το οποίο απετέλεσε τη βάση της πρωτογενούς πρόληψης για την καρδιαγγειακή νόσο⁹. Έκτοτε, τα σκορ εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν καταλάβει σημαντικό ρόλο στην κλινική καρδιολογία, καθώς επιτρέπουν την ταξινόμηση των υπό εξέταση ατόμων ανάλογα με τον κίνδυνο που διατρέχουν, και αποτελούν το πρώτο βήμα για τη λήψη αποφάσεων τόσο

για τη διενέργεια περαιτέρω ελέγχου, όσο και για τη θεραπευτική στρατηγική¹⁰.

Ωστόσο, τα υπάρχοντα σκορ απέχουν ακόμα αρκετά από το να χαρακτηριστούν ιδανικά^{11,12}. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να διερευνησουμε τη χρησιμότητα και αξιοπιστία των ευρύτερα χρησιμοποιούμενων σύγχρονων σκορ, με έμφαση στα πλεονεκτήματα αλλά και τους περιορισμούς τους, και να αναφερθούμε στον τρόπο με τον οποίο η διεθνής ερευνητική κοινότητα προσπαθεί να τα εξελίξει με την προσθήκη νέων βιοδεικτών επιπλέον των κλασικών παραγόντων κινδύνου.

RISK SCORES

Σήμερα τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα μοντέλα παγκοσμίως αποτελούν το Framingham Risk Score (FRS) και τα παράγωγά του για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, και το ευρωπαϊκό HeartSCORE (γνωστό και ως SCORE - Systematic COronary Risk Evaluation) για την εκτίμηση του κινδύνου για θανατηφόρο καρδιαγγειακό συμβάν στην επόμενη δεκαετία^{11,13}.

FRAMINGHAM RISK SCORE

Το 2002 το Framingham Risk Score υιοθετήθηκε για την εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου¹⁴. Το 2008, έπειτα από αναγνώριση των εγγενών περιορισμών της έως τότε μορφής του, επιχειρήθηκε αναβαθμονόμησή του. Ως αποτέλεσμα, αναπτύχθηκαν διαφορετικές για κάθε φύλο συναρτήσεις πολλαπλών μεταβλητών, που ενσωματώνουν την ηλικία, την ολική και HDL χοληστερόλη ορού, τη συστολική αρτηριακή πίεση, τυχόν αντυπερτασική αγωγή, το κάπνισμα και την επηρεασμένη ανοχή στη γλυκόζη. Επιχειρήθηκε έτσι ο υπολογισμός της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων ολικά αλλά και ξεχωριστά για κάθε έκφανση της καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαία νόσο, αγγειακή εγκεφαλική νόσο, περιφερική αγγειακή νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια)¹⁵.

Παρά την ευρεία χρήση και χρησιμότητά του, η αξιοπιστία του σκορ αυτού περιορίζεται από το γεγονός πως έχει βασιστεί σε δεδομένα αποκλειστικά από άτομα της λευκής φυλής της αμερικανικής ηπείρου. Στο πλαίσιο αυτό, το 2013 η ομάδα εργασίας των ACC/AHA αποφάσισε να μη βασίσει τις συστάσεις της για πρόβλεψη του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου αποκλειστικά στο FRS. Αντ' αυτού χρησιμοποίησε συναρτήσεις που εξήχθησαν από δεδομένα πληθυσμών φυλετικά ετερο-

γενών, και ως εκ τούτου περισσότερο αντιπροσωπευτικών των κατοίκων των ΗΠΑ, ενώ διεύρυνε και το καταληκτικό σημείο, ορίζοντας ως τέτοιο την πρώτη εμφάνιση επεισοδίου αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου (μη θανατηφόρο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, θανατηφόρο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, θανατηφόρο ή μη αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) εντός της δεκαετίας¹⁶.

Σε δεύτερο επίπεδο, και για άτομα για τα οποία υπάρχει αβεβαιότητα στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, ετέθη υπόψη η χρήση νέων βιοδεικτών επιπλέον των κλασικών, οι οποίοι θα μπορούσαν να συμβάλουν στην ακριβέστερη εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Μεταξύ των δεικτών αυτών, η συνεκτίμηση του οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου, καθώς και των τιμών της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP), του δείκτη επασβέτωσης στεφανιαίων αρτηριών (Coronary Artery Calcium score – CAC) και του σφυροβραχιόνιου δείκτη (Ankle-Brachial Index – ABI) θεωρήθηκε πως θα μπορούσε να έχει κλινική χρησιμότητα σε περιπτώσεις όπου οι καθιερωμένοι παράγοντες δεν οδηγούν σε σαφές συμπέρασμα¹⁶. Ωστόσο, οι συστάσεις που εκδόθηκαν το 2018 περιγράφουν μικρή μόνο βελτίωση στην ακρίβεια της διαστρωμάτωσης κινδύνου από τη συναξιολόγηση των ανωτέρω βιοδεικτών, με άγνωστο αντίκρυσμα στην κλινική πράξη, καταλήγοντας πως τα υπάρχοντα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να εκτιμηθεί επακριβώς το όφελος από τη χρήση τους¹⁷.

SCORE

Το μοντέλο HeartSCORE που πρότεινε το 2003 η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία για τον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου οδήγησε στην ανάπτυξη του SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), το οποίο προορίζεται για χρήση στην πρωτογενή πρόληψη. Η δημιουργία του βασίστηκε σε δεδομένα από 12 ευρωπαϊκές προοπτικές μελέτες, ενσωματώνοντας έτσι στοιχεία από πληθυσμούς αρκετά ετερογενείς ως προς το υπόβαθρο και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Εκτιμά την πιθανότητα πρώτης εμφάνισης θανατηφόρου στεφανιαίου συμβάματος σε βάθος δεκαετίας, συναξιολογώντας ως παράγοντες κινδύνου το φύλο, την ηλικία, τη χρήση ή όχι καπνού, τη συστολική αρτηριακή πίεση και την ολική χοληστερόλη ορού. Με βάση τα ανωτέρω, κατατάσσει τα υπό εκτίμηση άτομα σε χαμηλού, μέτριου, υψηλού και πολύ υψη-

λού κινδύνου (Πίνακας 1). Θεωρείται ότι υπάρχει αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος, όταν η πιθανότητα για θανατηφόρο συμβάν μέσα στην προσεχή δεκαετία είναι μεγαλύτερη από 5%^{3,18,19}.

Το πλεονέκτημα ενός μοντέλου που χρησιμοποιεί αποκλειστικά το θάνατο ως καταληκτικό σημείο είναι ότι αποφεύγει την εμπλοκή πλήθους συγχυτικών παραγόντων που είναι έως αδύνατον να ελεγχθούν σε άλλη περίπτωση. Και αυτό γιατί τα μη θανατηφόρα συμβάματα είναι εξαρτώμενα από τον ορισμό τους στο εκάστοτε σύστημα υγείας, καθώς και από εξελίξεις σε διαγνωστικές δοκιμασίες και μεθόδους επιβεβαίωσης της διάγνωσης, τα οποία διαρκώς μεταβάλλονται. Όσον αφορά τον υπολογισμό της πιθανότητας για πρώτο καρδιαγγειακό σύμβαμα –θανατηφόρο ή μη– στη δεκαετία, σύμφωνα με τα δεδομένα που προκύπτουν από το μοντέλο HeartScore αυτή μπορεί να υπολογιστεί κατά προσέγγιση, και είναι τριπλάσια της πιθανότητας για θανατηφόρο σύμβαμα στους άνδρες και τετραπλάσια στις γυναίκες^{3,20}.

Και το μοντέλο αυτό ωστόσο παρουσιάζει εγγενείς περιορισμούς (Πίνακας 2). Υπάρχουν σημαντικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, το σωματικό βάρος και το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, που δεν λαμβάνονται υπόψη³. Επίσης, παρότι ο ορισμός του θανάτου ως καταληκτικού σημείου εμφανίζει πλεονεκτήματα, δεν επιτρέπει ακριβή εκτίμηση του συνολικού κινδύνου σε άτομα που πρόκειται να εμφανίσουν μη θανατηφόρο σύμβαμα. Αυτό οδήγησε στην έκφραση μίας αρκετά συντηρητικής αντιμετώπισης των θεραπευτικών στρατηγικών στις ευρωπαϊκές οδηγίες του 2016, ιδίως για κάποιες ευρωπαϊκές χώρες με μειούμενους δείκτες καρδιαγγειακής θνητότητας παρά την υψηλή νοσηρότητα²¹. Η αναβαθμονόμησή του με σκοπό την εφαρμογή του και στα δύο φύλα φαίνεται να μη στηρίζεται σε επαρκή και αξιόπιστα δεδομένα, ενώ εκτός της επιβεβαιωμένης καρδιαγγειακής νόσου, δεν μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου I ή II ή χρόνια νεφρική νόσο. Ακόμη, μέχρι πρόσφατα απευθυνόταν σε περιορισμένο εύρος ηλικιών, καθώς δεν παρείχε αξιόπιστα δεδομένα για ηλικίες άνω των 65²¹. Βέβαια, στις νέες ευρωπαϊκές οδηγίες σχετικά με την υπέρταση περιγράφεται αναπροσαρμογή του και για αυτό το ηλικιακό εύρος²².

Πίνακας 1. Κατηγορίες καρδιαγγειακού κινδύνου

Πολύ υψηλού κινδύνου	<p>Άτομα με οποιοδήποτε από τα παρακάτω:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, κλινικά ή απεικονιστικά αποδεδειγμένη. <ul style="list-style-type: none"> – Η κλινικά αποδεδειγμένη καρδιαγγειακή νόσος περιλαμβάνει προηγούμενο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI), οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS), στεφανιαία επαναγγείωση (PCI), αορτοστεφανιαία παράκαμψη με χρήση μοσχεύματος (cABG) και οποιαδήποτε άλλη διαδικασία επαναγγείωσης, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο παροδικό ή μη, αορτικό ανεύρυσμα, και περιφερική αγγειακή νόσο. – Η τεκμηριωμένη με απεικονιστική μέθοδο καρδιαγγειακή νόσος περιλαμβάνει σημαντική αθηρωματική πλάκα (π.χ. στένωση στη στεφανιογραφία ή στον υπέρηχο των καρωτίδων. Δεν περιλαμβάνεται η αύξηση του πάχους μέσου-έσω χιτώνα της καρωτίδας (cIMT). • Σακχαρώδη διαβήτη με συνυπάρχουσα βλάβη σε όργανο-στόχο, όπως είναι η πρωτεϊνουρία, ή με μείζονα παράγοντα κινδύνου, όπως βαθμού 3 υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία. • Σοβαρή χρόνια νεφρική νόσο (GFR <30 mL/min/1,73 m²). • Υπολογιζόμενο SCORE ≥10% για 10ετή κίνδυνο θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος.
Υψηλού κινδύνου	<p>Άτομα με:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Σημαντικά αυξημένο μονήρη παράγοντα κινδύνου, συγκεκριμένα χοληστερόλη >8 mmol/L (>310 mg/dL), π.χ. σε οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ή βαθμού 3 υπέρταση (ΑΠ >180/110 mmHg). • Σακχαρώδη Διαβήτη στις πλείστες των περιπτώσεων (κάποια νεαρά άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I χωρίς λοιπούς παράγοντες κινδύνου ενδεχομένως να έχουν μέτριο κίνδυνο). • Υπερτασικής αιτιολογίας υπερτροφία αριστερής κοιλίας. • Μέτριας βαρύτητας χρόνια νεφρική νόσο (GFR 30-59 mL/min/1,73 m²) • Υπολογιζόμενο SCORE ≥5% και <10% για 10ετή κίνδυνο θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος.
Μετρίου κινδύνου	<p>Άτομα με:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Υπολογιζόμενο SCORE μεταξύ ≥1% και <5% για 10ετή κίνδυνο θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος. • Υπέρταση σταδίου 2. <p>Αρκετά άτομα μέσης ηλικίας ανήκουν σε αυτή την κατηγορία</p>
Χαμηλού κινδύνου	Υπολογιζόμενο SCORE <1% για 10ετή κίνδυνο θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος.

Προσαρμογή από 2018 ESC/EAS Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

Τέλος, να σημειωθεί πως βασικός ανασταλτικός παράγοντας για την ευρύτερη χρήση του είναι η αμφισβητούμενη αξιοπιστία του κατά την εφαρμογή σε πληθυσμούς διαφορετικούς εξ αυτών στους οποίους βασίστηκε. Ως εκ τούτου, πολλές ευρωπαϊκές χώρες έχουν προχωρήσει σε αναβαθμονομήσεις σύμφωνα με τα ίδια δεδομένα²². Η βασισμένη στα ελληνικά δεδομένα θνησιμότητας και επιπολασμού των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου αναβαθμονόμηση του ESC SCORE οδήγησε στην ανάπτυξη του HellenicSCORE. Η μελέτη ΑΤΤΙΣΑ επιβεβαιώνει τη βελτιωμένη προβλεπτική ικανότητα του δεύτερου για τον ελληνικό πληθυσμό εν συγκρίσει με το ευρωπαϊκό μοντέλο^{12,23}.

Όπως γίνεται εμφανές λοιπόν τα υπάρχοντα σκορ αδυνατούν να οδηγήσουν σε συμπεράσματα

με απόλυτη αξιοπιστία, με αποτέλεσμα συχνά ο κίνδυνος να υπερ- ή υποεκτιμάται. Η εφαρμογή σε πληθυσμούς με διαφορετικά βασικά χαρακτηριστικά, αλλά και οι αναμενόμενες αλλαγές στα χαρακτηριστικά των πληθυσμών αυτών από το διάστημα κατά το οποίο πραγματοποιήθηκαν οι μελέτες στις οποίες βασίστηκαν είναι στοιχεία που περιορίζουν την αξιοπιστία τους. Επίσης, η επιλογή των καταληκτικών σε κάθε περίπτωση σημείων και των παραγόντων κινδύνου που λαμβάνονται υπόψη είναι πιθανές εξηγήσεις των περιορισμών τους. Τέλος, και ιδίως για νέα άτομα με αρκετούς παράγοντες κινδύνου και συνεπώς υψηλό σχετικό κίνδυνο παρά τον χαμηλό απόλυτο κίνδυνο που υπολογίζεται, ο περιορισμός της προβλεπτικής ικανότητας των σκορ σε συγκεκριμένο βάθος χρόνου

Πίνακας 2. Πλεονεκτήματα και περιορισμοί του SCORE**ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ**

- Εύκολο στη χρήση.
- Παρέχει στους απανταχού επαγγελματίες υγείας ένα κοινό σημείο αναφοράς για τη διαστρωμάτωση κινδύνου.
- Επιτρέπει μία περισσότερο αντικειμενική εκτίμηση του κινδύνου.
- Λαμβάνει υπόψη την πολυπαραγοντική φύση της καρδιαγγειακής νόσου.
- Επιτρέπει ευελιξία στη διαχείριση· εάν δεν είναι δυνατό να ρυθμιστεί ιδανικά ο κάθε παράγοντας ξεχωριστά, ο συνολικός κίνδυνος μπορεί να μειωθεί στα επιθυμητά επίπεδα με ρύθμιση των λοιπών παραγόντων.
- Λαμβάνει υπόψη το ζήτημα του χαμηλού απόλυτου κινδύνου που προκύπτει σε νέους ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου. Οι πίνακες που υπολογίζουν τον σχετικό κίνδυνο συμβάλλουν στην κατανόηση του γεγονότος ότι ένα νέο άτομο με χαμηλό απόλυτο κίνδυνο μπορεί να διατρέχει στην πραγματικότητα έναν αρκετά υψηλό, τροποποιησιμο παρ' όλ' αυτά σχετικό κίνδυνο. Σε αυτή την περίπτωση, είναι χρήσιμος και ο υπολογισμός της «ηλικίας με βάση τον καρδιαγγειακό κίνδυνο».

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

- Εκτιμά τον κίνδυνο για θανατηφόρο σύμβαμα, όχι τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- Βρίσκει εφαρμογή στον ευρωπαϊκό πληθυσμό συνολικά, αλλά εμφανίζει μικρότερη συγκριτικά αξιοπιστία για κάποιους πληθυσμούς· αυτοί θα επωφελούνταν από αναβαθμονόμηση.
- Περιορίζεται στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου.
- Άλλα μοντέλα εκτίμησης του κινδύνου είναι περισσότερο λειτουργικά, παρ' ότι μπορεί να υπολείπονται σε εύρος εφαρμοσιμότητας.
- Μεγαλύτερη αξιοπιστία για περιορισμένο ηλικιακό εύρος (40-65 ετών).

Προσαρμογή από 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

(συνήθως δεκαετίας) μπορεί να αποβεί εξαιρετικά παραπλανητικός στην εκτίμηση του πραγματικού κινδύνου^{11,24}. Για το λόγο αυτόν, εισήχθη για τα άτομα αυτά η έννοια της «ηλικίας με βάση τον καρδιαγγειακό κίνδυνο» (“risk age”), η οποία τα ανάγει στην ηλικία ενός ατόμου του ίδιου φύλου με τον ίδιο καρδιαγγειακό κίνδυνο αλλά ιδανικά επίπεδα παραγόντων κινδύνου. Αποτελεί έτσι έναν εύκολο και κατανοητό τρόπο να γνωστοποιηθεί η επίδραση των ατομικών παραγόντων κινδύνου στο προσδόκιμο ζωής του υπό εκτίμηση ατόμου^{3,25}.

Με βάση τα ανωτέρω, κατέστη γρήγορα εμφανής η ανάγκη για βελτίωση των μεθόδων εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Μία πιθανή λύση και παράλληλα πολλά υποσχόμενο πεδίο έρευνας αποτελεί η ενσωμάτωση στα υπάρχοντα σκορ νέων μεταβλητών, οι οποίες ιδανικά θα καλύπτουν διαφορετικές πλευρές της παθοφυσιολογίας της καρδιαγγειακής νόσου ή ακόμα και θα εκφράζουν τη συνολική επίδραση των ήδη γνωστών παραγόντων^{11,26}. Τα επιθυμητά αυτά χαρακτηριστικά φαίνεται να συγκεντρώνουν κάποιοι σχετιζόμενοι με τη φυσιολογία και τις παθολογικές διαδικασίες του καρδιαγγειακού συστήματος βιοδείκτες, οι οποίοι έχει αποδειχθεί πως αντικατοπτρίζουν εγκαίρως και με αξιοπιστία λειτουργικές και μορφολογικές

αλλαγές που προηγούνται της κλινικής εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου^{11,27}.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

Στο πλαίσιο αυτό, έχει εντατικοποιηθεί η μελέτη του ρόλου της αρτηριακής σκληρίας στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου³². Αυτή αντικατοπτρίζει τις ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος, οι οποίες διαδραματίζουν βασικό ρόλο στη μηχανική της κυκλοφορίας²⁸.

Οι ελαστικές ιδιότητες του τοιχώματος των αρτηριών εξαρτώνται κατά κύριο λόγο από τη σύσταση του τοιχώματος σε ελαστίνη και κολλαγόνο. Η ποσοστιαία συμβολή αυτών κατά μήκος της αρτηρίας μεταβάλλεται, επιτρέποντάς της να λειτουργεί ως δεξαμενή όγκου αίματος με ρυθμιστικό ρόλο στην παροχή του όγκου αυτού προς την περιφέρεια. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου παρατηρείται διαταραχή της δυναμικής ισορροπίας ελαστίνης/κολλαγόνου, με μείωση της πρώτης και αύξηση του δεύτερου, και τελικά αύξηση της αρτηριακής σκληρίας. Πέραν της σαφούς συσχέτισης της με την ηλικία, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, η διαταραχή της εξωκυττάριας ουσίας των αγγείων, και σε κάποια αγγειακά υποστρώματα η νεύρωση από το αυτό-

νομο νευρικό σύστημα και γενετικοί πολυμορφισμοί είναι κάποιιοι εκ των παραγόντων που επηρεάζουν τις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών^{29,30}.

Η διαταραχή αυτή της ελαστικότητας των αρτηριών οδηγεί σε διαταραχή των αιμοδυναμικών παραμέτρων ολόκληρου του κυκλοφορικού συστήματος. Βασική συνέπεια αποτελεί η αύξηση του μεταφορτίου, με πιθανό αποτέλεσμα την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και τη διαταραχή της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Επίσης, η αγγειακή γήρανση συμμετέχει άμεσα στην ανάπτυξη υπέρτασης, και οδηγεί σε αύξηση της πίεσης παλμού, μείωση της διατημητικής τάσης, και διαταραχή της σταθερής παροχής στη μικροκυκλοφορία. Αυτές οι αλλαγές έχουν με τη σειρά τους ποικίλες συνέπειες, οι οποίες εξηγούν παθοφυσιολογικά σε μεγάλο βαθμό τη σημασία της αρτηριακής σκληρίας στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου^{30,31}.

Σε αντίθεση με τη συστηματική αρτηριακή σκληρία, η οποία μπορεί να υπολογιστεί μόνο μέσω μοντέλων, η περιοχική και τοπική αρτηριακή σκληρία μπορούν να μετρηθούν άμεσα, και πλέον μη επεμβατικά, σε διάφορα σημεία κατά μήκος του κυκλοφορικού συστήματος³².

Ο δείκτης ο οποίος έχει αποδειχθεί πως αντικατοπτρίζει καλύτερα την ελαστικότητα του τοιχώματος των αρτηριών και θεωρείται πλέον “gold standard” για την αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας είναι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity – PWV)^{11,33}. Μάλιστα η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος (cf-PWV) έχει αναδειχθεί σε ιδιαίτερα σημαντικό κλινικό δείκτη, καθώς αφενός η αορτή και οι κλάδοι της είναι το σημείο του αγγειακού συστήματος που αποτελεί άμεση συνέχεια της αριστερής κοιλίας, αφετέρου ως γνωστόν η θωρακική και η κοιλιακή αορτή επιτελούν βασικό ρόλο στη ρύθμιση και διατήρηση συνεχούς αιματικής ροής στην περιφέρεια²⁸. Σημαντικό πλεονέκτημά του αποτελεί το γεγονός ότι έχουν προσδιοριστεί σαφείς τιμές αναφοράς³⁴, και η αξία του έχει επικυρωθεί από πληθεις μελέτες¹¹. Μετράται πλέον δε με ακρίβεια με μη επεμβατικό τρόπο, εύκολα και με ασφάλεια, και η εκμάθησή της τεχνικής από επαγγελματίες υγείας δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες δυσκολίες¹¹.

Ολοένα αυξανόμενος όγκος μελετών και μετα-αναλύσεων υποστηρίζει τη σύνδεση της αρτηριακής σκληρίας με την καρδιαγγειακή νόσο και τη διαγνωστική και προβλεπτική αξία της αξιολόγησής της μέσω της μέτρησης της cfPWV, επιπρό-

σθετα και ανεξάρτητα των κλασικών παραγόντων κινδύνου^{31,32,35,36}. Πιο συγκεκριμένα, μετα-αναλύσεις έδειξαν πως έπειτα από διόρθωση ως προς τους λοιπούς παράγοντες κινδύνου αύξηση της cf-PWV κατά 1m/s σχετιζόταν με αύξηση κατά 7% του κινδύνου για καρδιαγγειακό σύμβαμα σε έναν άντρα 60 ετών χωρίς λοιπούς παράγοντες κινδύνου³⁷. Φαίνεται, επιπλέον, να έχει ισχυρή προβλεπτική αξία και για τη θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία, ενώ εμφανίζει ιδιαίτερη χρησιμότητα για άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (ασθενείς με στεφανιαία νόσο, χρόνια νεφρική νόσο, υπέρταση ή σακχαρώδη διαβήτη)³¹, αλλά και νεότερα άτομα. Στα τελευταία αποδείχθηκε πως μπορεί να αποτελέσει έναν πολύ πρώιμο δείκτη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα έγκαιρης και συνεπώς αποτελεσματικότερης παρέμβασης και προστασίας από περαιτέρω και πιθανόν μη αναστρέψιμη βλάβη³⁰. Υπάρχουν, τέλος, σαφείς ενδείξεις ότι ο ρυθμός με τον οποίο επέρχεται η αγγειακή γήρανση μπορεί να συσχετιστεί με την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών παρεμβάσεων, ανεξαρτήτως της διαχείρισης των κλασικών παραγόντων και παραμέτρων. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα πως η εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας μπορεί να έχει ιδιαίτερη αξία όχι μόνο στην αρχική εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, αλλά και ως μέσο παρακολούθησης της ανταπόκρισης σε θεραπεία και ως πιθανός θεραπευτικός στόχος³⁸.

Με βάση τα ανωτέρω, καθίσταται σαφές πως η cfPWV αποτελεί πολύτιμο βιοδείκτη εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου στην κοινότητα³⁶, και φαίνεται να εκπληρώνει τα περισσότερα κριτήρια ως ενδιάμεσο καταληκτικό σημείο για την καρδιαγγειακή νόσο¹¹. Πιθανή εξήγηση γι' αυτό αποτελεί το γεγονός πως η διαταραχή στις ελαστικές ιδιότητες της αορτής, πέραν των επιπτώσεων που επιφέρει στο κυκλοφορικό σύστημα³⁰, αποτελεί και καλό δείκτη της μακροχρόνιας βλάβης που οι γνώριμοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, σε συνδυασμό με το εκάστοτε γενετικό υπόβαθρο, προκαλούν συνολικά στο αρτηριακό τοίχωμα. Την ίδια στιγμή, οι παράγοντες αυτοί (για παράδειγμα η γλυκόζη ορού και το λιπιδαιμικό προφίλ) εκτιμώμενοι ξεχωριστά μπορεί να παρουσιάζουν διακυμάνσεις μεταξύ των καταγραφών, αδυνατώντας έτσι να οδηγήσουν σε ορθά συμπεράσματα για τον πραγματικό καρδιαγγειακό κίνδυνο^{11,31}.

SAGE SCORE για την εκτίμηση πιθανότητας ανεύρεσης υψηλών τιμών αορτικής σκληρίας σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση

Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία ενστερνίζεται την αξία της αρτηριακής σκληρίας ως ιδιαίτερα χρήσιμου βιοδείκτη. Έτσι, από το 2007 συνεστήθη η χρήση της στη διαχείριση της υπέρτασης, ως παραμέτρου για την εκτίμηση πιθανής βλάβης οργάνων-στόχων^{27,40,41}, ενώ τονίζεται η προγνωστική αξία της και σε πάσχοντες από διαβήτη.⁴² Ωστόσο έως και σήμερα η συστηματική χρήση της στο γενικό πληθυσμό δεν συστήνεται ως παραγωγική τακτική για την ακριβέστερη εκτίμηση του κινδύνου¹⁹.

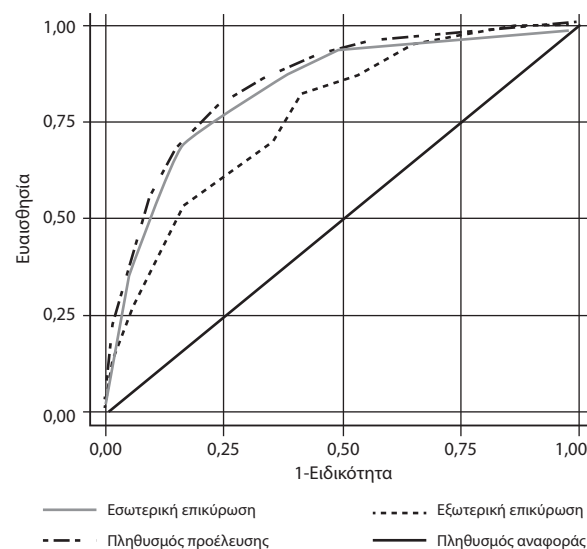
Εκτός αυτού μέχρι στιγμής είναι σχετικά περιορισμένη η δυνατότητα πρόσβασης του γενικού πληθυσμού σε δομές όπου μπορεί να μετρηθεί η αρτηριακή σκληρία (κυρίως κέντρα αναφοράς). Με στόχο τη διευκόλυνση της ένταξής της στην κλινική πρακτική, έγινε προσπάθεια διαλογής των ασθενών που θα ωφελούνταν κατά προτεραιότητα από τον ακριβή προσδιορισμό της. Στο πλαίσιο αυτό αναπτύχθηκε ένα απλό score με βάση 4 στοιχειώδεις παραμέτρους, οι οποίες μπορούν να εκτιμηθούν σε οποιαδήποτε δομή υγείας, και συγκεκριμένα τη συστολική αρτηριακή πίεση, την ηλικία, τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, και τη νεφρική λειτουργία (εκτίμηση με βάση τον υπολογισμό του δείκτη σπειραματικής διήθησης)³⁹.

Η μελέτη στην οποία βασίστηκε η δημιουργία του εν λόγω score συμπεριέλαβε δεδομένα ενός δείγματος 3.943 συνολικά υπερτασικών ασθενών, οι οποίοι απευθύνθηκαν στις εξειδικευμένες κλινικές των Πανεπιστημιακών Νοσοκομείων Ιπποκράτειο και Λαϊκόν. Η ύπαρξη υπέρτασης επιβεβαιώθηκε με μετρήσεις τόσο στο ιατρείο όσο και κατ' οίκον. Επιπλέον, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε φυσική εξέταση και αναλυτική λήψη ιστορικού, καθώς και στον συνιστώμενο από τις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διαχείριση της υπέρτασης εργαστηριακό έλεγχο²². Η μέτρηση της cfPWV έγινε μη επεμβατικά με κατάλληλο εξοπλισμό (Complior; Artech Medical, Pantin, France για τον πληθυσμό του Ιπποκρατείου, Sphygmo-Cor; AtCor, Sydney Australia για τον πληθυσμό του Λαϊκού) και ως όριο χρησιμοποιήθηκε η τιμή cfPWV 10m/s. Τιμές άνω του ορίου αυτού θεωρήθηκαν ενδεικτικές σημαντικής διαταραχής των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής και πιθανής βλάβης οργάνων-στόχων. Ο πληθυσμός αναφοράς αποτελείτο από 1.550 ασθενείς,

ηλικιών 43-61 (53% άρρενες), και η εσωτερική και εξωτερική εγκυρότητα του μοντέλου επιβεβαιώθηκαν σε πληθυσμούς 1.589 και 804 ατόμων αντίστοιχα. Από τη στατιστική ανάλυση, εδείχθη πως το μοντέλο SAGE είχε καλή βαθμονόμηση και στις 2 περιπτώσεις, με τους δείκτες c για την εξομάλυνση καμπύλης του μοντέλου να είναι αντίστοιχα 0,83 (0,81-0,86) και 0,77 (0,73-0,80) (Εικόνα 1)³⁹.

Με βάση τα αποτελέσματα της ανωτέρω μελέτης αναπτύχθηκε το SAGE score, το οποίο εκτιμά ως αναφέρθηκε τη συστολική αρτηριακή πίεση, την ηλικία, τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, και τη νεφρική λειτουργία (εκτίμηση με βάση τον υπολογισμό του δείκτη σπειραματικής διήθησης) (Πίνακας 3). Ένα ατομικό score 8 μεταφράζεται σε αυξημένη πιθανότητα ο υπό εκτίμηση ασθενής να εμφανίζει υψηλή αρτηριακή σκληρία, και επομένως να ωφεληθεί από τη μέτρηση και τη συνεκτίμησή της στη λήψη περαιτέρω αποφάσεων³⁹.

Μεγάλο πλεονέκτημα του SAGE score είναι η χρήση δεδομένων από έναν πληθυσμό ετερογενή όσον αφορά τον επιπολασμό των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, τις συννοσηρότητες, καθώς και τη λήψη ή όχι αντίστοιχης φαρμακευτικής αγωγής. Η μέθοδος επιβεβαίωσης έπειτα σε πληθυσμούς ασθενών με διαφορετικά προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου επικυρώνει την εγκυρότητα και ευρεία εφαρμοσιμότητα του εν λόγω



Εικόνα 1. Receiver operator characteristic curves για τη διαγνωστική ικανότητα του μοντέλου SAGE σε κάθε κοόρτη (πληθυσμός αναφοράς, πληθυσμός εξωτερικής και πληθυσμός εσωτερικής επικύρωσης). Οι τιμές του δείκτη c σε κάθε περίπτωση ήταν 0,85 (95% CI 0,83-0,87), 0,83 (95% CI 0,81-0,86) και 0,77 (95% CI 0,73-0,80 αντίστοιχα).

Πίνακας 3. Ακρωνύμιο και ορισμός του SAGE score

Ακρωνύμιο	Ορισμός	Πόντοι
S	Συστολική Αρτηριακή Πίεση (SBP)	
	<140 mmHg	0
	140-159 mmHg	3
	160-179 mmHg	5
	180 mmHg	6
A	Ηλικία (Age)	
	<50 έτη	0
	50-59 έτη	2
	60-69 έτη	4
	70 έτη	6
G	Γλυκόζη Νηστείας (Fasting Plasma Glucose)	
	<126 mg/dl	0
	126 mg/dl	2
E	Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης (eGFR)	
	90 ml/min/1,73m ²	0
	60-89 ml/min/1,73m ²	1
	30-59 ml/min/1,73m ²	2
	15-29 ml/min/1,73m ²	3
Μέγιστο άθροισμα		17

σκορ. Επίσης, σημαντικό στοιχείο είναι το γεγονός πως η μελέτη στην οποία βασίστηκε υποστηρίζει την ανεξάρτητη προγνωστική αξία της διαταραχής του μεταβολικού προφίλ (συμπεριλήφθηκε υπό τη μορφή της υψηλής γλυκόζης νηστείας) και της νεφρικής λειτουργίας για την αρτηριακή σκληρία, σε συμφωνία με πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα^{43,44}.

Βέβαια, όπως όλα τα μέχρι στιγμής υπάρχοντα μοντέλα, το SAGE score εμφανίζει κάποιους εγγενείς περιορισμούς, οι οποίοι οφείλονται κυρίως στο είδος του πληθυσμού που χρησιμοποιήθηκε ως δείγμα. Οι συμμετέχοντες ανήκαν κατά βάση στην κανκάσια φυλή (ευρωπαϊκής προέλευσης). Επίσης το κατά τα άλλα πλεονέκτημα της ετερογένειας, ως προς την κατάσταση της υγείας του δείγματος, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη προβλεπτική ακρίβεια κατά την εφαρμογή σε ατομικό επίπεδο.

Η επιτυχία ωστόσο του σκορ αυτού έγκειται στο γεγονός ότι βασιζόμενο σε απλές παραμέτρους μπορεί με σημαντική ακρίβεια να κάνει μία ταχεία διαλογή των ατόμων που αναμένεται να ωφεληθούν από μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας. Έτσι, μπορεί να αποτελέσει το πρώτο βήμα για την ένταξη της αρτηριακής σκληρίας στην καθημερινή κλινική πρακτική, με σημαντικό ως αναμένεται αντίκτυπο στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, καλύπτοντας ακόμα και κενά στην εγκυρότητα και εφαρμοσιμότητα των υπάρχοντων σκορ³⁹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ορθή ταυτοποίηση των ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχία των στρατηγικών πρόληψης.¹² Τα χρησιμοποιούμενα έως στιγμής για το σκοπό αυτόν σκορ παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς. Η εισαγωγή νέων βιοδεικτών, όπως της cPWV για την εκτίμηση της αορτικής σκληρίας, φαίνεται να ανοίγει νέα μονοπάτια σε αυτό το πεδίο έρευνας, με σημαντικές προοπτικές για την ενίσχυση της προβλεπτικής ικανότητας των υπάρχοντων μοντέλων. Το SAGE score προτείνεται ως ένα εύχρηστο εργαλείο διαλογής των ατόμων που κατά προτεραιότητα θα ωφελούνταν από την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας, συμβάλλοντας πιθανότατα στην ορθότερη ταξινόμησή τους, αλλά και διευκολύνοντας την ένταξη των μετρήσεων αυτών στην κλινική πρακτική. Βέβαια, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα προς ενίσχυση των έως τώρα ευρημάτων, στο πλαίσιο της συνέχισης και εντατικοποίησης της έρευνας στον τομέα της πρωτογενούς πρόληψης. Ωστόσο, πιστεύουμε πως το προαναφερθέν σκορ μπορεί να αποτελέσει ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στην καθημερινή πρακτική τόσο από επαγγελματίες υγείας, όσο και σε επίπεδο δημόσιας υγείας, με σημαντική συμβολή στην ορθή ταξινόμηση και εντέλει στη δρο-

μολόγηση των αναγκαίων ενεργειών με στόχο τη μείωση της επίπτωσης της καρδιαγγειακής νόσου.

SUMMARY

Cutajar I, Vlachopoulos Ch, Protogerou A, Xaplanteris P, Argyris A, Gardikioti V, Terentes-Printzios D, Tentolouris N, Sfikakis P, Tousoulis D

Review of the most important cardiovascular risk scores and development of a clinical score for prediction of elevated aortic stiffness in hypertensive patients

Arterial Hypertension 2019; 28: 111-121.

Traditional models and scores for the estimation of cardiovascular risk are of great importance in the decision-making process and constitute the basis of primary prevention of cardiovascular disease. Given the need for intensification of prevention strategies, and as the risk scores used so far display intrinsic limitations, novel biomarkers which exhibit predictive value additional to that of the traditional risk factors could be used to enhance the accuracy of risk stratification. A biomarker that meets most of the desired criteria is carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV), the "gold standard" for the assessment of aortic stiffness. The estimation of cfPWV specifically in individuals with a high probability to present with elevated aortic stiffness has been proved by many studies to be useful in their accurate classification and treatment. The SAGE score (office systolic blood pressure 160 mmHg: 4 points, age 60 years: 4 points, elevated blood glucose [blood glucose 126 mg/dl]: 1 point, eGFR 60: 2 points) is a simple scoring system that can identify patients with a priority for measurement of PWV, i.e. those with elevated PWV (10 m/sec) and at higher risk for events, contributing this way in improving the effectiveness of primary cardiovascular prevention. In conclusion, the addition of novel biomarkers in the traditional risk scores provides a promising solution for overcoming the known limitations of the latter. Nevertheless, more data are required to achieve better credibility and accuracy in the estimation of cardiovascular risk, thus enhancing the effectiveness of primary prevention.

Key-words: Cardiovascular danger, score, biomarker, aortic stiffness, pulse wave velocity.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). World Health Organization; 2017 May [cited 2018 Sep 28]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology* 2017 Jul; 70(1): 1-25.
- 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). *European Heart Journal* 2016 Aug 1; 37(29): 2315-81.
- Sacco RL, Roth GA, Reddy KS, et al. The Heart of 25 by 25: Achieving the Goal of Reducing Global and Regional Premature Deaths From Cardiovascular Diseases and Stroke: A Modeling Study From the American Heart Association and World Heart Federation. *Circulation* [Internet]. 2016 Jun 7 [cited 2018 Sep 28]; 133(23). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000395>
- Lloyd-Jones DM. Cardiovascular Risk Prediction: Basic Concepts, Current Status, and Future Directions. *Circulation* 2010 Apr 20; 121(15): 1768-77.
- Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet* 2014 Mar; 383(9921): 999-1008.
- Cupples LA, D'Agostino RB. Section 34: some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death in pooled repeated biennial measurements. In: Kannel WB, Wolf PA, Garrison RJ, eds. Framingham Heart Study: 30 Year Follow-Up. Bethesda, Md: US Department of Health and Human Services, 1987.
- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961 Jul; 55: 33-50.
- 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.
- Bonetti PO. Wichtige Stadieneinteilungen und Scores in der Kardiologie. *Therapeutische Umschau* 2013 Oct; 70(10): 581-8.
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. *Atherosclerosis* 2015 Aug; 241(2): 507-32.
- Γεωργουσοπούλου Ε, Παναγιωτάκος Δ, Fitzgerald A, Πιτσαβός Χ, Στεφανάδης Χ. Αξιολογία του HellenicSCORE (ανα-βαθμονόμηση του ESC SCORE) σχετικά με τον δεκαετή κίνδυνο θανατηφόρων καρδιαγγειακών παθήσεων στην Ελλάδα. *Hellenic J Cardiol* 2017 Jul; 56(3): 240-7.
- Selvarajah S, Kaur G, Haniff J, et al. Comparison of the Framingham Risk Score, SCORE and WHO/ISH cardiovascular risk prediction models in an Asian population. *International Journal of Cardiology* 2014 Sep; 176(1): 211-8.
- National Cholesterol Education Program (NCEP)

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
15. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008 Feb 12; 117(6): 743-53.
 16. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014 Jun 24; 129(25 suppl 2): S49-73.
 17. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Risk Assessment for Cardiovascular Disease With Nontraditional Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018 Jul 17; 320(3): 272.
 18. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003 Jun; 24(11): 987-1003.
 19. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016 Oct 14; 37(39): 2999-3058.
 20. Van Dis I, Geleijnse JM, Boer JM, et al. Effect of including nonfatal events in cardiovascular risk estimation, illustrated with data from The Netherlands. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 377-83.
 21. Mortensen MB, Falk E. Limitations of the SCORE-guided European guidelines on cardiovascular disease prevention. *European Heart Journal* 2017 Aug 1; 38(29): 2259-63.
 22. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2018 Sep 1; 39(33): 3021-104.
 23. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Stefanadis C. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* [Internet]. 2003 Dec [cited 2018 Sep 28]; 3(1). Available from: <http://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-3-32>
 24. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and Limitations of Existing Scores for the Assessment of Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology* 2009 Sep; 54(14): 1209-27.
 25. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, et al. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart* 2012; 98: 941-46.
 26. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate-Risk Individuals. *JAMA* 2012 Aug 22; 308(8): 788.
 27. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *European Heart Journal* 2010 Apr 1; 31(7): 883-91.
 28. Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries. 6th ed. London: Hodder Arnold, 2011.
 29. McEniery CM, Spratt M, Munnery M, et al. An Analysis of Prospective Risk Factors for Aortic Stiffness in Men: 20-Year Follow-Up From the Caerphilly Prospective Study. *Hypertension* 2010 Jul; 56(1): 36-43.
 30. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2015 Sep; 66(3): 698-722.
 31. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. *Journal of the American College of Cardiology* 2010 Mar; 55(13): 1318-27.
 32. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* 2006 Sep 25; 27(21): 2588-605.
 33. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of Hypertension* 2012 Mar; 30(3): 445-8.
 34. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values.' *European Heart Journal* 2010 Oct 1; 31(19): 2338-50.
 35. Sutton-Tyrrell K. Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults. *Circulation* 2005 Jun 20; 111(25): 3384-90.
 36. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2010 Feb 2; 121(4): 505-11.
 37. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction. *Journal of the American College of Cardiology* 2014 Feb; 63(7): 636-46.
 38. Terentes-Printzios D, Vlachopoulos C, Xaplanteris P, et al. Cardiovascular Risk Factors Accelerate Progression of Vascular Aging in the General Population Novelty and Significance: Results From the CRAVE Study (Cardiovascular Risk Factors Affecting Vascular Age). *Hypertension* 2017 Nov; 70(5): 1057-64.
 39. Xaplanteris P, Vlachopoulos C, Protogerou A, et al. A clinical score for prediction of elevated aortic stiffness: derivation and validation in 3,943 hypertensive patients. *J Hypertens* 2018. In press.
 40. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine

- societies and by invited experts). *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2007 Sep; 14(2_suppl): S1-S1.
41. 2007 ESH ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Pressure* 2007 Jan; 16(3): 135–232.
 42. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* 2013 Oct 14; 34(39): 3035-87.
 43. Verwoert GC, Franco OH, Hoeks APG, et al. Arterial stiffness and hypertension in a large population of untreated individuals: the Rotterdam Study. *Journal of Hypertension* 2014 Aug; 32(8): 1606-12.
 44. Smulyan H, Lieber A, Safar ME. Hypertension, Diabetes Type II, and Their Association: Role of Arterial Stiffness. *Am J Hypertens* 2016; 29 (1): 5-13.