

## Αξιοπιστία του HellenicSCORE (ανα-βαθμονόμηση του ESC SCORE) Σχετικά με τον Δεκαετή Κίνδυνο Θανατηφόρων Καρδιαγγειακών Παθήσεων στην Ελλάδα

ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ<sup>1</sup>,  
ΕΚΑΒΗ Ν ΓΕΩΡΓΟΥΣΟΠΟΥΛΟΥ<sup>1</sup>,  
ANTHONY P. FITZGERALD<sup>2</sup>,  
ΧΡΗΣΤΟΣ ΠΙΤΣΑΒΟΣ<sup>3</sup>,  
ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Εκπαίδευσης, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Αθήνα, Ελλάδα

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

<sup>3</sup> 1<sup>η</sup> Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

### Λέξεις Ευρετηρίου:

Καρδιαγγειακή Νόσος, Πρόβλεψη Κινδύνου, Σκορ, Αξιοπιστία



**Δημοσθένης Παναγιωτάκος**  
Καθηγητής Βιοστατιστικής -  
Επιδημιολογίας της Διατροφής

**Διεύθυνση Επικοινωνίας:**  
46 Παλαιών Πολεμιστών, 16674  
Τηλ.: +30 210 9603116  
Fax.: +30 210 9600719  
Γλυφάδα, Ελλάδα  
Email: d.b.panagiotakos@usa.net

**Υ**πάρχει αυξημένο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη δεικτών που υπολογίζουν τον εξατομικευμένο κίνδυνο ανάπτυξης επεισοδίου καρδιαγγειακής νόσου (KAN). Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC), στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες (2012) για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, αναγνώρισε τη σημασία της αξιολόγησης του κινδύνου μέσω βαθμονόμησης του κινδύνου (risk scores), όπως πχ η βαθμονόμηση του ESC SCORE (Systematic COronary Risk Estimation). Ωστόσο, μεγάλη συζήτηση έχει γίνει σχετικά με την αξιοπιστία των εν λόγω δεικτών κινδύνου KAN μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών. Το ESC SCORE είναι ένα ειδικό εργαλείο βαθμονόμησης κινδύνου KAN για την Ευρώπη, η οποία βασίζεται σε σύνολα δεδομένων από 12 Ευρωπαϊκές χώρες (η Ελλάδα δεν συμμετέχει). Στα μέσα της δεκαετίας του 2000, το HellenicSCORE, η ανα-βαθμονόμηση του ESC SCORE βάσει των εθνικών δεδομένων θνησιμότητας και επιπολασμού σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου, όπως αναφέρθηκε από τη μελέτη ΑΤΤΙCΑ, προτάθηκε για τον ελληνικό πληθυσμό και έγινε μέρος της καθημερινής κλινικής πρακτικής. Η επικύρωση του HellenicSCORE έγινε με τη 10ετή παρακολούθηση των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙCΑ. Μέθοδος: 2.583 από τους 3.042 συμμετέχοντες στη μελέτη ΑΤΤΙCΑ (2001-2002), βρέθηκαν στο 10ετή επανέλεγχο (2011-2012). Το HellenicSCORE, όπως υπολογίσθηκε βασιζόμενο στα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη, συγκρίθηκε έναντι του 10ετους πραγματικού κινδύνου εκδήλωσης KAN. Αποτελέσματα: Η επίπτωση των θανατηφόρων και μη θανατηφόρων επεισοδίων KAN ήταν 15,7% (19,7% για τους άνδρες και 11,7% για τις γυναίκες). Το HellenicSCORE πρόβλεψε σωστά το 95,6% των θανατηφόρων επεισοδίων KAN και το 93,2% των θανατηφόρων και μη θανατηφόρων επεισοδίων KAN. Δεν παρατηρήθηκαν διαφοροποιήσεις ανάλογα με το φύλο, την ηλικιακή ομάδα ή την συν-νοσηρότητα. Συμπέρασμα: Το HellenicSCORE είναι έγκυρο εργαλείο για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου του ελληνικού πληθυσμού. Η παρούσα εργασία προτείνει μια μεθοδολογία βαθμονόμησης η οποία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και από άλλα έθνη για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

### Εισαγωγή

Η πρόβλεψη μελλοντικών επεισοδίων καρδιαγγειακής νόσου (KAN) συγκέντρωσε την προσοχή πολλών ερευνητών τα τελευταία χρόνια. Η μελέτη ατόμων που είναι πιο ευάλωτα για την ανάπτυξη θανατηφόρου -ή μη θανατηφόρου επεισοδίου KAN αποτελεί ένα κύριο στόχο της συντριπτικής πλειοψηφίας των προγραμμάτων πρόληψης, δεδομένου ότι επιτρέπει την καλύτερη διαχείριση, τη διευκόλυνση των προσπαθειών πρόληψης και, ως εκ τούτου, την καθυστέρηση, ή ακόμα καλύτερα, την αποφυγή ενός δυσμενούς αποτελέσματος. Στις πιο πρόσφατες (2012) κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής

ϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC), συνιστάται η πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου να είναι μια κοινή διαδικασία πριν από την έναρξη οποιασδήποτε αγωγής ή θεραπείας.<sup>1</sup> Η πρόκληση της σωστής ταξινόμησης των ατόμων υψηλού κινδύνου αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο του μοντέλου πρόβλεψης του κινδύνου, δεδομένου ότι τα σύγχρονα μοντέλα έχουν επικριθεί για σοβαρά προβλήματα εσφαλμένης ταξινόμησης, ειδικά όταν εφαρμόζονται σε άλλους πληθυσμούς από αυτούς για τους οποίους έχουν δημιουργηθεί.<sup>2</sup> Ένα από τα πιο γνωστά μοντέλα καρδιαγγειακού κινδύνου είναι αυτό της Framingham Heart Study. Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 πολλοί γιατροί, αλλά και υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής για τη δημόσια υγεία, έχουν χρησιμοποιήσει αυτό το μοντέλο κινδύνου στην κλινική πράξη, στον στρατηγικό σχεδιασμό, καθώς και στην έρευνα.<sup>3</sup> Το σκορ της Framingham Heart Study παρέχει εκτιμήσεις για την ανάπτυξη στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θάνατου από στεφανιαία νόσο, κατά τη διάρκεια 10 χρόνων, για άτομα χωρίς γνωστή ΚΑΝ.

Ωστόσο, αρκετοί ερευνητές έχουν υποστηρίξει ότι τα μέχρι σήμερα γνωστά μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου δεν ήταν πολύ επιτυχή, δεδομένου ότι σημαντικές περιπτώσεις εσφαλμένης ταξινόμησης συνέβαιναν όταν το σκορ της Framingham Heart Study υπολογιζόταν από άλλους πληθυσμούς, ιδιαίτερα μη-Καυκάσιους, αν και το σύνολο των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ήταν σταθερό μεταξύ των μελετών.<sup>4-7</sup> Πρόσφατα, το 2003, η Ομάδα Εργασίας Επιδημιολογίας και Πρόληψης της ESC πρότεινε ένα διάγραμμα πρόβλεψης κινδύνου με βάση τα δεδομένα από 12 ευρωπαϊκές μελέτες κοινωνικών ομάδων, που περιελάμβανε 205.000 άτομα και 2.700.000 χρόνια παρακολούθησης ενώ παρατηρήθηκαν 5.652 θανατηφόρα συμβάματα στεφανιαίας νόσου (SCORE -Systematic Coronary Risk Estimation- project).<sup>8</sup> Ο διαχωρισμός των ευρωπαϊκών χωρών ως «υψηλού» και «χαμηλού» κινδύνου ήταν καινοτομία αυτών των πινάκων κινδύνου. Ωστόσο, η συμπερίληψη μόνο 12 ομάδων εγείρει αρκετές ανησυχίες σχετικά με τη δυνατότητα εφαρμογής των διαγραμμάτων για την εκτίμηση κινδύνου σε όλους τους πληθυσμούς της Ευρώπης. Το 2007, μια ομάδα επιστημόνων παρουσίασε μια βαθμονόμηση του ESC SCORE, το HellenicSCORE,<sup>9,10</sup> το οποίο είναι ένα στατιστικό μοντέλο που προβλέπει τον 10-ετή κίνδυνο θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων με βάση το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα, την ολική χοληστερόλη και τα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης του ελληνικού πληθυσμού χρησιμοποιώντας την εκτίμηση κινδύνου που προκύπτει από το μοντέλο ESC SCORE. Ωστόσο,

αυτή η βαθμονόμηση έχει ένα σοβαρό μεθοδολογικό μειονέκτημα εφόσον δεν χρησιμοποιήθηκαν πραγματικά γεγονότα ΚΑΝ, λόγω της έλλειψης σχετικών μελετών παρακολούθησης στον ελληνικό πληθυσμό.<sup>9,11</sup> Επιπλέον, η μεθοδολογία βαθμονόμησης βασίζεται στο ότι τα Εθνικά στατιστικά στοιχεία για τη θνησιμότητα καρδιαγγειακής νόσου και η συχνότητα εμφάνισης των παραγόντων κινδύνου είναι αμετάβλητα με την πάροδο του χρόνου. Έτσι, είναι θέμα μεγάλης σημασίας να επικυρωθεί η εγκυρότητα του εργαλείου κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη τις πιθανές μεταβολές μέσα στο χρόνο.

**Η μελέτη ατόμων που είναι πιο ευάλωτα για την ανάπτυξη θανατηφόρου - ή μη θανατηφόρου επεισοδίου ΚΑΝ αποτελεί ένα κύριο στόχο της συντριπτικής πλειοψηφίας των προγραμμάτων πρόληψης, δεδομένου ότι επιτρέπει την καλύτερη διαχείριση, τη διευκόλυνση των προσπαθειών πρόληψης και, ως εκ τούτου, την καθυστέρηση, ή ακόμα καλύτερα, την αποφυγή ενός δυσμενούς αποτελέσματος.**

Ως εκ τούτου, και με βάση την 10-ετή παρακολούθηση της μελέτης ΑΤΤΙCΑ που ολοκληρώθηκε πρόσφατα,<sup>12</sup> ο σκοπός της εργασίας αυτής ήταν να αξιολογήσει την εγκυρότητα του HellenicSCORE, αλλά και να προτείνει ένα μεθοδολογικό πλαίσιο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί και από άλλους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς για να αναπτύξουν τα δικά τους διαγράμματα κινδύνου με βάση το ESC SCORE.

## Μεθοδολογία

### Το HellenicSCORE

Τα διαγράμματα του HellenicSCORE αναπτύχθηκαν σύμφωνα με το ESC SCORE. Συγκεκριμένα, με βάση την επίπτωση στην Ελλάδα των παραγόντων κινδύνου που ελήφθησαν από την μελέτη ΑΤΤΙCΑ κατά την περίοδο 2001-2002,<sup>9,12</sup> καθώς και τα ετή-

σια ποσοστά θανάτου που ελήφθησαν από τη βάση δεδομένων θνησιμότητας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) για το 2002,<sup>13</sup> σύμφωνα με τους κανόνες της Διεθνούς Ταξινόμησης των Νόσων, προτάθηκε μια μέθοδος αναβαθμονόμησης.<sup>9</sup> Η μέθοδος επαναβαθμονόμησης που χρησιμοποιήθηκε ήταν εκείνη που συνέστησαν οι D'Agostino και συν<sup>14</sup> και γίνεται χωριστά για τους άνδρες και τις γυναίκες. Εν συντομία, η μέθοδος επαναβαθμονόμησης βασίστηκε στα ακόλουθα βήματα: πρώτον είχαν προβλεφθεί χρησιμοποιώντας τα δεδομένα από τη μελέτη ΑΤΤΙCΑ η μέση ηλικία και τα συγκεκριμένα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης ανάλογα με το φύλο καθώς και ο επιπολασμός της ολικής χοληστερόλης και του καπνίσματος. Τα επίπεδα των παραγόντων κινδύνου διαμορφώθηκαν ως πολυωνυμική εξίσωση 2<sup>ου</sup> βαθμού της ηλικίας. Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας τα στοιχεία θνησιμότητας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization –WHO), η μέση ετήσια θνησιμότητα καρδιαγγειακής νόσου υπολογίστηκε ανά 5ετή ηλικιακές ομάδες. Οι ετήσιοι ρυθμοί μοντελοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας ένα προσαρμοσμένο για την ηλικία μοντέλο Poisson. Εφαρμόστηκαν οι εκτιμητές κινδύνου που βασίστηκαν στις χώρες χαμηλού κινδύνου ΚΑΝ (δηλ., στην Ισπανία, στην Ιταλία και το Βέλγιο), όπως έχουν ήδη παρουσιαστεί αλλού.<sup>9</sup>

## Τα διαγράμματα του HellenicSCORE αναπτύχθηκαν σύμφωνα με το ESC SCORE και με βάση την επίπτωση στην Ελλάδα των παραγόντων κινδύνου που ελήφθησαν από την μελέτη ΑΤΤΙCΑ κατά την περίοδο 2001-2002, καθώς και τα ετήσια ποσοστά θανάτου που ελήφθησαν από τη βάση δεδομένων θνησιμότητας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.

### Εγκυρότητα του HellenicSCORE

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το HellenicSCORE βασίστηκε σε εθνικά στοιχεία θνησιμότητας και όχι στα πραγματικά συμβάντα ΚΑΝ στους συμμετέχοντες στη μελέτη ΑΤΤΙCΑ. Όμως, κατά τη διάρκεια του 2011-2012, οι ερευνητές της μελέτης ΑΤΤΙCΑ πραγ-

ματοποίησαν τον 10ετή επανέλεγχο (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 8,41 έτη). Από τους 3.042 αρχικά συμμετέχοντες, 2.583 βρέθηκαν κατά τη διάρκεια του επαναλέγχου (85% ποσοστό συμμετοχής). Δεν αναφέρθηκαν διαφορές όσον αφορά την κατανομή του φύλου (άνδρες 50% έναντι 49%,  $p = 0.613$ ), την παχυσαρκία (19% έναντι 16%,  $p = 0.208$ ), το άγχος ( $p = 0.083$ ) ή την κατάθλιψη ( $p = 0,173$ ) μεταξύ των συμμετεχόντων που παρακολούθηθηκαν και των συμμετεχόντων που χάθηκαν κατά την 10ετή παρακολούθηση. Εν συντομία, η διαδικασία δειγματοληψίας κατά την παρακολούθηση ήταν η εξής: όλοι οι 3.042 συμμετέχοντες ήρθαν σε επαφή τηλεφωνικά. Στη συνέχεια, οι ερευνητές υπέβαλαν σε κλινική εξέταση τους επιζώντες. Στην παρούσα εργασία, λήφθηκαν πληροφορίες σχετικά με: (α) το θάνατο (θάνατος από οποιαδήποτε αιτία ή λόγω ΚΑΝ), ή (β) την ανάπτυξη, μη θανατηφόρας ΚΑΝ.

Για τον έλεγχο της εγκυρότητας του HellenicSCORE εφαρμόστηκαν τα ακόλουθα: τα 10ετή θανατηφόρα αλλά και τα μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια ταξινομήθηκαν ανά ηλικιακή ομάδα (<35 χρόνια, 35-45 χρόνια, 45-55 χρόνια, 55-65 χρόνια, 65-75 χρόνια και > 75 ετών) και φύλο των συμμετεχόντων. Ο εκτιμώμενος από το HellenicSCORE 10-ετής κίνδυνος θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων, συγκρίθηκε με τις πραγματικά εκτιμώμενες πιθανότητες θανάτου από ΚΑΝ μέσω του μοντέλου επιβίωσης που υπολογίστηκε (βλέπε Στατιστικές Μέθοδοι), ανά ηλικιακή ομάδα, φύλο και τις κλάσεις της ολικής χοληστερόλης και των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, όπως προτάθηκε από το ESC SCORE.<sup>8</sup> Η ανάλυση εγκυρότητας εφαρμόστηκε επιπλέον ανάλογα με τις καπνιστικές συνήθειες, το σωματικό βάρος-φυσιολογικό (δηλαδή δείκτη μάζας σώματος, ΔΜΣ <25 kg/m<sup>2</sup>) / υπέρβαροι (ΔΜΣ 25 έως 29,9 kg/m<sup>2</sup>) ή παχύσαρκοι (ΔΜΣ >=30 kg/m<sup>2</sup>), καθώς και το ατομικό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας, υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη των συμμετεχόντων, κατά την έναρξη της μελέτης. Χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης tau του Kendall, για να συγκρίνει το 10-ετή κίνδυνο για θανατηφόρο συμβάν που εκτιμάται μέσω του HellenicSCORE και τον πραγματικό παρατηρούμενο κίνδυνο από την εξέταση κατά τη διάρκεια παρακολούθησης. Επιπλέον, και προκειμένου να ελεγχθεί αν το HellenicSCORE είναι σε θέση να προβλέψει τον κίνδυνο για μελλοντικά μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάντα (καθώς η αρχική βαθμονόμηση αναπτύχθηκε για την πρόβλεψη θανατηφόρων επεισοδίων) η ανωτέρω διαδικασία επαναλήφθηκε έχοντας ως καταληκτικό σημείο έκβασης το συνδυασμένο 10ετή κίνδυνο θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδι-

ων. Επιπλέον, η ταξινόμηση των συμμετεχόντων σε χαμηλού έναντι υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, - σύμφωνα με την εκτίμηση του HellenicSCORE-, συγκρίθηκε με την πραγματική έκβαση των συμμετεχόντων.

Η μελέτη εγκρίθηκε από τις Επιτροπές Ιατρικών Ερευνών και Δεοντολογίας των εποπτευόμενων ιδρυμάτων και διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1989) του Παγκόσμιου Ιατρικού Συλλόγου.

## Στατιστική ανάλυση

Η αδρή, μη-θανατηφόρα και θανατηφόρα επίπτωση της συνδυασμένης ΚΑΝ (στεφανιαία νόσος ή εγκεφαλικό επεισόδιο) υπολογίστηκε ως ο λόγος των νέων περιπτώσεων προς τον αριθμό των ατόμων που συμμετείχαν στην παρακολούθηση. Ποσοτικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται ως συχνότητες. Οι σχετικοί κίνδυνοι για την ανάπτυξη ενός θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου κατά τη διάρκεια 10-έτους περιόδου, σύμφωνα με την ηλικία, το φύλο, τη χοληστερόλη και τα επίπεδα συστολικής αρτηριακής πίεσης των συμμετεχόντων, εκτιμήθηκαν με τη χρήση των μοντέλων αναλογικών κινδύνων του Cox. Η αναλογικότητα του κινδύνου ελέγχθηκε με κατάλληλα γραφήματα. Ο χρόνος μέχρι το συμβάν ΚΑΝ καταγράφηκε σε επίσημη βάση και ο πραγματικός χρόνος θανάτου χρησιμοποιήθηκε για τις αναλύσεις. Χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS έκδοση 19 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) για όλους τους στατιστικούς υπολογισμούς.

## Αποτελέσματα

### 10ετής Επίπτωση Καρδιαγγειακής Νόσου

Η 10ετής επίπτωση, θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου, ΚΑΝ ήταν  $n = 317$  (15,7%) άτομα. Από αυτούς,  $n = 198$  (19,7 ήταν άνδρες και  $n = 119$  (11,7%) ήταν γυναίκες. Από τα  $n = 317$ , καρδιαγγειακά επεισόδια τα 46 ήταν θανατηφόρα ( $n = 34$  άνδρες), και, ως εκ τούτου, η συνολική 10ετής επίπτωση θανατηφόρου ΚΑΝ ήταν 1,8% (3,4% για τους άνδρες και 1,2% για τις γυναίκες). Με βάση τα παρατηρούμενα ανθρωποέτη, η ετήσια συχνότητα εμφάνισης ΚΑΝ ήταν 182 νέες περιπτώσεις ανά 10.000 άνδρες και 110 νέες περιπτώσεις ανά 10.000 γυναίκες. Τα ειδικά ανά ηλικία-φύλο 10 ετή θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η θνησιμότητα ΚΑΝ μεταξύ των ανδρών ήταν σχεδόν 3 φορές μεγαλύτερη από ό, τι μεταξύ

των γυναικών (3,34% έναντι 1,2% αντίστοιχα). Όσον αφορά τα μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια, οι άνδρες είχαν σχεδόν 2 φορές μεγαλύτερη 10ετή επίπτωση από ό, τι οι γυναίκες (16,19% έναντι 9,83% αντίστοιχα). Όπως μπορεί να δει κανείς, δεν έχουν αναφερθεί θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια για τις γυναίκες ηλικίας κάτω των 45 ετών, ενώ μόλις 4 θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια παρατηρήθηκαν για τους άνδρες ηλικίας κάτω των 35 χρόνων. Για άτομα ηλικίας άνω των 55 ετών, οι άνδρες και οι γυναίκες τείνουν να έχουν ίδια συχνότητα εμφάνισης μη-θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου, αλλά, γενικώς, πιο πολλά θανατηφόρα συμβάματα ΚΑΝ παρουσιάζονται στους άνδρες από ότι στις γυναίκες για την ίδια ηλικιακή ομάδα.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1:** 10ετής επίπτωση θανατηφόρου και μη θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου, σε άνδρες και γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη ΑΤΤΙΣΑ.

Ηλικία, %(n)	ΑΝΔΡΕΣ (n=1013)		ΓΥΝΑΙΚΕΣ (n=996)	
	Θανατηφόρα επεισόδια	Μη-θανατηφόρα επεισόδια	Θανατηφόρα επεισόδια	Μη-θανατηφόρα επεισόδια
<35 ετών	0,4 (4)	1,0 (10)	0 (0)	0,5 (5)
35-45 ετών	0 (0)	1,78 (18)	0 (0)	0,8 (8)
45-55 ετών	0,4 (4)	5,04 (51)	0,1 (1)	2,41 (24)
55-65 ετών	0,98 (10)	4,34 (44)	0,1 (1)	3,31 (33)
65-75 ετών	0,78 (8)	2,47 (25)	0,5 (5)	2,71 (27)
75+ ετών	0,78 (8)	1,56 (16)	0,5 (5)	1,0 (10)
<b>Σύνολο</b>	<b>3,34 (34)</b>	<b>16,19 (164)</b>	<b>1,2 (12)</b>	<b>9,83 (107)</b>

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2:** Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΣΑ, που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη του μοντέλου κινδύνου HellenicSCORE.

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

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

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3:** 10ετής επίπτωση θανατηφόρου και μη θανατηφόρου επεισοδίου KAN, σε άνδρες και γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη ATTICA, σύμφωνα με την ταξινόμηση του HellenicSCORE

HellenicSCORE στην αρχική εξέταση (2001-2002)	ΑΝΔΡΕΣ (n=1013)		ΓΥΝΑΙΚΕΣ (n=996)	
	Θανατηφόρα επεισόδια	Μη-θανατηφόρα επεισόδια	Θανατηφόρα επεισόδια	Μη-θανατηφόρα επεισόδια
≤ 1%	0,7 (6)	8,9 (59)	0 (0)	2,4 (12)
2-4%	3,1 (7)	22,9 (40)	0,3 (1)	9,0 (25)
5-9%	5,4 (8)	19,3 (36)	1,7 (5)	27,5 (55)
10-14%	6,5 (3)	33,3 (11)	12,2 (6)	39,5 (15)
≥ 15%	22,2 (10)	45,0 (18)	-	-

Το HellenicSCORE αναπτύχθηκε για την πρόβλεψη μόνο των θανατηφόρων επεισοδίων KAN. Η παρουσίαση και μη-θανατηφόρων επεισοδίων σε σύγκριση με τις κατηγορίες κινδύνου έγινε με σκοπό να διερευνηθεί εάν το HellenicSCORE προβλέπει και μη θανατηφόρα επεισόδια KAN.

Οι αρχικές τιμές των χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη του HellenicSCORE παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Από τα 46 άτομα που έχασαν τη ζωή τους από KAN μέσα στα δέκα χρόνια, 44 από αυτά είχαν ορθώς χαρακτηριστεί ως μετρίου έως υψηλού κινδύνου για θανατηφόρα KAN βάση το HellenicSCORE (λαμβάνοντας υπόψη τα αρχικά χαρακτηριστικά τους) και μόνο 2 (1 άνδρας και 1 γυναίκα) από 46 θανατηφόρα επεισόδια KAN (εσφαλμένη ταξινόμηση 4,4% των περιπτώσεων) είχαν ταξινομηθεί ως χαμηλού κινδύνου. Μόνο 18 (7 άνδρες και 11 γυναίκες) από τα 317 θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια χαρακτηρίστηκαν ως χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου από το HellenicSCORE (5,7% με εσφαλμένο χαρακτηρισμό των περιπτώσεων).

Για την περαιτέρω αξιολόγηση της ακρίβειας του HellenicSCORE στην πρόβλεψη των μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, οι αρχικές τιμές βαθμονόμησης ταξινομήθηκαν στις ακόλουθες κατηγορίες, σύμφωνα με τις οδηγίες της ESC: <1%, 2-4%, 5-9%, 10-15% και >= 15%. Στον Πίνακα 3, παρουσιάζεται ο αριθμός των συμμετεχόντων που ανέπτυξε ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο σύμφωνα με τις προαναφερθείσες κατηγορίες κινδύνου. Η πιθανότητα ενός θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου, όπως υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, και το HellenicSCORE, έδωσε παρόμοια εκτίμηση με την προβλεπόμενη πιθανότητα που προκύπτει από τα παρατηρούμενα δεδομένα της 10ετους παρακολούθησης. Η ταξινόμηση του σφάλματος δυσταξινόμησης του HellenicSCORE ήταν 4,4% για την ταξινόμηση των

παρατηρούμενων περιπτώσεων KAN ως υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Η εσφαλμένη κατηγοριοποίηση των περιπτώσεων όσον αφορά τα θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια ήταν 6,8% (22 από τις 317 εκδηλώσεις).

Επιπλέον εγκυροποίηση παρατηρήθηκε για τις καπνιστικές συνήθειες, το σωματικό βάρος (δηλαδή, λιποβαρή, ΔΜΣ <20 kg / m<sup>2</sup>, νορμοβαρή ΔΜΣ <25 kg / m<sup>2</sup>) / υπέρβαροι (ΔΜΣ 25 έως 29,9 kg / m<sup>2</sup>), παχύσαρκοι (ΔΜΣ >= 30 kg / m<sup>2</sup>), καθώς και το ατομικό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας, υπέρτασης και διαβήτη κατά την ένταξη στη μελέτη. Συγκεκριμένα, το HellenicSCORE βρέθηκε να συμφωνεί με τις πραγματικές εκτιμήσεις θανατηφόρου καρδιαγγειακού κινδύνου και για τα δύο φύλα (άνδρες Kendall's tau = 0.910, γυναίκες Kendall's tau = 0.894), τους καπνιστές (Kendall's tau = 0,666) και τους μη-καπνιστές (Kendall's tau = 0,722), υπερχοληστερολαιμικά (Kendall's tau = 0.611) και μη-υπερχοληστερολαιμικά άτομα (Kendall's tau = 0,703), με σακχαρώδη διαβήτη (Kendall's tau = 0.668) και μη διαβητικά άτομα (Kendall's tau = 0,697), υπέρτασικοί (Kendall's tau = 0,714) και μη υπέρτασικά άτομα (Kendall's tau = 0,688), καθώς και άτομα με χαμηλό βάρος σώματος (Kendall's tau = 0,6610), κανονικό βάρος (Kendall's tau = 0,733), υπέρβαρα (Kendall's tau = 0,701) και παχύσαρκα (Kendall's tau = 0.634). Όλες οι τιμές ήταν p<0,001.

## Συζήτηση

Σε αυτή την εργασία, η εγκυρότητα του HellenicSCORE ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας την παρατηρούμενη 10ετή έκβαση καρδιαγγειακών συμβαμάτων των συμμετεχόντων της μελέτης ATTICA. Από την ανάλυση αναδείχθηκε ότι το εργαλείο HellenicSCORE ήταν ακριβές για τον εντοπισμό ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για θανατηφόρο επεισόδιο KAN σε διάστημα δεκαετίας, αλλά και για τον εντοπισμό ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, ακόμη και για μια μη-θανατηφόρο KAN. Η ακρίβεια της εκτίμησης ήταν ισχυρή και για τα δύο φύλα, αλλά και τις διάφορες υπο-ομάδες του δείγματος της μελέτης. Επιπλέον, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης θανατηφόρων συμβαμάτων KAN παρατηρήθηκε στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες, ενώ θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια κάτω από την ηλικία των 35 σημειώθηκαν μόνο σε άνδρες. Η συχνότητα των μη θανατηφόρων περιπτώσεων KAN ήταν σχεδόν 2 φορές υψηλότερη στους άνδρες από τις γυναίκες, αλλά μόνο για άτομα ηλικίας κάτω των 55 χρόνων.

Η εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης χρόνιων

νοσημάτων, και ειδικότερα ΚΑΝ, μέσω μοντέλων κινδύνου έχει γίνει ένα δημοφιλές αντικείμενο τόσο σε ατομικό επίπεδο στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς και για την ανάπτυξη μελλοντικών στρατηγικών δημόσιας υγείας. Η χρήση τους έχει επίσης προταθεί για όλα τα άτομα, ανεξάρτητα από το ιατρικό ιστορικό τους, προκειμένου να εντοπίσουν καλύτερα τα άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, στον τομέα της πρωτογενούς πρόληψης<sup>15</sup> και πιστεύεται ότι η γνώση του ατομικού καρδιαγγειακού κινδύνου θα μπορούσε να παρακινήσει σε θέματα για τη διαχείριση των παραγόντων κινδύνου ΚΑΝ και ως εκ τούτου, να μειωθεί η επιβάρυνση που επιφέρει στην πολιτεία η εμφάνιση της νόσου.<sup>16</sup> Είναι γεγονός ότι η ακρίβεια είναι ο ακρογωνιαίος λίθος οποιασδήποτε προσπάθειας πρόβλεψης κινδύνου, και η ευρεία χρήση των μοντέλων κινδύνου, όπως το Framingham Risk Sheet ή ESC SCORE, χρήζει ιδιαίτερης προσοχής, λόγω γενετικής, κοινωνικής, πολιτιστικής μεταβλητότητας της εκτίμησης κινδύνου, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε σημαντική

των θανατηφόρων και μη θανατηφόρων επεισοδίων 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτό, εν μέρει, θα πρέπει να αποδοθεί και στη μεθοδολογία επαναβαθμονόμησης η οποία χρησιμοποιήθηκε στην αρχική εργασία,<sup>9</sup> η οποία έλαβε υπόψη τα στοιχεία θνησιμότητας από τις Εθνικές Στατιστικές Υπηρεσίες και στοιχεία για τον επιπολασμό όσον αφορά το κάπνισμα, την ολική χοληστερόλη και την αρτηριακή πίεση, όπως προέκυψε από την επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙCΑ. Η παρούσα επικύρωση έγινε με τη χρήση της 10ετους παρακολούθηση των συμμετεχόντων στη μελέτη. Έτσι, το HellenicSCORE, ως ένα έγκυρο εργαλείο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου των Ελλήνων, και να συνδράμει στην πρωτογενή πρόληψη της νόσου.<sup>17</sup> Πρόσφατα, ερευνητές από την Ιταλία, ακολουθώντας παρόμοια μεθοδολογία, ανέφεραν ότι το ιταλικό σκορ ήταν επίσης ακριβές και έτσι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του 10ετους κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου στους Ιταλούς.<sup>18</sup>

## Η ακρίβεια και η εγκυρότητα των μοντέλων εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου αποτελεί ένα σημαντικό θέμα στον τομέα της πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου, επειδή η ταυτοποίηση των ατόμων σε υψηλό κίνδυνο ΚΑΝ είναι το πρώτο βήμα για τη μείωση επίπτωσης της νόσου.

μεταβλητότητα στην πρόβλεψη των καρδιαγγειακών συμβάντων. Έχει ήδη αναφερθεί ότι το Framingham Risk Sheet ή μοντέλα πρόβλεψης του κινδύνου από χώρες της Βόρειας Ευρώπης, υπερεκτιμούν τον κίνδυνο σε χώρες της νότιας Ευρώπης.<sup>4,6</sup> Είναι ενδιαφέρον ότι αυτές οι διαφορές του απόλυτου κινδύνου δεν αποδόθηκαν στις διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης των διαφόρων μορφών ΚΑΝ. Ορισμένοι ερευνητές έχουν προτείνει ότι η ανακρίβεια της πρόβλεψης κινδύνου θα μπορούσε να αποδοθεί στις διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου μεταξύ των πληθυσμών.<sup>5</sup> Έτσι, αν αυτή η μέση επιβίωση ποικίλλει μεταξύ των πληθυσμών, τότε η πρόβλεψη του απόλυτου κινδύνου θα ποικίλει επίσης. Για να επιλύσει αυτό το ζήτημα για τον ελληνικό πληθυσμό, τα μοντέλα SCORE είχαν βαθμονομηθεί εκ νέου με τη χρήση προηγμένων τεχνικών και το HellenicSCORE προτάθηκε για την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα.<sup>9</sup>

Στην παρούσα εργασία το HellenicSCORE αναδείχθηκε ακριβές εργαλείο στην πρόβλεψη τόσο

Η ακρίβεια και η εγκυρότητα των μοντέλων εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου αποτελεί ένα σημαντικό θέμα στον τομέα της πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου, επειδή η ταυτοποίηση των ατόμων σε υψηλό κίνδυνο ΚΑΝ είναι το πρώτο βήμα για τη μείωση επίπτωσης της νόσου.<sup>19</sup> Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι αρκετοί βιοδείκτες, και χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής, είναι ακόμα υπό έρευνα για το ρόλο τους στη βελτίωση της πρόβλεψης, καθώς και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των υφιστάμενων μοντέλων κινδύνου.<sup>20-22</sup>

### Περιορισμοί

Η εκτίμηση των διαφόρων κλινικών παραγόντων κινδύνου ή τα επίπεδα των βιολογικών παραγόντων πραγματοποιήθηκαν μία φορά, κατά την έναρξη της μελέτης, και κατά συνέπεια η επίδρασή τους στον κίνδυνο ΚΑΝ μπορεί να υπερεκτιμήθηκαν ή να υποεκτιμήθηκαν. Ωστόσο, η εφαρμοζόμενη μεθοδολογία είναι συγκρίσιμη με άλλες επιδημιολογικές

μελέτες στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ. Το δείγμα που χρησιμοποιείται για τη διαδικασία εγκυροποίησης (δηλαδή, η βάση δεδομένων της μελέτης ΑΤΤΙCΑ) ενδέχεται να μην είναι αντιπροσωπευτικό του συνόλου του ελληνικού πληθυσμού. Ωστόσο, θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι περίπου το ήμισυ του ελληνικού πληθυσμού ζει στην περιοχή αναφοράς της μελέτης. Οι επιρροές από άλλους παράγοντες κινδύνου που διαμορφώνουν τον κίνδυνο της νόσου, όπως η διατροφή, οι ψυχολογικοί παράγοντες, δεν ελήφθησαν υπόψη και πρέπει να εξεταστούν σε επόμενες μελέτες.

## Συμπεράσματα

Η εκτίμηση του κινδύνου μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων μέσω μοντέλων κινδύνου είναι ένα ελκυστικό και δυναμικό πεδίο στον τομέα της έρευνας για τη δημόσια υγεία, καθώς και την πρωτογενή πρόληψη, δεδομένου ότι έχει τη δυνατότητα να προωθήσει πιο αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης. Η εργασία αυτή προτείνει ότι το HellenicSCORE, μέσω της ανα-βαθμονόμησης του ESC SCORE, είναι ένα ακριβές εργαλείο για τον ελληνικό πληθυσμό, με πολύ μικρό σφάλμα στην ορθή ταξινόμηση των ατόμων. Συνεπώς, η χρήση του στην καθημερινή πράξη είναι ασφαλής μια και μπορεί να υπολογίσει με ακρίβεια τον κίνδυνο για ένα μελλοντικό καρδιαγγειακό επεισόδιο, και να αποτελέσει το μέσο που «πυροδοτεί» αλλαγές συμπεριφοράς του ατόμου, μέσα από τα διάφορα στάδια της αλλαγής στην ανθρώπινη συμπεριφορά. Οι γιατροί, οι επαγγελματίες υγείας, καθώς και οι φορείς χάραξης πολιτικής για τη δημόσια υγεία, μπορεί να χρησιμοποιήσουν αυτό το εργαλείο για την καλύτερη πρόληψη της ΚΑΝ στο μέλλον.

## Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς θα ήθελαν να ευχαριστήσουν την ομάδα των ερευνητών της μελέτης ΑΤΤΙCΑ: Ιωάννης Σκούμας, Νατάσσα Κατινιώτη, Λάμπρος Παπαδημητρίου, Κωνσταντίνα Μασούρα, Σπύρος Βελλάς, Γιάννης Λέτσας, Μανώλης Καμπαξής, Κωνσταντίνα Πάλλιου, Έφη Τσετσέκου, Βασιλική Μεταξά, Αγάθη Ντζουβάνη, Δημήτρης Μπουγατσας, Νικόλαος Σκουρλής, Χριστίνα Παπανικολάου, Γεωργία-Μαρία Κούλη, Αιμιλία Χρήστου, Adella Ζάνα, Μαρία Ντερτιμάνη, Αικατερίνη Καλογεροπούλου, Ευαγγελία Πιπαράκη, Αλέξανδρος Λάσκαρις, Μιχαήλ Χατζηγεωργίου και τον Αθανάσιο Γραϊκα, για τη βοήθειά τους στην αρχική εξέταση, και τον 10ετή επανέλεγχο, καθώς και η εργαστηριακή ομάδα: Κάρμεν Βασιλειάδου και Γιώργο Δεδούση (γενετική ανάλυση), Μαρίνα Τούτουζα-Γιώτσα,

Κωνσταντίνα Τσελίκα και τη Σία Πουλοπούλου (βιοχημική ανάλυση) και Μαρία Τούτουζα για τη διαχείριση της βάσης δεδομένων.

**Σύγκρουση συμφερόντων:** Καμία για να δηλώσουν

**Χρηματοδότηση:** Η μελέτη ΑΤΤΙCΑ υποστηρίζεται από ερευνητικές επιχορηγήσεις από την Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία (HCS2002) και της Ελληνικής Εταιρείας Αθροσκληρώσεως (HAS2003). Ο Δημοσθένης Παναγιωτάκος και η Εκάβη Γεωργουσοπούλου έχουν λάβει επιχορηγήσεις για την έρευνα από την Coca-Cola Company.

## Βιβλιογραφία

1. Perk J, G De Backer, H Gohlke, et.al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J. 2012; 33: 1635-701.
2. Pyorala K. Assessment of coronary heart disease risk in populations with different levels of risk. Eur. Heart J. 2000;21:348-50.
3. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. Am J Cardiol. 1976; 38:46-51.
4. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with a risk function from an Italian population study. Eur Heart J 2000;21:365-370.
5. Liao Y, McGee DL, Cooper RS, Sutkowski MB. How generalizable are coronary risk prediction models? Comparison of Framingham and two national cohorts. Am Heart J 1999;137:837-45.
6. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. Heart 1999;81:40-6.
7. Menotti A, Lanti N, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: A reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. Heart 2000;84:238-44.
8. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987-1003.
9. Panagiotakos DB, Fitzgerald AP, Pitsavos C, Pipilis A, Graham I, Stefanadis C. Statistical modeling 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.
10. Stefanadis CI. The HellenicSCORE: a simple tool for measuring cardiovascular disease risk. Hellenic J Cardiol. 2012;53:253-4.
11. Panagiotakos D. Health measurement scales: methodological issues. Open Cardiovasc Med J. 2009; 3:160-5.

12. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Stefanadis C. Epidemiology of Cardiovascular risk factors in Greece; aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 2003;32:1-9.
13. World Health Organization, mortality data statistics (accessed at [http://www3.who.int/whosis/mort/table1.cfm?path=whosis,mort,mort\\_table1&language=english](http://www3.who.int/whosis/mort/table1.cfm?path=whosis,mort,mort_table1&language=english), on February 10, 2006).
14. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180-7.
15. Perk J, G De Backer, H Gohlke, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012; 33: 1635-701.
16. Graham IM, Cooney MT, Dudina A, Squarta S. What is my risk of developing cardiovascular disease? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16 Suppl 2:S2-7.
17. Elisaf M, Tzouvelekis E, Nikas N, Greek EI. Primary prevention of cardiovascular disease in Greece: Greek results of the EURIKA study. *Hellenic J Cardiol*. 2014; 55: 217-226.
18. Donfrancesco C, Palmieri L, Cooney MT, et al. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE project: are they comparable with the SCORE charts? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:403-9.
19. Vardas PE. Cardiovascular Medicine in 2025: Assessments and Priorities. *Hellenic J Cardiol*. 2012;53:171.
20. De Backer G, Graham I, Cooney MT. Do novel biomarkers add to existing scores of total cardiovascular risk? *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:14-7.
21. Zannad F, De Backer G, Graham I, et al; ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy. Risk stratification in cardiovascular disease primary prevention - scoring systems, novel markers, and imaging techniques. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012;26:163-74.
22. Vlismas K, Panagiotakos DB, Pitsavos C, et al. The role of dietary and socioeconomic status assessment on the predictive ability of the HellenicSCORE. *Hellenic J Cardiol*. 2011; 52: 391-398.