



**ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

**ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΣΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ  
ΜΟΝΤΕΛΩΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ,  
ΚΑΙ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ  
ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥΣ**

**Διδακτορική Διατριβή**

**της**

**Εκάβης Ν. Γεωργουσοπούλου**

**ΑΘΗΝΑ 2015**

---

Η έγκριση της παρούσας διδακτορικής διατριβής από το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέως (N5343/1932, Αρθρ. 202).

## ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

---

### Επιβλέπων

**Παναγιωτάκος Δημοσθένης**, Καθηγητής Βιοστατιστικής-Επιδημιολογίας της Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών (μέλος τριμελούς επιτροπής)

### Μέλη

**Πίτσας Χρήστος**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (μέλος τριμελούς επιτροπής)

**Γιαννακούλια Μαίρη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών (μέλος τριμελούς επιτροπής)

## ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

---

**Παναγιωτάκος Δημοσθένης**, Καθηγητής Βιοστατιστικής-Επιδημιολογίας της Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών (μέλος τριμελούς επιτροπής)

**Πίτσας Χρήστος**, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (μέλος τριμελούς επιτροπής)

**Γιαννακούλια Μαίρη**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών (μέλος τριμελούς επιτροπής)

**Ζαμπέλας Αντώνιος**, Καθηγητής Διατροφής του Ανθρώπου, Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής του Ανθρώπου, Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών

**Πολυχρονόπουλος Ευάγγελος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Διαιτολογίας-Διατροφής και Προληπτικής Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

**Ραλλίδης Λουκιανός**, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

**Τζαβελάς Γεώργιος**, Επίκουρος Καθηγητής Πιθανοτήτων και Στατιστικής, Τμήματος Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης, Πανεπιστήμιο Πειραιά



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

---

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	9
ABSTRACT .....	10
Παρόραμα Γραφημάτων.....	11
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13
1.1 Η καρδιαγγειακή νόσος .....	15
1.1.1.    Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου .....	17
1.1.2 Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα .....	19
1.2 Παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου .....	22
1.2.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου .....	22
1.2.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου .....	23
1.2.3 Η Μεσογειακή διατροφή .....	29
1.3 Συσχέτιση διατροφικών συνηθειών με την έκβαση, στις επιδημιολογικές μελέτες.....	30
1.3.1 Διατροφικοί δείκτες.....	30
1.4 Αναγκαιότητα εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου από άποψη δημόσιας υγείας.....	34
1.4.1 Μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου .....	34
1.4.2 Μεθοδολογικά προβλήματα των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου .....	42
1.4.3 Βελτιστοποίηση μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου .....	42
1.4.4 Ο ρόλος της διατροφής στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου .....	43
2. ΣΚΟΠΟΣ.....	47
3.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	49
3.1 Σχεδιασμός μελέτης.....	49
3.2Το δείγμα της μελέτης .....	49
3.3  Βιοηθική .....	51
3.4 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά .....	51
3.4.1 Αξιολόγηση κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών .....	52
3.4.2 Κλινική Αξιολόγηση .....	52

3.4.3 Ανθρωπομετρικά στοιχεία.....	53
3.4.4 Αξιολόγηση τρόπου ζωής.....	53
3.4.5 Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών.....	53
3.4.6. Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου .....	56
3.5 Στατιστική Ανάλυση .....	56
4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	61
4.1 Περιγραφικά Στοιχεία για τη 10-ετή επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου .....	61
4.2 Η επίδραση της διατροφής στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο .....	92
4.3. Εγκυρότητα του HellenicSCORE.....	114
4.4 Η προσθήκη του MedDietScore στο HellenicSCORE για τη βελτίωση της προβλεπτικής ικανότητας .....	128
4.5 Σύγκριση στατιστικών μεθοδολογιών των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου ....	153
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	169
5.1 Στατιστικές μέθοδοι στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.....	170
5.2 Εγκυρότητα του HellenicSCORE.....	170
5.3 Ο ρόλος της Μεσογειακής διατροφής στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου .....	171
5.4 Περιορισμοί.....	173
5.5 Συμπεράσματα.....	173
ΓΕΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	177
Βιογραφικό Σημείωμα .....	185

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

---

Για την εκπόνηση της διπλωματικής διατριβής που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, θέλω να ευχαριστήσω:

Τον επιβλέποντα, Καθηγητή Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας, Δημοσθένη Παναγιωτάκο που με ενέπνευσε να ανακαλύψω τη μαγεία της επιδημιολογίας, της πρόληψης νοσημάτων και της βελτιστοποίησης της δημόσιας υγείας. Η 10-ετής θητεία μου στις ερευνητικές του ομάδες μου δίδαξε το "*ευ αγωνίζεσθαι*", τον επιστημονικό και διερευνητικό τρόπο σκέψης, καθώς και τον τρόπο να ξεπερνάω τα όριά μου. Θα ήθελα επιπλέον να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Καρδιολογίας Χρήστο Πίτσαβο, μέλος της τριμελούς επιτροπής της διατριβής, που προσέφερε την εμπειρία του και τις πολύτιμες γνώσεις του σε όλες τις φάσεις της πραγματοποίησης της παρούσας διατριβής, από τη συλλογή των δεδομένων μέχρι και την κλινική ματιά στην αιτιολόγηση των αποτελεσμάτων. Την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς Μαίρη Γιαννακούλια, για τις γνώσεις που μου προσέφερε σε όλα τα χρόνια της φοιτητικής μου σταδιοδρομίας, και για το χρόνο που αφιέρωσε στη βελτίωση της παρούσας προσπάθειας, πάντα με προθυμία και θετική υποστήριξη.

Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω τους επιμελητές ιατρούς – καρδιολόγους Χριστίνα Χρυσοχόου και Ιωάννη Σκούμα που συμμετείχαν στο βασικό σχεδιασμό της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ καθώς και τον Μανώλη Κάμπαξη που οργάνωσε τη συλλογή του δείγματος σε όλες τις φάσεις τη μελέτης. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους μεταπτυχιακούς και προπτυχιακούς φοιτητές: Μαρία Ντερτιμάνη, Κατερίνα Καλογεροπούλου, Αλέξανδρο Λάσκαρη, Μιχάλη Χατζηγεωργίου, Θάνο Γκρέκα, Ευαγγελία Πιταράκη, Χριστίνα Χατζηνικολάου, Νίκο Σκουρλή, Αιμιλία Χρήστου, Αντέλα Ζάνα και Γεωργία Κούλη για την πολύτιμη βοήθεια τους στην πραγματοποίηση του επανελέγχου της μελέτης, και τους ιατρούς Κωνσταντίνα Μασούρα, Λάμπρο Παπαδημητρίου, Βασιλική Μεταξά, και Ελένη Κόκαρδιαγγειακού κινδύνου ου.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους γονείς μου που ήταν δίπλα μου σε όλη αυτήν την προσπάθεια, καθώς και τους φίλους μου που με στερήθηκαν και με στήριζαν σε όλα. Από αυτούς θα ήθελα να ξεχωρίσω τη συνοδοιπόρο μου κα Νίκη Μουρούτη που λειτούργησε ως ηρεμιστικό σε όλα τα δύσκολα και μοιράστηκα μαζί της όλες τις επιτυχίες και αποτυχίες μου. Τέλος, αλλά ταυτόχρονα περισσότερο από τον οποιονδήποτε, θέλω να ευχαριστήσω το

Γιώργο Α. Γεωργιόπουλο, για την ανοχή, την υπομονή, την αμέριστη υποστήριξή του και την πίστη του σε μένα, αλλά και για τις πολύτιμες συμβουλές και τις ερευνητικές του προτάσεις που πυροδότησαν σημαντικές δημοσιεύσεις της διατριβής μου.

***Εκάβη Γεωργουσοπούλου***



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

---

**Σκοπός:** να συγκριθούν στατιστικές μέθοδοι εκτίμησης του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και να εξεταστεί η επίδραση της προσθήκης του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή στην προγνωστική ικανότητα των μοντέλων εκτίμησης του κινδύνου.

**Υλικό-Μέθοδος:** από το Μάιο του 2001 έως το Δεκέμβριο του 2002, 1514 άνδρες και 1528 γυναίκες άνω των 18 ετών, που κατοικούσαν στην ευρύτερη περιοχή της Αθήνας και ήταν ελεύθεροι καρδιαγγειακής νόσου και άλλων χρόνιων νόσων, αποτέλεσαν το δείγμα της μελέτης. Κατά τα έτη 2011-12, πραγματοποιήθηκε ο 10-ετής επανέλεγχος σε 2583 συμμετέχοντες. Η επίπτωση θανατηφόρων και μη καρδιαγγειακών συμβάντων (στεφανιαία νόσος, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή άλλα καρδιαγγειακά συμβάντα) προσδιορίστηκαν με τα κριτήρια WHO-ICD-10. Ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή μετρήθηκε με το MedDietScore (εύρος 0-55). Για την εκτίμηση των Σχετικών Κινδύνων χρησιμοποιήθηκε ανάλυση επιβίωσης και για την εύρεση της άμεσης και της έμμεσης επίδρασης της Μεσογειακής Διατροφής στον καρδιαγγειακό κίνδυνο χρησιμοποιήθηκαν Μοντέλα Δομημένων Εξισώσεων (Structure Equation Models). Για τη διερεύνηση της προγνωστικής αξίας των μοντέλων χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Harrell's C και ο βαθμός ορθής επαναταξινόμησης. **Αποτελέσματα:** από τους συμμετέχοντες που επαναξιολογήθηκαν στο 10-ετή επανέλεγχο της μελέτης, το 15.7% εμφάνισε καρδιαγγειακό συμβάν. Η αποτίμηση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή ως προσθήκη στα υπάρχοντα μοντέλα εκτίμησης του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου μπορεί να βελτιστοποιήσει κατά 17% τα ποσοστά ορθής ταξινόμησης των ατόμων. Από τις ήδη χρησιμοποιούμενες στατιστικές μεθόδους εκτίμησης του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου, το παραμετρικό μοντέλο που υποθέτει την Weibull κατανομή ήταν αυτό με την καλύτερη προγνωστική ικανότητα. **Συμπεράσματα:** η Μεσογειακή Διατροφή σχετίζεται με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, η οποία επιτυγχάνεται με άμεση αλλά και με έμμεσες επιδράσεις. Η προσθήκη της αξιολόγησης των διατροφικών συνηθειών στα υπάρχοντα μοντέλα εκτίμησης του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου θα μπορούσε να βελτιστοποιήσει την προγνωστική τους ικανότητα. Συνεπώς η προσκόλληση στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο αποτελεί μία ανέξοδη αλλά αποτελεσματική μέθοδο πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου.

**Λέξεις-Κλειδιά:** καρδιαγγειακός κίνδυνος, εκτίμηση, προγνωστική ικανότητα, Μεσογειακή Διατροφή

## ABSTRACT

---

**Aim:** to compare the statistical methods for estimating 10-year Cardiovascular Disease (CVD) risk and to investigate the effect of inclusion of the level of adherence to Mediterranean diet in the existing CVD risk estimation models, as regards their performance.

**Methods-Sample:** from May 2001 to December 2002, 1514 men and 1528 women (>18 y) without any clinical evidence of CVD or any other chronic disease, at baseline, living in greater Athens area, in Greece, were enrolled. In 2011-12, the 10-year follow-up was performed in 2583 participants (15% of the participants were lost to follow-up). Incidence of fatal or non-fatal CVD (coronary heart disease, acute coronary syndromes, stroke, or other CVD) was defined according to WHO-ICD-10 criteria. The level of adherence to Mediterranean diet pattern was assessed using the MedDietScore (range 0-55). Proportional hazards models were used in order to investigate the effect of MedDietScore and the individual food groups' on 10-year CVD risk. Direct and indirect effects of Mediterranean diet on CVD risk were evaluated with Structure Equation Models. **Results:** 15.7% of the subjects that were followed-up developed CVD event. For each unit increase in the MedDietScore, the 10-year CVD risk was reduced by 9% (Hazard Ratio (HR): 0.91, 95% Confidence Interval (CI): (0.89, 0.93). The inclusion of dietary assessment in the existing CVD risk estimation models increased per 17% the correct classification rate. The survival model assuming Weibull distribution had the best model performance, as compared to exponential and semi-parametric exponential model. **Conclusion:** adherence to Mediterranean dietary pattern was associated with CVD risk reduction through direct and indirect pathways. Assessment of dietary habits would benefit the identification of high-risk subjects, suggesting that lifestyle aspects such as Mediterranean diet could be an effective and costless CVD prevention model.

**Keywords:** Mediterranean diet, cardiovascular disease, risk estimation.

### ***Παρόραμα Γραφημάτων***

---

**Γράφημα 1.** Χαμένα έτη ζωής από την καρδιαγγειακή νόσο στην Ελλάδα. Πηγή: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2003.

**Γράφημα 2.** Θνησιμότητα από καρδιαγγειακό νόσο στην Ευρώπη. Πηγή: Atlas of Health in Europe, 2008.

**Γράφημα 3.** Δημιουργία και εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Πηγή: American Journal of Cardiology, 1998.

**Γράφημα 4.** Θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο στην Ευρώπη. Πηγή: OECD 2009.

**Γράφημα 5.** Θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο κατά τα έτη 1980-2000, σε δείγμα ευρωπαϊκών χωρών. Πηγή: European Cardiovascular Disease Statistics, 2012.

**Γράφημα 6.** Αναγνώριση του σημαντικού ρόλου της διατροφής στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Πηγή: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας 2014.

**Γράφημα 7.** Η πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής που περιλαμβάνει και το γενικότερο τρόπο ζωής στη βάση της. Πηγή: European Federation Associations Dietetics, 2013.

**Γράφημα 8.** Το Framingham score sheet.

**Γράφημα 9.** Ευρωπαϊκό μοντέλο εκτίμησης 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου για πληθυσμό υψηλού κινδύνου.

**Γράφημα 10.** Το HellenicSCORE (όπως δημοσιεύθηκε στο Hellenic J Cardiol. 2007;48:55-63).

**Γράφημα 11.** Αίτια θανάτου ανά φύλο στο 10-ετή επανέλεγχο της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

**Γράφημα 12.** 10-ετής επίπτωση (2002-2012) καρδιαγγειακής νόσου ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο.

**Γράφημα 13.** Πιθανότητα μη εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία παρακολούθησης ξεχωριστά για άνδρες και γυναίκες (2002-12).

**Γράφημα 14.** Πιθανότητα μη εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία παρακολούθησης ξεχωριστά για παχύσαρκους και μη παχύσαρκους (2002-12).

**Γράφημα 15.** Πιθανότητα μη εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία παρακολούθησης (2002-12) ξεχωριστά για τα τριτημόρια προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή (MedDietScore).

**Γράφημα 16.** Μοντέλο Δομικών εξισώσεων για την άμεση και έμμεσες επιδράσεις της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή (MedDietScore) στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο.

**Γράφημα 17.** Cox-Snell κατάλοιπα των τριών μοντέλων επιβίωσης (Weibull κατανομής, εκθετικής κατανομής και ημιπαραμετρικό Cox).

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

---

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου, τόσο στον αναπτυγμένο όσο και στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Τις τελευταίες δεκαετίες πολλές διεθνείς επιδημιολογικές μελέτες έχουν διερευνήσει το αιτιολογικό σύμπλεγμα της νόσου αναδεικνύοντας διάφορους παράγοντες κινδύνου, μερικοί εκ των οποίων συνδέονται άμεσα με το σύγχρονο τρόπο ζωής, όπως η ανθυγιεινή διατροφή, η παχυσαρκία, τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, το άγχος και η κατάθλιψη, καθώς επίσης και το χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο των ανθρώπων. Με βάση τις μελέτες αυτές έχουν αναπτυχθεί στοχαστικά μοντέλα που εκτιμούν τον απόλυτο ή τον σχετικό κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίων συνδρόμων, λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των παραγόντων κινδύνου που επιπολάζουν στους υπό μελέτη πληθυσμούς (global risk models). Δεν είναι υπερβολή να λεχθεί ότι η αναγνώριση μετρήσιμων μεγεθών που σχετίζονται με τη νόσο αποτελεί μία από τις σημαντικότερες προόδους στη σύγχρονη καρδιολογία. Τα μετρήσιμα μεγέθη, οι παράγοντες κινδύνου δηλαδή, είναι σημαντικοί για δύο λόγους:

- Είναι καθοριστικοί για την εκτίμηση του βαθμού του κινδύνου που διατρέχει ένα άτομο για την μελλοντική εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και
- Αποτελούν στόχο θεραπευτικών παρεμβάσεων.

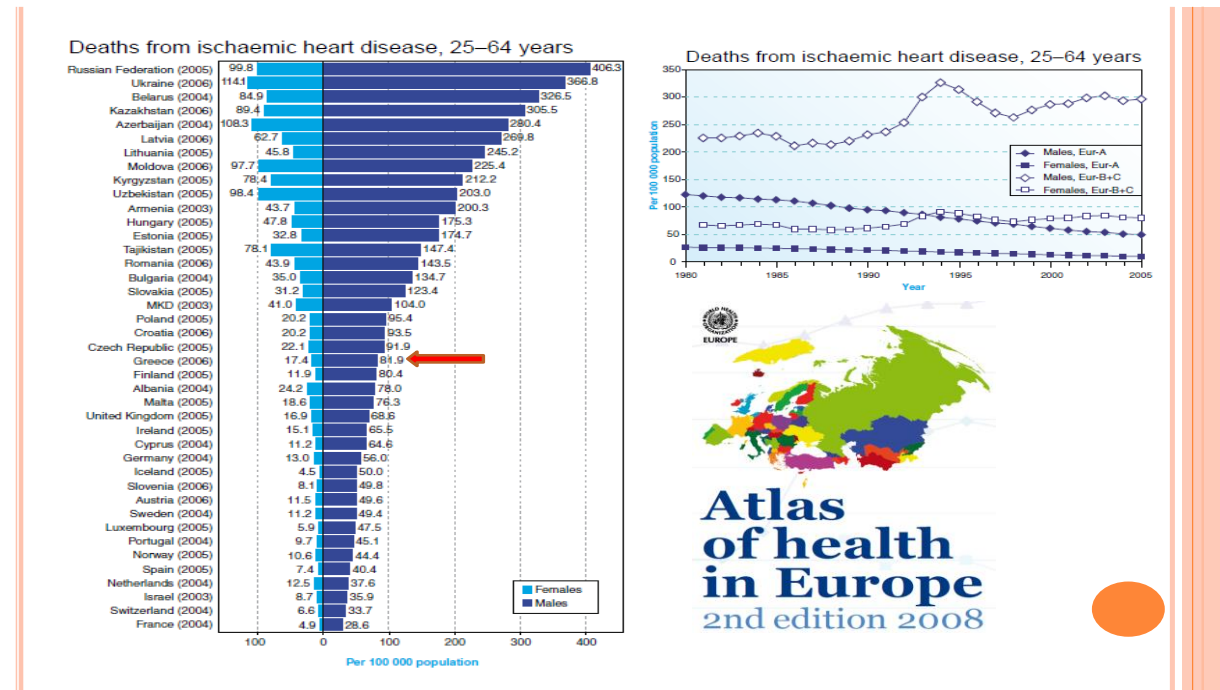
Όπως έχει γίνει αντιληπτό, τα τελευταία χρόνια υπάρχει ένας «πληθωρισμός» παραγόντων που φιλοδοξούν να συμπεριληφθούν στον «κατάλογο» των παραγόντων κινδύνου. Παρόλα αυτά υποστηρίζεται ότι, τόσο οι «τεκμηριωμένοι» όσο και οι «νεότεροι» παράγοντες κινδύνου ερμηνεύουν περίπου το μισό της μεταβλητότητας της νόσου μεταξύ των πληθυσμών. Επίσης, δεν είναι λίγες οι φορές που έχει δείχθει ότι τα στοχαστικά μοντέλα που στηρίζονται στους παράγοντες αυτούς όπως αποτιμήθηκαν από διάφορους πληθυσμούς υπερεκτιμούν ή υποεκτιμούν τον στεφανιαίο κίνδυνο όταν εφαρμοσθούν σε άλλους πληθυσμούς. Πιθανές ερμηνείες του προηγούμενου ευρήματος αποδίδονται στον επιπολασμό τόσο των κλασσικών όσο και των νεότερων παραγόντων κινδύνου, ιδιαίτερα αυτών που εκφράζονται από το σύγχρονο τρόπο ζωής και τις καθημερινές ασχολίες των ανθρώπων. Είναι εύλογο, επομένως να διατυπωθεί το ερώτημα: *«Μήπως τοπικές επιδημιολογικές μελέτες πρέπει να διεξαχθούν για την ορθότερη συμπλήρωση του αιτιολογικού μωσαϊκού της στεφανιαίας νόσου και επομένως, τον καλύτερο σχεδιασμό στρατηγικών για την πρόληψη της;»*

<i>Δέκα σημαντικότερες παθήσεις για τα χαμένα έτη ζωής λόγω ανικανότητας (DALYs) στην Ελλάδα.</i>				
Κατάταξη	Άνδρες		Γυναίκες	
	Πάθηση	DALYs (%)	Πάθηση	DALYs (%)
1	Καρδιαγγειακή νόσος	24.9	Νευρολογικές διαταραχές	24.8
2	Νευρολογικές διαταραχές	19.5	Καρδιαγγειακή νόσος	23.9
3	Καρκίνος	16.5	Καρκίνος	14.1
4	Ακούσια ατυχήματα	11.2	Αναπνευστική νόσος	7.5
5	Αναπνευστική νόσος	8.0	Μυοσκελετική νόσος	5.5
6	Παθήσεις αισθητήριων οργάνων	4.2	Παθήσεις αισθητήριων οργάνων	5.5
7	Μυοσκελετική νόσος	3.1	Ακούσια ατυχήματα	4.1
8	Γαστρεντερική νόσος	2.6	Σακχαρώδης Διαβήτης	3.4
9	Σακχαρώδης Διαβήτης	2.2	Γαστρεντερική νόσος	2.4
10	Αναπνευστικές λοιμώξεις	1.1	Αναπνευστικές λοιμώξεις	1.0

**Γράφημα 1.** Χαμένα έτη ζωής από την καρδιαγγειακή νόσο στην Ελλάδα. Πηγή: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2003.

Η στεφανιαία νόσος στον Ελληνικό πληθυσμό έχει απασχολήσει, κατά καιρούς, διάφορους ερευνητές. Πιο γνωστές προσπάθειες είναι η συμμετοχή της Ελλάδας στη μελέτη των Επτά Κρατών (Seven Countries Study), που άρχισε στις αρχές της δεκαετίας του 1960, και συμπεριέλαβε δύο Ελληνικούς υπό-πληθυσμούς, της Κρήτης και της Κέρκυρας, η μελέτη των Αθηνών (The Athens Study), που διεξήχθη τη δεκαετία του 1980, η μελέτη ΕΠΙΚ και η μελέτη ασθενών – μαρτύρων CARDIO στα τέλη του 1990 και η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ στις αρχές του 2000, καθώς επίσης και άλλες μικρότερες μελέτες που διερεύνησαν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά υποομάδων του πληθυσμού. Τις τελευταίες δεκαετίες, όμως, έχουν συντελεσθεί σημαντικές αλλαγές στις κοινωνικό – οικονομικές δομές αλλά και στις συνήθειες του Ελληνικού πληθυσμού. Σύγχρονα δεδομένα, που να αφορούν τους τεκμηριωμένους αλλά και τους νεώτερους παράγοντες κινδύνου και τη σχέση τους με την πρώτη εκδήλωση

στεφανιαίας νόσου, για τον Ελληνικό πληθυσμό, δεν υπάρχουν στην βιβλιογραφία, τουλάχιστον, σε επίπεδο γενικού πληθυσμού. Παρόλα αυτά, το κενό στην ενδελεχή μελέτη των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και της επιδημιολογίας της καρδιαγγειακής νόσου στο σύνολο του ελληνικού πληθυσμού, παραμένει μεγάλο.



**Γράφημα 2.** Θνησιμότητα από καρδιαγγειακό νόσο στην Ευρώπη. Πηγή: Atlas of Health in Europe, 2008.

### 1.1 Η καρδιαγγειακή νόσος

Ως καρδιαγγειακή νόσος ορίζεται το σύνολο των διαταραχών της καρδιάς και των αγγείων και περιλαμβάνει τις παρακάτω κυρίαρχες εκδηλώσεις:

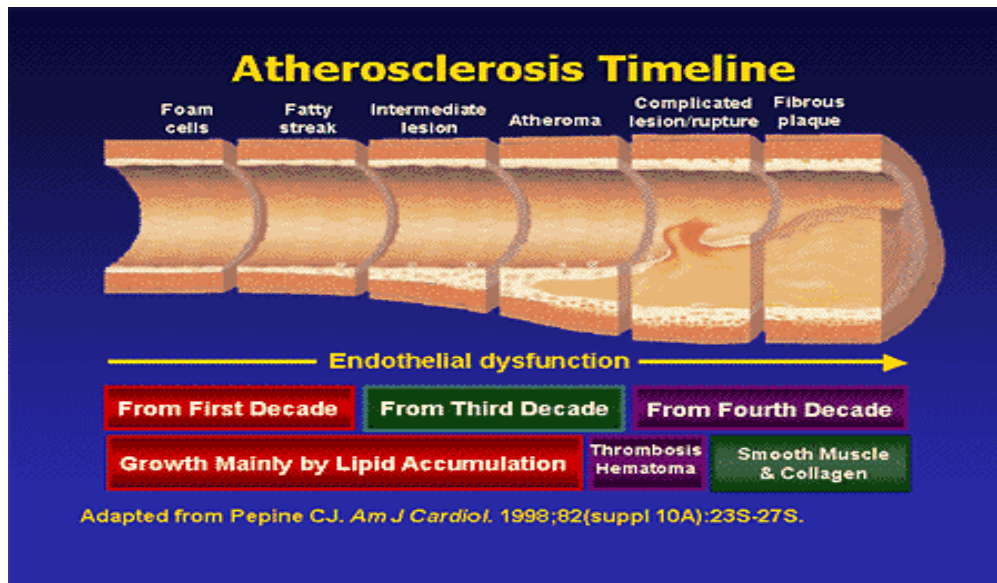
- ❖ Στεφανιαία νόσος, που αφορά σε βλάβες στα αγγεία που αιματώνουν την καρδιά (στεφανιαία αγγεία).
- ❖ Καρωτιδική νόσος (αγγεία που αιματώνουν τον εγκέφαλο)
- ❖ Νόσος περιφερικών αγγείων που αιματώνουν τα άνω και κάτω άκρα

Κοινή συνιστώσα των παραπάνω εκδηλώσεων αποτελεί η αθηρωματική διαδικασία. Η αθηρωμάτωση αποτελεί μια νοσολογική οντότητα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας που προσβάλλει κυρίως τον έσω χιτώνα μεγάλων και μεσαίων αρτηριών της συστηματικής

κυκλοφορίας. Συνιστά μια ενεργή διαδικασία που περιλαμβάνει τα στοιχεία της χρόνιας φλεγμονής συνδεδεμένα με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του αρτηριακού τοιχώματος. Παρά την ελληνική προέλευση της λέξης, σήμερα χρησιμοποιούνται διαφορετικοί όροι για την περιγραφή της αθηρωματικής νόσου, συχνά με συγχυτικά αποτελέσματα. Ο κυρίαρχος τύπος είναι η αθηροσκλήρωση (γενικά ταυτίζεται με τον όρο αρτηριοσκλήρυνση, αφού αποτελεί τον κυρίαρχο τύπο αυτής), που χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία ινωδών πλακών στον έσω χιτώνα και που συνήθως παρουσιάζουν ένα πυρήνα πλούσιο σε λιπίδια. Παρατηρείται κυρίως στην αορτή και στις αρτηρίες και κύρια χαρακτηριστικά είναι η ανομοιογενής έκαρδιαγγειακού κινδύνου εντρη κατανομή, και η ινολιπώδης αθροιστική συγκέντρωση με νέκρωση, αιμορραγία και παρουσία θρόμβου (Stehbens et al., 1995).

Χαρακτηριστικό των αθηροσκληρυντικών βλαβών είναι η εξέλιξή τους με την πάροδο του χρόνου, όπως φαίνεται στο *Γράφημα 3*. Το αρχικό εύρημα είναι οι λιπώδεις γραμμώσεις που αντιστοιχούν σε υποκίτρινες επιμήκεις υπεγέρσεις του έσω χιτώνα, διαμέτρου 1 χιλιοστού έως 1.5 εκατοστού, φερόμενες κατά τον επιμήκη άξονα του αγγείου. Μικροσκοπικά συνίστανται σε άθροιση αφρωδών κυττάρων με κενотоπιώδες κυτταρόπλασμα, τα οποία προέρχονται τόσο από μονοκύτταρα όσο και από λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Η αθηρωματώδης πλάκα αποτελεί το παθολογικό ιστολογικό εύρημα της αθηροσκλήρωσης. Συνήθως είναι πλούσια σε λιπίδια ή ινολιπώδης, με διαφορετική κατά περίπτωση εμφάνιση, κίτρινη ή φαιά, ποικίλλει σε μέγεθος, από λίγα χιλιοστά έως μερικά εκατοστόμετρα, ενώ είναι ακανόνιστη σε σχήμα. Μικροσκοπικά, αποτελείται από ποικίλων ειδών κύτταρα, τα οποία περιλαμβάνουν λεία μυϊκά κύτταρα, μονοκύτταρα που προέρχονται από το αίμα και διάσπαρτα λεμφοκύτταρα, εξωκυττάρια ουσία συνδετικού ιστού και λιπίδια. Η μικρή περιεκτικότητα σε λιπίδια οδηγεί στο σχηματισμό ινώδους πλάκας. Το αθήρωμα είναι ο πυρήνας εξωκυττάρων λιπιδίων της βλάβης, που αποτελείται από χοληστερόλη και εστέρες χοληστερόλης. Η μεγέθυνση των πλακών προκαλεί ατροφία του μέσου χιτώνα καθώς και νεοαγγειογένεση. Το αθήρωμα έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ασβέστωσης ή ελκών ή θρόμβωσης ή αιμορραγίας στο αγγείο και το σχηματισμό επιπλεγμένης πλάκας που οδηγεί και στην εμφάνιση των διαφόρων κλινικών συνδρόμων (Kumar V, 1997).

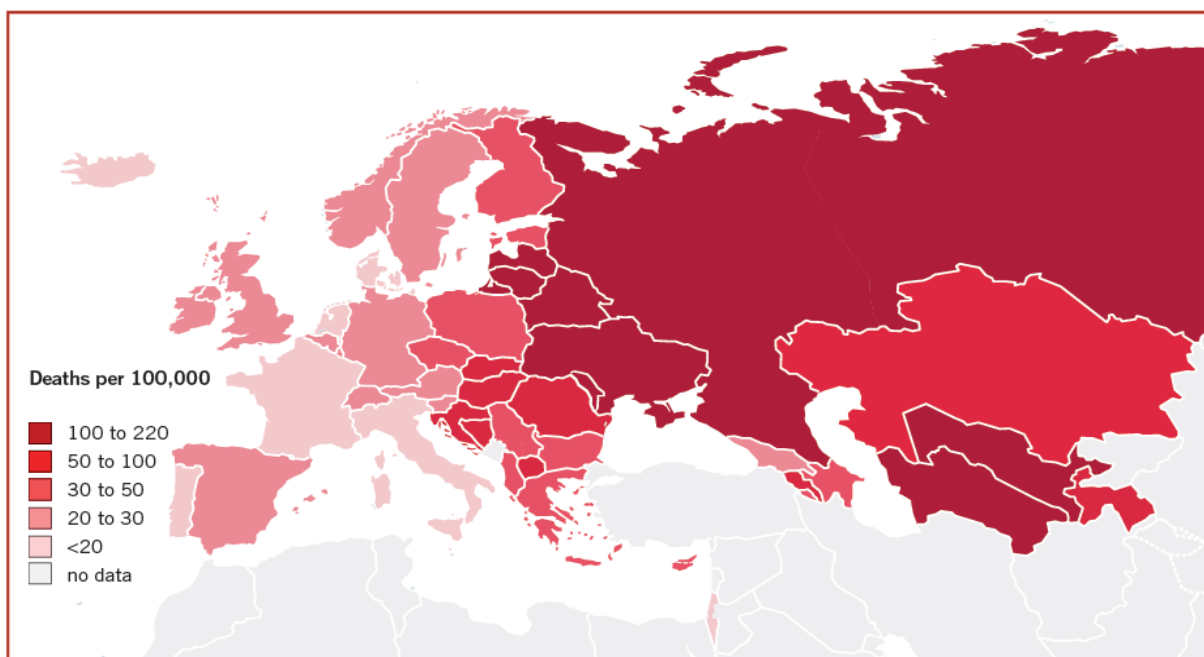




**Γράφημα 3.** Δημιουργία και εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. *Πηγή:* American Journal of Cardiology, 1998.

#### 1.1.1. Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου

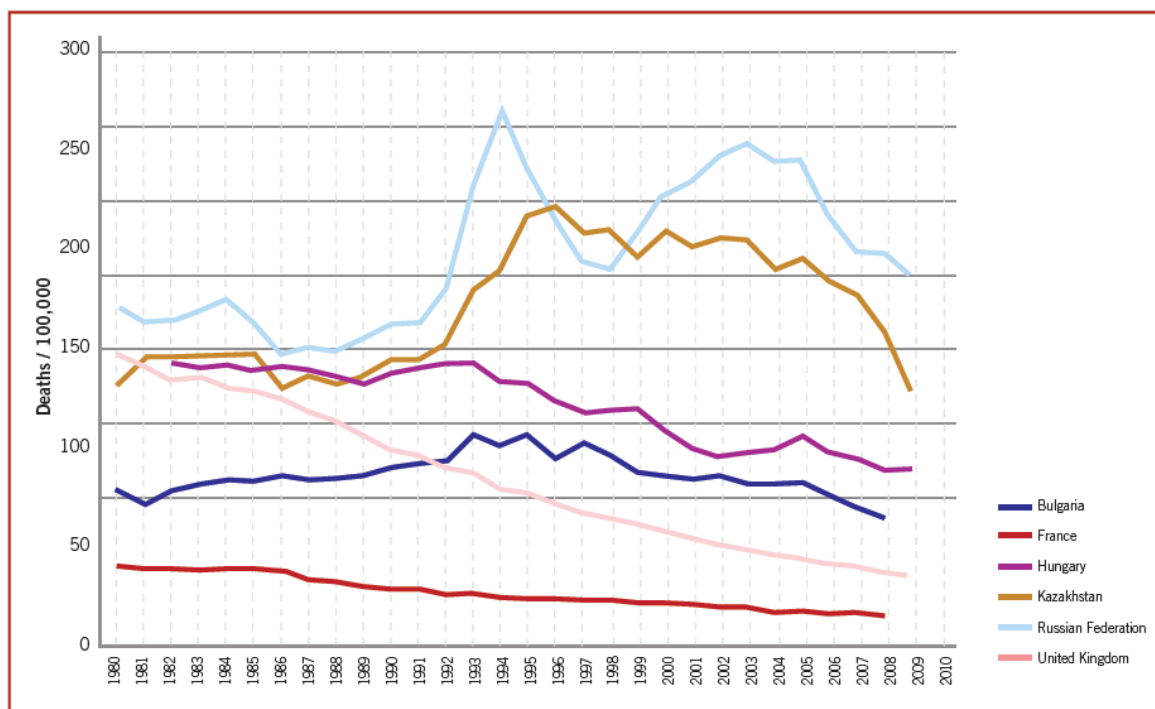
Σύμφωνα με τα επίσημα στατιστικά στοιχεία (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012), η καρδιαγγειακή νόσος προκαλεί πάνω από 4 εκατομμύρια θανάτους το χρόνο στην Ευρώπη που την καθιστούν την πιο σημαντική αιτία θανάτου στην Ευρωπαϊκή Ένωση (Nichols et al., 2012). Σχεδόν μία στις πέντε γυναίκες (22%) και ένας στους πέντε άνδρες (20%) πεθαίνει από καρδιαγγειακή νόσο στην Ευρώπη (Γράφημα 4).



**Γράφημα 4.** Θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο στην Ευρώπη. *Πηγή:* OECD 2009.

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η πρώτη αιτία θανάτου για τις γυναίκες όλων των χωρών της Ευρώπης που διαθέτουν τα σχετικά επίσημα στοιχεία, ενώ αποτελεί και την πρώτη αιτία θανάτου στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες και για τους άνδρες. Εξαίρεση αυτού του κανόνα αποτελούν έξι χώρες (Γαλλία, Ισραήλ, Ολλανδία, Άγιος Μαρίνος, Σλοβενία και Ισπανία). Το οικονομικό και κοινωνικό κόστος της καρδιαγγειακής νόσου στην Ευρώπη CVD είναι σχεδόν 196 εκατομμύρια ευρώ το χρόνο. Από αυτά, το 54% αφορά κόστη νοσηλείων, το 24% σε απώλειες λόγω μειωμένης παραγωγικότητας των ατόμων και το 22% αφορά σε κόστη για ανεπίσημη φροντίδα των πασχόντων.

Αν και παρουσιάζονται κάποια ενθαρρυντικά στοιχεία με εκτιμήσεις μείωσης της θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο σε κάποιες, ανεπτυγμένες κυρίως, χώρες του κόσμου, αυτό δε φαίνεται να ισχύει στο σύνολο των χωρών που παρουσιάζονται στο *Γράφημα 5*.



**Γράφημα 5.** Θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο κατά τα έτη 1980-2000, σε δείγμα ευρωπαϊκών χωρών. *Πηγή:* European Cardiovascular Disease Statistics, 2012.

Συνεπώς, η αναχαίτιση της καρδιαγγειακής νόσου είναι ένα μεγάλο στοίχημα για τις πολιτικές δημόσιας υγείας των χωρών που ανήκουν στην ευρωπαϊκή ένωση, μεταξύ αυτών και η Ελλάδα.

### *1.1.2 Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα*

Όπως προαναφέρθηκε, η καρδιαγγειακή νόσος στον ελληνικό πληθυσμό έχει απασχολήσει, κατά καιρούς, διάφορους ερευνητές, με πιο γνωστή τη συμμετοχή της Ελλάδας στη μελέτη των Επτά Χωρών, που συμπεριέλαβε δύο Ελληνικούς πληθυσμούς, της Κρήτης και της Κέρκυρας (Menotti et al., 1989). Με βάση τις παρατηρήσεις που έγιναν στις δύο αυτές περιοχές, τεκμηριώθηκε για πρώτη φορά ο προστατευτικός ρόλος της προσκόλλησης στο Μεσογειακό τρόπο ζωής ενάντια στην καρδιαγγειακή νόσο. Συγκεκριμένα, η περιοχή της Κρήτης ήταν αυτή με τη μικρότερη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου μεταξύ όλων των χωρών που συμμετείχαν στη μελέτη, αλλά και η Κέρκυρα είχε μία από τις χαμηλότερες επιπτώσεις στο σύνολο των χωρών που συμμετείχαν. Με αφορμή αυτή τη μελέτη, η Ελλάδα πήρε τον τίτλο μιας από τις χώρες χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, χωρίς όμως να υπάρχουν επίσημα στοιχεία για την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στον ελλαδικό χώρο συνολικά.

Η πρώτη προσπάθεια αποτίμησης έγινε με την μελέτη CARDIO2000, μια πολυκεντρική πανελλαδική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, που διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ πολλών δημογραφικών, διατροφικών, συνηθειών ζωής και άλλων παραγόντων κινδύνου με την πιθανότητα ανάπτυξης οξέων μη-θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων. Κατά τα έτη 2000-01, μελετήθηκαν 848 άτομα που μόλις είχαν εισαχθεί σε νοσοκομείο για πρώτο στεφανιαίο επεισόδιο (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη) και 1078 άτομα χωρίς καμία κλινική υποψία καρδιαγγειακής νόσου εξομοιωμένα κατά ηλικία ( $\pm 3$  έτη), φύλο και περιοχή διαμονής με τους ασθενείς. Σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης, το 77% των επεισοδίων ήταν άντρες μέσης ηλικίας ( $59 \pm 10$  έτη), ενώ οι γυναίκες πάσχουσες ήταν κατά 6 χρόνια μεγαλύτερες ( $65 \pm 9$  έτη). Στη μελέτη CARDIO2000 η δειγματοληψία ήταν τυχαιοποιημένη αλλά και διαστρωματοποιημένη σύμφωνα με την κατανομή του πληθυσμού, με δεδομένα από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία, οπότε είχε περιορισθεί η πιθανή άνιση κατανομή διαφόρων συγχυτικών παραγόντων. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, και η καθιστική ζωή αποτελούν μείζονες παράγοντες κινδύνου, ενώ η προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή και το υψηλό μορφωτικό επίπεδο αποτελούν σημαντικούς προστατευτικούς παράγοντες σύμφωνα με τη μελέτη ασθενών-μαρτύρων CARDIO2000 (Pitsavos et al., 2002). Στο μοντέλο λήφθηκαν υπόψη το φύλο, η ηλικία, η παρουσία κοινωνικού άγχους, ο δείκτης μάζας σώματος, και η περιφέρεια μέσης.

**Πίνακας 1.1** Αποτελέσματα από την λογαριθμιστική παλινδρόμηση που εφαρμόστηκε για να εκτιμήσει το ελληνικό μοντέλο στη μελέτη CARDIO 2000 (Pitsavos et al, 2002).

	Σχετικός λόγος	95% διάστημα εμπιστοσύνης
Υπέρταση (ναι έναντι όχι)	1.98	1.54 – 2.55
Σακχαρώδης διαβήτης (ναι έναντι όχι)	2.07	1.49 – 2.88
Υπερχοληστερολαιμία (ναι έναντι όχι)	3.72	2.93 – 4.73
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ (ναι έναντι όχι)	4.32	3.30 – 5.65
Μεσογειακή Διατροφή (υιοθέτηση έναντι όχι)	0.43	0.33 – 0.55
Κατανάλωση αλκοόλ		
(1-2 ποτήρια / ημέρα έναντι καθόλου)	0.53	0.37 – 0.75
(3-4 ποτήρια / ημέρα έναντι καθόλου)	1.13	0.83 – 1.54
(+5 ποτήρια / ημέρα έναντι καθόλου)	1.96	1.13 – 3.42
Κατανάλωση καφέ		
(1-2 φλιτζάνια / ημέρα έναντι καθόλου)	0.58	0.42 – 0.93
(3-5 φλιτζάνια / ημέρα έναντι καθόλου)	0.96	0.62 – 1.48
(+5 φλιτζάνια / ημέρα έναντι καθόλου)	1.70	0.75 – 3.84
Κατάθλιψη (ναι έναντι όχι)	1.47	1.12 – 1.92
Σωματική άσκηση (ναι έναντι όχι)	0.69	0.54 – 0.89
Μορφωτικό επίπεδο		
(μέτριο έναντι χαμηλό)	1.41	1.07 – 1.87
(υψηλό έναντι χαμηλό)	0.69	0.59 – 0.81
Κάπνισμα (>1 τσιγάρα/ημέρα έναντι καθόλου)	1.25	1.06 – 2.45
Εισόδημα		
(μέτριο έναντι χαμηλό)	1.20	0.68 – 2.14
(καλό έναντι χαμηλό)	0.90	0.50 – 1.63
(πολύ καλό έναντι χαμηλό)	0.65	0.36 – 0.96

Τα δεδομένα από τη μελέτη CARDIO2000 αποτέλεσαν μαζί με άλλες τοπικές μελέτες τα μόνα δεδομένα για τη σχέση των παραγόντων κινδύνου με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στην Ελλάδα τις τελευταίες δεκαετίες. Όμως, έκτοτε, έχουν συντελεστεί σημαντικές αλλαγές στις κοινωνικό – οικονομικές δομές αλλά και στις συνήθειες του Ελληνικού πληθυσμού.

Σύγχρονα δεδομένα που αφορούν τους τεκμηριωμένους αλλά και τους νεότερους παράγοντες κινδύνου και τη σχέση τους με την πρώτη εκδήλωση καρδιαγγειακή νόσο για τον Ελληνικό πληθυσμό, δημοσιεύτηκαν πολύ πρόσφατα για τον αστικό της Ελλάδας μετά την ολοκλήρωση της 10-ετούς παρακολούθησης των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ (Panagiotakos et al., 2014). Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ ξεκίνησε το 2001 από την Α Καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών. Συμμετείχαν 3,042 ενήλικα άτομα (1,514 άνδρες και 1,528 γυναίκες), χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, κάτοικοι του νομού Αττικής. Στους εθελοντές, που συμμετείχαν με ποσοστό αποδοχής κατά 78%, μετρήθηκαν κοινωνικο-οικονομικά, δημογραφικά, κλινικά, παρακλινικά, διατροφικά και ψυχομετρικά στοιχεία. Στόχος της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ ήταν να αποτιμηθεί ο επιπολασμός των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στον πληθυσμό και να συσχετισθούν διάφοροι παράγοντες με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (Panagiotakos et al., 2008). Πράγματι, η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, αφού ανέδειξε τη συχνότητα εμφάνισης στον πληθυσμό των παραγόντων κινδύνου και αφού αποτίμησε το χαμηλό βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή, ολοκλήρωσε το 10-ετή επανέλεγχο (2011-12), και ανέφερε αύξηση της 10-ετούς επίπτωσης (2002-12) της καρδιαγγειακή νόσο στο 17% για τον αστικό πληθυσμό, αλλά και ραγδαία αύξηση των νέων περιστατικών σε όλο και νεότερα άτομα (ακόμα και σε νεότερους των 40 ετών). Στους παράγοντες που σχετίζονται με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, κατατάχθηκαν οι κλασσικοί παράγοντες (το άρρεν φύλο, η ηλικία, η υπέρταση, ο διαβήτης, το κάπνισμα, τα αυξημένα επίπεδα CRP), ενώ προστατευτικοί παράγοντες προέκυψαν η εκπαίδευση και η προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή (Panagiotakos et al., 2014).

Τα στοιχεία αυτά ανατρέπουν την κατάταξή της Ελλάδας στις χώρες χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και δημιουργούν άμεση ανάγκη για εφαρμογή πολιτικών υγείας που θα στοχεύουν στη αναχαίτιση της καρδιαγγειακής νόσου από τους επίσημους φορείς, τόσο στο επίπεδο της πρωτογενούς, όσο και στο επίπεδο της δευτερογενούς πρόληψης.

## ***1.2 Παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου***

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μιας νόσου αποκαλούνται τα χαρακτηριστικά εκείνα, που όταν τα φέρει το άτομο, αυξάνουν τις πιθανότητες να νοσήσει, σε σχέση με τις πιθανότητες να νοσήσει ένα άτομο που δε φέρει τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Οι παράγοντες κινδύνου χωρίζονται σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους, με κριτήριο το αν μπορούν να αντιμετωπισθούν με κάποιον τρόπο (π.χ. αλλαγή στον τρόπο ζωής) ή παραμένουν αμετάβλητοι σε όλη τη ζωή του ατόμου (π.χ. γονίδια). Οι πρώτοι, επειδή όταν αντιμετωπισθούν οδηγούν σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου, αποτελούν βασικό στόχο των στρατηγικών πρόληψης (Kannel et al., 1976).

### ***1.2.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου***

#### ***1.2.1.1 Φύλο***

Το αρρεν φύλο ιστορικά κατέχει υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με το θήλυ, ενώ αυτό αποδίδεται κυρίως στην προστασία που παρέχουν στις γυναίκες οι ορμόνες φύλου στην αναπαραγωγική ηλικία, μιας και η επιπτώσεις συγκλίνουν στις ηλικίες άνω των 55 ετών. Οι γυναίκες από την άλλη, αποτελούν μία υπό-ομάδα που τα τελευταία χρόνια παρουσιάζει αυξανόμενη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, επομένως, αποτελεί σημαντικό πεδίο ερευνητικού ενδιαφέροντος (Panagiotakos et al., 2014).

#### ***1.2.1.2 Ηλικία***

Η αύξηση της ηλικίας προκαλεί αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, κυρίως λόγω του μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος κατά το οποίο δρα τόσο η αθηροσκληρωτική διαδικασία, αλλά και γιατί αυξάνεται η επίπτωση και των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης. Τα τελευταία χρόνια όμως παρατηρείται μείωση στη μέση ηλικία εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου, γεγονός που θα μπορούσε να εκτοξεύσει το κόστος της νόσου αν δεν αναχαιτιστεί άμεσα (Panagiotakos et al., 2008).

#### ***1.2.1.3 Οικογενειακό ιστορικό***

Το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου είναι ισχυρός προδιαθεσιακός παράγοντας για την εκδήλωση καρδιαγγειακού συμβάντος κυρίως γιατί εσωκλείει τη γονιδιακή προδιάθεση του ατόμου να φέρει παράγοντες κινδύνου και να εκδηλώσει τη νόσο. (Woodward et al., 2007).

#### *1.2.1.4 Σακχαρώδης Διαβήτης*

Ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται εξαιρετικά επιβαρυντικός παράγοντας για την εκδήλωση καρδιαγγειακή νόσου αφού σχεδόν τετραπλασιάζει τον κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου, ενώ ταυτόχρονα η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου των διαβητικών ατόμων (Pitsavos et al, 2002)

#### *1.2.1.5 Αρτηριακή Υπέρταση*

Η μελέτη Framingham ήταν η πρώτη που επιβεβαίωσε την επιβαρυντική επίδραση της αρτηριακής υπέρτασης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Kannel et al, 2000). Οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν σημαντικά αυξημένους δείκτες φλεγμονής (όπως C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και ινωδογόνο) που προάγουν την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί μείωση της ελαστικής ικανότητας των αγγείων (Pitsavos et al., 2002).

#### *1.2.1.6 Υπερλιπιδαιμία*

Η μελέτη των Επτά Χωρών ήταν η πρώτη που παρατήρησε στο 25-ετές χρονικό διάστημα παρακολούθησης ότι η στεφανιαία νόσος ήταν συχνότερη σε άτομα που έπασχαν από υπερλιπιδαιμία, καθιστώντας την σταδιακά το σημαντικότερο θεραπευτικό στόχο στη σύγχρονη καρδιολογία (Perk et al., 2012). Τα αυξημένα επίπεδα της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης προκαλούν αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου το συγκεκριμένο κλάσμα της χοληστερόλης είναι βασικό συμμετέχον μόριο στη αθηρωμάτωση.

### *1.2.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου*

Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ο βασικός στόχος των στρατηγικών πρόληψης της νόσου, γιατί μέσα από τη διαχείρισή τους είναι εφικτή μία σημαντική μείωση του ατομικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

#### *1.2.2.1 Κάπνισμα*

Το κάπνισμα είναι ένας από τους πρώτους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που αναγνωρίστηκε στη βιβλιογραφία, ενώ οι αρνητικές του δράσεις στον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι πολλαπλές (ανελαστικότητα των τοιχωμάτων των αγγείων, οξείδωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη και αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η διακοπή του καπνίσματος είναι σε θέση να προκαλέσει άμεση μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στα άτομα, και πολλές εκστρατείες έχουν διοργανωθεί τα τελευταία χρόνια στις ευρωπαϊκές χώρες (Mallaina et al., 2013).

#### **1.2.2.2 Καθιστική ζωή**

Η καθιστική ζωή θεωρείται καθιερωμένος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, μιας και η άσκηση είναι γνωστό πως μειώνει το κίνδυνο εκδήλωσης υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, και στεφανιαίας νόσου, κυρίως μέσω της ευεργετικής επίδρασης που ασκεί στο ενδοθήλιο (Panagiotakos et al., 2001).

#### **1.2.2.3 Παχυσαρκία**

Πάνω από δύο 10-ετίες η παχυσαρκία έχει καταγραφεί ως μείζων παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου (Kannel et al., 2000) και μάλιστα τόσο ισχυρός που φαίνεται να προάγει την αθηροσκλήρωση ήδη από πού νεαρές ηλικίας. Αποτελεί σημαντικό στοιχείο για τη δημόσια υγεία, μιας και η παχυσαρκία είναι επιδημία που εξαπλώνεται με ταχείς ρυθμούς.

#### **1.2.2.4 Διατροφή**

Μετά τη μελέτη των Επτά Χωρών που ανέδειξε το ρόλο της διατροφής, μία ακόμη κορυφαία πολυκεντρική μελέτη θέλησε να εξετάσει τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μελέτη INTERHEART, που παρά την αναδρομική της μεθοδολογία κατέχει σημαντική θέση στη σύγχρονη καρδιολογική επιδημιολογία, ανέδειξε το ρόλο της υγιεινής διατροφής στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Η μελέτη περιλάμβανε 5,761 ασθενείς με πρώτη εκδήλωση Οξέος Εμφράγματος του Μυοκαρδίου (OEM) από 52 χώρες και 10,646 υγιείς, εξομοιωμένους ως προς το φύλο, την ηλικία και τον τόπο διαμονής. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης, ο αποδοτέος στην ανθυγιεινή διατροφή (δηλ. αραιή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ) κίνδυνος ήταν 30% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 26% - 35%) (Iqbal et al., 2008). Αυτό μεταφράζεται ως εξής: εάν ο πληθυσμός στο σύνολό του υιοθετούσε υγιεινές διατροφικές συνήθειες, 30 από τους 100 καρδιολογικούς ασθενείς θα ήταν ελεύθεροι νόσου. Στο τελικό υπόδειγμα της μελέτης INTERHEART δεν αξιολογήθηκε η επίδραση των διατροφικών προτύπων, αλλά μόνο συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων, γεγονός που μπορεί να οδηγεί σε υπό-εκτίμηση της συνολικής επίδρασης της διατροφής, λόγω της πιθανής συνεργικής επίδρασης των τροφίμων που καταναλώνονται ταυτόχρονα (π.χ. όσπρια, ψάρια, δημητριακά κ.ά.).

Για την αποτύπωση του ρόλου της διατροφής στην πρόγνωση της καρδιαγγειακής νόσου, απαιτούνται προοπτικές μελέτες παρατήρησης στις οποίες το δείγμα αποτελούν άτομα ελεύθερα καρδιαγγειακής νόσου, στην αρχή της δειγματοληψίας. Η καταγραφή των διατροφικών συνηθειών θα πρέπει να έχει γίνει οπωσδήποτε από την αρχή του χρόνου παρακολούθησης, ώστε να συσχετισθεί στη συνέχεια με τον κίνδυνο εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου. Τα μέχρι τώρα δεδομένα στη βιβλιογραφία που προκύπτουν από



προοπτικές μελέτες που εξέτασαν το ρόλο της διατροφής στον καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν έχουν εστιάσει σε συγκεκριμένα τρόφιμα ή διατροφικά πρότυπα. Σε προοπτική μελέτη που εστίασε στον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Fung et al., 2004), χρησιμοποιήθηκαν τα διατροφικά δεδομένα από 71,768 γυναίκες χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη, τα οποία μέσω παραγοντικής ανάλυσης ανέδειξαν δύο σημαντικούς παράγοντες: το "υγιεινό" και το "δυτικό" πρότυπο. Μετά από 14 έτη παρακολούθησης, ο κίνδυνος του ανώτερου σε σχέση με το κατώτερο πεμπτημόριο προσκόλλησης στη δυτικού τύπου διατροφή ήταν 1.58 φορές μεγαλύτερος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1.15,2.15) για την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και 1.56 φορές μεγαλύτερος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1.05,2.33) για την εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Παρόλο που η χρήση της παραγοντικής ανάλυσης είναι κοινώς αποδεκτή στην ανάδειξη διατροφικών προτύπων, θεωρείται υποκειμενική και στερείται δυνατότητας γενίκευσης, ειδικά εάν το δείγμα δεν είναι αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού αναφοράς. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το δείγμα είναι αποκλειστικά γυναίκες, η παρούσα μελέτη δεν μπορεί να γενικεύσει τα ενδιαφέροντα αποτελέσματα στους άνδρες.

Όσον αφορά στη Μεσογειακή διατροφή, η μελέτη Northern Manhattan Study, με 2,568 συμμετέχοντες, ανέδειξε πως ο μεγαλύτερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή συσχετίστηκε αντίστροφα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, κυρίως μέσω της μείωσης των οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και όχι μέσω αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (Gardener et al., 2011). Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν το δείκτη MeDi που περιλαμβάνει ερωτήσεις για τα βασικά χαρακτηριστικά της Μεσογειακής Διατροφής με σκοπό να αξιολογήσει την προσκόλληση στο πρότυπο. Επιπλέον, το ελληνικό τμήμα της μελέτης Prospective Investigation of Cancer (EPIC), παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα, με δείκτη που αποτιμούσε εννέα ομάδες τροφίμων. Συγκεκριμένα, μεγαλύτερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή συσχετίστηκε με 25% μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο (Trichopoulou et al., 2003). Σε μελέτη με 4.9 έτη παρακολούθησης των 13,609 υγιών συμμετεχόντων, ένα σκορ με κλίμακα εννέα βαθμών, χρησιμοποιήθηκε για να αποτιμήσει την προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή. Για αύξηση δύο βαθμών στην κλίμακα, ο διορθωμένος σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου ήταν 0.80 (95%ΔΕ: 0.62 - 1.02) (27). Στη μελέτη Melbourne Collaborative Cohort, οι 40,653 συμμετέχοντες παρακολούθηθηκαν για 10.4 χρόνια και βρέθηκε πως ο μεγαλύτερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή (ανώτερο έναντι κατώτερου τεταρτημορίου)

οδηγεί σε μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 0.51 φορές (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0.30 - 0.88) (Hariss et al., 2007).

Στη μελέτη Women's Health, διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ του καρδιαγγειακού κινδύνου και της υιοθέτησης των διατροφικών οδηγιών για τη διαχείριση της υπέρτασης (συχνή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής άλεσης, οσπρίων, ημι-αποβουτυρωμένων γαλακτοκομικών και αραιής κατανάλωσης κόκαρδιαγγειακού κινδύνου κρέατος και νατρίου), της γνωστής δίαιτας DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Η υιοθέτηση της δίαιτας DASH μείωσε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Fitzgerald et al., 2012), καθώς οι γυναίκες που βρίσκονταν στα δύο ανώτερα πεμπτημόρια είχαν 12–23% μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ( $P_{\text{trend}} = 0.04$ ) σε σχέση με τις γυναίκες στα δύο κατώτερα πεμπτημόρια.

Παράλληλα με την επίδραση διεθνών διατροφικών προτύπων στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, σταχυολογήθηκαν και μελέτες που διερεύνησαν τη συσχέτιση διατροφικών προτύπων βασισμένων σε εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες με την καρδιαγγειακή ομοιότητα. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές της μελέτης Whitehall II, συσχέτισαν το διατροφικό δείκτη Alternate Healthy Eating Index (AHEI) που δημιουργήθηκε για να αξιολογήσει την προσκόλληση στις διατροφικές οδηγίες των ΗΠΑ, με τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο. Αφού έγινε διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, οι συμμετέχοντες που βρίσκονταν στο ανώτερο τριτημόριο του AHEI σκορ είχαν 0.58 φορές μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με το κατώτερο τριτημόριο (Akbaraly et al., 2011). Σε δείγμα 62,284 υγιών γυναικών από τη μελέτη Nurses' Health και 42,382 υγιών ανδρών από τη μελέτη Health Professionals Follow-Up που παρακολουθήθηκαν από το 1986 έως το 2006, ο δείκτης Overall Nutritional Quality Index (ONQI) υπολογίστηκε για να αξιολογήσει την προσκόλληση σε ένα υγιεινό-διαιτητικό πρότυπο. Το ONQI σκορ (μεγαλύτερο σκορ, μεγαλύτερη προσκόλληση) συσχετίστηκε αντίστροφα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και στις δύο ομάδες ( $p < 0.01$ ). Οι γυναίκες που είχαν σκορ στο ανώτερο πεμπτημόριο είχαν 21% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με το κατώτερο πεμπτημόριο (Σχετικός Κίνδυνος=0.79, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0.71- 0.88), ενώ οι άνδρες που είχαν σκορ στο ανώτερο πεμπτημόριο είχαν 23% μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με το κατώτερο πεμπτημόριο (ΣΚ=0.77, 95%ΔΕ:0.70 - 0.85), έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (Chiuve et al., 2011). Ο δείκτης ONQI περιλαμβάνει μεγάλη ποικιλία τροφίμων αλλά αντανακλά την προσκόλληση στις διατροφικές οδηγίες των ΗΠΑ, επομένως δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί

εύκολα σε άλλους πληθυσμούς. Στα 18,062 άτομα που συμμετείχαν στην τέταρτη μελέτη TROMSØ, οι διατροφικές συνήθειες αποτιμήθηκαν με τη χρήση του δείκτη SmartDiet, που περιλάμβανε 13 ερωτήσεις για την πρόσληψη λίπους, διαιτητικών ινών, φρούτων και λαχανικών (Hansen-Krone et al., 2012) Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η προσκόλληση σε ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο (σκορ στο ανώτερο τριτημόριο) συσχετίστηκε με 17% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης Οξέος Εμφράγματος Μυοκαρδίου (ΣΚ: 0.83, 95%ΔΕ: 0.66 - 1.06 σε σύγκριση με το κατώτερο τριτημόριο). Μία πιθανή εξήγηση της ενδεικτικής συσχέτισης του διατροφικού προτύπου και του καρδιαγγειακού κινδύνου έγκειται στην απουσία ερωτήσεων του δείκτη SmartDiet για ομάδες τροφίμων που έχουν ξεκάθαρη συσχέτιση με την καρδιαγγειακή νόσο, όπως τα ψάρια, το κρέας και τα προϊόντα του. Τέλος, σε μελέτη που έλαβε χώρα στην Ιαπωνία, η διαιτητική πληροφορία συλλέχθηκε από 40,547 συμμετέχοντες με ελεύθερο ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Η Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών (πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση που εφαρμόζεται για να αναδείξει πρότυπα, χρησιμοποιώντας τη διακύμανση της διατροφικής πληροφορίας σε αντίθεση με την παραγοντική ανάλυση που χρησιμοποιεί τη συνδιακύμανση) ανέδειξε μεταξύ άλλων το “Ιαπωνικό διατροφικό πρότυπο” (συχνή κατανάλωση προϊόντων σόγιας, ψαριών, φυκιών, λαχανικών, φρούτων και πράσινου τσαγιού). Αφού λήφθηκαν υπόψη πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, η προσκόλληση στο Ιαπωνικό πρότυπο συσχετίστηκε με 27% μικρότερο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο (ΣΚ του ανώτερου τεταρτημορίου σε σχέση με το κατώτερο=0.73, 95%ΔΕ: 0.59-0.90) (Shimazu et al., 2007).

Σήμερα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει πάρει σαφή θέση ως προς τον προστατευτικό ρόλο της υγιεινής διατροφής στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, όπως φαίνεται και στο *Γράφημα 6*, και έχει θέσει ως σημαντικό στόχο της τρέχουσας δεκαετίας τη βελτίωση των διατροφικών συνηθειών των ατόμων με απώτερο αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας.



**Γράφημα 6.** Αναγνώριση του σημαντικού ρόλου της διατροφής στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. *Πηγή:* Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας 2014.

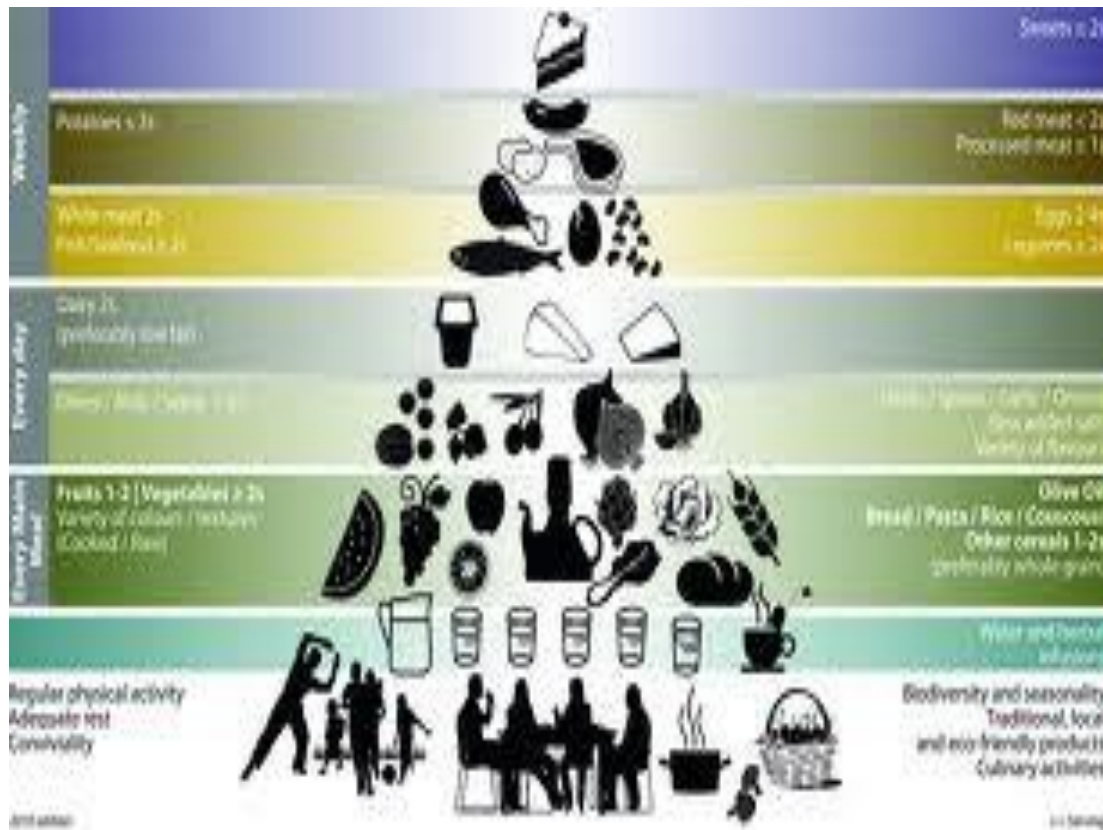
### 1.2.3 Η Μεσογειακή διατροφή

Σύμφωνα με πολλούς, ο όρος Μεσογειακή διατροφή επινοήθηκε από τον Καθηγητή φυσιολογίας Ancel Keys (1904-2004) για να περιγράψει το μοντέλο διατροφής, το οποίο ακολουθούσαν οι λαοί των μεσογειακών χωρών που συμπεριλαμβάνονταν στη Μελέτη των Επτά Χωρών (Ιταλία, Ελλάδα, Γιουγκοσλαβία). Στη Διεθνή Διάσκεψη για τις Μεσογειακές Διατροφές το 1993 αποφασίστηκε τι θα θεωρείται υγιεινή, παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή και το 1995 μια ομάδα επιστημόνων δημιούργησε την "Πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής".

Η παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- ❖ Άφθονες φυτικές ίνες (φρούτα, λαχανικά, ψωμί/δημητριακά, πατάτες, όσπρια, καρποί).
- ❖ Ελάχιστα επεξεργασμένα προϊόντα
- ❖ Γαλακτοκομικά προϊόντα (κυρίως τυρί και γιαούρτι) καθημερινά σε μικρές έως μέτριες ποσότητες
- ❖ Ψάρια και πουλερικά σε μικρές έως μέτριες ποσότητες
- ❖ Κόκαρδιαγγειακού κινδύνου ινο κρέας σε μικρές ποσότητες
- ❖ Ελαιόλαδο ως κύρια πηγή λιπαρών που περιέχουν μονοακόρεστα λιπαρά οξέα
- ❖ Μέτρια ποσότητα κρασιού

Πρόσφατα η UNESCO κατέταξε τη Μεσογειακή Διατροφή στα μνημεία άυλου πολιτισμού (UNESCO, 2012), και στον ορισμό συμπεριέλαβε τον τρόπο ζωής και την κοινωνικοποίηση, οπότε και ο Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία των Διαιτολογιών Συλλόγων αναθεώρησε την πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής που παρουσιάζεται στο *Γράφημα 7*.



**Γράφημα 7.** Η πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής που περιλαμβάνει και το γενικότερο τρόπο ζωής στη βάση της. Πηγή: European Federation Associations Dietetics, 2013.

### **1.3 Συσχέτιση διατροφικών συνηθειών με την έκβαση, στις επιδημιολογικές μελέτες**

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών και η συσχέτιση της με την έκβαση της κάθε μελέτης στηρίζεται σε μεθοδολογία που απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, λόγω της τεράστιας μεταβλητότητας στην πρόσληψη τροφίμων ακόμα και στο ίδιο άτομο, αλλά και μεταξύ των εποχών του χρόνου. Μία από τις επικρατέστερες μεθόδους που χρησιμοποιούνται γι' αυτό το σκοπό είναι οι διατροφικοί δείκτες.

#### **1.3.1 Διατροφικοί δείκτες**

Οι διατροφικοί δείκτες αξιολογούν την ποιότητα της διατροφής των ανθρώπων καθώς και την ποικιλία των τροφών και των διατροφικών συνηθειών (Trichopoulos et al., 2001). Αρκετές μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της ποιότητας της διατροφής, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες. Οι διατροφικοί δείκτες θεωρούνται χρήσιμα εργαλεία για

την αξιολόγηση της ποιότητας της διατροφής και της σχέσης μεταξύ διατροφικών συνηθειών και της υγείας (Kourlaba et al., 2009). Τις πρώτες δεκαετίες, οι δείκτες αναπτύχθηκαν για το γενικό ενήλικο πληθυσμό και βασίστηκαν στις Αμερικάνικες διατροφικές οδηγίες και στη Μεσογειακή Διατροφή. Στα νεότερα χρόνια, οι περισσότεροι διατροφικοί δείκτες βασίστηκαν στις εθνικές διατροφικές τοπικές οδηγίες. Πολλοί ερευνητές στο πεδίο της διατροφικής έρευνας έχουν ορίσει ποικίλα διατροφικά πρότυπα, καθένα από τα οποία περιέχει συνιστώμενο αριθμό μερίδων και μέγεθος μερίδων από κάθε ομάδα τροφίμων τα οποία μπορούν να καταναλώνονται σε εβδομαδιαία ή σε μηνιαία βάση. Ωστόσο, οι άνθρωποι δεν καταναλώνουν μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά. Αντίθετα, καταναλώνουν γεύματα αποτελούμενα από ποικιλία τροφίμων με πολύπλοκους συνδυασμούς μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών. Σε μια πρόσφατη ανάλυση από τη Nurse's Health Study, οι επιστήμονες πρότειναν ότι οι άνθρωποι πρέπει να εστιάζουν σε ολοκληρωμένα διατροφικά πρότυπα παρά να διαχωρίζουν τα τρόφιμα σε «καλά» και «κακά». Έχουν προταθεί δύο κύριες μέθοδοι για την αξιολόγηση των διατροφικών προτύπων στην έρευνα της διατροφής. Το πρώτο είναι βασισμένο στην εκ των υστέρων ανάλυση, ή αλλιώς *a- posterior analysis*, χρησιμοποιώντας πολυμεταβλητές στατιστικές αναλύσεις. Το δεύτερο είναι η εκ των προτέρων ανάλυση, ή αλλιώς *a- priori analysis*, βασιζόμενο σε συστάσεις ή διατροφικά μοντέλα.

Τα εκ των προτέρων διατροφικά πρότυπα έχουν τη βάση τους στην ήδη υπάρχουσα γνώση για τη σχέση μεταξύ τροφής, συστατικών και ασθένειας. Γενικά, σύμφωνα με τις οδηγίες για συνιστώμενη κατανάλωση ποικίλων τροφίμων και θρεπτικών συστατικών από διάφορους Οργανισμούς για τη διατροφή ή άλλα μοντέλα περί διατροφής (όπως τη Μεσογειακή πυραμίδα), έχουν προταθεί πολλά διατροφικά σκορ ή δείκτες με σκοπό την αξιολόγηση της προσκόλλησης σε ένα συγκεκριμένο πρότυπο ή σύσταση. Αυτά τα διατροφικά σκορ, και κατά συνέπεια και τα διατροφικά πρότυπα που σχετίζονται με αυτά, ελέγχονται ως προς τη σχέση τους με την έκβαση της υγείας, δηλαδή έχουν τη δυνατότητα πρόβλεψης νέων περιστατικών χρόνιων νοσημάτων, όπως είναι ο καρκίνος και τα καρδιαγγειακά νοσήματα κ.α. Ουσιαστικά, η εκ των προτέρων προσέγγιση, αξιολογεί την ποιότητα των διατροφικών συνηθειών που ήδη έχουν προταθεί ως υγιεινές επιλογές (Panagiotakos 2008).

Ο γενικότερος σκοπός ενός δείκτη είναι να συγχωνεύσει και να συνδυάσει ένα μεγάλο πλήθος πληροφοριών σε ένα μοναδικό εργαλείο. Παρόλα αυτά, η πλειοψηφία των δεικτών αποτυγχάνει να αναγνωρίσει τις ποικίλες αλληλοσυσχετίσεις μεταξύ των συστατικών τους,

καθώς επίσης και την ακρίβεια τους στην εκτίμηση των εκβάσεων της υγείας (Arvaniti et al., 2007).

#### *1.3.1.1 Ο διατροφικός δείκτης MedDietScore*

Προτάθηκε το 2005 σαν ένας εκ-των-προτέρων δείκτης ο οποίος μπορεί να αξιολογήσει την προσκόλληση στο παραδοσιακό Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο. Ο σχεδιασμός του βασίστηκε στη Μεσογειακή διατροφική πυραμίδα και συνολική του βαθμολογία κυμάνθηκε στο εύρος 0-55. Όπως είναι γνωστό, τα χαρακτηριστικά του Μεσογειακού προτύπου χωρίζονται κάποια σε ημερήσια κατανάλωση, κάποια σε εβδομαδιαία και κάποια με πιο αραιή κατανάλωση. Συγκεκριμένα, τα μη επεξεργασμένα δημητριακά και τα προϊόντα τους, τα φρούτα και τα λαχανικά, τα ελαιόλαδο καθώς και τα γαλακτοκομικά προϊόντα με λίγα ή καθόλου λιπαρά, καταναλώνονται σε καθημερινή βάση. Αντίστοιχα, το ψάρι, τα πουλερικά, οι πατάτες, οι ελιές, τα μαυρομάτικα φασόλια και τα καρύδια, και πιο σπάνια τα αυγά και τα γλυκά, καταναλώνονται με εβδομαδιαία συχνότητα. Τέλος, μηνιαία κατανάλωση προτείνεται για το κόκαρδιαγγειακού κινδύνου ινο κρέας και τα προϊόντα του. Ένα ακόμη χαρακτηριστικό της Μεσογειακής Διατροφής είναι η κατανάλωση κρασιού με μέτρο. Σύμφωνα λοιπόν με το σκορ αυτό, καταγράφεται η συχνότητα κατανάλωσης των τροφίμων που θεωρούνται πιο κοντά στο Μεσογειακό πρότυπο (αυτά είναι της ομάδας που προτείνεται η κατανάλωση τους ημερησίως ή αυτά που καταναλώνονται σε ποσότητα περισσότερο από τέσσερις μερίδες την εβδομάδα. Σκορ 0 δίνεται στους συμμετέχοντες που δηλώνουν μηδενική κατανάλωση, σκορ 1 σε αυτούς που αναφέρουν μηνιαία κατανάλωση 1-4 φορές, σκορ 2 για μηνιαία κατανάλωση 5-8 φορές, σκορ 3 για 9-12 φορές το μήνα, 4 για 3-18 φορές το μήνα, και τέλος, σκορ 5 δίνεται σε αυτούς που αναφέρουν μηνιαία κατανάλωση των παραπάνω πάνω από 18 φορές. Αντίθετα, για την κατανάλωση των τροφίμων που δεν θεωρούνται τυπικά μιας Μεσογειακής διατροφής (κρέας και προϊόντα του), οι συμμετέχοντες βαθμολογούνται με αντίστροφο τρόπο (δηλαδή στην περίπτωση αυτή, σκορ 5 δίνεται σε αυτούς που αναφέρουν σπάνια ή μηδενική κατανάλωση, ενώ το σκορ 5 αντιπροσωπεύει αυτούς που τα καταναλώνουν σχεδόν σε ημερήσια βάση). Για την κατανάλωση του κρασιού ισχύει ένας διαφορετικός τρόπος βαθμολόγησης. Συγκεκριμένα, κατανάλωση 1-2 ποτήρια κρασιού την ημέρα βαθμολογείται με 5, με 0 βαθμολογείται είτε η μηδενική κατανάλωση είτε η κατανάλωση πάνω από επτά ποτήρια κρασιού την ημέρα. Τέλος, ενδιάμεσα σκορ, από 4 μέχρι 1 δίνονται για κατανάλωση τριών, τεσσάρων, πέντε, έξι ή επτά ποτηριών κρασιού την ημέρα.



## Το σκορ Μεσογειακής Διατροφής (MedDietScore)

Πόσο συχνά καταναλώνετε:	Συχνότητα κατανάλωσης					
	Κανονικές μερίδες ανά εβδομάδα/όπως ορίζονται					
Ολικής άλεσης Δημητριακά	Ποτέ	1-6	7-12	13-18	19-31	>32
	0	1	2	3	4	5
Πατάτες	Ποτέ	<1	1-2	3	4	>4
	0	1	2	3	4	5
Φρούτα	Ποτέ	1-4	5-8	9-15	16-21	>22
	0	1	2	3	4	5
Λαχανικά (ωμά ή μαγειρεμένα)	Ποτέ	1-6	7-12	13-20	21-32	>33
	0	1	2	3	4	5
Όσπρια	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
Ψάρια και Θαλασσινά	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
Κόκκινο κρέας και παράγωγα κρέατος	≤1	2-3	4-5	6-7	8-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Πουλερικά	≤3	4-5	5-6	7-8	9-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Πλήρη γαλακτοκομικά (τυρί, γιαούρτι, γάλα)	≤10	11-15	16-20	21-28	29-30	>30
	5	4	3	2	1	0
Χρήση ελαιόλαδου στο μαγείρεμα (φορές/εβδομάδα)	Ποτέ	Σπάνια	<1	1-3	3-5	Καθημερινά
	0	1	2	3	4	5
Αλκοολούχα ποτά (mL/ημέρα, 100mL=12g αιθανόλης)	<300	300	400	500	600	>700 ή 0
	5	4	3	2	1	0

Υψηλότερες τιμές στο MedDietScore δηλώνουν καλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή και έχουν συσχετιστεί με την παρουσία καρδιαγγειακών νοσημάτων και των σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου (Panagiotakos et al., 2009). Τα αποτελέσματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ για τα έτη 2001-2002, που πραγματοποιήθηκε στην περιοχή της Αττικής σε

άτομα ηλικίας 18- 89 ετών, έδειξαν ότι ο δείκτης αυτός είναι χρήσιμο εργαλείο για την ανίχνευση ατόμων που είναι επιρρεπή στην ανάπτυξη παθήσεων (πχ υπερλιπιδαιμία και υπέρταση που είναι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα) και καρδιαγγειακής νόσου (Panagiotakos et al., 2007).

Όπως προκύπτει από όλα τα παραπάνω, οι πληροφορίες για τον προστατευτικό ρόλο της υγιεινής διατροφής ενάντια στον καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκλίνουν μεν, αλλά οι μελέτες είναι περιορισμένες σε αριθμό, ελάχιστες έχουν μεγάλο χρόνο παρακολούθησης και το κυριότερο, όλες οι μελέτες χρησιμοποιούν είτε ομάδες τροφίμων, είτε δείκτες αμφιβόλου εγκυρότητας. Συνεπώς, μελέτη με μεγάλο χρονικό παράθυρο παρακολούθησης, χρήση αξιόπιστου διατροφικού δείκτη και η συμπερίληψη σημαντικών συγχυστών στα μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου κρίνεται απαραίτητη για την αποσαφήνιση του ρόλου της διατροφής.

#### ***1.4 Αναγκαιότητα εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου από άποψη δημόσιας υγείας***

Η σημαντικότερη πρόκληση στο πεδίο της πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου, είναι η αναγνώριση των ατόμων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου. Τα άτομα αυτά συνήθως πάσχουν από κάποιον από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου, άρα η αναγνώρισή τους από τους κλινικούς και η ενημέρωσή τους για τους παράγοντες κινδύνου που φέρουν, αποτελεί ταυτόχρονα ισχυρό κίνητρο για τη ρύθμιση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου (διακοπή καπνίσματος, υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών και συχνή σωματική δραστηριότητα) και συνεπώς επίτευξη μείωσης του ατομικού τους καρδιαγγειακού κινδύνου.

Κάτω από αυτό το πρίσμα, τα τελευταία χρόνια πληθώρα από μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν προταθεί για την ορθή ταξινόμηση και αναγνώριση των ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάντος.

##### ***1.4.1 Μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου***

Τα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου είναι μαθηματικές εξισώσεις που υπολογίζουν την πιθανότητα εκδήλωσης μιας νόσου στο μέλλον. Η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου γίνεται με μοντέλα που τον εκτιμούν βάσει των κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, σε άτομα χωρίς καρδιαγγειακό ιστορικό. Αυτή η εκτίμηση δίνει τη δυνατότητα στον επιστήμονα υγείας να προτείνει στο άτομο που είναι υψηλού κινδύνου (και ίσως όχι

μόνο σε αυτό, αλλά και σε αυτά που είναι χαμηλού κινδύνου) την τροποποίηση κάποιων από τους παράγοντες κινδύνου που έχει, με αποτέλεσμα τη μείωση του συνολικού του κινδύνου. Το άτομο, μέσα από τη γνώση αυτού του κινδύνου φαίνεται πως αποκτά ισχυρά κίνητρα και αυξάνονται οι πιθανότητες να υιοθετήσει τις προτεινόμενες αλλαγές στον τρόπο ζωής του ή να προσκολληθεί με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην προτεινόμενη θεραπεία.

Η εκτίμηση του κινδύνου εξαρτάται από τις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται στο εκάστοτε μοντέλο εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου. Πολλά μοντέλα έχουν προταθεί για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, λίγα όμως έχουν τύχει ευρείας αποδοχής και χρήσης.

#### *1.4.1.1 To Framingham score*

Ιστορικά, το πρώτο μοντέλο εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου προήλθε από τη μελέτη Framingham Heart Study που ξεκίνησε τη δεκαετία του 1950 στην πόλη Framingham των Η.Π.Α. Σύμφωνα με τη μεθοδολογία της συγκεκριμένης μελέτης, για 50 συναπτά έτη όλοι οι κάτοικοι της κομότητας Framingham αποτέλεσαν το δείγμα από το οποίο προέκυψαν οι σημαντικότερες ανακαλύψεις της επιστήμης της καρδιολογίας. Είναι γεγονός ότι η μελέτη αυτή αποτέλεσε την πρωτοπόρο επιδημιολογική μελέτη αναφορικά με την καρδιαγγειακή νόσο και συνεισέφερε στην αποτίμηση και κατανόηση των παραγόντων κινδύνου εκδήλωσης της νόσου. Ήταν η πρώτη φορά στην ιστορία που αξιολογήθηκε η επιβαρυντική επίδραση παραγόντων όπως το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αυξημένες τιμές χοληστερόλης στον καρδιαγγειακού κινδύνου. Επιπλέον, από την ίδια μελέτη ανακαλύφθηκε η προστατευτική επίδραση της HDL-χοληστερόλης και της σωματικής δραστηριότητας στον καρδιαγγειακού κινδύνου.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1980 μια ομάδα ερευνητών από το Πανεπιστήμιο του Harvard πρότειναν ένα μοντέλο εκτίμησης του 10ετούς κινδύνου εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου με βάση κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η χοληστερόλη, η αρτηριακή πίεση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα κ.ά. Ο υπολογισμός του στεφανιαίου κινδύνου βασίζεται στους πίνακες του **Framingham Sheet** που αναφέρονται σε πληθυσμό λευκών Αμερικανών της δεκαετίας του 1950. Παράδειγμα των Πινάκων αυτών φαίνονται στο Γράφημα 8.

## Coronary Disease Risk Prediction Score Sheet for Men Based on Total Cholesterol Level

## Step 1

Age		
Years	Points	
30-34	-1	
35-39	0	
40-44	1	
45-49	2	
50-54	3	
55-59	4	
60-64	5	
65-69	6	
70-74	7	

## Step 2

Total Cholesterol		
(mg/dl)	(mmol/L)	Points
<160	<4.14	-3
160-199	4.15-5.17	0
200-239	5.18-6.21	1
240-279	6.22-7.24	2
≥280	≥7.25	3

Key	
Color	Risk
green	Very low
white	Low
yellow	Moderate
rose	High
red	Very high

## Step 3

HDL - Cholesterol		
(mg/dl)	(mmol/L)	Points
<35	<0.90	2
35-44	0.91-1.16	1
45-49	1.17-1.29	0
50-59	1.30-1.55	0
≥60	≥1.56	-2

## Step 4

Blood Pressure					
Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)			
		<80	80-84	85-89	90-99
<120	0				
120-129	0 pts				
130-139				1	
140-159					2
≥160					3 pts

Note: When systolic and diastolic pressures provide different estimates for point scores, use the higher number

## Step 5

Diabetes	
	Points
No	0
Yes	2

## Step 6

Smoker	
	Points
No	0
Yes	2

Risk estimates were derived from the experience of the NHLBI's Framingham Heart Study, a predominantly Caucasian population in Massachusetts, USA

## Step 7 (sum from steps 1-6)

Adding up the points	
Age	_____
Total Cholesterol	_____
HDL Cholesterol	_____
Blood Pressure	_____
Diabetes	_____
Smoker	_____
Point Total	_____

## Step 8 (determine CHD risk from point total)

CHD Risk	
Point Total	10 Yr CHD Risk
≤-1	2%
0	3%
1	3%
2	4%
3	5%
4	7%
5	8%
6	10%
7	13%
8	16%
9	20%
10	25%
11	31%
12	37%
13	45%
≥14	≥53%

## Step 9 (compare to man of the same age)

Comparative Risk		
Age (years)	Average 10 Yr CHD Risk	Low* 10 Yr CHD Risk
30-34	3%	2%
35-39	5%	3%
40-44	7%	4%
45-49	11%	4%
50-54	14%	6%
55-59	16%	7%
60-64	21%	9%
65-69	25%	11%
70-74	30%	14%

\*Low risk was calculated for a man the same age, normal blood pressure, total cholesterol 160-199 mg/dL, HDL cholesterol 45 mg/dL, non-smoker, no diabetes

Γράφημα 8. Το Framingham score sheet.

Για παράδειγμα με βάση αυτό το μοντέλο άνδρας 55 ετών, με ολική χοληστερόλη 250 mg/dL, HDL-χοληστερόλη 39 mg/dL, συστολική / διαστολική αρτηριακή πίεση 146/88 mmHg, διαβητικός και μη καπνιστής έχει 31% 10-ετή απόλυτο κίνδυνο για εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Αν λάβουμε υπόψη ότι ένα άτομο της ίδια ηλικίας και φύλου, με φυσιολογικά τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά έχει 7% 10-ετή απόλυτο κίνδυνο για εκδήλωση της νόσου, εύκολα συμπεραίνουμε ότι ο σχετικός κίνδυνος είναι 31% δια 7%, δηλαδή 4.4, που σημαίνει ότι ο άνδρας που περιγράφηκε διατρέχει περίπου 4πλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου στην επόμενη 10ετία σε σύγκριση με έναν άλλο άνδρα με φυσιολογική χοληστερόλη, αρτηριακή πίεση, σακχαρώδη διαβήτη και δεν είναι καπνιστής. Το μοντέλο αυτό έχει και το σημαντικό πλεονέκτημα ότι εκτιμά συνολικά των κίνδυνο και όχι μεμονωμένα ανά παράγοντα κινδύνου.

Το μοντέλο εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου που προτάθηκε από τη μελέτη Framingham υιοθετήθηκε από το σύνολο της επιστημονικής κοινότητας, έως ότου προέκυψε η παρατήρηση του **Πίνακα 2**. Συγκεκριμένα, η εκτίμηση του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου με τη χρήση του προαναφερθέντος μοντέλου, φάνηκε να έχει σοβαρές διαφορές από τον πραγματικό 10-ετή κίνδυνο όταν εφαρμόστηκε σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

**Πίνακας 2.** Σύγκριση εκτιμώμενου / παρατηρηθέντος καρδιαγγειακού κινδύνου με βάση τα (10ετή) μοντέλα κινδύνου από διάφορες περιοχές του πλανήτη.

<b>Εκτίμηση 10-ετούς κινδύνου μέσω του μοντέλου:</b>	<b>Παρατηρηθείς 10-ετής κίνδυνος στην περιοχή:</b>	<b>Λόγος</b>
Framingham	Βόρεια Ευρώπη	1.04
Framingham	Νότια Ευρώπη	1.92
Framingham	Ιαπωνία	4.54

Πιθανές ερμηνείες του παραπάνω ευρήματος δεν αποδόθηκαν στις διαφορές στον επιπολασμό των κλασσικών παραγόντων κινδύνου. Πολυπαραγοντικές αναλύσεις έδειξαν ότι ούτε τα επίπεδα χοληστερόλης, ούτε τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, ούτε οι καπνιστικές συνήθειες παίζουν ρόλο στις διαφορές που παρατηρήθηκαν στην εκτίμηση των καρδιακών επεισοδίων μεταξύ των πληθυσμών. Πιθανόν, όμως άλλοι παράγοντες κινδύνου, ιδιαίτερα αυτοί που σχετίζονται με το σύγχρονο τρόπο ζωής και τις καθημερινές ασχολίες των ανθρώπων, να παίζουν κάποιο ρόλο στην ετερογένεια των εκτιμήσεων, όπως είναι η καθιστική ζωή και η ανθυγιεινή διατροφή. Επίσης οι παρατηρηθείσες διαφορές μπορούν να αποδοθούν και σε πο-

λιτισμικές ιδιαιτερότητες των πληθυσμών που μελετήθηκαν, αλλά και στη διαφορετική επίπτωση της στεφανιαίας νόσου μεταξύ των πληθυσμών που αναφέρθηκαν.

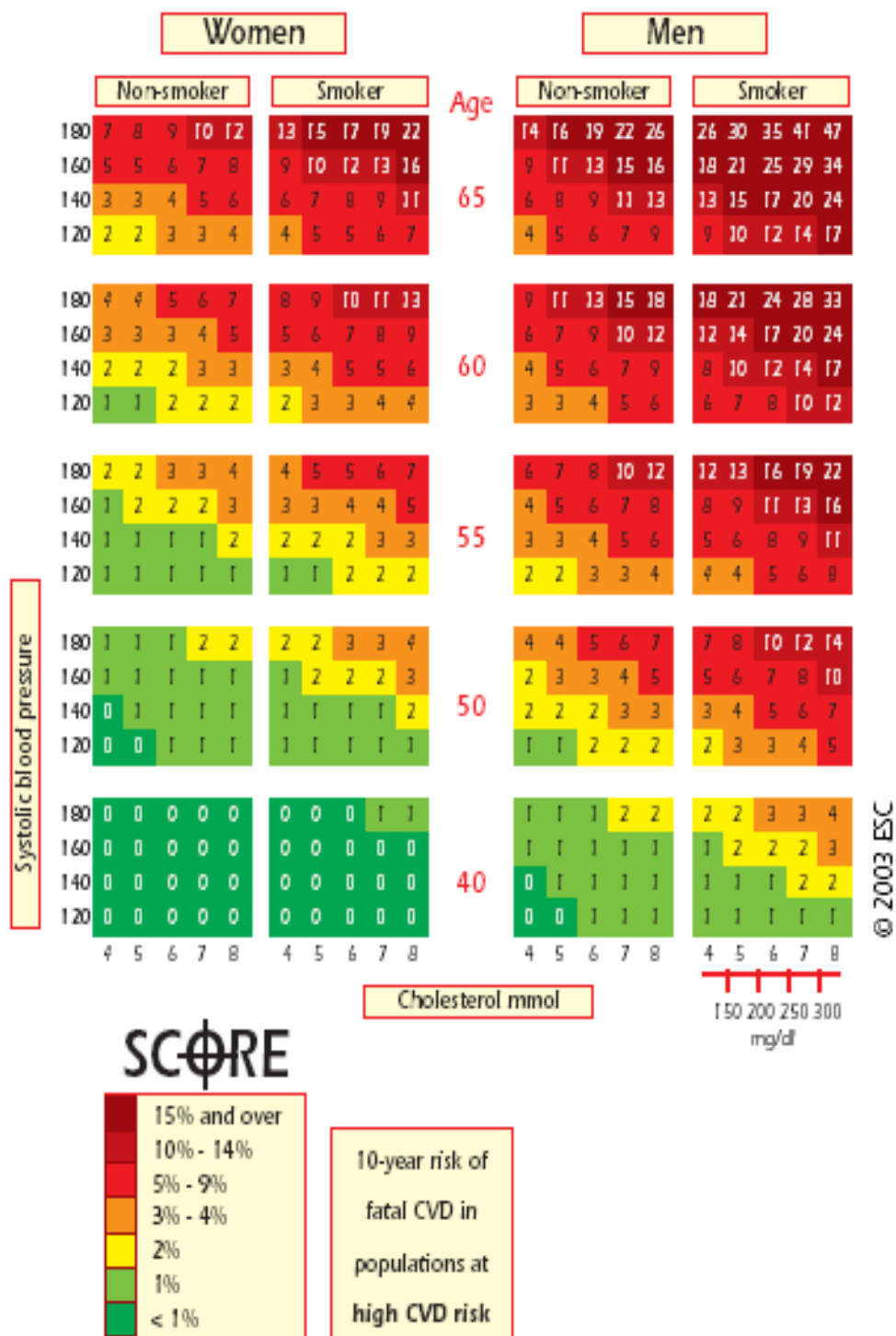
Αν και η σχέση των γνωστών και μελετημένων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου δε φαίνεται να διαφοροποιούνται μεταξύ των πληθυσμών, από πολλούς ερευνητές θεωρείται βέβαιο ότι αλλάζουν οι μαθηματικές σχέσεις μεταξύ των παραγόντων κινδύνου και της στεφανιαίας νόσου και κατά συνέπεια οι προτεραιότητες για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

#### *1.3.1.2 Το Ευρωπαϊκό μοντέλο (The SCORE project)*

Οι παραπάνω προβληματισμοί για την εφαρμογή των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου σε πληθυσμούς διαφορετικούς από αυτούς που προήλθαν, οδήγησαν την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία να διαμορφώσει ένα ευρωπαϊκό μοντέλο εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου και ανέπτυξε το πρόγραμμα SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), από το οποίο δημιουργήθηκε ένα σκορ εκτίμησης του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου για θανατηφόρο καρδιαγγειακό συμβάν, βασισμένο στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό. Το σκορ αυτό βασίστηκε σε 12 προοπτικές μελέτες από την Ευρώπη, με σύνολο 205,000 εθελοντών συμμετεχόντων και συμπεριέλαβε τα χαρακτηριστικά φύλο, ηλικία, κάπνισμα, χοληστερόλη και αρτηριακή πίεση. Παρατηρώντας τα στοιχεία, χώρισαν τους ευρωπαϊκούς λαούς σε δύο μεγάλες κατηγορίες, αυτούς που διατρέχουν χαμηλό και αυτούς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο (Γράφημα 9).

Figure 1

10 year risk of fatal CVD in **high risk** regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



Γράφημα 9. Ευρωπαϊκό μοντέλο εκτίμησης 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου για πληθυσμό υψηλού κινδύνου.

#### *1.3.1.3 Παράδειγμα υπολογισμού κινδύνου*

Ας θεωρήσουμε το ακόλουθο παράδειγμα. Με βάση το Γράφημα 9, δύο άνδρες ίδιας ηλικίας που έχουν διαφορές όμως σε παράγοντες κινδύνου:

- Άνδρας 55 ετών, συστολική πίεση 120 mmHg, ολική χοληστερόλη 300 mg/dl, καπνιστής, έχει 10ετή απόλυτο κίνδυνο εκδήλωσης της καρδιαγγειακής νόσου **8%**.

- Άλλος άνδρας 55 ετών, συστολική πίεση 140 mmHg, ολική χοληστερόλη 200 mg/dl, καπνιστής έχει 10ετή απόλυτο κίνδυνο εκδήλωσης της καρδιαγγειακής νόσου **και αυτός 8%**.

Είναι γεγονός ότι ο πρώτος άνδρας αποτελεί στόχο για την καθημερινή κλινική πράξη, ενώ ο δεύτερος δεν θα αποτελούσε, μια και τα επίπεδα όλων των παραμέτρων του είναι «φυσιολογικά». Διατρέχει όμως και αυτός τον ίδιο κίνδυνο με τον πρώτο και θα έπρεπε να αποτελεί και αυτός στόχο παρέμβασης. Το παράδειγμα αυτό αναδεικνύει τη χρησιμότητα των μοντέλων συνολικής εκτίμησης του κινδύνου στον πληθυσμό μια και διευρύνει το φάσμα των ανθρώπων που αποτελούν στόχο παρέμβασης.

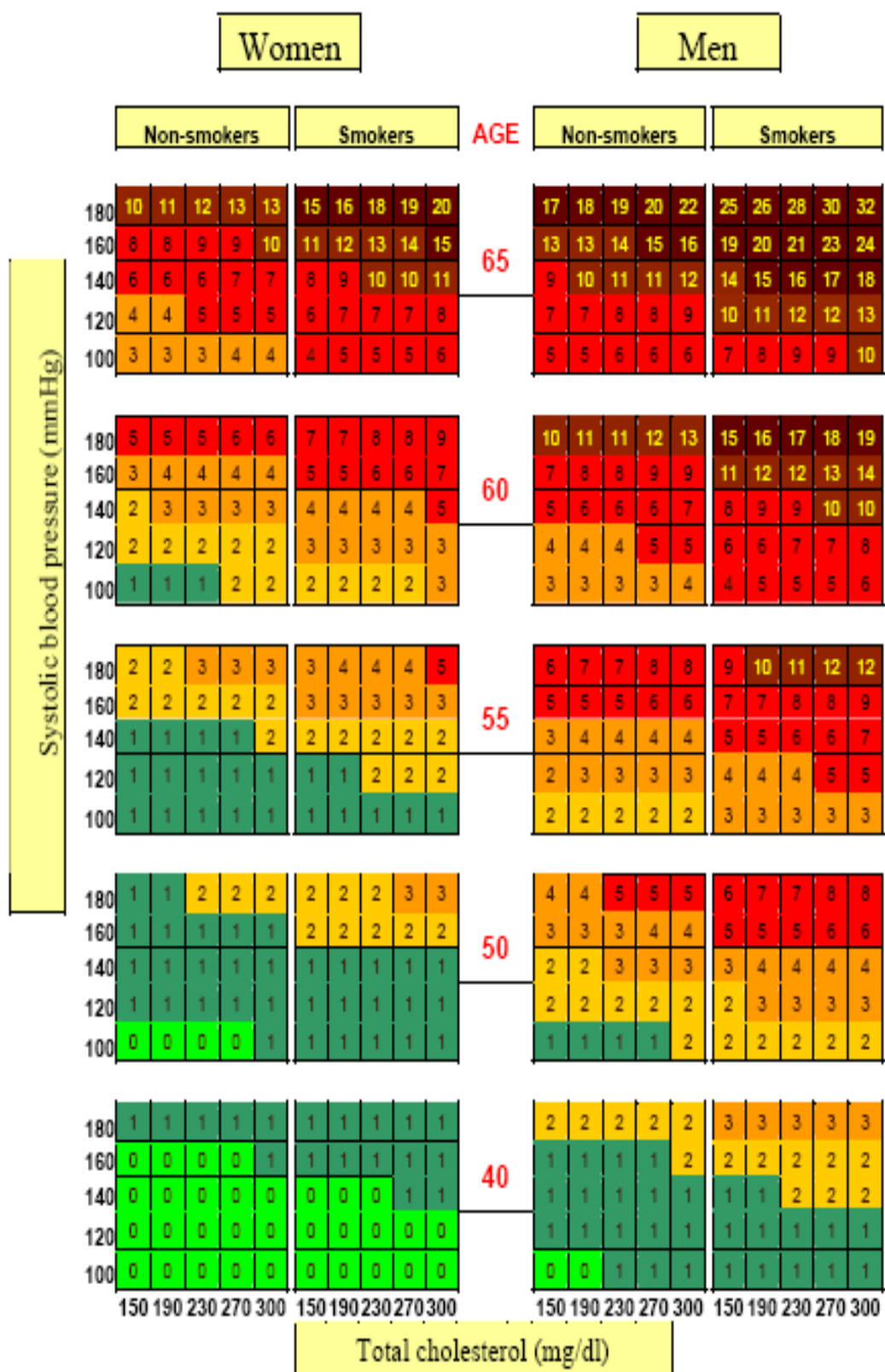
#### *1.3.1.4 Άλλα μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου*

Εναλλακτικά μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν προκύψει από τη μελέτη PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster), η οποία χρησιμοποίησε στατιστική μεθοδολογία νευρωνικών δικτύων, από τη μελέτη ASSIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) που περιελάμβανε και την αξιολόγηση του οικογενειακού ιστορικού KN καθώς και άλλων ερευνητικών προσπαθειών (π.χ., Dundee risk function, British Regional Heart study), τα οποία όμως δεν έτυχαν ευρείας αποδοχής ή χρήσης.

#### *1.3.1.5 Το ελληνικό μοντέλο HellenicSCORE*

Η Ελλάδα δε διέθετε ολοκληρωμένη μελέτη με 10-ετή παρακολούθηση όταν διαμορφώθηκε το ευρωπαϊκό μοντέλο εκτίμησης 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου, όμως η χρήση ακόμα και του μοντέλου για τους πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου εμπεριέχει μεγάλη αβεβαιότητα, ειδικά αν ληφθεί υπόψη η ιδιαίτερα χαμηλή επίπτωση της KN στον ελληνικό πληθυσμό, όπως παρατηρήθηκε στη μελέτη των Επτά Χωρών. Τα τελευταία έτη έγινε μια συντονισμένη προσπάθεια να τροποποιηθεί το μοντέλο καρδιαγγειακού κινδύνου SCORE στην ελληνική πραγματικότητα. Με βάση τον επιπολασμό των παραγόντων κινδύνου στην Ελλάδα, όπως αυτά προέκυψαν από την μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, και την θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως αυτή προέκυψε από τα αρχεία της Στατιστικής Υπηρεσίας, εκτιμήθηκε το ελληνικό SCORE (HellenicSCORE) του οποίου η σχηματική μορφή δίδεται ακολούθως.





**Γράφημα 10.** Το HellenicSCORE (όπως δημοσιεύθηκε στο Hellenic J Cardiol. 2007;48:55-63).

Το ελληνικό μοντέλο εκτίμησης του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου πρόσφατα συγκρίθηκε με τον παρατηρηθέντα 10-ετή καρδιαγγειακού κινδύνου που αποτιμήθηκε από την ολοκλήρωση της 10-ετούς παρακολούθησης του δείγματος της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, με ποσοστό συμμετοχής 85%, και η εγκυρότητά του επιβεβαιώθηκε με αυτή τη σύγκριση.

#### *1.4.2 Μεθοδολογικά προβλήματα των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου*

Τα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου μπορούν να εκτιμήσουν τον κίνδυνο μόνο για το χρονικό παράθυρο για το οποίο έχουν κατασκευαστεί (π.χ. 10 έτη). Για εκτιμήσεις που αφορούν σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα αυξάνεται η αβεβαιότητα της εκτίμησης. Οι πίνακες πρέπει να χρησιμοποιούνται με βάση τις γνώσεις και την κρίση του ιατρού και να εφαρμόζονται αποκλειστικά από ειδικούς. Τα σημεία που χρήζουν προσοχής ειδικά για το ελληνικό μοντέλο και αφορούν στη μεθοδολογία του, είναι ότι σε όλες τις ηλικίες ο κίνδυνος φαίνεται μικρότερος στις γυναίκες από τους άνδρες, αλλά αυτό είναι παραπλανητικό, καθώς τελικά, περισσότερες γυναίκες παρά άνδρες πεθαίνουν από καρδιαγγειακή νόσο, αλλά ο καρδιαγγειακός κίνδυνος καθυστερεί κατά 10 έτη, πιθανότατα λόγω της δράσης των ορμονών φύλου. Επιπλέον, τα μοντέλα είναι ακατάλληλα για μη ασκούμενα άτομα, για υπέρβαρα άτομα, για άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία, για άτομα με ισχυρή οικογενειακή προδιάθεση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, για κοινωνικά απομονωμένα άτομα, για άτομα με διαβήτη, για άτομα με χαμηλές τιμές HDL χοληστερόλης (<30 mg/dL) και άτομα με υψηλές τιμές τριγλυκεριδίων (>250 mg/dL). Τα μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου εκτιμούν τον κίνδυνο λαμβάνοντας υπόψη τον επιπολασμό των παραγόντων κινδύνου, επομένως, δεν είναι κατάλληλα για πληθυσμούς διαφορετικούς από τον οποίον προήλθαν.

Επιπλέον, τα υπάρχοντα μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου δεν λαμβάνουν υπόψη τους παράγοντες που μεταβάλλονται με το χρόνο όπως η αρτηριακή υπέρταση που αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας. Έχουν προταθεί γι' αυτό το σκοπό μοντέλα που χρησιμοποιούν μεθοδολογικές προσεγγίσεις που λαμβάνουν υπόψη τη μεταβολή των παραμέτρων ενδιαφέροντος με τη μεταβολή του χρόνου.

#### *1.4.3 Βελτιστοποίηση μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου*

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

κινδύνου και είτε θα υποεκτιμηθεί ο καρδιαγγειακός τους κίνδυνος με αποτέλεσμα να μην καλυφθούν επαρκώς, είτε θα υπερεκτιμηθεί ο καρδιαγγειακός τους κίνδυνος, με αποτέλεσμα να λάβουν θεραπεία που δε χρειάζονται, αυξάνοντας το κόστος της πρόληψης.

Η βελτιστοποίηση των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου εξαρτάται κυρίως από τη μεθοδολογία των μελετών από τις οποίες προήλθαν και από τους παράγοντες που συμπεριλαμβάνουν για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Μερικοί από τους προτεινόμενους παράγοντες που θα μπορούσαν να βελτιώσουν την εγκυρότητα της εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι διάφοροι βιο-δείκτες που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο όπως φλεγμονώδεις παράγοντες, γονίδια που σχετίζονται με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως η σωματική δραστηριότητα και οι διατροφικές συνήθειες.

#### *1.4.4 Ο ρόλος της διατροφής στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου*

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η ανθυγιεινή διατροφή έχει αναγνωριστεί ως ένας από τους πιο σημαντικούς τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΚΝ (μαζί με το κάπνισμα και την καθιστική ζωή), ενώ ο σημαντικός ρόλος των διατροφικών συνηθειών στην πρόοδο της νόσου έχει αναλυτικά αποτυπωθεί. Στη διατροφική επιδημιολογία, η συχνότερη προσέγγιση τα προηγούμενα χρόνια για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ διατροφής και χρόνιων νοσημάτων γινόταν με τη χρήση μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών ή τροφίμων ή ομάδων τροφίμων. Όμως, οι άνθρωποι δεν καταναλώνουν ξεχωριστά και μεμονωμένα τρόφιμα ή συστατικά, αλλά συνδυασμούς τροφίμων και ποτών, που πιθανώς να αλληλοεπηρεάζονται με άγνωστους τρόπους. Επιπλέον, η προσέγγιση των μεμονωμένων τροφίμων ελλοχεύει στατιστικούς κινδύνους λόγω της πιθανής ύπαρξης αλληλεξάρτησης ή συνέργειας μεταξύ των τροφίμων και των θρεπτικών συστατικών τους. Ως αποτέλεσμα των παραπάνω, αναπτύχθηκε μία διαφορετική προσέγγιση, αυτή των διατροφικών προτύπων, η οποία προτάθηκε γιατί μπορεί να αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ της διατροφής και των παραμέτρων υγείας, με τη χρήση ποικίλων στατιστικών τεχνικών. Έτσι, έπειτα από τη μελέτη των Εφτά Χωρών, η Μεσογειακή Διατροφή καθώς και άλλα υγιεινο-διαιτητικά πρότυπα προτάθηκαν ως διαμεσολαβητές της καρδιαγγειακής υγείας.

Ωστόσο, παρά τον αναγνωρισμένο ανεξάρτητο ρόλο των διατροφικών προτύπων στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, κανένα διατροφικό πρότυπο ή συνήθεια δεν έχει ποτέ εισαχθεί σε κανένα από τα υπάρχοντα μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου. Επομένως, η προγνωστική ικανότητα της διατροφής στα μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου, ή

με άλλα λόγια ο ρόλος της αποτίμησης των διατροφικών συνηθειών στην ακρίβεια (ποσοστό ορθής ταξινόμησης) των μοντέλων εκτίμησης κινδύνου, δεν έχει αξιολογηθεί. Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονισθεί ότι οι ανωτέρω θεωρήσεις για την αποτίμηση των διατροφικών συνηθειών στην εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου, διέπονται από ουσιαστική βαρύτητα για το χώρο της δημόσιας υγείας. Συγκεκριμένα, στη μελέτη SHIELD (Help Improve Early Evaluation and Management of Risk Factors Leading to Diabetes), που διεξήχθη στις ΗΠΑ, αποκαλύφθηκε ότι η πλειονότητα των ατόμων που διατρέχουν μέτριο ή υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, υιοθετούσαν αρνητικές στάσεις και απόψεις και δήλωναν απρόθυμοι να βελτιώσουν τις συνήθειές τους ως προς τη διατροφή, τη φυσική δραστηριότητα και τη διαχείριση του σωματικού βάρους. Επιπλέον, σε συστηματική ανασκόπηση προοπτικών μελετών που αξιολόγησε τον αποδοτέο στην ανθυγιεινή διατροφή 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, ανέφερε ότι αυτός κυμαίνεται από 9 έως 37%, οπότε η διατροφή αποτελεί ένα πιθανό μηχανισμό δράσης για την καλύτερη αξιολόγηση και αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου.

Η επιστημονική ομάδα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα του πενταετούς επανελέγχου, ήταν η πρώτη που επιχείρησε την προσθήκη της αποτίμησης του διατροφικού παράγοντα (με τη χρήση του Μεσογειακού σκορ διατροφής (MedDietScore) που δείκτη αποτίμησης του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή, στον οποίο αύξηση του σκορ σημαίνει καλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακό πρότυπο διατροφής, στο μοντέλο εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου. Η προσθήκη αυτή βελτίωσε κατά 5.5% το σφάλμα εκτίμησης (δυσταξινόμηση των πραγματικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων) του μοντέλου εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου. Το συμπέρασμα, ήταν ότι η προσθήκη του διατροφικού παράγοντα στα μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου θα μπορούσε να αυξήσει την ακρίβειά τους και να συμβάλλει στην ορθότερη αναγνώριση των ατόμων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου. Τα μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου αποτελούν σημαντικό εργαλείο στην πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, αλλά μένει ακόμα η προσθήκη των κατάλληλων μεταβλητών για να βελτιστοποιηθεί το ποσοστό ορθής ταξινόμησης. Μία από αυτές τις υποψήφιες μεταβλητές είναι και η ποιότητα της διατροφής, που αν και έχει συσχετισθεί ανεξάρτητα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, η προσθήκη τους στα υπάρχοντα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου έχει ελάχιστα μελετηθεί. Σε συστηματική ανασκόπηση βιβλιογραφίας των προοπτικών μελετών που αξιολόγησαν το ρόλο της διατροφής στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, προέκυψαν 15 σχετικές μελέτες, όμως, μόνο δύο από αυτές αξιολόγησαν το ρόλο της διατροφής στην ακρίβεια των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου, που βρήκαν πως η προσθήκη

αυτή βελτίωσε στατιστικά σημαντικά την εκτιμητική ακρίβεια των μοντέλων. Το προηγούμενο συμπέρασμα επιβεβαιώθηκε μόλις ολοκληρώθηκε η 10-ετής παρακολούθηση των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, επαναξιολογήθηκε ο ρόλος της προσθήκης της διατροφικής αξιολόγησης στο μοντέλο εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου. Η προσθήκη του MedDietScore στο μοντέλο που περιλάμβανε ήδη το HellenicSCORE βελτίωσε κατά 37% την προγνωστική ικανότητα του μοντέλου, ενώ ταυτόχρονα αύξησε την ταξινομητική ικανότητα του μοντέλου κατά 56%.

Η χρήση των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου είναι μία ανέξοδη μέθοδος που χρησιμοποιεί εύκολα αξιολογήσιμα χαρακτηριστικά για να εκτιμήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η εφαρμογή της χρήσης τους στην καθημερινή κλινική πράξη από τη μεριά των καρδιολόγων θα έχει ως αποτέλεσμα την ορθότερη αναγνώριση των ατόμων που διατρέχουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο αλλά και την αποτελεσματικότερη θεραπευτική προσέγγισή τους μέσω της περαιτέρω χρήσης διαγνωστικών εξετάσεων αλλά και παρεμβατικών διαδικασιών, καθώς και με την κινητοποίηση για αλλαγές στον τρόπο ζωής. Ταυτόχρονα, μπορεί να μειώσει την αλόγιστη χρήση φαρμάκων σε άτομα που δε διατρέχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, μειώνοντας έτσι το κόστος των υπηρεσιών υγείας στο επίπεδο της πρωτογενούς πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου. Επίσης, τα άτομα που διατρέχουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο αλλά είναι σε αρκετά νεαρή ηλικία, έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναγνωριστούν και να παραπεμφθούν σε πιο εξειδικευμένες διαγνωστικές εξετάσεις ή σε χρήση θεραπευτικής αγωγής.

Η αξία της χρήσης των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου στην καθημερινή κλινική πράξη έχει πλέον αναγνωριστεί από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, η οποία στις πιο πρόσφατες οδηγίες για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, συνιστά τον υπολογισμό του ατομικού καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω της χρήσης των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου, όχι μόνο για την αναγνώριση των ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, αλλά και για άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Αυτή η εκτίμηση θα πρέπει να γίνεται από τους ιατρούς, λαμβάνοντας υπόψη τα αδύναμα σημεία των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού. Εάν αυτό εφαρμοστεί στην καθημερινή πράξη θα επιτευχθεί μείωση των νέων περιστατικών, αλλά και του κόστους για την κοινωνία και το άτομο. Η βελτίωση των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ένα πεδίο έρευνας που υπόσχεται την ακόμη πιο αποτελεσματική πρόληψη της νόσου στο άμεσο μέλλον.



## 2. ΣΚΟΠΟΣ

---

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν να συγκριθούν διάφορες στατιστικές μεθοδολογίες εκτίμησης του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου που έχουν χρησιμοποιηθεί σε υπάρχοντα μοντέλα (ημι-παραμετρικά μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox, παραμετρικά μοντέλα με κατανομή Weibull, παραμετρικά μοντέλα με εκθετική κατανομή), καθώς και η αποτίμηση της 10-ετούς επίπτωσης καρδιαγγειακής νόσου στον ελληνικό πληθυσμό.

Επιπλέον, δευτερεύων σκοπός της διατριβής ήταν η μελέτη της εγκυρότητας του ελληνικού μοντέλου εκτίμησης του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου (HellenicSCORE) που προέκυψε έπειτα από αναγωγή του ευρωπαϊκού μοντέλου (SCORE) για τον ελλαδικό χώρο, χωρίς να έχει προηγηθεί σχετική προοπτική μελέτη, καθώς και να μελετηθεί η επίδραση της προσθήκης του διατροφικών συνηθειών (και συγκεκριμένα η προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή) στην προβλεπτική ικανότητα του μοντέλου εκτίμησης για το 10-ετή κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, σε επαρκές, αντιπροσωπευτικό και τυχαία επιλεγμένο δείγμα του ενήλικου αστικού ελληνικού πληθυσμού.





### 3.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

---

#### 3.1 Σχεδιασμός μελέτης

Η μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ» είναι μία προοπτική μελέτη παρατήρησης με 10-ετή περίοδο παρακολούθησης (Pitsavos et al., 2002).

#### 3.2 Το δείγμα της μελέτης

Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για το σκοπό της παρούσας εργασίας είναι οι συμμετέχοντες της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ που συμμετείχαν στο 10-ετή επανέλεγχο. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ είναι η πρώτη επιδημιολογική μελέτη καταγραφής του επιπολασμού των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στον ελληνικό πληθυσμό και πραγματοποιήθηκε από την Α' Καρδιολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η αρχική φάση της συλλογής και αξιολόγησης του δείγματος έλαβε χώρα κατά τα έτη 2001-2002 (Pitsavos et al., 2003), ενώ η 10-ετής παρακολούθηση ολοκληρώθηκε το 2012 (Panagiotakos et al., 2014).

Η αρχική συλλογή του δείγματος της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ πραγματοποιήθηκε στη ευρύτερη περιοχή του νομού Αττικής (78% αστικές και 22% αγροτικές περιοχές) τα έτη 2001-2002. Βασικοί στόχοι ήταν η καταγραφή της κατανομής των διάφορων κλινικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε δείγμα ενήλικων ανδρών και γυναικών, να εξετάσει τις συσχετίσεις αυτών των παραγόντων με κοινωνικο-οικονομικές και ψυχολογικές παραμέτρους, καθώς και με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής και τέλος, να αξιολογήσει την προγνωστική τους αξία στην επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου μέσα από περιοδικές επαναξιολογήσεις της κατάστασης υγείας του δείγματος έπειτα από 5 και 10 έτη.

Η δειγματοληψία ήταν τυχαία και διαστρωματοποιημένη ανά πόλη (με βάση τον πληθυσμό των Δήμων και Κοινοτήτων της Υπερνομαρχίας Αττικής, καθώς επίσης και των νομαρχιών Ανατολικής και Δυτικής Αττικής), ηλικιακή κατηγορία και φύλο. Με βάση την πληθυσμιακή στρωματοποίηση της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος (Ε.Σ.Υ.Ε.) δημιουργήθηκαν «χάρτες» ανά περιοχή μελέτης, έτσι ώστε να προσδιορίζεται επακριβώς ο πληθυσμός-στόχος. Η συνεισφορά των ευρύτερων περιοχών της ΑΤΤΙΚΗΣ στο τελικό δείγμα της μελέτης ήταν η εξής:

- ❖ Δήμος Αθηναίων (20%),
- ❖ Δήμος Πειραιώς (8%),
- ❖ ευρύτερη περιφέρεια πρωτεύουσας (41%),

- ❖ «υπόλοιπο» ΑΤΤΙΚΗΣ (29%) και
- ❖ νήσοι Σαρωνικού (2%).

Στο δείγμα συμπεριλήφθηκαν άτομα αστικών, ημιαστικών και αγροτικών περιοχών. Καθώς στην Αττική διαβιεί περίπου το 40% του πληθυσμού ολόκληρης της χώρας, τα αποτελέσματα και επαγόμενα συμπεράσματα από τη μελέτη -και με δεδομένη την αντιπροσώπευση στο δείγμα και ημιαστικών και αγροτικών περιοχών- δύνανται να θεωρούνται γενικεύσιμα για όλη την ηπειρωτική Ελλάδα, το δε δείγμα αντιπροσωπευτικό αφού παρατηρήθηκαν ελάσσονες μόνο, μη στατιστικά σημαντικές διαφορές, ως προς την κατανομή του φύλου και της ηλικίας ανάμεσα στο δείγμα και στον ελληνικό πληθυσμό.

Μετά τον ορισμό των περιοχών, ο σχεδιασμός απαιτούσε την τυχαία επιλογή εργασιακών χώρων -δημόσιων και ιδιωτικών-, κέντρων συγκέντρωσης ηλικιωμένων καθώς και δημοτικών χώρων. Κατόπιν, διενεργείτο τυχαία επιλογή ατόμων (με την μέθοδο της δυαδικής ακολουθίας τυχαίων αριθμών όπου 1=ένταξη στην μελέτη, 0=μη ένταξη στην μελέτη), από τις λίστες που είχαν δημιουργηθεί για κάθε χώρο. Με τον τρόπο αυτό, επιτεύχθηκε ελαχιστοποίηση του σφάλματος επιλογής. Το πρωτόκολλο προέβλεπε ακόμα, την επιλογή ενός ατόμου ανά οικογένεια, οικοδομικό συγκρότημα και τετράγωνο.

Κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν η διαβίωση του ατόμου στο νομό Αττικής και η ηλικία του, που έπρεπε να είναι τουλάχιστον 18 ετών. Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν το ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και η παρουσία άλλης χρόνιας νόσου. Τα άτομα έπρεπε επίσης να μην έχουν πρόσφατη οξεία νόσο, όπως κοινό κρυολόγημα, οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού, οδοντιατρικά προβλήματα που προκαλούν φλεγμονή, να μην έχουν υποστεί οποιαδήποτε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή ελάσσονα χειρουργική πράξη, μία εβδομάδα προ της έναρξης της μελέτης.

Με βάση τα παραπάνω κριτήρια, ερωτήθηκαν για τη συμμετοχή τους αρχικά 4,056 άτομα με τυχαία δειγματοληψία, αλλά πάντα με βάση τα στοιχεία της απογραφής του 2001 για την αναλογία ανδρών και γυναικών στον ελληνικό πληθυσμό, καθώς και το ποσοστό συμμετοχής ανά ηλικιακή ομάδα. Από τους 4,056 οι 3,042 δέχτηκαν να συμμετάσχουν (75% ποσοστό συμμετοχής). Από τους 3,042, οι άνδρες ήταν 1,514 (49.8%) και το ηλικιακό τους εύρος ήταν 18-87 έτη, ενώ οι υπόλοιπες 1,528 (50.2%) ήταν γυναίκες, με ηλικιακό εύρος 18-89 έτη.

Πραγματοποιήθηκαν δύο επαναξιολογήσεις των συμμετεχόντων της μελέτη από τους ερευνητές. Η πρώτη έγινε μετά από 5 έτη, το 2006, σε 2,101 άτομα (70% ποσοστό συμμετοχής) και καταγράφηκε η εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου από το ιατρικό προσωπικό

της μελέτης. Κατά τα έτη 2011-12 πραγματοποιήθηκε ο 10-ετής επανέλεγχος (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8.4 έτη). Στο 10-ετή επανέλεγχος συμμετείχαν 2,583 από τους 3,042 εθελοντές της μελέτης (85% ποσοστό συμμετοχής). Από τα 459 άτομα που χάθηκαν στη δεκαετία, οι 224 χάθηκαν λόγω λανθασμένων ή άκυρων στοιχείων επικοινωνίας, και οι 235 αρνήθηκαν τη συμμετοχή τους. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη ηλικία και στην αναλογία των φύλων μεταξύ όσων συμμετείχαν και όσων δεν συμμετείχαν στους επανελέγχους.

Η κλινική αξιολόγηση της εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου κατά τον επανέλεγχος έγινε σε 2,020 συμμετέχοντες από το ιατρικό προσωπικό, οι οποίοι αποτελούν το τελικό δείγμα της παρούσας εργασίας.

### **3.3 Βιοηθική**

Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης καθώς και για διαδικασία των μετρήσεων στις οποίες θα συμμετείχαν και έδωσαν συμφωνητικό συγκατάθεσης. Η μελέτη είχε επιπλέον την έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, και τηρήθηκαν οι προϋποθέσεις της διακήρυξης του Ελσίνκι (WMA Declaration of Helsinki 2000).

### **3.4 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά**

Επιστημονικό προσωπικό της μελέτης (ιατροί, νοσηλευτές, διαιτολόγοι) με κατάλληλη εκπαίδευση πραγματοποίησαν τις συνεντεύξεις με τους συμμετέχοντες στους χώρους εργασίας ή διαμονής τους. Η συνέντευξη οργανώθηκε με βάση τα έγκυρα ερωτηματολόγιο που επιλέχθηκαν για να αποτιμήσουν τα χαρακτηριστικά των ατόμων.

Η αρχική αξιολόγηση των ατόμων περιλάμβανε την αξιολόγηση: κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών (φύλο, ηλικία, έτη σπουδών) ατομικό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη και υπερλιπιδαιμίας, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, διατροφικές συνήθειες, συνήθειες τρόπου ζωής (κάπνισμα, σωματική δραστηριότητα), ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (βάρος, ύψος, περιφέρεια μέσης) καθώς και λήψη αίματος για τον ποσοτικό προσδιορισμό των βιοχημικών παραμέτρων (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, γλυκόζη, χοληστερόλη).

### *3.4.1 Αξιολόγηση κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών.*

Το φύλο των ατόμων καταγράφηκε από τους ερευνητές πεδίου στο ερωτηματολόγιο που συμπλήρωναν οι εθελοντές, ενώ καταγράφηκε και η ακριβής ημερομηνία γέννησής τους, από την οποία υπολογίστηκε η τρέχουσα ηλικία των εθελοντών. Τα άτομα ερωτήθηκαν από τους εκπαιδευμένους ερευνητές τα έτη σπουδών τους (6 για το δημοτικό, 3 για το γυμνάσιο, 3 για το λύκειο, 2-4 για την ανώτερη και ανώτατη βαθμίδα εκπαίδευσης, 1-2 για μεταπτυχιακή εξειδίκευση και 3 για εκπόνηση διδακτορικής διατριβής).

### *3.4.2 Κλινική Αξιολόγηση*

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στο τέλος της φυσικής εξέτασης κι αφού ο εξεταζόμενος βρισκόταν σε καθιστή θέση τουλάχιστον για 30 λεπτά. Λαμβανόταν από καρδιολόγο, τρεις φορές στο δεξί χέρι, -το οποίο έπρεπε να είναι χαλαρό και καλά υποστηριζόμενο από τραπέζι- σε γωνία 45° από τον κορμό (με τη χρήση σφυγμομανομέτρου ELKA, της γερμανικής εταιρείας Von Schlieben Co). Αν για κάποιο λόγο, η μέτρηση γινόταν στο άλλο χέρι, αυτό σημειωνόταν στην κάρτα-ερωτηματολόγιο του ατόμου. Επίσης, σημειωνόταν τυχόν διαφορά στην ψηλάφηση του σφυγμού στις κερκιδικές αρτηρίες των δύο χεριών, οπότε σ' αυτήν την περίπτωση, η αρτηριακή πίεση μετριόταν και στα δύο άκρα. Ο χρόνος που μεσολαβούσε μεταξύ των μετρήσεων ήταν ακριβώς όσος απαιτείτο για την καταγραφή της προηγούμενης μέτρησης και το πλήρες ξεφούσκωμα της περιχειρίδας. Προ της μέτρησης της αρτηριακής πίεσεως ελεγχόταν ότι η στήλη υδραργύρου ήταν στο 0 mmHg της κλίμακας, όταν η περιχειρίδα ήταν εντελώς ξεφουσκωμένη. Το επίπεδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης καθοριζόταν από τον πρώτο ήχο καλής ακουστικής ποιότητας, ενώ η διαστολική πίεση από την πλήρη εξαφάνιση των επαναλαμβανόμενων ήχων (φάση V). Αλλαγές στην ένταση των ήχων δεν αξιολογήθηκαν. Τα άτομα με μέσα επίπεδα αρτηριακής πίεσεως ίσα ή μεγαλύτερα των 140/90 mmHg καθώς και εκείνοι υπό αντι-υπερτασική φαρμακευτική αγωγή καταγράφηκαν ως υπερτασικοί.

Για την αξιολόγηση των βιοχημικών παραμέτρων συλλέχθηκε δείγμα πρωινού αίματος, μετά από 12-ωρη νηστεία. Στον ορό, αφού διαχωρίστηκε με φυγοκέντρηση, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, με ενζυμική μέθοδο χρωματογραφίας, σε αυτόματο αναλυτή Technicon RA-1000 (Dade Behring, Marburg, Germany). Ως υπερλιπιδαιμία ορίστηκαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας >200 mg/dl ή η λήψη υπο-λιπιδαιμικών φαρμάκων. Τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στον ορό μετρήθηκαν με τον αναλυτή Beckman Glucose Analyzer (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA). Επίπεδα σακχάρου νηστείας

>125 mg/dl ή χρήση αντιδιαβητικής –διαιτητικής ή φαρμακευτικής- αγωγής καθόρισε την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης προσδιορίστηκαν με νεφελομετρία στον ίδιο ορό.

#### *3.4.3 Ανθρωπομετρικά στοιχεία*

Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε μια φορά, στρογγυλοποιημένο στο πλησιέστερο μισό του εκατοστού του μέτρου. Κατά την μέτρηση του αναστήματος, τα άτομα δεν έφεραν υποδήματα, είχαν την πλάτη ίσια και ακουμπισμένη σε μέτρο του τοίχου τους ζητήθηκε να κοιτάζουν ευθεία. Το βάρος των ατόμων -χωρίς υποδήματα, με ελαφρά ένδυση- μετρήθηκε μια φορά, με ράβδο εξισορρόπησης. Η ζυγαριά ρυθμιζόταν και ελεγχόταν πριν και μετά από κάθε ζύγιση. Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στην πλησιέστερη εκατοντάδα γραμμαρίων. Στη συνέχεια, ο Δείκτης Μάζας Σώματος υπολογίστηκε ως το πηλίκο του βάρους (σε χιλιόγραμμα) προς το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα). Σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες, ως παχυσαρκία ορίζεται δείκτης μάζας σώματος  $> 29,9 \text{ Kg/m}^2$  ενώ υπέρβαρο χαρακτηρίζεται το άτομο με δείκτη μάζας σώματος  $25\text{-}29,9 \text{ Kg/m}^2$  (WHO 1997). Μετρήθηκε επίσης η περίμετρος μέσης σε εκατοστά (στο μέσο μεταξύ 12<sup>ου</sup> πλευρού και λαγόνιας ακρολοφίας). Περίμετρος μέσης στις γυναίκες μεγαλύτερη από 85cm και στους άνδρες μεγαλύτερη από 92cm όρισε την παρουσία κεντρικού-τύπου παχυσαρκίας.

#### *3.4.4 Αξιολόγηση τρόπου ζωής*

Τα άτομα ρωτήθηκαν αρχικά αν κάπνιζαν τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Όσοι απάντησαν όχι, ερωτήθηκαν αν διέκοψαν το κάπνισμα τον τελευταίο χρόνο. Όσοι απάντησαν αρνητικά καταγράφηκαν ως μη καπνιστές. Όσοι απάντησαν καταφατικά, ρωτήθηκαν στη συνέχεια πόσα τσιγάρα κάπνιζαν κατά μέσο όρο ημερησίως, πόσα χρόνια κάπνισαν και αν έχουν διακόψει ποτέ το κάπνισμα. Καπνιστές ορίστηκαν τα άτομα που κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ανά ημέρα τον τελευταίο χρόνο, καθώς και τα άτομα που διέκοψαν το κάπνισμα το τελευταίο έτος. Για την αξιολόγηση του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας χρησιμοποιήθηκε το διεθνές ερωτηματολόγιο σωματικής δραστηριότητας International Physical Activity Questionnaire (Papathanasiou et al., 2009),

#### *3.4.5 Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών*

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών στην αρχική φάση της μελέτης έγινε με το έγκυρο ημι-ποσοτικό Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων που παραχωρήθηκε από την Ιατρική Σχολή Αθηνών και συγκεκριμένα από τη ελληνική ομάδα της

μελέτης EPIC (Katsouyanni et al., 1997). Το ερωτηματολόγιο αυτό περιλαμβάνει ερωτήσεις που αφορούν την κατανάλωση της πλειονότητας των τροφίμων που καταναλώνονται στη χώρα, σε όλες τις εποχές του χρόνου.

Ζητήθηκε από όλους τους συμμετέχοντες να αναφέρουν τη μέση ημερήσια ή εβδομαδιαία πρόσληψη διαφόρων τροφίμων που καταναλώναν στην διάρκεια των τελευταίων δώδεκα μηνών, καθώς και το μέγεθος της μερίδας αυτών (μικρή, μεσαία και μεγάλη, σε σύγκριση με αυτής του εστιατορίου). Κατόπιν, η συχνότητα κατανάλωσης κάθε τροφίμου ποσοτικοποιήθηκε κατά προσέγγιση, αποδιδόμενη σε φορές ανά μήνα. Έτσι, η ημερήσια κατανάλωση πολλαπλασιάστηκε επί τριάντα και η εβδομαδιαία επί τέσσερα ενώ μηδενική τιμή αποδόθηκε σε τρόφιμα που καταναλώνονταν σπάνια ή ουδέποτε. Η κατανάλωση αλκοόλ μετρήθηκε με ποτήρια του κρασιού (100 ml) και ποσοτικοποιήθηκε αναλόγως της πρόσληψης αιθανόλης (γραμμάρια ανά ποτό). Ένα ποτήρι του κρασιού ισοδυναμούσε με συγκέντρωση αιθανόλης 12%. Τα στοιχεία που καταγράφηκαν συμπεριλαμβάνουν 156 φαγητά και ποτά που συνηθίζεται να καταναλώνονται στην Ελλάδα που περιέχονταν στο ερωτηματολόγιο ορισμένα από τα οποία είναι τα ακόλουθα: ψωμί (λευκό ή ολικής άλεσης), δημητριακά, ρύζι, πατάτες, ζυμαρικά μαγειρεμένα με διάφορους τρόπους (με κιμά, με σάλτσα ντομάτας άλλες σάλτσες), φρούτα (μπανάνα, μήλο, πορτοκάλι, αχλάδι, καρπούζι, πεπόνι, μανταρίνια, φράουλες σύκα, ανανάς, φρούτα αποξηραμένα ή κομπόστα και άλλα), λαχανικά τόσο ωμά (ντομάτα, αγγούρι, καρότα, μαρούλι και άλλα) όσο και μαγειρεμένα (κολοκυθάκια, αγκινάρα, πράσινα χόρτα, σπανάκι και άλλα), διάφορα είδη σαλάτας (ταραμοσαλάτα, ρώσικη, μελιτζανοσαλάτα, χωριάτικη και άλλες), όσπρια (φακές, ρεβίθια, φασόλια και άλλα), μυρωδικά, γαλακτοκομικά (γάλα, γιαούρτι, τυρί, κρέμες) με κατηγοριοποίηση ως προς τη περιεκτικότητα σε λίπος, κρεατικά (κοτόπουλο, χοιρινό, βοδινό, αρνί, κεφτεδάκια, σουβλάκια, συκώτι και άλλα), ψάρια, αβγά, διάφορα είδη πιτών (τυρόπιτα, σπανακόπιτα, κρεατόπιτα και άλλα) γλυκά (κέικ, μπισκότα, σοκολάτες, παγωτά, γλυκίσματα, μπακλαβάς, κανταΐφι, γαλακτομπούρεκο, χαλβάς, ραβανί και άλλα), διάφορα λίπη (διάφοροι τύποι λαδιού, βούτυρο, μαργαρίνη) αφεψήματα (καφές, τσάι, χαμομήλι, αναψυκτικά) και αλκοολούχα ποτά (μπύρα, ούισκι, βότκα/τζιν, κονιάκ/ μπράντι, ούζο και άλλα ποτά). Όσον αφορά τα μη αλκοολούχα ποτά και ροφήματα, υπήρχαν ερωτήσεις σχετικά με την κατανάλωση διαφόρων ειδών καφέ και τσαγιού. Όλα τα είδη καφέ (στιγμιαίος, «ελληνικός», φίλτρου ή καπουτσίνο) προσαρμόστηκαν σε όγκο 150 ml και συγκέντρωση καφεΐνης 27,5%. Επίσης, καταγράφηκε η κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ), αναψυκτικών που περιείχαν καφεΐνη και η κατανάλωση ροφήματος σοκολάτας.

Για την αποτίμηση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή υπολογίστηκε ο διατροφικός δείκτης MedDietScore για κάθε συμμετέχοντα. Προκειμένου να εκτιμηθεί το σύνολο της διατροφικής πρόσληψης, χρησιμοποιήθηκαν σύνθετοι πίνακες βαθμολόγησης, που είναι απαραίτητοι για την εκτίμηση επιδημιολογικών συσχετίσεων. Στις διάφορες συσχετίσεις τα τρόφιμα παρουσιάζονται συχνά ομαδοποιημένα (π.χ. γαλακτοκομικά, φρούτα, λαχανικά). Ωστόσο, στο επίκεντρο της μελέτης και των διαφόρων συσχετίσεων βρέθηκε κυρίως η Μεσογειακή διατροφή.

Το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο ορίστηκε σύμφωνα με την διατροφική πυραμίδα, που έχει προταθεί από το Ανώτατο Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας (SSHC Ministry of Health, 1999). Στην βάση της πυραμίδας τοποθετούνται τα συχνά καταναλισκόμενα τρόφιμα και στην κορυφή τα σπάνια. Στο πρότυπο αυτό, βασική πηγή λίπους είναι το ελαιόλαδο (ίσως και άνω του 40% της ολικής ενεργειακής πρόσληψης προέρχεται από το λίπος, ενώ είναι χαρακτηριστική και η υψηλή αναλογία μονοακόρεστων προς κορεσμένα λίπη). Ειδοποιό επίσης στοιχείο του μεσογειακού προτύπου είναι και η μέτρια κατανάλωση οίνου (1-2 κρασοπότηρα ημερησίως, συνοδευτικά συνήθως των γευμάτων). Επιπλέον, παρόλο που η κατανάλωση γάλακτος είναι περιορισμένη, η κατανάλωση τυριού (κυρίως φέτας) και γιαουρτιού είναι σχετικά υψηλές. Βασιζόμενοι στη λογική της Μεσογειακής Διατροφής εκτιμήθηκε η κατανάλωση 11 ομάδων τροφίμων (με γνώμονα ότι οι τροφές της ίδιας ομάδας έχουν παρόμοια επίπεδα μακροθρεπτικών και ειδικών συστατικών), προκειμένου για κάθε άτομο να υπολογιστεί ο δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (εύρος 0-55). Ο δείκτης προκύπτει ως το άθροισμα των επί μέρους βαθμολογιών για τροφές κοντά και μακριά από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο καθώς και για το αλκοόλ. Όσο υψηλότερο το διατροφικό σκορ, τόσο μεγαλύτερος ο βαθμός προσκόλλησης στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (Panagiotakos et al., 2006). Συγκεκριμένα, τροφές που χαρακτηρίζουν την Μεσογειακή διατροφή (π.χ. φρούτα ή λαχανικά, όπως αναλύθηκε παραπάνω) βαθμολογήθηκαν με:

- 0 σε περίπτωση μηδενικής ή σπάνιας κατανάλωσης τους,
- 1 για κατανάλωση 1-4 φορές/μήνα,
- 2 για κατανάλωση 5-8 φορές/μήνα,
- 3 για 9-12 φορές/μήνα,
- 4 για 13-18 φορές/μήνα και
- 5 για καθημερινή κατανάλωση.

Αντιθέτως, για την κατανάλωση τροφών που δεν συνάδουν τόσο με την συγκεκριμένη παραδοσιακή διατροφή, όπως το κρέας και τα προϊόντα αυτού, η καθημερινή κατανάλωση τους χαρακτηριζόταν με 0 ενώ με 5, η σπάνια ή μηδενική κατανάλωσή τους.

Όσον αφορά τη χρήση αλκοόλ, δόθηκε

- βαθμολογία 5, για κατανάλωση λιγότερων από 3 ποτήρια κρασιού/ημέρα (300ml),
- βαθμολογία 0, για κατανάλωση περισσότερων από 7 ποτήρια κρασιού/ημέρα ή μηδενικής κατανάλωσης και
- βαθμολογία 1-4, για τις ενδιάμεσες καταναλώσεις.

Αν και η μία μονάδα αύξησης στο MedDietScore φέρει περιορισμένη διατροφική πληροφορία (π.χ. αύξηση κατά 2-4 μερίδες στην κατανάλωση φρούτων εβδομαδιαίως, ή 4-5 μερίδων δημητριακών εβδομαδιαίως κοκ.), είναι σημαντικό να τονιστεί πως το MedDietScore ως συνολικό σκορ προσκόλλησης, έχει συσχετιστεί με την παρουσία παραγόντων κινδύνου (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, αλλά και προέκυψε έγκυρο μετά από σύγκριση των λιπιδίων στον ορό. (Panagiotakos et al., 2009).

#### *3.4.6. Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου*

Κατά τη διάρκεια του 10-ετούς επανελέγχου, οι εκπαιδευμένοι ερευνητές προσέγγισαν τους εθελοντές ξανά και πραγματοποίησαν αναλυτική αξιολόγηση των ιατρικών τους στοιχείων. Τα στοιχεία των ατόμων που απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της 10-ετούς παρακολούθησης δόθηκαν από τους συγγενείς των ατόμων ή/και από στοιχεία στα πιστοποιητικά θανάτου. Ο ορισμός των έγινε με βάση με τα πιο πρόσφατα κριτήρια του ICD-10 (για το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τη στηθάγχη, ή άλλους τύπους ισχαιμίας (410-414.9, 427.2, 427.6 (I20-I25), επαναιμάτωση στεφανιαίων αγγείων μέσω αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ή διαδερμικής παρέμβασης στα στεφανιαία αγγεία (414.01), καρδιακή ανεπάρκεια διαφόρων ειδών (400.0-404.9, 427.0-427.5, 427.9, 428.-(I50.2-), χρόνια αρρυθμία (I49.-) και εκδήλωση Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (430-438, I63.-)).

### **3.5 Στατιστική Ανάλυση**

Η επίπτωση των θανατηφόρων καθώς και των συνολικών καρδιαγγειακών συμβάντων υπολογίστηκε ως ο λόγος των νέων περιστατικών της προς το συνολικό αριθμό των ατόμων



που συμμετείχαν στον επανέλεγχο. Η κανονικότητα των μεταβλητών ελέγχθηκε γραφικά με P-P plots και ιστογράμματα. Οι ποσοτικές μεταβλητές που ήταν κανονικά κατανοημένες (όλες εκτός από τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και την κατανάλωση αιθανόλης) παρουσιάζονται ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση, ενώ η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και η κατανάλωση αιθανόλης παρουσιάζονται ως Διάμεσος ( $25^{\circ}$ ,  $75^{\circ}$  εκατοστημόριο). Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως σχετικές συχνότητες. Οι συσχετίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών αξιολογήθηκε με το στατιστικό έλεγχο  $\chi^2$ .

Οι συγκρίσεις των μέσων όρων των κανονικά κατανοημένων ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των ατόμων που εκδήλωσαν και όσων δεν εκδήλωσαν τη νόσο πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό έλεγχο Student's t-test, αφού ελέγχθηκε η ισότητα των διακυμάνσεων με τον έλεγχο του Levene. Ο αντίστοιχος έλεγχος για τις μη κανονικά κατανοημένες μεταβλητές έγινε με τον μη-παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney. Ο Σχετικός Κίνδυνος (ΣΚ) εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου στη διάρκεια της 10-ετίας, εκτιμήθηκε ημι-παραμετρικά μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox. Ο χρόνος έως το συμβάν μετρήθηκε σε ετήσια βάση. Οι αλληλεπιδράσεις που ελέγχθηκαν δεν παρέμεναν στο μοντέλο εάν ήταν σημαντικές. Γνωστοί συγχυτικοί παράγοντες (π.χ. ηλικία, Δείκτης Μάζας Σώματος, επίπεδα, C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, έτη σπουδών, καπνιστικές συνήθειες, σωματική δραστηριότητα, ατομικό ιστορικό υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας και διαβήτη, καθώς και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου) συμπεριλήφθηκαν στα μοντέλα.

Για την εύρεση των άμεσων αλλά και των έμμεσων επιδράσεων των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν Δομημένα Μοντέλα (*μτφρ.* Structure Equation Models), στα οποία συμπεριλήφθηκαν όλες οι προαναφερθείσες μεταβλητές. Συγκεκριμένα, εκτιμήθηκε η άμεση επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα, την υπέρταση, της υπερχοληστερολαιμία, το σακχαρώδη διαβήτη, το μορφωτικό επίπεδο, τη σωματική δραστηριότητα, το λόγο περιφέρειας μέσης/περιφέρεια ισχίων και το επίπεδο της C-ιδρώσας πρωτεΐνης. Οι έμμεσες επιδράσεις που εξετάστηκαν ήταν αυτές μέσω της φλεγμονής, της υπέρτασης, του διαβήτη και της υπερχοληστερολαιμίας.

Για την ανάλυση επιβίωσης, ο χρόνος ορίστηκε ως χρόνος σε κίνδυνο έως το συμβάν, ή χρόνος σε κίνδυνο έως την περάτωση των 5 ετών χωρίς συμβάν (λογοκρισία). Ως συμβάν θεωρήθηκε οποιοδήποτε καρδιαγγειακό συμβάν, δηλαδή: Οξύ Έμφραγμα Μυοκαρδίου, Αιφνίδιος Καρδιακός Θάνατος, Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο ή Σταθερή Στηθάγχη. Για τον έλεγχο της προϋπόθεσης της αναλογικότητας των κινδύνων

χρησιμοποιήθηκε γραφική απεικόνιση του κινδύνου στις κατηγορίες του φύλου, της υπέρτασης, της υπερχοληστερολαιμίας και του σακχαρώδους διαβήτη, η οποία και ισχύει, καθώς δεν παρατηρήθηκε τομή μεταξύ των σχετικών γραφικών απεικονίσεων του αθροιστικού κινδύνου. Χρησιμοποιήθηκαν πολυπαραγοντικά ημιπαραμετρικά υποδείγματα αναλογικών κινδύνων Cox και πολυπαραγοντικά παραμετρικά υποδείγματα που υπέθεταν: (α) την κατανομή Weibull και (β) την εκθετική κατανομή.

Σε όλα τα υποδείγματα υπολογίστηκε το Bayesian information criterion (BIC) (Schwarz et al., 1978):

$$BIC = -2 \cdot \ln L + k \cdot \ln(n)$$

(όπου  $L$  η πιθανοφάνεια του υποδείγματος,  $k$  οι βαθμοί ελευθερίας και  $n$  το μέγεθος του δείγματος), ως κριτήριο καλής προσαρμογής του υποδείγματος στα δεδομένα. Ως γνωστόν, όσο μικρότερη τιμή λαμβάνει το BIC, τόσο καλύτερη προσαρμογή έχει το εκτιμώμενο υπόδειγμα στα παρατηρηθέντα δεδομένα. Για τη σύγκριση των παραμετρικών υποδειγμάτων με το ημιπαραμετρικό χρησιμοποιήθηκε και ο γραφικός έλεγχος των καταλοίπων κατά Cox & Snell σε σχέση με τον αθροιστικό κίνδυνο, από τον οποίον λαμβάνεται γραφικά άποψη για την προσαρμογή του υποδείγματος στα δεδομένα (Royston et al., 2006). Συγκεκριμένα, τα κατάλοιπα του εκάστοτε υποδείγματος υπολογίζονται με τη χρήση της σχέσης:

$$rcs_i = \exp(\beta x_i) H_0(t_i)$$

και στη συνέχεια αντιπαραβάλλονται σε γράφημα με τον εκτιμώμενο αθροιστικό κίνδυνο κατά Nelson & Aalen (Royston et al., 2006). Στο γράφημα αυτό, όσο πιο κοντά βρίσκονται τα κατάλοιπα στην ευθεία που διέρχεται από την αρχή των αξόνων και έχει κλίση  $45^\circ$ , τόσο καλύτερη είναι η προσαρμογή του υποδείγματος στα παρατηρηθέντα συμβάντα.

Η σύγκριση μεταξύ των υποδειγμάτων σε επίπεδο διακριτικής ικανότητας έγινε με τη χρήση του εκτιμητή Harrell's C (Newson et al., 2010). Ο εκτιμητής αυτός αποτελεί μέλος της οικογένειας των ταξινομητικών παραμέτρων (*μτφρ.*, rank parameters) Kendall-τ. Για δίτιμα ζεύγη δεδομένων της μορφής  $(X_i, Y_i)$  και δειγματολογία ζευγών  $\{(X_i, Y_i), (X_j, Y_j)\}$  από τον πληθυσμό αναφοράς, εισάγεται η έννοια της συμφωνίας (concordance) και της ασυμφωνίας (discordance). Ένα ζεύγος παρατηρηθέντων δεδομένων εκ του συνόλου αυτών θεωρείται σύμφωνο όταν η μεγαλύτερη τιμή της μεταβλητής  $X$  συσχετίζεται με τη μεγαλύτερη τιμή της μεταβλητής  $Y$  ενώ αντίθετα θεωρείται ασύμφωνο όταν μεγαλύτερες τιμές της  $X$  συνδυάζονται με μικρότερες τιμές για την  $Y$ . Με βάση τα παραπάνω, ο εκτιμητής Somers'  $D(X | Y)$  ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ των αντίστοιχων δεσμευμένων πιθανοτήτων (*μτφρ.*, conditional probabilities) και ο εκτιμητής Harrell's  $C(X | Y)$  ορίζεται ως  $\{D(X | Y$

$\cdot +1\}/2$  , ισούται δηλαδή με την εξαρτημένη πιθανότητα της συμφωνίας για εκάστοτε ζεύγος προστιθέμενου του ήμισυ της εξαρτημένης πιθανότητας τα ζεύγη να μην ταξινομούνται είτε ως σύμφωνα, είτε ως ασύμφωνα, υπό την προϋπόθεση ότι οι τιμές της μεταβλητής  $Y$  μπορούν να διαταχθούν (Newson et al., 2010). Στη συγκεκριμένη ανάλυση τα  $X, Y$  είναι ο εκτιμώμενος και ο παρατηρηθείς κίνδυνος, αντίστοιχα. Αναλυτικότερα, αφού εκτιμήθηκε το τελικό πολυπαραγοντικό στατιστικό υπόδειγμα επιβίωσης (παραμετρικό /ημιπαραμετρικό), εκτιμήθηκε, αρχικά ο λόγος των κινδύνων ως αρνητικός προγνωστικός παράγοντας του χρόνου επιβίωσης και εν συνεχεία το αντίστροφο πηλίκο αυτού ως θετικός προγνωστικός παράγοντας. Στη συνέχεια και αφού ελήφθη υπόψη και η παράμετρος των λογοκριμένων δεδομένων υπολογίστηκε ο εκτιμητής Harrell's  $C$  σε κλίμακα από 0 έως 1, με αναμενόμενες τιμές άνω του 0.5 για το αντίστροφο του Ρυθμού Κινδύνου ως θετικός προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης (Newson et al., 2010). Η σύγκριση μεταξύ των τριών υποδειγμάτων επιβίωσης ως προς την καλή τους προσαρμογή ολοκληρώθηκε με τον υπολογισμό 95% ορίων αξιοπιστίας για τη διαφορά μεταξύ των τριών εκτιμητών Harrell's  $C$  σύμφωνα με τη μεθοδολογία του που πρότεινε ο Newson (Newson et al., 2010). Προτιμήθηκε ο υπολογισμός 95% ορίων αξιοπιστίας για τη διαφορά μεταξύ των εκτιμητών Harrell's  $C$  αντί για τον υπολογισμό των 95% ορίων αξιοπιστίας των ίδιων των εκτιμητών μια και οι τελευταίοι μπορούν να εμφανίζουν ισχυρή ασυμμετρία μεταβλητότητας σε περίπτωση θετικών συσχετίσεων, ενώ η διαφορά τους παρουσιάζει σε μικρότερη ένταση το συγκεκριμένο φαινόμενο, όπως παρουσιάζεται γραφικά στη συνέχεια (Daniels et al., 1947).

Τα άτομα με ελλείπουσες τιμές δε συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, οπότε τα στοιχεία από 2,020 συμμετέχοντες εισήχθησαν στα μοντέλα.

Όλες οι τιμές της ακριβούς εκτίμησης της πιθανότητας του σφάλματος τύπου I,  $p$ , προέκυψαν από αμφίπλευρους ελέγχους υποθέσεων.

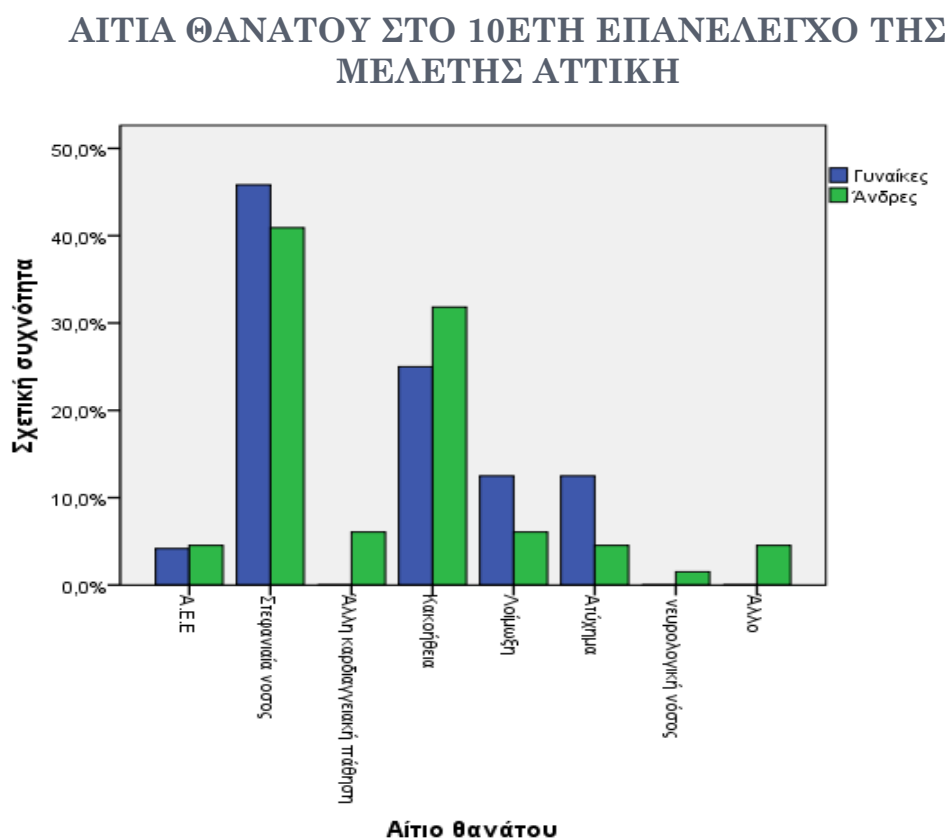
Για τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε στατιστικό πρόγραμμα SPSS έκδοση 19 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) και STATA έκδοση 11 (STATA Corp, College Station, Texas, USA).



## 4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 4.1 Περιγραφικά Στοιχεία για τη 10-ετή επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου

Από τα 2,020 άτομα για τα οποία έγινε κλινική αξιολόγηση της εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου, τα 317 εμφάνισαν τη νόσο (15.7% των συμμετεχόντων). Από το σύνολο των ανδρών, 198 άτομα εκδήλωσαν τη νόσο (19.7%), ενώ από το σύνολο των γυναικών 119 άτομα εκδήλωσαν εμφάνισαν καρδιαγγειακό συμβάν (11.7%) ( $p<0.001$  για τη διαφορά των επιπτώσεων στα δύο φύλα). Από τα 317 καρδιαγγειακά συμβάντα, 15 έπαθαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (3.3%), αλλά δε θα παρουσιαστούν ξεχωριστά λόγω του μικρού τους αριθμού.

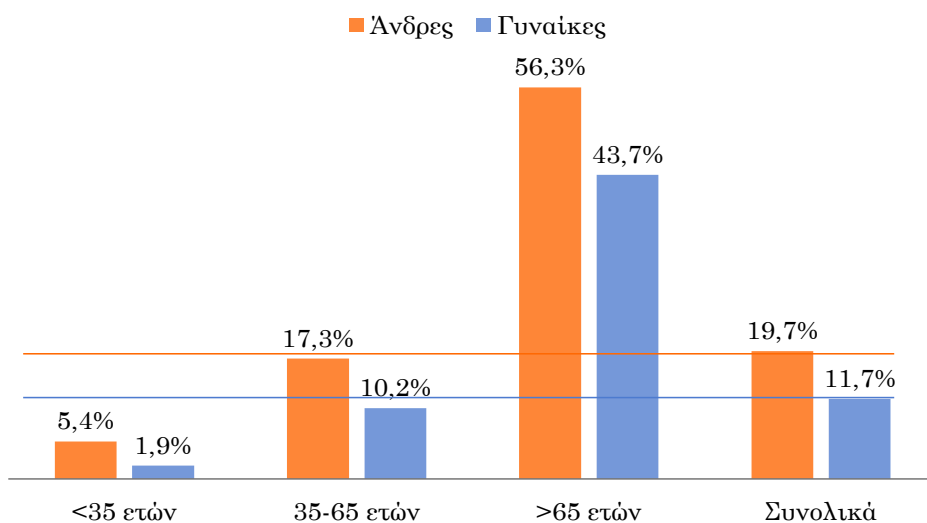


**Γράφημα 11.** Αίτια θανάτου ανά φύλο στο 10-ετή επανέλεγκο της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

Όπως φαίνεται στο παραπάνω γράφημα, η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου ήταν οι διάφορες μορφές καρκίνου, ακολουθούμενες από τις λοιμώξεις και τα ατυχήματα (που ήταν πιο συχνά στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες).

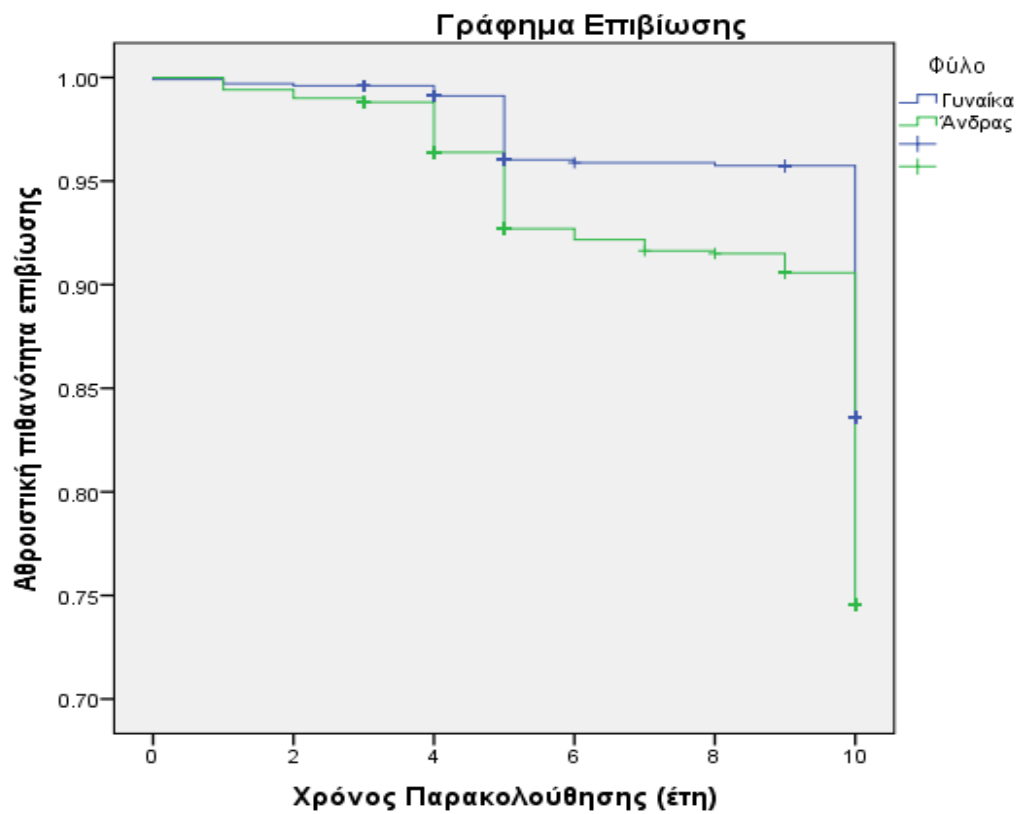
Από τα 317 καρδιαγγειακά συμβάντα, τα 46 ήταν θανατηφόρα (34 άνδρες και 12 γυναίκες). Άρα, η θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο στη διάρκεια της δεκαετίας παρακολούθησης ήταν 1.8% (3.4% για τους άνδρες και 1.2% για τις γυναίκες). Από το σύνολο των θανάτων, το 51.1% οφείλεται σε καρδιαγγειακή νόσο, συγκεκριμένα, το 42.2% σε στεφανιαία νόσο, το 4.4% σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και το 4.4% σε λοιπά καρδιολογικά αίτια).

### 10ΕΤΗΣ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ, ΑΝΑ ΦΥΛΟ & ΗΛΙΚΙΑ



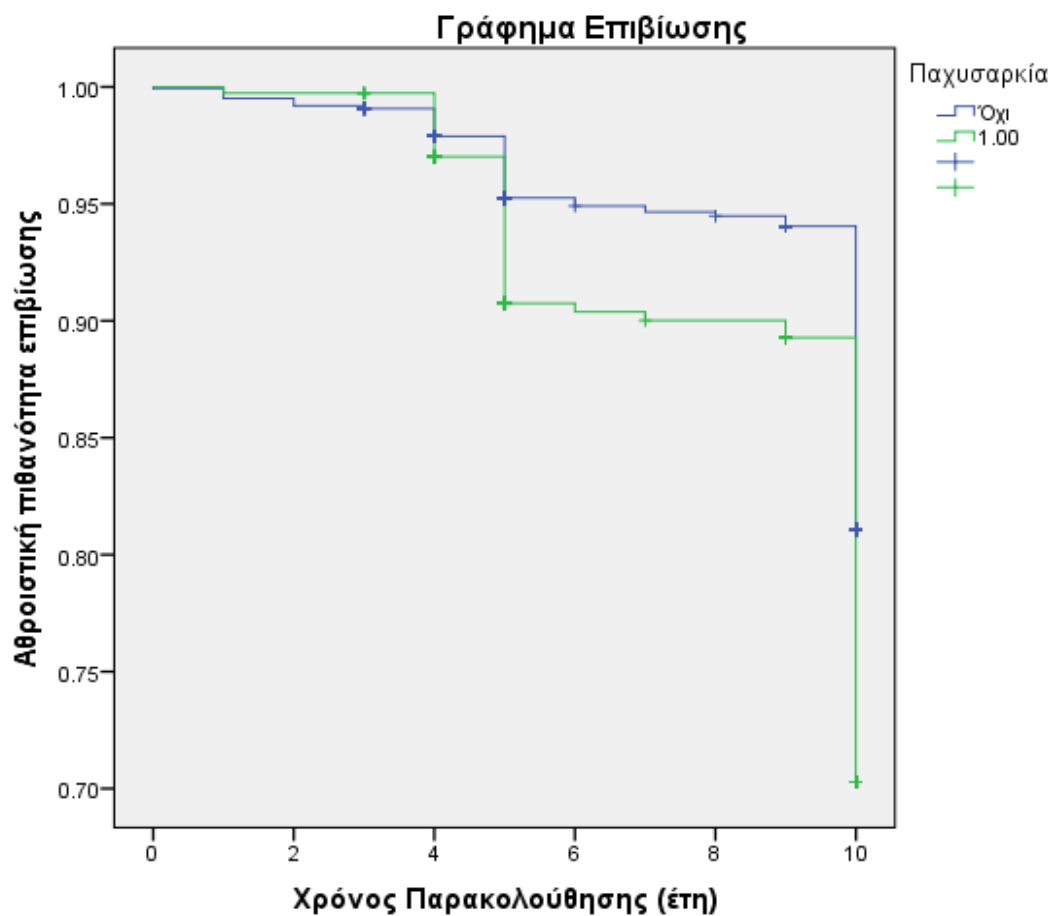
**Γράφημα 12.** 10-ετής επίπτωση (2002-2012) καρδιαγγειακής νόσου ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο

Όπως παρατηρείται στο παραπάνω γράφημα και για τα δύο φύλα, η συχνότερη ηλικία εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου ήταν άνω των 65 ετών, ενώ για πρώτη φορά επιβεβαιώθηκαν οι φόβοι και οι σποραδικές καταγραφές Ελλήνων γιατρών που ανέφεραν περιστατικά καρδιαγγειακής νόσου σε πολύ νεαρά άτομα (<35 ετών).



**Γράφημα 13.** Πιθανότητα μη εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία παρακολούθησης ξεχωριστά για άνδρες και γυναίκες (2002-12).

Όπως φαίνεται στα *Γράφημα 13*, οι άνδρες είχαν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου μετά τον 3<sup>ο</sup> χρόνο παρακολούθησης σε σχέση με τις γυναίκες ( $p < 0.05$ ).



**Γράφημα 14.** Πιθανότητα μη εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία παρακολούθησης ξεχωριστά για παχύσαρκους και μη παχύσαρκους (2002-12).

Όπως παρατηρείται στο *Γράφημα 14*, μετά τον 5<sup>ο</sup> χρόνο παρακολούθησης υπάρχει μία σημαντική αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου στα παχύσαρκα άτομα, ενώ τα άτομα που δεν ήταν παχύσαρκα είχαν σχεδόν 5% λιγότερο κίνδυνο από τα παχύσαρκα άτομα ( $p < 0.05$ ).



Τα κοινωνικο-δημογραφικά και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των εθελοντών συμμετεχόντων της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.1.

**Πίνακας 4.1** Κοινωνικο-δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου ( $n=2,020$ ).

	Σύνολο	Καρδιαγγειακή νόσος στη 10-ετία		
		Όχι ( $n=1703$ )	Ναι ( $n=317$ )	<i>P</i>
Ηλικία (έτη)	45±14	43±13	58±13	<0.001
Άνδρες, %	50	48	63	<0.001
Έτη σπουδών	12±4	13±4	10±4	<0.001
Κάπνισμα (ναι), %	43	55	57	0.462
Πακέτα-έτη	496±501	441±425	767±705	<0.001*
Σωματική δραστηριότητα (ναι), %	41	41	41	0.999
Δείκτης Μάζας Σώματος, $\text{kg/m}^2$	26±5	26±5	28±5	<0.001
Παχυσαρκία (ναι), %	18	17	28	<0.001
Αυξημένη περιφέρεια μέσης (ναι), %	52	51	68	<0.001

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος±τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως σχετικές συχνότητες. Για τις συγκρίσεις μεταξύ όσων εκδήλωσαν τη νόσο με τα άτομα που παρέμεινα υγιή, χρησιμοποιήθηκε ο στατιστικός έλεγχος Student's t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές, ενώ ο έλεγχος chi-square για τις ποιοτικές μεταβλητές.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 4.1, τα άτομα που εκδήλωσαν καρδιαγγειακή νόσο στη 10-ετία ήταν μεγαλύτερης ηλικίας σε σχέση με εκείνους που δεν εκδήλωσαν, ήταν πιο συχνά άνδρες, κάπνιζαν περισσότερα τσιγάρα ή/και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, είχαν αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος και πιο συχνά ήταν παχύσαρκοι και ειδικότερα είχαν κεντρικού τύπου παχυσαρκία, σε σχέση με τα άτομα που δεν εμφάνισαν τη νόσο (όλα τα  $p<0.05$ ).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.2.

**Πίνακας 4.2.** Κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου ( $n=2,020$ ).

	Σύνολο	Καρδιαγγειακή Νόσος στη 10-ετία		
		Όχι ( $n=1703$ )	Ναι ( $n=317$ )	<i>P</i>
Οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ (ναι), %	28	28	32	0.297
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	123±19	121±18	133±20	<0.001
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	80±24	78±11	82±12	<0.001
Αρτηριακή υπέρταση (ναι), %	30	28	51	<0.001
Ολικά χοληστερόλη, mg/dl	194±42	193±41	207±43	<0.001
Υπερλιπιδαιμία (ναι), %	39	40	57	<0.001
Γλυκόζη νηστείας, mg/dl	93±25	92±22	104±33	<0.001
Σακχαρώδης Διαβήτης (ναι), %	7	5	22	<0.001
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	1.93±2.4	0.99±0.9	1.42±1.15	<0.001*

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος±τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως σχετικές συχνότητες. Για τις συγκρίσεις μεταξύ όσων εκδήλωσαν τη νόσο με τα άτομα που παρέμεινα υγιή, χρησιμοποιήθηκε ο στατιστικός έλεγχος Student's t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές, ενώ ο έλεγχος chi-square για τις ποιοτικές μεταβλητές. (\*) Για τις συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε μη-παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 4.2, τα άτομα που εκδήλωσαν καρδιαγγειακή νόσο στη 10-ετία είχαν αυξημένη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε σχέση με εκείνους που δεν εκδήλωσαν, αλλά και αυξημένες τιμές γλυκόζης νηστείας και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (όλα τα  $p<0.001$ ). Επιπλέον, τα άτομα που είχαν διαγνωστεί με σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση ή/και υπερλιπιδαιμία κατά την αρχική φάση της δειγματοληψίας, είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στην επόμενη 10-ετία (όλα τα  $p<0.001$ ).

Οι διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.3.

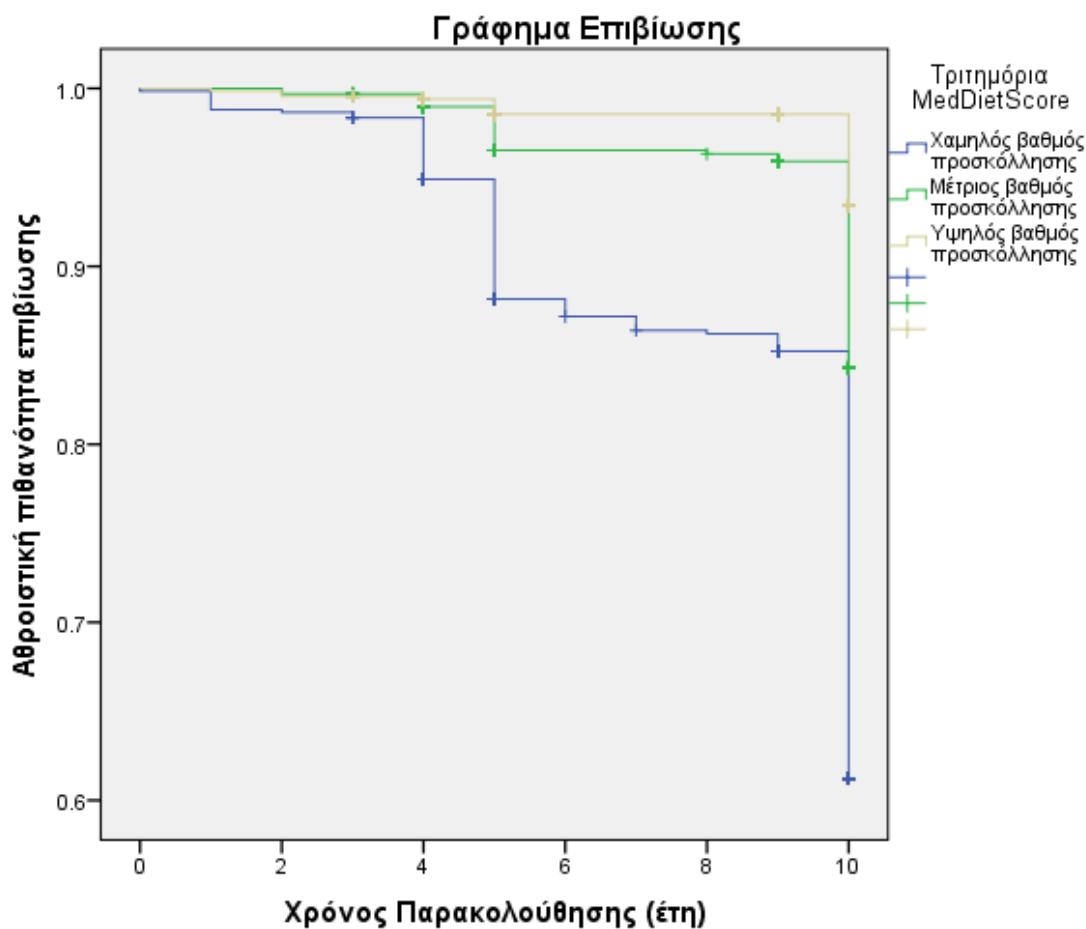
**Πίνακας 4.3.** Διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου ( $n=2,020$ ).

	Σύνολο	Καρδιαγγειακή νόσος στη 10-ετία		
		Όχι ( $n=1703$ )	Ναι ( $n=317$ )	<i>P</i>
Κατανάλωση δημητριακών (μερίδες/εβδομάδα)	52±18	52±19	51±15	0.461
Κατανάλωση πατάτας (μερίδες/εβδομάδα)	12±6.9	12±6.6	11±7.2	0.683
Κατανάλωση οσπρίων (μερίδες/εβδομάδα)	5.1±2.8	5.2±2.9	5.3±2.8	0.772
Κατανάλωση φρούτων (μερίδες/εβδομάδα)	26±14	27±14	27±13	0.825
Κατανάλωση λαχανικών (μερίδες/εβδομάδα)	34±14	35±14	35±14	0.797
Κατανάλωση γαλακτοκομικών (μερίδες/εβδομάδα)	12±5.0	12±5.2	10±4.9	0.006
Κατανάλωση πουλερικών (μερίδες/εβδομάδα)	1.3±0.82	1.3±0.85	1.3±0.77	0.894
Κατανάλωση κόκκινου κρέατος και παραγώγων (μερίδες/εβδομάδα)	4.8±2.5	4.7±2.4	4.8±2.5	0.831
Κατανάλωση αιθανόλης (g/ μέρα)	10(7,15)	8(4,13)	20 (5±27)	<0.001*
MedDietScore (0-55)	26±7	26±6	23±7	<0.001

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση. Για τις συγκρίσεις μεταξύ όσων εκδήλωσαν τη νόσο με τα άτομα που παρέμειναν υγιή, χρησιμοποιήθηκε ο στατιστικός έλεγχος Student's t-test. (\*) Για τις συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε μη-παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney.

Σύμφωνα με τον Πίνακα 4.3, τα άτομα που εκδήλωσαν καρδιαγγειακή νόσο στη 10-ετία κατανάλωναν λιγότερες μερίδες γαλακτοκομικών προϊόντων σε σχέση με αυτούς που παρέμειναν υγιείς, ενώ κατανάλωναν ταυτόχρονα σχεδόν τη διπλάσια ποσότητα αιθανόλης. Τέλος, ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή ήταν σημαντικά υψηλότερος στα άτομα που δεν εκδήλωσαν τη νόσο (όλα τα  $p < 0.05$ ).

Στο Γράφημα 15, παρουσιάζεται η αθροιστική πιθανότητα να παραμείνει το άτομο ελεύθερο νόσου. Παρατηρείται πως τα άτομα με χαμηλό βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου σε σχέση με τα υπόλοιπα άτομα ( $p = 0.021$ ).



**Γράφημα 15.** Πιθανότητα μη εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία παρακολούθησης (2002-12) ξεχωριστά για τα τριτημόρια προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή (MedDietScore).

Σύμφωνα με το παραπάνω γράφημα, τα άτομα που είχαν χαμηλό βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή (τρίτο τριτημόριο του MedDietScore) είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου από τα άτομα στα άλλα δύο τριτημόρια. Τα άτομα που βρίσκονταν στο πρώτο και δεύτερο τριτημόριο δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους ( $p < 0.001$ ).

**TEN-YEAR (2002-2012) CARDIOVASCULAR DISEASE INCIDENCE AND ALL-CAUSE MORTALITY, IN URBAN GREEK POPULATION: THE ATTICA STUDY<sup>1</sup>**

Demosthenes B Panagiotakos<sup>1</sup>, Ekavi N. Georgousopoulou<sup>1</sup>, Christos Pitsavos<sup>2</sup>, Christina Chrysohoou<sup>2</sup>, Vassiliki Metaxa<sup>2</sup>, Katerina Kalogeropoulou<sup>1</sup>, Dimitris Tousoulis<sup>2</sup>, Christodoulos Stefanadis<sup>2</sup>; and the ATTICA Study group

<sup>1</sup> Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece

<sup>2</sup> First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Greece

**ABSTRACT**

**Aim:** the 10-year incidence of cardiovascular disease (CVD) and all-cause mortality, as well as its determinants, in a sample of men and women from Greece, was evaluated. **Methods:** from May 2001 to December 2002, 1514 men and 1528 women (>18 y) without any clinical evidence of CVD or any other chronic disease, at baseline, living in greater Athens area, in Greece, were enrolled. In 2011-12, the 10-year follow-up was performed in 2583 participants (15% of the participants were lost to follow-up). Incidence of fatal or non-fatal CVD (coronary heart disease, acute coronary syndromes, stroke, or other CVD) was defined according to WHO-ICD-10 criteria. **Results:** the 10-year CVD incidence was 19.7% in men and 11.7% in women ( $p<0.001$ ). Multi-adjusted analysis revealed that increased age (Hazard ratio(HR) per year = 1.07, 95%Confidence Interval (CI):1.05,1.09), male sex (HR= 1.47, 95%CI:0.88,2.47), diabetes (HR=1.78, 95%CI:0.95,3.32) and C-reactive protein levels (HR per 1 mg/L = 1.06, 95%CI: 1.02,1.15), were the most significant factors, whereas adherence to Mediterranean diet (HR per 1/55 units=0.97, 95%CI:0.93,1.00), was the most important protective factor. **Conclusion:** the burden of CVD in Greece increased as compared with previous decades, in both genders; common risk factors were confirmed, making the need for effective public health actions, emerging.

**Key words:** cardiovascular disease; epidemiology; incidence; prevention

---

<sup>1</sup> Δημοσιεύτηκε στο Int J Cardiol. 2015 Feb 1;180:178-84.

## Introduction

Despite the steep decrease in Cardiovascular Disease (CVD) mortality reported in high-income countries [1], CVD still dominates the health profile in the vast majority of almost all industrialized countries around the world [2]. It is estimated that CVD disease affect more rapidly younger men and women than older adults [3] and costing almost 150 million lost disability adjusted life years (DALY's) in Europe, per year [4]. Prevalence of CVD varies from country to country, and culture to culture, as reported by several national studies, due to various reasons [5-7]; however, there is lack of sufficient data regarding the long-term incidence of CVD and its predictors, especially as regards to lifestyle factors. Those factors, i.e., unhealthy dietary habits, smoking and physical inactivity, according to the World Health Organization (WHO), constitute the major determinants for the development of CVD since they can be modified. In addition, unhealthy dietary factors are strongly associated with high blood pressure levels, glucose and lipids levels, together with low-grade inflammation process, that have been suggested to promote the development of the disease [8, 9]. Diet exerts its influence in many CVD risk factors through a direct, or mediating or moderating effect. Moreover, in a recent review paper, the incorporation of the dietary assessment in the CVD risk estimation models reported an increased model performance, whereas the attributed to unhealthy diet population risk varied from 9-37% [10].

Greece in the past years had one of the lower-CVD risk rates among around the world [11], mainly due to the adoption of the aforementioned lifestyle pattern that consisted of a healthy dietary model, and increased physical activity. However, current reports suggest that although there is a decline in CVD mortality, especially among urban citizens, there is an increase in non-fatal CVD incidence, in both genders, as well as in younger adults [12], mainly attributed to modifiable CVD risk factors that seem to explain the 71% of DALY and 80% of CVD events in the "modern" years [13-15]. Such alterations in CVD rates might have serious economical, political and social consequences, especially under the pressure of the current financial crisis that the country faces [13]. Current reports strongly suggest that Greece is not a low- CVD risk country anymore; and this has been attributed to the serious lifestyle changes occurred the past decades, affecting most of all the urban population [14]. Recently, the ATTICA Study [16], a prospective cohort of 3042 men and women from the entire metropolitan Athens area, performed the 10-year (2002-2012) follow-up.

Taking into account the aforementioned considerations, the aim of the present work was to evaluate the 10-year incidence of CVD (i.e., fatal or non-fatal acute coronary syndromes,

stroke, or other CVD) in urban Greek population, as well as the socio-demographic, clinical and lifestyle determinants that led to the development of CVD.

## **Methods**

### *Sampling procedure at baseline examination (2001-2002)*

The ATTICA study was carried out in the greater metropolitan Athens area (including 78% urban and 22% rural regions) during 2001-2002. Main goals of the study were: (a) to record the distribution of several bio-clinical CVD risk factors, in a sample of Greek adult men and women, (b) to explore the associations between these factors with several socio-economic, lifestyle and psychological characteristics, and (c) to evaluate the prognostic significance of these factors on the incidence of CVD through periodic follow up examinations of the participants at 5 and 10 years. According to the protocol, the sampling procedure anticipated enrolling only one participant per household; it was random, multistage and based on the age (5 strata), sex (2 strata) distribution of the Attica region (27 strata, census of 2001). Of the 4056 invited individuals at baseline examination, 3042 agreed to participate (75% participation rate); 1514 of the participants were men (18-87 years) and 1528 were women (18-89 years). All participants were interviewed by trained personnel (cardiologists, general practitioners, dieticians and nurses) who used a standard questionnaire. Exclusion of CVD at baseline evaluation was performed through a detailed clinical evaluation by the physicians of the study, following standard criteria. The examination was performed in the individuals' homes or workplaces places.

### *Baseline measurements*

The baseline evaluation included information about: socio-demographic characteristics (age, sex, mean annual income and years of school), personal and family history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes, family history of CVD, dietary and other lifestyle habits (i.e., smoking status and physical activity). The evaluation of the nutritional habits was based on a validated semi-quantitative food-frequency questionnaire [17], the EPIC-Greek questionnaire that was kindly provided by the Unit of Nutrition of Athens Medical School. Overall dietary habits were evaluated using the MedDietScore (theoretical range 0-55) that incorporates the inherent characteristics of the Mediterranean diet; although 1-unit change may have limited nutritional information (i.e., 2-4 portions of fruit/day change, 4-5 portions of cereals/week, etc), what it should be noted is that higher values of this score suggest better adherence to the Mediterranean diet [18]. Smokers were defined as those who



were smoking at least one cigarette per day during the past year or had recently stopped smoking (during a year); the rest of the participants were defined as non-smokers. For the ascertainment of physical activity status the International Physical Activity Questionnaire was used (IPAQ, [19]), as an index of weekly energy expenditure using frequency (times per week), duration (in minutes per time) and intensity of sports or other habits related to physical activity (in expended calories per time). Participants who did not report any physical activities were defined as physically inactive (sedentary lifestyle). Body mass index (BMI) was measured as weight (in kilograms) divided by standing height (in meters squared). Obesity was defined as BMI greater than  $29.9 \text{ Kg/m}^2$ . Waist (in cm) and hip (in cm) circumferences were also measured. Participants whose average blood pressure levels were greater or equal to 140/90 mmHg or were under antihypertensive medication were classified as having hypertension. Morning blood samples were collected and total serum cholesterol, High-Density Lipoprotein (HDL)-cholesterol and triglycerides were measured using chromatographic enzymic method in a Technicon automatic analyser RA-1000 (Dade Behring, Marburg, Germany). Hypercholesterolemia was defined as total cholesterol levels greater than 200 mg/dL or the use of lipids lowering agents. Blood glucose levels (mg/dL) were measured with a Beckman Glucose Analyzer (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA). Diabetes mellitus (type 2) was defined according to the American Diabetes Association diagnostic criteria (i.e., blood glucose levels greater than 125 mg/dL classified participants as having diabetes). C-reactive protein was assayed by particle-enhanced immuno-nephelometry. Participants were classified as having the metabolic syndrome according to the definition provided by the National Cholesterol Education Panel –NCEP ATP III; specifically, if three or more of the following metabolic components are present: waist circumference  $\geq 102 \text{ cm}$  for men or  $\geq 88 \text{ cm}$  for women; triglyceride level  $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ; HDL cholesterol level  $< 40 \text{ mg/dL}$  for men or  $< 50 \text{ mg/dL}$  for women; blood pressure  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ ; fasting blood glucose  $\geq 100 \text{ mg/dL}$ . The Greek translation of the 20-item self-report State-Trait Anxiety Inventory (STAI), state version was used to evaluate levels of anxiety [20]. Total scores were based on the summation of the values assigned to each response (range: 20 – 80). Additionally, the Greek version of the Zung Self-Rating Depression Scale (ZDRS) was used in this work [21]. The ZDRS is also a self-report test designed to quickly and easily quantify the presence and severity of depression.

Further details about the aims and the procedures of the ATTICA study may be found in the methodology paper [16].

*Sampling procedure at follow-up examinations (2006, 2011-2012)*

There were two follow-up examinations. In 2006, the ATTICA Study's investigators performed the intermediate 5-year follow-up and 2,101 individuals (70% participation rate) were contacted in order to be examined by trained personnel, as regards the development of CVD. During 2011-12, the ATTICA Study's investigators performed the 10-year follow-up (median follow-up time 8.41 yrs). Of the n=3042 initially enrolled participants, n=2,583 were found during the follow-up (85% participation rate). Of the individuals that were lost to follow-up (i.e., n=459), n=224 were not found because of missing or wrong addresses and telephone numbers that they have provided at baseline examination and n=235 because they denied being re-examined. Significant differences in the baseline characteristics were observed between those who participated to follow-up and those who did not participate regarding the distribution of age ( $46\pm 14$  vs.  $41\pm 11$  years,  $p<0.001$ ), years of school ( $12.0\pm 3.7$  vs.  $12.6\pm 3.7$ ,  $p=0.006$ ), history of hypertension (31% vs. 24%,  $p=0.001$ ), history of diabetes (8% vs. 3%,  $p<0.001$ ), history of hypercholesterolemia (41% vs. 33%,  $p=0.004$ ) and smoking status (55% vs. 61%,  $p<0.001$ ). No differences were reported regarding the distribution of sex (men 50% vs. 49%,  $p=0.613$ ), obesity (19% vs. 16%,  $p=0.208$ ), as well as anxiety ( $p=0.083$ ) and depression levels ( $p=0.173$ ) between the participants that were found to follow-up and the participants that were lost to follow-up. Regarding CVD evaluation at follow-up, data without any missing information were obtained from n=2009 participants; moreover, no differences were observed as regards the age-sex distribution of this working sample and the baseline ( $p's>0.80$ ). In order to participate in the follow-up all participants were initially appointed through telephone calls. Afterwards, the trained investigators of the ATTICA study (i.e., physicians, nurses, nutritionists) approached the participants that were allocated in the follow-up and performed a detailed evaluation of their medical records. For the participants who died during the follow-up, the information achieved from their relatives and official vital records. In particular, information about participants' health status concerned development of: (a): myocardial infarction, angina pectoris, other identified forms of ischemia (WHO-ICD coding 410-414.9, 427.2, 427.6), heart failure of different types and chronic arrhythmias (WHO-ICD coding 400.0-404.9, 427.0 -427.5, 427.9), (b) development of stroke (WHO-ICD coding 430-438), as well as (c) development of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes.

*Statistical analysis*

Crude, non-fatal and fatal incidence rates of combined CVD (i.e., CHD or stroke) were calculated as the ratio of new cases to the number of people participated in the follow-up. Continuous variables were presented as mean values  $\pm$  standard deviation and categorical variables are presented as frequencies. Associations between categorical variables were tested using the chi-square test. The Kruskal-Wallis and the McNemar non-parametric tests were used to compare MedDietScore and prevalence rates of clinical conditions between baseline and follow-up examinations. Comparisons between mean values of normally distributed variables between those who developed an event and the rest of the participants were performed using Student's t-test, after controlling for equality of variances using the Levene's test. The continuous variables were tested for normality through P-P plots. For some continuous variables that were not normally distributed (i.e., C-reactive protein levels, years of school) the Mann-Whitney non-parametric test was applied to evaluate the differences in the distributions of the skewed variables between those who developed a CVD event and the rest of the participants. The hazard ratios (HR) of developing a CVD event during the 10-year period, according to the participants' baseline characteristics were estimated using Cox proportional hazards models. The time to CVD event was recorded on annual basis. Log-rank test was also applied to evaluate differences between groups of participants as regards CVD incidence. Interactions between gender and other covariates were tested, and when significant, remained in the model. Moreover, known confounders (i.e., age, waist-to-hip ratio, C-reactive protein-levels, dietary habits, physical activity status, years of school, smoking, history of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, and family history of CVD) were also included in the risk models. Subjects with at least missing values were excluded from the analysis (thus, n=2,009 participants were included in the models). The Efron approximation was used for handling ties of person-years in the final model due to skewed time-to-event data. All reported p-values were based on two-sided hypotheses and compared to a significance level of 5%. SPSS version 19 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) and STATA version 11 (STATA Corp, College Station, Texas, USA), were used for the statistical analyses.

## Results

### *All - cause mortality at 10-year follow-up*

During the 10-year follow-up period, n=73 (5.7%) men and n=26 (2.0%) women died (i.e., overall 10-year all-cause mortality rate = 3.8%). The causes of deaths were: 51.1% due to CVD (i.e., 42.2% CHD, 4.4% due to stroke and 4.4% other CVD), 30.0% were due to malignancy, 7.8% were due to infections (mainly pulmonary), 6.7% were accidents and the rest 4.4% were due to various other reasons. No gender differences were observed (p=0.55).

### *Cardiovascular disease incidence at 10-year follow-up*

The fatal or non-fatal 10-year CVD incidence was n=317 (15.7%); of them, n=198 (19.7%) cases were men and n=119 (11.7%) cases were women (p for gender difference <0.001). Of the n=317 CVD events, 46 were fatal (n=34 men), and, thus, the overall 10-year CVD mortality rate was 1.8% (3.4% for men and 1.2% for women). Based on the calculated person-years, the annual incidence of CVD was 182 new cases per 10,000 men and 110 new cases per 10,000 women participants.

A strongly significant linear trend was observed between age-group of the participants and incidence of CVD (p for trend <0.001, **Table 1**). In particular, men who were between 65-75 y at baseline examination experienced almost 10-times higher risk of developing CVD compared to those who were between 35-45 y, while the aforementioned hazard ratio in 65-75 y women was about 14-times higher as compared to those who were between 35-45 y (p log-rank <0.001). The overall men-to-women CVD incidence ratio was 1.6; a gradual change according to participants' age-group was observed (p log-rank <0.001). In particular, the men-to-women ratio decreased consistently with age, starting from about 2:1 in younger people and became about 1:1 in people aged 65-75 y. For participants aged over 75 y, men had a 1.6-fold higher prevalence of CVD than women (**Table 1**). Furthermore, the sex-adjusted CVD risk increased 9.0% per year increase of age (p<0.001), whereas the CVD incidence had a 2.3-fold increase within the preceding decade (p for linear trend<0.001), independently of participants' gender (**Table 1**).

**Table 1.** 10-year incidence of CVD in men and women that participated in the follow-up evaluation of the ATTICA study.

Age at baseline, %(n)	Men (n=1013)	Women (n=996)	Men-to-women incidence rate ratio
	10-year incidence of CVD		
<35 y	5.4% (14)	1.9% (5)	2.80
35-45 y	6.7% (18)	3.0% (8)	2.25
45-55 y	17.8% (55)	10.0% (25)	2.20
55-65 y	36.4% (54)	25.0% (34)	1.59
65-75 y	51.9% (33)	40.8% (32)	1.03
75+ y	62.9% (24)	50.9% (15)	1.60
Overall	18.4% (198)	11.5% (119)	1.66

*Distribution of lifestyle and clinical characteristics at baseline (2001-2) and follow-up examinations (2005, 2011-2)*

The lifestyle and clinical characteristics of the participants within the 10-year follow-up period are presented in **Table 2**. As it can be seen, the prevalence of smoking decreased within the decade, as well as the level of adherence to a Mediterranean-type diet. As regards clinical characteristics, prevalence of obesity, hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia, significantly increased within the 10-year period. Finally, the prevalence of CVD increased from 9% at 5-year follow-up to 16% at 10-year follow-up ( $p<0.001$ ) (**Table 2**).

**Table 2.** Distribution of lifestyle and clinical characteristics of the ATTICA study's participants at baseline (2001), 5-year (2006) and 10-year (2011-2012) follow-up examinations.

	At baseline 2001 (n=3042)	At 5-year follow-up 2006 (n=2101)	At 10-year follow-up 2011 (n=2583)	p-for trend
Smoking (now), %	43%	38%	33%	<0.001
Physical activity (now), %	40%	29%	25%	<0.001
MedDietScore (0-55)	26±7	25±7	25±7	<0.001
History of hypertension, %	30%	40%	52%	<0.001
History of hypercholesterolemia, %	39%	54%	62%	<0.001
History of diabetes, %	7%	12%	20%	<0.001
Obesity, %	18%	20%	30%	<0.001
Development of CVD <sup>1</sup> , %	-	9%	16%	<0.001

\*p-values derived using the Kruskal-Wallis non-parametric test for MedDietScore, while for the rest of the comparisons using the McNemar test.

<sup>1</sup>all participants were free of CVD at baseline according to study's entry criteria (see Methods section)

#### *Determinants of 10-year CVD incidence*

Characteristics of the participants by CVD status at 10-year are presented in **Table 3**. As it can be seen, the group of participants who developed CVD consisted by older, men, with increased blood lipids, systolic/diastolic blood pressure, glucose and C-reactive protein levels,

as well as with lower adherence to the Mediterranean diet (i.e., lower diet score, with a mean score 26 out of 55), but increased ethanol intake, body mass and waist-to-hip ratio and lower education status, at baseline examination (all  $p$ -values  $< 0.001$ ). The levels of serum C-reactive protein were positively associated with age (Spearman's  $\rho=0.208$ ,  $p<0.001$ ) and inversely associated with the MedDietScore (Spearman's  $\rho=-0.287$ ,  $p<0.001$ ). In **Figure 1**, incidence of CVD by: education group (low,  $<9$  years of school, middle, 9-12 years and high  $>12$  years), smoking status and physical activity changes during the first 5 years of follow-up, as well as by level of adherence to the Mediterranean diet at baseline.

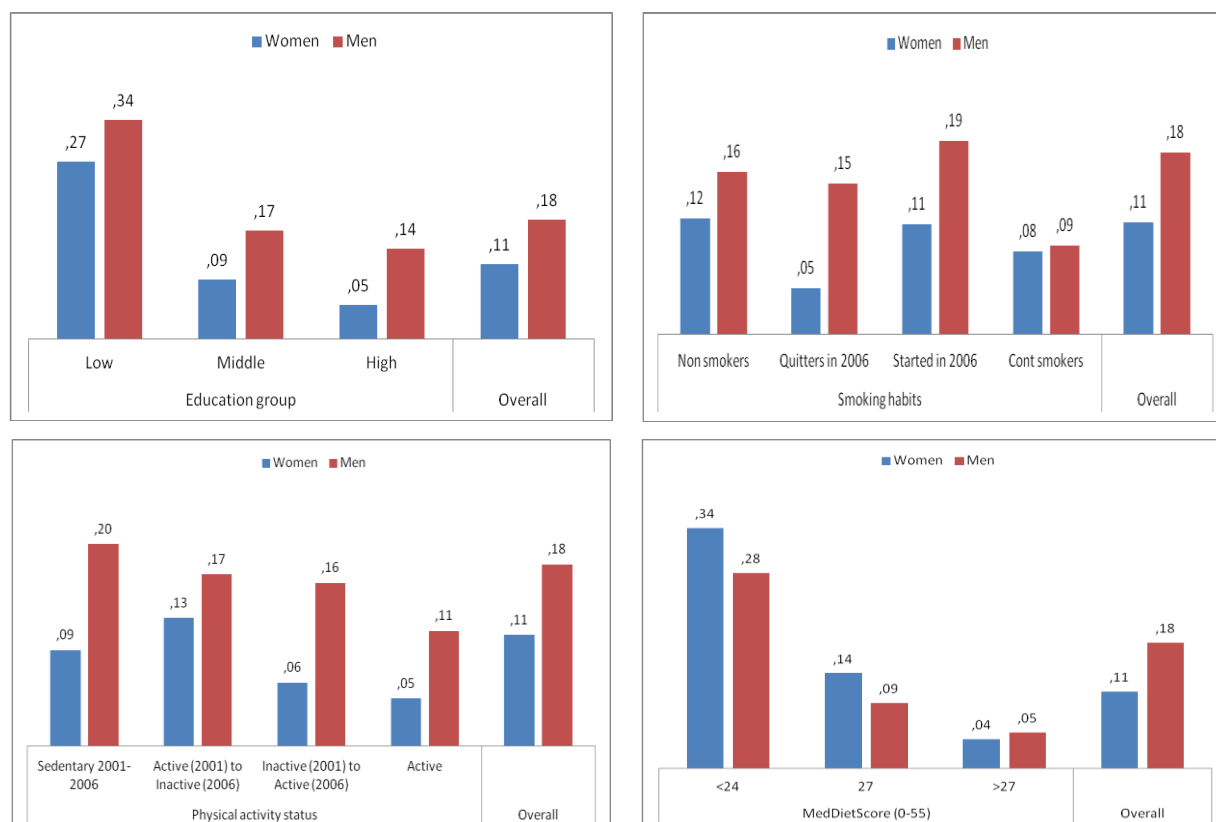
**Table 3.** Baseline characteristics of the ATTICA study's participants ( $n=2009$ ) according to the 10-year fatal or non-fatal incidence of CVD.

	Overall	Status at 10-year follow – up		
		CVD event free ( $n=1692$ )	CVD events ( $n=317$ )	$P$
Age, yrs	45 $\pm$ 14	43 $\pm$ 13	58 $\pm$ 13	$<0.001$
Men, %	50%	48%	63%	$<0.001$
Years of school	12 $\pm$ 4	13 $\pm$ 4	10 $\pm$ 4	$<0.001$
Smoking at baseline or before, %	43%	55%	57%	0.462
Pack-years of cigarette smoking	496 $\pm$ 501	441 $\pm$ 425	767 $\pm$ 705	$<0.001^*$
Physical activity, %	41%	41%	41%	0.999
Depression scale, ZDRS (20-80)	35 $\pm$ 7	35 $\pm$ 7	36 $\pm$ 10	0.526
Anxiety scale, STAI (20-80)	41 $\pm$ 11	41 $\pm$ 12	44 $\pm$ 13	0.086

MedDietScore (0-55)	26±7	26±6	23±7	<0.001
Ethanol intake (g/day)	10±9	8±9	20±17	<0.001*
Systolic blood pressure, mmHg	123±19	121±18	133±20	<0.001
Diastolic blood pressure, mmHg	80±24	78±11	82±12	<0.001
Hypertension, %	30%	28%	51%	<0.001
Total cholesterol, mg/dl	194±42	193±41	207±43	<0.001
Hypercholesterolemia, %	39%	40%	57%	<0.001
Fasting glucose, mg/dl	93±25	92±22	104±33	<0.001
Diabetes, %	7%	5%	22%	<0.001
Family history of CHD, %	28%	28%	32%	0.297
C-reactive protein (mg/l)	1.93±2.4	0.99±0.9	1.42±1.15	<0.001*
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	26±5	26±5	28±5	<0.001
Obesity, %	18%	17%	28%	<0.001
Waist-to-hip ratio	0.86±0.1	0.85±0.11	0.92±0.11	<0.001
Abnormal waist, %	52%	51%	68%	<0.001

\*p-values referring to differences between CVD-events and CVD-events free, derived using the Mann-Whitney non-parametric test, while for the rest of the comparisons using chi-square test or t-test for the categorical and continuous variables, respectively.





**Figure 1.** Age-adjusted, gender-specific 10-year incidence of CVD by age percentiles and lifestyle sub-groups of the participants.

However, the aforementioned comparisons were prone to residual confounding; therefore a multi-adjusted analysis was performed. Factors entered in this analysis were participant's age and sex, the CVD-related clinical characteristics at baseline examination, i.e., history of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, and waist-to-hip ratio (as the best index of participants' obesity status; see below for the reasons), lifestyle characteristics (ever smoking status, physical activity and level of adherence to the Mediterranean diet), educational status (since it has been consistently reported as a risk factor in previous analyses of the ATTICA study) and C-reactive protein levels at baseline examination. Due to missing data the survival model was estimated using information from  $n=2009$  participants. Based on this analysis it was observed that increased age ( $p<0.001$ ), adherence to Mediterranean diet ( $p=0.025$ ), ever smoking ( $p=0.043$ ) and C-reactive protein levels ( $p=0.06$ ), were the most significant independent predictors of developing CVD within a 10-year period, after various adjustments made (**Table 4**). Additionally, participants in the highest tertile (i.e.,  $\geq 28/55$  score, "very close" to the Mediterranean diet) of MedDietScore had 90% (95%CI 0.07, 0.15) lower risk for

a CVD event as compared with those in the lowest tertile (<24/55, i.e., "away" from the Mediterranean diet), whereas those in the middle tertile had 0.58-times (95%CI 0.42, 0.82) lower risk as compared with those in the lowest tertile (**Figure 1**). To further explore the effect of MedDietScore, the age-, and sex- only adjusted model revealed that each unit increase in MedDietScore was associated with 2% lower risk from developing CVD (HR=0.98, 95%CI 0.96, 1.00), similar to the result of the fully adjusted model (Table 4). As regards, physical activity status at baseline, no effect on 10-year CVD risk, was observed (**Table 4**). However, further analysis revealed that participants who were engaged to physical activities throughout the 10-year period had a 49% (95%CI 0.29,0.90) lower risk for developing CVD as compared with subjects who reported sedentary during the whole examination period. Moreover, participants that reported physically active at baseline examination and became inactive in the 5-year follow-up (2006) had no protection as regards CVD incidence when compared with participants that reported a sedentary lifestyle throughout the follow-up period (HR=0.86, 95%CI 0.60, 1.22). Similarly, participants who became physically active within the follow-up period had also no benefit regarding the 10-year CVD risk, as compared with sedentary (HR=0.71, 95%CI 0.46-1.09). The aforementioned analyses were also performed separately by gender. Significant differences were observed only for C-reactive protein (p for interaction <0.001) and smoking (p for interaction <0.05). Specifically, increased C-reactive protein consists a more aggravating factor for women than men (HR=1.12, 95%CI 1.02, 1.23 vs. 1.00, 95%CI 0.87, 1.15, respectively), whereas smoking status was more important for men than women (HR=2.53, 95%CI 1.27, 5.04 vs. 0.82, 95%CI 0.40, 1.69, respectively). No other gender interactions were observed as regards the factors included in the final model (all p's >0.05).

**Table 4.** Results from Cox proportional hazards model that evaluated socio-demographic, lifestyle, biological, clinical baseline characteristics in relation to 10-year fatal or non-fatal incidence of CVD, in the ATTICA study ( $n=2009$ ).

	Hazard Ratio	95% Confidence Interval
Age (per 1 year)	1.06	1.04-1.08
Men vs. Women	1.40	0.90-2.19
History of diabetes (y/n)	1.43	0.88-2.32
History of hypercholesterolemia (y/n)	1.16	0.76-1.76
History of hypertension (y/n)	1.33	0.87-2.03
Family history of CVD (y/n)	1.21	0.83-1.78
Waist-to-hip ratio (per 1 unit)	2.89	0.54-15.42
Physically inactive vs. sedentary	1.23	0.86-1.77
MedDietScore (per 1/55 unit)	0.98	0.95-1.01
Smokers vs. non-smokers	1.53	1.03-2.27
Years of school (per 1 year)	0.97	0.93-1.02
C-reactive protein (per 1 mg/L)	1.06	1.02-1.15

In order to further explore the detrimental role of age (since in the ATTICA study's sampling scheme adults aged 18+ were enrolled according to the population distribution), participants were split into two age-groups according to the common distinction made to define people at-higher risk according to age (i.e., men < 45 yr and women < 55 yr vs. the rest). For younger participants, most of the studied factors did not reach significance, mainly due to the small number of events. As regards to the older group, the higher educational level was proved protective by 6% per each school-year (HR=0.94, 95% CI: 0.88, 1.00), as well as the higher level of adherence to Mediterranean diet (HR per 1/55 unit increase in MedDietScore=0.95, 95%CI: 0.91, 1.00). The aggravating effect of diabetes mellitus was the most dominant risk factor for this group (HR=2.24, 95%CI: 1.15, 4.35).

Special attention was given on the effect of metabolic syndrome on 10-year CVD incidence as well as its components. After adjusting for age, sex, physical activity, smoking and MedDietScore, presence of metabolic syndrome was associated with 1.61-times higher risk of developing a CVD event (95% CI 1.20, 2.33). To test whether metabolic syndrome

was a better predictor of CVD events than its individual components, it was estimated a model that contained all the individual features of the syndrome. Based on the likelihood ratio test it was observed that the two risk models, the one with the metabolic syndrome and the other with the individual components, had similar explanatory ability ( $p>0.9$ ).

## **Discussion**

### *National and international statistics*

In the first half of the 20th century a rapidly growing epidemic of CVD was observed as a result of industrialization, urbanization, increased prosperity, sedentarism, and nutrition transition from healthy dietary choices to unhealthier, followed by an impressive decline in mortality from CVD during the latter half of the century [4]. Although, countries with traditionally low CVD risk profile (i.e., Greece, Spain) have been facing an increase in CVD incidence rates recently, suggesting that there could exist underlying lifestyle factors that should be further examined in order to achieve CVD effective prevention [22]. Therefore, in this work the 10-year incidence of CVD was evaluated, in a population-based sample of men and women from Attica region, in Greece. Approximately 15.7% of the participants of the ATTICA study developed a fatal or non-fatal CVD event within this period. These figures underline the increased burden of CVD in a formerly known as “low-risk” population, which is currently facing the consequences of the financial crisis [12, 23]. In the baseline screening of the ATTICA study [16], during 2001-2002, it was reported that the prevalence of coronary heart disease was 5% in men and 3% in women, as it was calculated based on the subjects initially replied to the random call of the study’s investigators; however, this rate underestimates the true prevalence of CVD since cases of stroke were not included. In another study that was conducted the same period (2003-2004), in six Greek regions (including Attica), i.e., the GREECS study [24], it was reported that the annual incidence of acute coronary syndromes (i.e., ischemic coronary heart disease and angina) was 34 new cases per 10,000 men and 11 cases per 10,000 women, suggesting a clear gender-related difference; whereas, the estimated prevalence of acute coronary syndromes was 3-fold higher in men than in women (i.e., 2.9%-to-0.9%). Based on the results of the 10-year follow-up of the ATTICA study reported here, the annual incidence of CVD (which was mainly dominated by coronary heart disease incidence, as presented above) was 182 new cases per 10,000 men and 110 new cases per 10,000 women, which suggests an approximately 6-fold increase of CVD between 2000s and 2010s, in Greece. Comparing the later findings with Greek data reported in the late

1990s [25], where the annual incidence was 29.7 new CVD cases per 10.000 men and 5.2 cases per 10.000 women, it can be clearly stated that there is a dramatic progressive increase of CVD incidence within the past 3 decades, in Greece. According to the World Health Organization there is a shift from infectious to chronic diseases during the past few decades and as it was estimated there will be about 20 million CVD deaths in 2015, accounting for 30% of all deaths worldwide, while by 2030, non-communicable diseases will account for more than three-quarters of deaths worldwide [8]. Specifically, the age-adjusted prevalence of coronary heart disease in the USA was declined from 6.7% in 2006 to 6.0% in 2010 [26]; while, as regards the rest of the world, the highest rates of CVD (i.e., about 20-30%) were observed in Eastern Europe, Central Asia as well as in the Middle East and North Africa [8]. Moreover, according to the baseline evaluation of the ATTICA study, ten years ago, coronary heart disease prevailed in less than 1% among participants below 45 years old, 3% in participants between 45 to 55 years old and more than 14% in older men and women. In contrast, according to the present findings, CVD seemed to "affect" a considerable proportion of younger adults, too, worsening even more the burden of the disease in Greece. Moreover, the 10-year CVD incidence reported here was 19.7% in men and 11.7% in women, suggesting that the gap between genders as regards CVD incidence is closing. The previous observation is in accordance with findings from USA and other regions of the world that reported an increase in CVD incidence for women [27]. In accordance to that, the present work also revealed that the men-to-women ratio which was almost 2:1 in younger adults, become close to 1:1 in older adults, which could be attributed to the post-menopausal hormonal changes that promote atherosclerosis in women. Thus, all subjects aged between 65-76 years should be equally treated for CVD risk factors independently of their gender. The presented finding could be not only generalized to the urban Greek population, but also could be informative for all similar populations that have to deal with increasing CVD incidence. At this point it should be noted that global trends in CVD are based on models that use country-specific data from a diverse range of developed and developing countries and conducted studies, with diverge quality and methodology. Thus, inter-countries comparisons or comparisons with worldwide data should be very carefully interpreted.

#### *The role of risk factors*

Concerning the role of the traditional CVD risk factors, it should be highlighted that mortality from CVD has declined significantly in some developed countries, like the USA, Great Britain, and some western European nations, mainly because of major advances in the

prevention and treatment of the risk factors predisposing the occurrence of CVD [8]. International statistics suggests that 40-60% of this decline is attributed to risk factors management [1, 4]. Although the main goal of this work was to present descriptive statistics about the incidence and mortality of CVD in a Greek sample, an attempt was also made here to model the traditional risk factors [28, 29], i.e., age, sex, history of diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, together with smoking, unhealthy diet and sedentary lifestyle, as regards the development of CVD. In particular, history of diabetes at baseline was associated with 69% increased risk for CVD, independently of various other characteristics of the participants (**Table 4**). Hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia and family history of CVD, although showed a positive association with the development of CVD, the relationship did not reach significance when various characteristics of the participants were taken into account, suggesting their potential mediating effect (**Table 4**). It is hard to give a meaningful explanation about this finding; probably, the interactions with other factors and behaviors of the participants (like socio-economic status, management of these risk factors, as well as smoking, dietary and other lifestyle habits), may have played a role in this result. Moreover, it is quite possible that the large number of younger ages in the baseline sample may have masked some of the aforementioned associations, which became clear when the analysis was stratified into specific age-groups; in other words, it looked evident that younger subjects biased the results of the whole sample.

As regards socio-demographic and lifestyle factors, it was revealed an inverse association between years attending school (a proxy of social status) and CVD risk, where people with lower education had almost 2-times higher incidence as compared with those with higher education (Figure 1); suggesting the need for focused public health actions, in order to effectively reduce the burden of CVD. The importance of the continuous physically active lifestyle was also highlighted in the present work (Figure 1). Quitters of physical activity had the same CVD risk with never active participants. The recent (2009, 2011) smoking cessation laws and anti-smoking campaigns in Greece did not seem to have led to promising results as regards CVD morbidity and mortality; smoking habit was still high at 10-year follow-up (Table 2), the people who started smoking in the mid-examination (in 2006) were at higher risk for developing CVD as compared with the other groups (Figure 1). All the aforementioned suggest that smoking still dominates the health profile of Greek people, despite the health strategies that have been carried. Thus, more effective campaigns are needed in order to convince smokers to quit their health devastating habit. As far as diet is

concerned, adherence to Mediterranean diet that has been described as a healthy lifestyle by UNESCO [30] has long been suggested as the most effective lifestyle approach for decreasing risk [31]. Moreover, WHO suggests that adopting healthier dietary habits is the second most important step for achieving longer and healthier life [8]. As revealed here, Mediterranean diet consisted one of the most important lifestyle determinants of CVD risk, and independently of all other traditional risk factors (**Table 4**). It is noteworthy to mention that although Greece is considered one of the Mediterranean countries that this dietary pattern was first oriented, the present study revealed a moderate level of adherence to the Mediterranean diet (i.e., 25/55 score, which may be translated to 45% level of adherence of the traditional pyramid).

Obesity, abnormal waist circumference or waist-hip-ratio, insulin resistance, as well as metabolic syndrome have long been associated with the development of CVD [32-36]. Based on the presented estimated risk model, metabolic syndrome was also related to increased CVD incidence, irrespective of various potential confounders. However, it is important to highlight that the model contained the metabolic syndrome as a single factor parameter, did not show better explanatory ability as compared with the model that contained the individual features of the syndrome, in the present analysis. It is possible that the inflammatory process, which usually accompanies the presence of metabolic syndrome, mediates the aforementioned association, resulting in a non-significant difference between the presence of the metabolic syndrome and its components, when taking into account the inflammation in the same analysis. Prospective studies in healthy subjects have already revealed a strong association between elevated C-reactive protein levels and risk of CVD [35]. In the present analysis, baseline levels of C-reactive protein predicted future CVD events, irrespective of age, sex, smoking and dietary habits, as well as various other potential confounders (**Table 4**), but failed to explain the association of CVD risk with the presence of the metabolic syndrome, suggesting that other pathways.

#### *Strengths and Limitations*

The present work has several strengths since it is the first prospective study on CVD epidemiology, based on a sample quite representative in terms of age-sex distribution of the urban Greek population (which reflects about 70% of the total Greek population), and with a long (i.e., 10-year) follow-up period. Moreover, factors evaluated for the development of CVD were from all aspects of CVD risk determinants, i.e., socio-demographic, lifestyle, clinical and biological. However, there are some limitations, too. The baseline evaluation was performed once and may be prone to measurement error. However, the applied methodology

was similar to those of other prospective epidemiological studies in Europe and the US, and therefore the results are comparable. The study sample consisted only of subjects living in greater Athens metropolitan area, which is mainly an urban region and, therefore, cannot represent the total Greek population living in rural regions, too. The relatively small number of CVD events that was mainly due to the sampling scheme of the ATTICA study (i.e., enrolled participants without prior CVD and from all age groups according to the population census), could be another limitation of the present analysis; but this could also be an advantage of the study since it better reflects the true effect size of risk factors on CVD outcomes at population level, as compared to other studies that mainly enrolled older participants, prone to cardio-metabolic diseases.

### *Conclusion*

Incidence of CVD increased in the urban Greek population in the past 10 years, as compared with previous reports, despite the various prevention strategies and public health actions. The disease incidence was higher among younger men, underlying the need for focused prevention strategies.

### **References**

1. Araújo F, Gouvinhas C, Fontes F, La Vecchia C, Azevedo A, Lunet N. Trends in cardiovascular diseases and cancer mortality in 45 countries from five continents (1980-2010). *Eur J Prev Cardiol.* 2013; Epub ahead of print.
2. Helis E, Augustincic L, Steiner S, Chen L, Turton P, Fodor JG. Time trends in cardiovascular and all-cause mortality in the 'old' and 'new' European Union countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011; **18**: 347-59.
3. Mikkola TS, Gissler M, Merikukka M, Tuomikoski P, Ylikorkala O. Sex differences in age-related cardiovascular mortality. *PLoS One.* 2013; **8** :e63347.
4. Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM, Yusuf S. Novel therapeutic concepts: the epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J.* 2010;31:642-8.
5. Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S, Trojani M, Panico S, Vanuzzo D, Pilotto L, Cesana G, Ferrario M, Chiodini P, Sega R, Stamler J. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;**13**:562-570.



6. Kitamura A, Iso H, Iida M, Naito Y, Sato S, Jacobs DR, Nakamura M, Shimamoto T, Komachi Y. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and the prevalence of cardiovascular risk factors among Japanese men from 1963 to 1994. *Am J Med.* 2002; **112**:104-109.
7. Ergin A, Muntner P, Sherwin R, He J. Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. *Am J Med.* 2004; **117**: 219-227.
8. WHO. *World health statistics*. Geneva: World Health Organization; fact sheet N° 317 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>, accessed, October 7, 2014).
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; **364** :937-52.
10. Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Yannakoulia M, Panagiotakos DB. The role of dietary patterns' assessment in the predictive ability of cardiovascular disease risk estimation models: a review. *Int J Food Sci Nutr.* 2013; Epub ahead of print.
11. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; **24**:987-1003.
12. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Polychronopoulos E, Vassilakou T, Chrysoshoou C, Pitsavos C, Athyros V, Goudevenos J. Beliefs and attitudes regarding cardiovascular disease risk factors: a health survey in 10,141 Greek men and women (2006-2012). *Int J Cardiol.* 2013; **168**: 4847-9.
13. Fountoulakis KN, Grammatikopoulos IA, Koupidis SA, Siamouli M, Theodorakis PN. Health and the financial crisis in Greece. *Lancet.* 2012; **379**:1001-2.
14. Vlismas K, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, Skoumas Y, Stavrinos V, Stefanadis C. The role of dietary and socioeconomic status assessment on the predictive ability of the HellenicSCORE. *Hellenic J Cardiol.* 2011; **52**:391-8.
15. Rubinstein A, Colantonio L, Bardach A, Caporale J, Martí SG, Kopitowski K, Alcaraz A, Gibbons L, Augustovski F, Pichón-Rivière A. Estimation of the burden of cardiovascular disease attributable to modifiable risk factors and cost-effectiveness analysis of

- preventative interventions to reduce this burden in Argentina. *BMC Public Health*. 2010; **10**:627.
16. 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* 2003;**3** :32:1-9.
17. Katsouyanni K, Rimm EB, Gnardellis C, Trichopoulos D, Polychronopoulos E, Trichopoulou A. Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers. *Int J Epidemiol*. 1997; **26**: S118-27.
18. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006; **16**:559-68.
19. Papathanasiou, G., et al., Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. *Hellenic J Cardiol*. 2009; **50**(4):283-294.
20. Fountoulakis KN, Papadopoulou M, Kleanthous S, Papadopoulou A, Bizeli V, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis GS. Reliability and psychometric properties of the Greek translation of the State-Trait Anxiety Inventory form Y: Preliminary data. *Ann Gen Psychiatry*. 2006; **31**:5-12.
21. Zung W. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1965; **12**:63-70.
22. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2014; pii: ehu299. (Epub ahead of print).
23. Stuckler D, McKee M. There is an alternative: public health professionals must not remain silent at a time of financial crisis. *Eur J Public Health*. 2012; **22**:2-3.
24. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Antonoulas A, Zombolos S, Kogias Y, Mantas Y, Stravopodis P, Kourlaba G, Stefanadis C; Greek study of acute Coronary Syndromes study investigators. Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). *BMC Public Health* 2005; **5**:23.
25. Chimonas ET. The treatment of coronary heart disease: an update. Part 2: Mortality trends and main causes of death in the Greek population. *Curr. Med. Res. Opin*. 2001;**17**: 27-33.
26. Prevalence of Coronary Heart Disease – United States 2006-2010. *Morbidity Mortality Weekly Report* 2011;**60**: 1377-1411.

27. Wenger NK, Hayes SN, Pepine CJ, Roberts WC. Cardiovascular care for women: the 10-Q Report and beyond. *Am J Cardiol.* 2013; **112**:S2.
28. Kamphuis CB, Turrell G, Giskes K, Mackenbach JP, van Lenthe FJ. Life course socioeconomic conditions, adulthood risk factors and cardiovascular mortality among men and women: a 17-year follow up of the GLOBE study. *Int J Cardiol.* 2013; **168**:2207-13.
29. Carlsson AC, Wändell PE, Gigante B, Leander K, Hellenius ML, de Faire U, Kamphuis CB, Turrell G, Giskes K, Mackenbach JP, van Lenthe FJ. Seven modifiable lifestyle factors predict reduced risk for ischemic cardiovascular disease and all-cause mortality regardless of body mass index: a cohort study. *Int J Cardiol.* 2013; **168**:946-52.
30. UNESCO. Intangible Heritage Lists, [www.unesco.org/culture/ich/en/RL/00394](http://www.unesco.org/culture/ich/en/RL/00394) (2010, accessed 14 February 2012).
31. de Lorgeril M. Mediterranean diet and cardiovascular disease: historical perspective and latest evidence. *Curr Atheroscler Rep.* 2013; **15**:370.
32. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2013; **62**:921-925.
33. Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ, Shaw JE, Jolley D, Dunstan DW, Welborn TA; AusDiab Steering Committee. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *J Intern Med.* 2003; **254**:555-563.
34. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; **112**:2735-2742.
35. Kraja AT, Province MA, Arnett D, Wagenknecht L, Tang W, Hopkins PN, Djoussé L, Borecki IB. Do inflammation and pro-coagulation biomarkers contribute to the metabolic syndrome cluster? *Nutr Metab (Lond).* 2007; **4**:28.
36. Das UN. Obesity, metabolic syndrome X, and inflammation. *Nutrition* 2002; **18**: 430-432.

## 4.2 Η επίδραση της διατροφής στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο

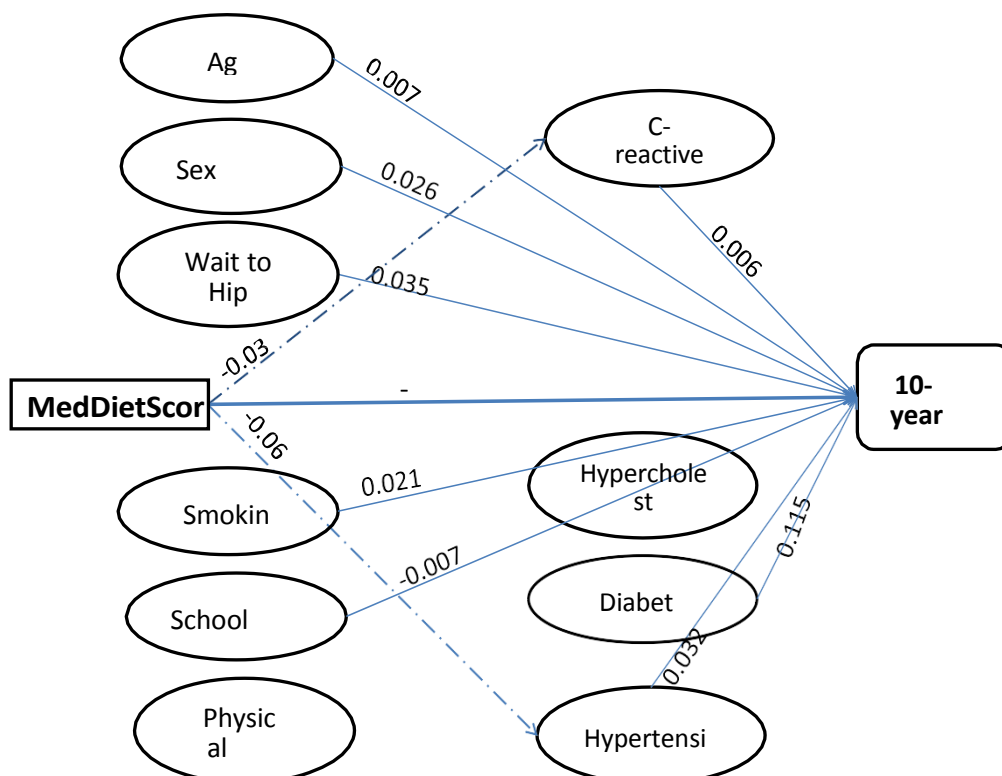
Όπως προκύπτει και από πολυπαραγοντικά μοντέλα ανάλυσης επιβίωσης, η προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή παραμένει ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου όταν ληφθούν υπόψη κλασσικοί συγγυτικοί παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, το ατομικό ιστορικό υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, σακχαρώδους διαβήτη, ο λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων, οι καπνιστικές συνήθειες, η σωματική δραστηριότητα, το μορφωτικό επίπεδο και τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Με βάση το παραπάνω πολυπαραγοντικό μοντέλο, η αύξηση της ηλικίας ( $p<0.001$ ), ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή ( $p=0.025$ ), το κάπνισμα ( $p=0.043$ ) και τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ( $p=0.06$ ), ήταν οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες για την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου εντός 10-ετίας.

**Πίνακας 4.4.** Αποτελέσματα πολυπαραγοντικών μοντέλων επιβίωσης που αξιολόγησαν κοινωνικο-δημογραφικά, βιολογικά, κλινικά και χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής σε σχέση με το 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ( $n=2,020$ ).

	Σχετικός Κίνδυνος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
Ηλικία (ανά έτος)	1.06	1.04-1.08
Άρρεν vs. Θήλυ	1.40	0.90-2.19
Σακχαρώδης Διαβήτης (v/o)	1.43	0.88-2.32
Υπερχοληστερολαιμία (v/o)	1.16	0.76-1.76
Υπέρταση (v/o)	1.33	0.87-2.03
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (v/o)	1.21	0.83-1.78
Λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων (ανά 1 μονάδα)	2.89	0.54-15.42
Σωματική δραστηριότητα vs. καθιστική ζωή	1.23	0.86-1.77
MedDietScore (ανά 1/55 μονάδα)	0.98	0.95-1.01
Κάπνισμα (v/o)	1.53	1.03-2.27
Έτη μόρφωσης (ανά έτος)	0.97	0.93-1.02

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (ανά 1 mg/L)	1.06	1.02-1.15
-----------------------------------	------	-----------

Στην ανάλυση Δομικών Μοντέλων Εξισώσεων παρουσιάζονται οι έμμεσες και η άμεση επίδραση της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Όπως παρατηρείται στο σχήμα, ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή άμεση αντίστροφη επίδραση στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο. Άλλοι παράγοντες που συσχετίστηκαν με το 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ήταν η ηλικία (θετικά), το άρρεν φύλο (θετικά), ο λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων (θετικά), το κάπνισμα (θετικά), ο σακχαρώδης διαβήτης (θετικά), η υπέρταση (θετικά) και τα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (θετικά), ενώ αρνητική συσχέτιση είχε το μορφωτικό επίπεδο. Όσον αφορά στις έμμεσες επιδράσεις της Μεσογειακής Διατροφής στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, φαίνεται να περνούν μέσα από τη μείωση των επιπέδων των φλεγμονωδών δεικτών και της μείωσης της αρτηριακής πίεσης (Γράφημα 16).



**Γράφημα 16.** Μοντέλο Δομικών εξισώσεων για την άμεση και έμμεσες επιδράσεις της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή (MedDietScore) στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Όπως φαίνεται στο παραπάνω γράφημα, η Μεσογειακή Διατροφή έχει άμεση επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ανεξάρτητα από τους συγχυτικούς παράγοντες που λήφθηκαν υπόψη στην ανάλυση. Επιπλέον, η προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή είχε έμμεση επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω της μείωσης της πιθανότητας παρουσίας υπέρτασης και της μείωσης της φλεγμονής.

## EXPLORING THE PATH OF MEDITERRANEAN DIET ON 10-YEAR INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASE: THE ATTICA STUDY (2002-2012)<sup>2</sup>

Panagiotakos DB<sup>1</sup>, Georgousopoulou EN<sup>1</sup>, Pitsavos C<sup>2</sup>, Chrysohooou C<sup>2</sup>, Skoumas I<sup>2</sup>, Pitaraki E<sup>1</sup>, Georgiopoulos GA<sup>2</sup>, Nttertmani M<sup>1</sup>, Christou A<sup>1</sup>, Stefanadis C<sup>2</sup>; and the ATTICA Study group

<sup>1</sup> Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece

<sup>2</sup> First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Greece

### ABSTRACT

**Background and Aims:** Mediterranean diet has been associated with lower all-cause and cardiovascular disease (CVD) morbidity and mortality, but the clinical and behavioral pathway has not been well understood and appreciated. The aim of this work was to explore the path between adherence to a Mediterranean-type diet, lifestyle behaviors, clinical status and 10-year incidence of CVD. **Methods and Results:** the ATTICA study was carried out in the Athens area during 2001-2002 and included 3042 participants free of CVD at baseline (49.8% men, aged 18-89). Adherence to Mediterranean diet was assessed using the MedDietScore (range 0-55). During 2011-2012, 2583 out of the 3042 participants were found during the 10-year follow-up (15% lost-to- follow-up). Adherence to Mediterranean diet decreased CVD risk (Relative Risk (RR) per 1/55 unit =0.96, 95%CI: 0.93, 1.00), independently of various socio- demographic, lifestyle and clinical factors. Subgroup analyses revealed that participants with unhealthy lifestyle (i.e., smokers, obese and sedentary) remained protected from CVD through greater adherence to Mediterranean diet (RR for smokers=0.92, 95%CI: 0.88, 0.97, RR for obese=0.90, 95%CI: 0.82, 0.979, RR for sedentary=0.95, 95%CI: 0.90, 0.99). Path analysis revealed that adherence to Mediterranean diet decreases C-reactive protein's and interleukin- 6 levels, but also has an independent protective role on CVD risk per se (total effect of the MedDietScore on CVD=-0.003, 95%CI: -0.005-0.000). **Conclusion:** adherence to Mediterranean diet confers a

---

<sup>2</sup> Δημοσιεύτηκε στο Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015;25:327-35.

considerable reduction on CVD risk, independently of various factors. Therefore, even subjects with unhealthy lifestyle behaviors may benefit from adherence to this diet, suggesting another dimension on prevention strategies. **Key words:** cardiovascular disease; epidemiology; Mediterranean diet; prevent

## Introduction

Hippocrates (450-380 B.C.) more than 2000 years ago has already stated that *"Let food be the medicine and medicine be the food"*, suggesting a crucial role of dietary habits on the determination of individual's health status. Several investigators have, extensively, reported the past decades based on large accumulating evidence that adherence to a healthy dietary pattern has been associated with lower all-cause mortality (1, 2) and lower risk of cardiovascular disease (CVD), including both coronary heart disease (CHD) and stroke (3-5). The most well-known and thoroughly investigated healthy dietary pattern is the Mediterranean diet, which has been recently added in the Intangible Heritage list of UNESCO (6). The aforementioned dietary pattern has been associated with a considerable CVD risk reduction in many studies (7, 8). Moreover, in a recently published systematic review, the CVD population risk attributed to unhealthy diet (i.e., away from Mediterranean diet) varied from 9-37% (8). Despite the steep decrease in mortality rate in high-income countries (9), CVD still costs almost 150 million DALY's in Europe, per year (10).

According to WHO, three lifestyle factors, unhealthy dietary habits, smoking and physical inactivity, constitute the major determinants for the development of CVD as they can be modified (11). Moreover, the investigators of the INTERHEART study reported that consumption of fruits, vegetables, and alcohol, among the significant factors associated with the risk of myocardial infarction, in both sexes, at all ages and in all regions of the World (12). Despite the established protective role of Mediterranean dietary pattern against CVD that has been also confirmed by interventional trials as well, like the Lyon Heart Study or the PREDIMED (7, 13), the underlying mechanisms, as well as the potential mediating or moderating effect of various lifestyle and clinical factors, have not been fully elucidated.

Thus, under the context of the ATTICA study (14), the aim of the present work was to explore the path between adherence to a Mediterranean-type diet, lifestyle behaviors, clinical status and 10-year incidence of CVD (i.e., fatal or non-fatal acute coronary syndromes, stroke, or other CVD).



## Methods

### Sampling procedure at baseline examination

The ATTICA study was carried out in the greater Athens area (including 78% urban and 22% rural regions) during 2001- 2002. The sampling procedure anticipated enrolling only one participant per household; it was random, multistage and based on the age (5 strata), sex distribution of the Attica region (27 strata, census of 2001). Of the 4056 invited individuals, 3042 agreed to participate (75% participation rate); 1514 of the participants were men (18-87 years) and 1528 were women (18-89 years). Further details about the aims, design and methods used in the ATTICA Study may be found elsewhere in the literature (14).

### Baseline examination in 2001 and measurements

Among other, the baseline evaluation of the ATTICA study participants included information about: socio-demographic characteristics (age, sex, and years of school), history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes, family history of CVD, body mass index and waist-to-hip circumference, dietary and other lifestyle habits (i.e., smoking status and physical activity). Smokers were defined as those who were smoking at least one cigarette per day or had recently stopped smoking (during a year); the rest of the participants were defined as non-current smokers. Number of cigarettes per day and years of smoking were also recorded, and used in multivariable analyses. The evaluation of the nutritional habits was based on a validated semi-quantitative food-frequency questionnaire (15), the EPIC-Greek questionnaire that was kindly provided by the Unit of Nutrition of Athens Medical School. All participants were asked to report the average intake (per week or day) of several food items that they consumed (during the last 12 months). Based on the gathered nutritional information a special validated and repeatable diet score that evaluates adherence to the Mediterranean diet, the MedDietScore was applied (16). MedDietScore is a diet index with 11 items regarding the consumption frequency of the food groups of the Mediterranean diet pyramid. In particular, based on the recommended intake, monotonic functions (with the exception of alcohol intake) were used in order to score the frequency consumption; individual ratings (from 0 to 5 or the reverse) were assigned in each of the 11 food groups according to their position in the Mediterranean diet pyramid. For the consumption of items presumed to be close to this pattern (i.e., those suggested on a daily basis or more than 4 servings/week; non-refined cereals, fruits,

vegetables, legumes, olive oil, fish, and potatoes) score 0 was assigned when someone reported no consumption, score 1 when they reported consumption of 1-4 servings/month, score 2 for 5-8 servings/month, score 3 for 9-12 servings/month, score 4 for 13-18 servings/month and score 5 for more than 18 servings/month. On the other hand, for the consumption of foods presumed to be away from this diet (i.e., rare or monthly consumption; meat and meat products, poultry and full fat dairy products) the scores were on a reverse scale. Especially for alcohol, score 5 was assigned for consumption of less than 300 ml of alcohol/day, score 0 for consumption of more than 700 ml/day and scores 4-1 for consumption of 300, 400-500, 600 and 700 or 0 ml/day, respectively. Thus, the score ranges from 0 to 55. Higher values of this diet score indicate greater adherence to the Mediterranean diet. For the ascertainment of physical activity status the International Physical Activity Questionnaire was used (IPAQ, (International Physical Activity Questionnaire [17])), as an index of weekly energy expenditure using frequency (times per week), duration (in minutes per time) and intensity of sports or other habits related to physical activity (in expended calories per time). According to the IPAQ, participants were classified as: (a) inactive, achieving less than 300 MET-min/week, and (b) active, achieving more than 300 MET-minutes/week. Further details about the aims and procedures of the ATTICA epidemiological study may be found elsewhere (14).

Follow-up examination in 2011-2012

During 2011-12, the ATTICA Study's investigators performed the 10-year follow-up. Of the 3042 initially enrolled participants, 2583 were found during the follow-up (85% participation rate). Of the individuals that were lost to follow-up (i.e., 459), 224 were not found because of missing or wrong addresses and telephone numbers that they have provided at baseline examination and 235 because they denied being re-examined. No differences were reported regarding the distribution of sex (males 50% vs. 49%,  $p=0.613$ ), obesity (19% vs. 16%,  $p=0.208$ ), as well as anxiety ( $p=0.083$ ) and depression levels ( $p=0.173$ ) between the participants that were found to follow-up and the participants that were lost to follow-up. In order to participate in the follow-up all participants were initially appointed through telephone calls (89% of the participants) or face-to-face interviews when their telephone number was not available. The study's investigators approached  $n=2583$  participants that were allocated and performed a detailed evaluation.

End-points

The end-points of this work were: (a) death from any cause or due to CVD, (b) development of non-fatal coronary heart disease (CHD) (i.e., myocardial infarction, angina pectoris, other identified forms of ischemia -WHO-ICD coding 410-414.9, 427.2, 427.6-, heart failure of different types, and chronic arrhythmias -WHO-ICD coding 400.0-404.9, 427.0 -427.5, 427.9), or (c) development of non-fatal stroke (WHO-ICD coding 430-438). Regarding CVD ascertainment medical records and hospital data were obtained. The adjudication was made by study's physicians that were trained for this purpose and followed the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>).

#### Statistical analysis

Incidence rates of CVD (CHD or stroke) and mortality rate were calculated as the ratio of new cases to the number of people participated in the follow-up. Continuous variables are presented as mean values  $\pm$  standard deviation and categorical variables are presented as frequencies. Associations between categorical variables were tested using the chi-square test. The continuous variables were tested for the normal distribution through histograms, P-P and Q-Q plots. Associations between normally distributed continuous variables were tested using the Pearson's  $r$  correlation coefficient. Comparisons of mean values of normally distributed variables between those who developed an event and the rest of the participants were performed using Student's  $t$ -test, after controlling for equality of variances using the Levene's test. For some continuous variables that were not normally distributed (i.e., C-reactive protein levels, years of school) the Mann-Whitney non-parametric test was applied to evaluate the differences in the distributions of the skewed variables between those who developed a CVD event and the rest of the participants. The relative risk (RR) and their corresponding 95% confidence interval (CI) of developing a CVD event during the 10-year period, according to the participants' baseline characteristics were estimated using Cox proportional hazards models. The time to CVD event was recorded on annual basis. Interactions between sex and other covariates were tested and when significant, they remained in the model. Moreover, known confounders were also included in the model. Path analysis, using Structural Equation Modeling (SEM), was also performed in order to explore the paths by which diet affects CVD risk. Specifically, a structural model was estimated in order to examine the proposed theoretical model, i.e., the direct or the mediating effect of adherence to a Mediterranean

diet on CVD risk, through the effect of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and C-reactive protein or interleukin-6 levels. Results of path analysis are presented as regression coefficients; compact lines represent a direct effect, whereas dotted lines an indirect effect. All reported *p*-values are based on two-sided tests. SPSS version 19 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) software was used for the statistical calculations.

## RESULTS

Of the 2583 individuals that participated in the follow-up examination and of the 21,734 person-years of observation (median follow-up time 8.41 years), 1,218 men and 1,266 women were found alive, while 73 (5.7%) men and 26 (2.0%) women died during the 10-year period. The all-cause mortality rate was 3.8%. The 10-year fatal or non-fatal incidence of CVD was 183 (14.3%) cases in men and 116 (9%) cases in women (*p* for gender difference < 0.001); 40 of these events were fatal (31 men), and thus, the 10-year CVD death rate was 1.3%. The sex-adjusted CVD risk increased 8.7% per year of age (*p*<0.001).

The mean level of adherence to Mediterranean diet at the baseline examination as measured using the MedDietScore was  $26 \pm 7/55$ , suggesting a moderate level of adherence to the dietary pattern for the reference population. Women had higher level of adherence to the dietary pattern than men ( $28 \pm 7$  vs.  $24 \pm 6$  respectively, *p*<0.001). Moreover, the level of adherence to the Mediterranean diet showed a significant decrease with increasing age (*r*=-0.421, *p*<0.001). The percentage of CVD events among participants that were away from the Mediterranean dietary pattern (i.e., lowest tertile of MedDietScore, <26) was 7-fold higher than the percentage of cases among participants that were very close to the Mediterranean diet at baseline examination (i.e., highest tertile, >28 score) (29.5% vs. 4.3% respectively, *p*<0.001). Demographic, clinical and behavioural characteristics of the participants by 10-year CVD status are presented in **Table 1**. Participants who developed CVD as compared to participants who remained healthy, were more likely to be older ( $58 \pm 13$  vs.  $43 \pm 13$  years respectively, *p*<0.001), men (61% vs. 39%, respectively, *p*<0.001), with hypercholesterolemia (57% vs. 40%, respectively, *p*<0.001), hypertension (51% vs. 28%, respectively, *p*<0.001), diabetes (20% vs. 5%, respectively, *p*<0.001) and high C-reactive protein levels ( $1.42 \pm 1.15$  vs.  $0.99 \pm 0.9$  mg/L, respectively, *p*<0.001), high interleukin-6 levels ( $1.65 \pm 0.51$  vs.  $1.44 \pm 0.55$  pg/mL, *p*<0.001), as well as with lower

adherence to the Mediterranean diet (i.e., lower MedDietScore) ( $23\pm7$  vs.  $26\pm6$  out of 55, respectively,  $p<0.001$ ), but higher ethanol intake ( $20\pm17$  vs.  $8\pm9$  g/day, respectively,  $p<0.001$ ), increased body mass ( $28\pm5$  vs.  $26\pm5$  kg/m<sup>2</sup>, respectively,  $p<0.001$ ) and waist-to-hip ratio ( $0.92\pm0.11$  vs.  $0.86\pm0.11$ , respectively,  $p<0.001$ ) and lower education status ( $10\pm4$  vs.  $13\pm4$  school years, respectively,  $p<0.001$ ), at baseline examination. No differences have been detected for smoking habits, physical activity status and family history of CVD, at baseline, between events and non-events (all  $p$ 's  $>0.05$ ) (**Table 1**).

**Table 1.** Characteristics of the ATTICA study's participants according to the 10-year

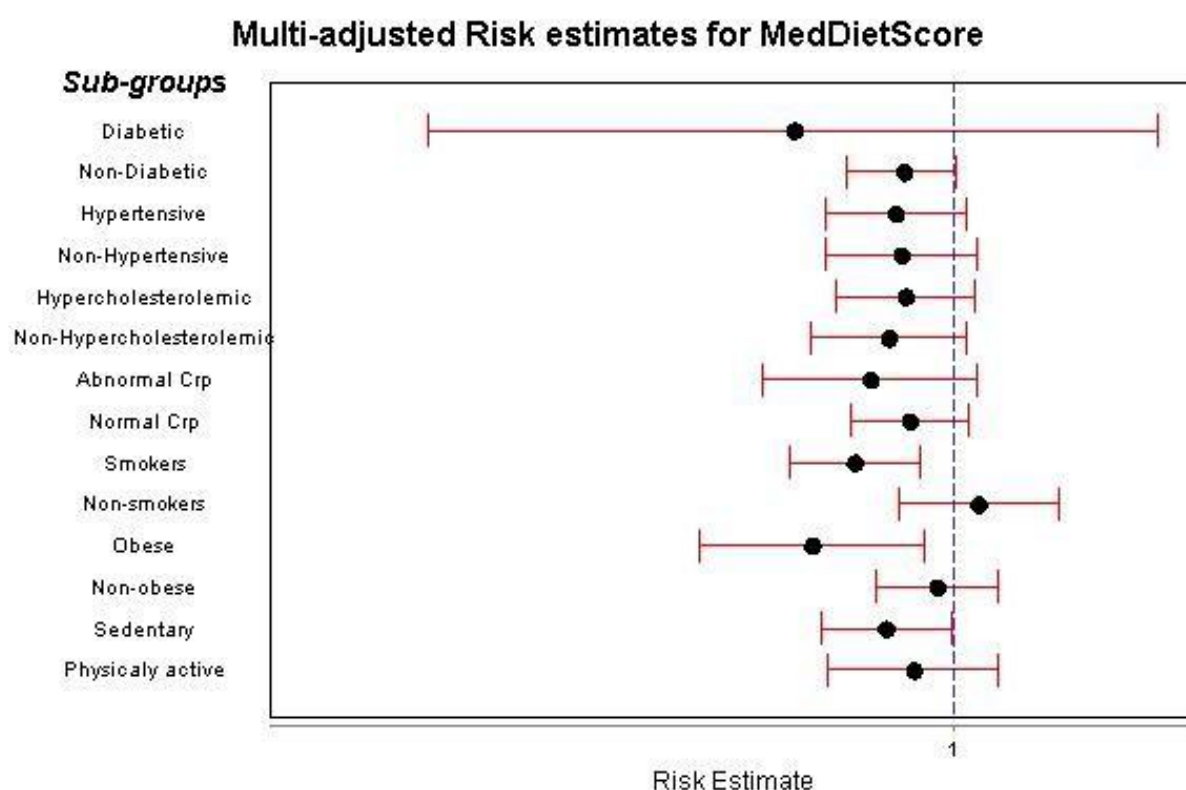
	Baseline levels	Status at 10-year follow –		
		CVD event free	CVD	<i>p</i>
		( <i>n</i> =1710)	events	
Age, (yrs)	45±14	43±13	58±13	<0.001
Male sex, %	50%	39%	61%	<0.001
Years of school	12±4	13±4	10±4	<0.001
Smoking current, (yes)	43%	55%	57%	0.530
Pack-years	496±501	441±425	767±705	<0.001*
Physical activity, (yes)	40%	41%	40%	0.750
MedDietScore (0-55)	26±7	26±6	237	<0.001
Alcohol intake (g/day)	10±9	8±9	20±17	<0.001*
Hypertension (yes), %	30%	28%	51%	<0.001
Hypercholesterolemia	39%	40%	57%	<0.001
Diabetes (yes), %	7%	5%	20%	<0.001
Family history of	28%	28%	33%	0.174
C-reactive protein	1.93±2.4	0.99±0.9	1.42±1.15	<0.001*
Interleukin-6 (pg/mL)	1.46±0.55	1.44±0.55	1.65±0.51	<0.001*
Obesity, (yes) %	18%	17%	30%	<0.001
Body mass index,	26±5	26±5	28±5	<0.001
Waist-to-hip ratio	0.86±0.10	0.86±0.11	0.92±0.11	<0.001

\* $p$ -values derived using the Mann-Whitney non-parametric test, while for the rest of the comparisons using chi-square test or t-test for the categorical and continuous variables, respectively.

However, all the aforementioned comparisons were prone to residual confounding; therefore multi-adjusted analyses were performed (**Table 2**). In a crude model that contained only age, sex and the MedDietScore, for every 1/55- unit increase in the diet score, CVD risk decreased per 2% (0.98, 95%CI: 0.96, 1.01). The independent protective role of adhering to Mediterranean diet remained significant even after adjusting for the

traditional CVD risk factors (i.e., diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia) (0.98, 95% CI: 0.95, 1.00), as well as after further adjustment for smoking (0.97, 95% CI: 0.95, 1.00), physical activity (0.97, 95% CI: 0.95, 1.00), central obesity (0.98, 95% CI: 0.95, 1.00), educational level (0.98, 95% CI: 0.95, 1.00), family history of CVD (0.97, 95% CI: 0.95, 1.00) and finally, for C-reactive protein levels (0.96, 95% CI: 0.93, 1.00) (similar effects of MedDietScore were also observed when interleukin-6 was entered in the model, i.e., 0.98, 95% CI: 0.96, 1.00).

In order to further examine which component (food item or group) of the MedDietScore (i.e., cereals, legumes, alcoholic beverages, potatoes, fruits, vegetables, red meat, poultry, dairy and olive oil) was the most protective against CVD, separate models were estimated. All the aforementioned food items or groups were not significantly associated with CVD risk (all p-values >0.14). As regards alcohol intake, it was not associated with 10-year CVD risk (RR per 1 g/day=1.00, CI: 0.99, 1.01), too. Moreover, no significant interaction has been revealed between sex and MedDietScore on 10-year CVD risk (p for interaction = 0.202).



**Figure 1.** Relative risk (dots) for MedDietScore on 10-year CVD risk (horizontal lines represents 95% confidence intervals), adjusted for age, sex, waist-to-hip ratio, school-years, history of hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, C-reactive protein, physical activity status and smoking status, by various sub-groups of participants.

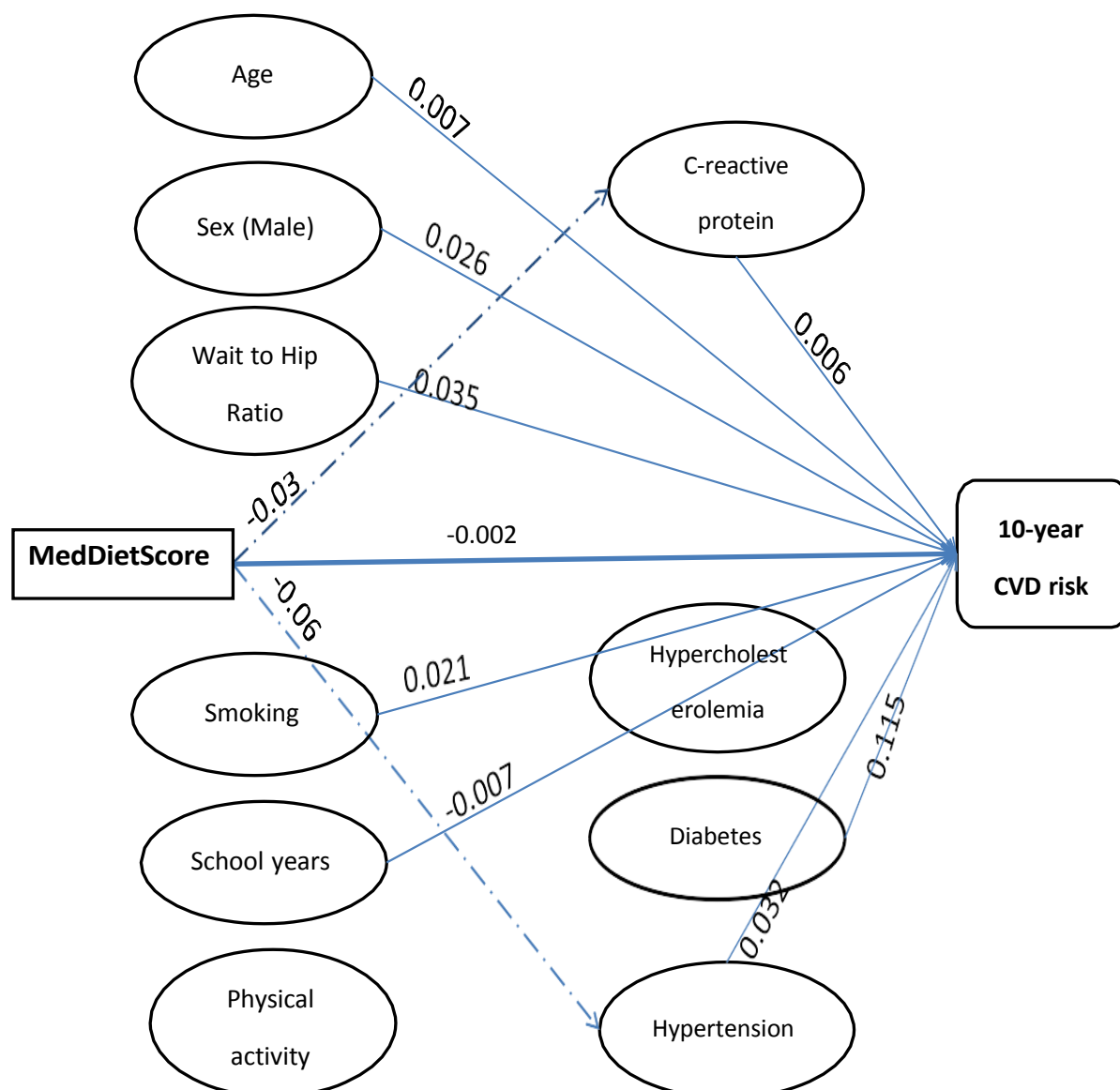
With respect to their potential moderating effect of diet on CVD risk, specific CVD risk factors (i.e., diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, smoking, physical inactivity and C-reactive protein over 3 mg/L) were used as strata for subgroup analyses (**Table 2**). Both hypercholesterolemic and non-hypercholesterolemic participants were protected against CVD development through adherence to Mediterranean diet (0.96, 95%CI: 0.91, 1.01 and 0.95, 95%CI: 0.89, 1.01, respectively). Hypertensive, as well as non-hypertensive participants were also protected against CVD by adhering to Mediterranean diet (0.95, 95%CI: 0.90, 1.01 and 0.96, 95%CI: 0.91, 1.01, respectively). However, only among non-diabetic participants a significant protection through the adherence to the Mediterranean diet was observed (0.96, 95%CI: 0.67, 1.00), whereas, no significant effect was observed among diabetic (0.88, 95%CI: 0.92, 1.16) (p for interaction <0.001). Obese participants were highly protected against CVD, since for every 1-unit increase in the MedDietScore a 10% reduction on CVD risk was observed (0.90, 95%CI: 0.82, 0.97). Regarding lifestyle determinants, participants who reported a sedentary lifestyle were still protected by 5% reduction of CVD risk for every unit increase of the MedDietScore (0.95, 95%CI: 0.90, 0.99). Smokers were also highly protected against CVD by adhering to Mediterranean diet (0.92, 95%CI: 0.88, 0.97) (**Figure 1**).

**Table 2.** Relative risks for MedDietScore as regards 10-year incidence of cardiovascular disease, in various models that also included socio-demographic, lifestyle,

<i>Multi-adjusted models</i>	Relative Risk for MedDietSc	95% Confidence
Model 1 (age, sex, MedDietScore)	0.98	0.96-1.01
Model 2 (Model 1 + diabetes, hypertension and	0.98	0.95-1.00
Model 3 (Model 2 + smoking)	0.97	0.95-1.00
Model 4 (Model 3 + physical activity status)	0.97	0.95-1.00
Model 5 (Model 4 + Waist-to-hip ratio)	0.98	0.95-1.00
Model 6 (Model 5 + Years of school)	0.98	0.95-1.00
Model 7 (Model 6 + Family history of CVD)	0.98	0.94-1.00
Model 8 (Model 7 + C-reactive protein)	0.98	0.94-1.00
Model 9 (Model 7 + Interleukin-6)	0.98	0.93-1.00

In *Figure 2*, the direct and the indirect (mediating) effect of adherence to Mediterranean diet on CVD risk as derived from the path analysis, is presented. As it can be seen, adherence to the Mediterranean diet had a direct, inverse effect (compact line) on 10-year CVD risk. Similar, independent, direct effects were observed as regards age (increased), sex (male), waist-to-hip ratio (increased), school years (decreased), smoking, history of diabetes, hypertension and C-reactive protein levels (all increased). However, some of these factors played also a mediating role on the association between Mediterranean diet and 10-year CVD risk (dotted lines). In particular, adherence to Mediterranean diet was associated with reduced CVD risk, through its inverse association with C-reactive protein levels and hypertension.





**Figure 2.** Path analysis for direct (compact lines) and indirect (dotted lines) effects of MedDietScore through age, sex, waist-to-hip ratio, smoking habits, school years, physical activity status, as well as history of diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and C-reactive protein levels, on CVD risk. Values represent regression coefficients derived SEM analysis (negative values suggest an inverse relationship with CVD risk).

In **Figure 3**, path analysis for the direct and the indirect (mediating) effect of adherence to Mediterranean diet on CVD risk is presented, but interleukin-6 has now replaced C-reactive protein in the conceptual model. As it can be seen, the pattern is the same. In

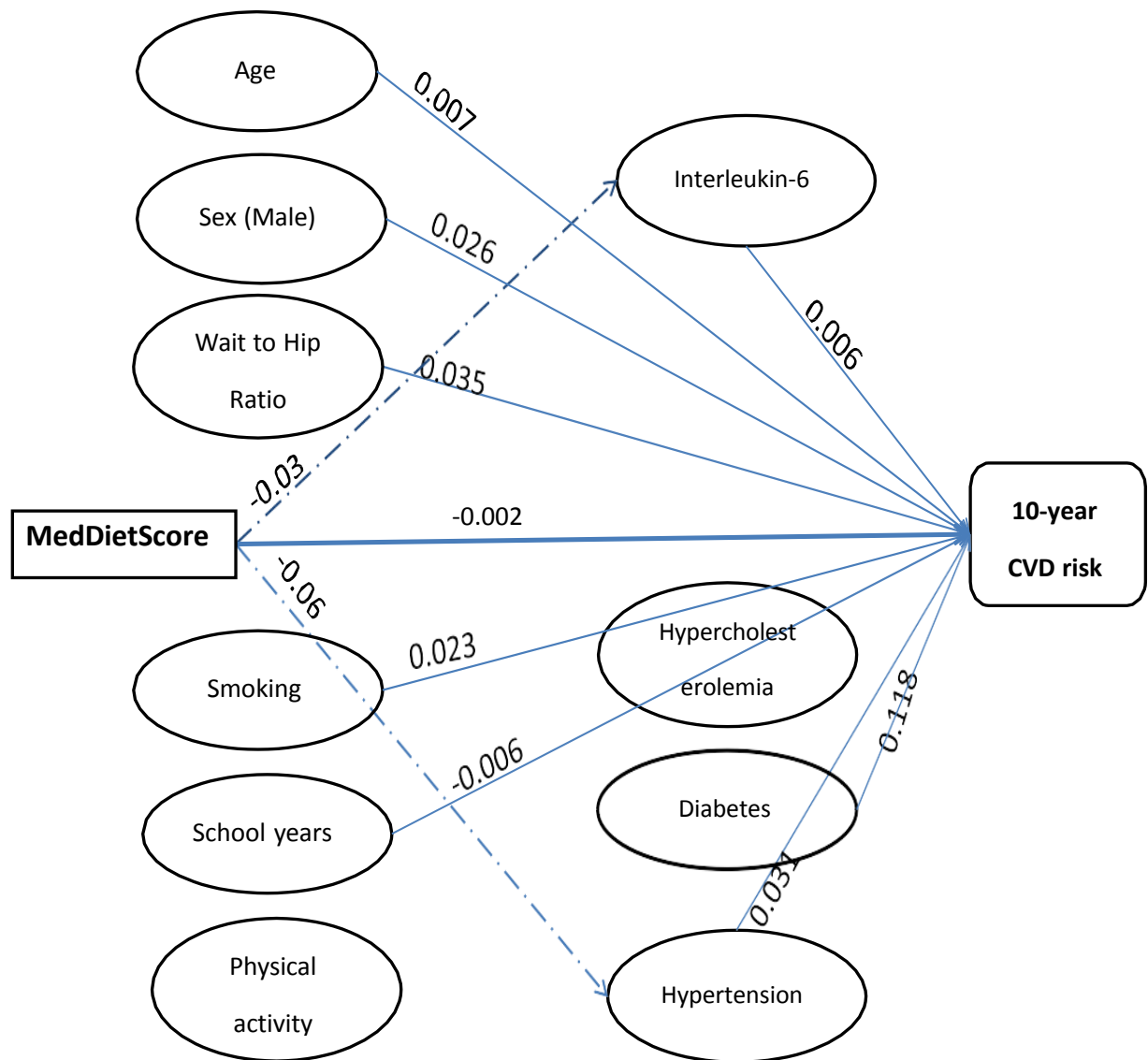
particular, adherence to Mediterranean diet was associated with reduced CVD risk, through its inverse association with interleukin-6 levels and hypertension.

## DISCUSSION

In this work the role of adherence to the Mediterranean diet on 10-year risk of CVD was evaluated, in a population-based sample of men and women from the Attica region, in Greece. It is one of the very few population-based studies that tested this hypothesis on such a long follow-up period. Crude analysis revealed that participants who reported high level of adherence to Mediterranean diet had 7-times lower CVD event rates than participants who reported low level of adherence to this diet. Moreover, adherence to Mediterranean diet showed a protective effect against the development of CVD, independently of all the established CVD risk factors, by the exception of diabetes, underlying its direct role *per se*. It was also worthy to mention that none of the individual components of the Mediterranean dietary pattern was significantly associated with CVD risk, confirming previous reports that the overall diet is what it matters (1). In order to investigate in more depth the socio-patho-biological complications on the effect of diet on CVD, path analysis revealed the direct, as well as the indirect role of this dietary pattern through the modification of the effect of inflammation and the common CVD risk factors, on disease incidence.

Regarding the overall dietary habits of the studied population, it should be noted that, although Greece is considered as the cradle of the typical Mediterranean diet, the levels of adherence to the traditional diet were very low (i.e., 26/55 or 47% of the optimal adherence). This finding has been recently confirmed in a recent cross-sectional survey that included almost 10,000 Greeks and only half of them were close to a Mediterranean-type diet (18). Taking into account that CVD incidence rates have increased in some Southern European countries, i.e., Greece, Portugal, within the last decade (19), increasing the adherence to the Mediterranean diet might be a plan for action in public health strategies, in the whole European region. Therefore, immediate actions are needed from the public health authorities, in order to preserve the dietary habits of the past, that have shown considerable protection against the development of cardiovascular, and other chronic diseases. These considerations have been recently underlined by Walter Willett, who

stated that only if dietary guidelines became a fundamental issue, the relevant interventions could become the “... *best recipe for Health*” (20).



**Figure 3.** Path analysis for direct (compact lines) and indirect (dotted lines) effects of MedDietScore through age, sex, waist-to-hip ratio, smoking habits, school years, physical activity status, as well as history of diabetes, hypercholesterolemia, hypertension, and interleukin-6 levels, on CVD risk. Values represent regression coefficients derived SEM analysis (negative values suggest an inverse relationship with CVD risk).

It has been widely discussed that adherence to Mediterranean diet is associated with reduced CVD risk through various mechanisms. As regards oxidative stress, inflammatory process and their association with Mediterranean diet, the PREDIMED study, that enrolled subjects with high CVD-risk, reported that adherence to the Mediterranean diet was associated with increased total antioxidant capacity and non-enzymatic antioxidant capacity, within 1-year intervention with Mediterranean diet supplemented with olive oil or nuts, as compared with a typical low-fat diet (21). Moreover, by providing other antioxidants (such as vitamin C, vitamin E, carotenoids, polyphenols, zinc, and selenium) and ensuring adequate activity and efficiency of antioxidative enzymes, adherence to a Mediterranean type diet may decrease the utilization of the glutathione GSH/ oxidized glutathione GSSG antioxidant pathway which could be used more, if necessary (22).

Traditional risk factors, like diabetes mellitus, hypertension and hypercholesterolemia, have been extensively discussed and highlighted in all prevention guidelines, and their effective management remains the most important target for clinicians (23). Adherence to healthy dietary patterns has been suggested to play an important role on the management of hypertension (24), diabetes (25) and hypercholesterolemia (26). The presented analyses revealed that adherence to Mediterranean diet has a protective and independent effect on CVD risk, irrespective of the clinical status of the participants or unfavourable lifestyle habits. This beneficial effect was moderated only for individuals with established diabetes, but this sub-group analysis lack of statistical power, so this finding could be biased. Moreover, it could be speculated that diabetic patients have established vascular damage for a long time period during the 10-year follow-up that promoted atherosclerosis and, consequently CVD development (27, 28). A finding that deserves further attention is that even obese subjects were protected against CVD through higher level of adherence to Mediterranean diet; this could attributed to the weight - management properties of the Mediterranean diet that have already been reported (29). At this point special attention should be given to the role of low-grade systemic inflammation which also participates in the Patho-biology of obesity, insulin resistance, metabolic syndrome and, consequently CVD. Prospective studies in healthy subjects have already revealed strong associations between elevated inflammatory markers levels and the risk of CVD (30- 32). The ATTICA study, during the baseline evaluation, was one of the first that reported an inverse effect of adherence to Mediterranean diet on inflammatory process (31). Specifically, participants who were in the highest tertile of the diet score had, on average, 20% lower CRP levels,

as compared with those in the lowest. The aforementioned observation was extended here by the evidence of an inverse relationship of Mediterranean diet adherence with 10-year risk of CVD, through its direct, but also indirect effect via inflammation process.

Lifestyle determinants, such as smoking and physical inactivity, have been under extensive research during the past decades, not only due to their modifiable nature, but also for their promising results in CVD risk modification (11). Smoking cessation has been considered as a cornerstone in CVD prevention (33); nevertheless, smoking still dominates the health profile of adult people, despite the public health strategies that have been carried out the past decades. According to the presented findings, a promising message was carried out, that even smokers could be protected for developing CVD by adhering to the Mediterranean diet. A possible mechanism that could support the aforementioned relationship may be due to the high content of vitamins, fibres and antioxidant agents in Mediterranean dietary pattern, which could reduce the concentration of inflammatory agents promoted by cigarette smoke. Sedentary lifestyle has long been considered as a strong promoter of CVD (34). In the present work, even among participants who reported a sedentary lifestyle or smoking, decreased their CVD risk by adopting healthier dietary habits close to the Mediterranean diet; these results may state a hypothesis that both exercise and diet may interact, increasing physical activity's anti-inflammatory properties.

#### Strengths and Limitations

Strength of the present work is the wide range of ages of the CVD free participants included in the baseline examination and tested for developing CVD during a decade, which is very important when addressing patho-biological hypotheses concerning primary CVD prevention. The contemporary exploration of pathways by which Mediterranean diet may affect CVD risk is another major strength of this work, since it has never been done in the past. Moreover, there are very few prospective studies that have performed long-term follow-up in order to evaluate the role of Mediterranean diet on CVD risk, which constitutes strength of this work. The specific foods or nutrients' effect on CVD risk was not assessed here, since the holistic approach of dietary patterns (i.e., Mediterranean diet) was preferred in order to be closer to the real life habits (i.e., people do not consume single foods or nutrients, but a variety of foods in different patterns). The assessment of various clinical risk factors or the levels of biological factors was performed once in 2001-2, and

therefore their effect on CVD risk may have been over or under estimated due to alterations within the long follow-up period.

## **Conclusion**

According to the presented findings, adherence to a healthy dietary pattern, like the Mediterranean diet deserves further attention in primary CVD prevention, even among people at high-risk. Contrary to the pharmacological approach of CVD prevention, the adoption of this traditional diet has been associated with a significant reduction in new CVD events and overall mortality. Therefore, in terms of evidence-based medicine, the full adoption of the Mediterranean diet pattern can be considered one of the most effective approaches for the prevention of fatal and nonfatal CVD complications.

## **REFERENCES**

1. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-608.
2. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:677-85
3. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1299-313.
4. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Kokkinos P, Chryschoou C, Vavuranakis M, Stefanadis C, Toutouzas P. Consumption of fruits and vegetables in relation to the risk of developing acute coronary syndromes; the CARDIO2000 case-control study *Nutr J*. 2003; 2: 2.
5. Kastorini CM, Milionis HJ, Georgousopoulou E, Kostapanos MS, Yannakoulia M, Nikolaou V, Vemmos KN, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. Modelling eating practices in non-fatal acute coronary syndrome or stroke development: a case/case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23:242-9.
6. UNESCO. Intangible Heritage Lists [Internet]. 2010 [cited at 14 February 2012]. Available from [www.unesco.org/culture/ich/en/RL/00394](http://www.unesco.org/culture/ich/en/RL/00394).
7. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after

- myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-85.
8. Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Yannakoulia M, Panagiotakos DB. The role of dietary patterns' assessment in the predictive ability of cardiovascular disease risk estimation models: a review. *Int J Food Sci Nutr*. 2013; Epub ahead of print
  9. Araújo F, Gouvinhas C, Fontes F, La Vecchia C, Azevedo A, Lunet N. Trends in cardiovascular diseases and cancer mortality in 45 countries from five continents (1980-2010). *Eur J Prev Cardiol*. 2013; Epub ahead of print.
  10. Petersen S, Peto V, Rayner M, Jose L, Ramon L-F, Alastair G. *European Cardiovascular Disease Statistics: 2005 edition*.
  11. World Heart Organization Study Group. *Diet, Nutrition, and the Prevention of Chronic Diseases*. Geneva, Switzerland: World heart Organization; Technical Report Series, 797, 1990.
  12. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364 :937-52.
  13. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279-90.
  14. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohooou 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.
  15. Katsouyanni K, Rimm EB, Gnardellis C, Trichopoulos D, Polychronopoulos E, Trichopoulou A. Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers. *Int J Epidemiol*. 1997; 26: S118-27.
  16. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006; 16:559-68.
  17. Papathanasiou G, Georgoudis G, Georgakopoulos D, Katsouras C, Kalfakakou V,

- Evangelou A. Criterion-related validity of the short International Physical Activity Questionnaire against exercise capacity in young adults. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:380-6.
18. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Polychronopoulos E, Vassilakou T, Chrysohoou C, Pitsavos C, Athyros V, Goudevenos J. Beliefs and attitudes regarding cardiovascular disease risk factors: a health survey in 10,141 Greek men and women (2006-2012). *Int J Cardiol.* 2013;168:4847-9.
19. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2014. pii: ehu299. (Epub ahead of print).
20. Willett WC, Ludwig DS. The 2010 Dietary Guidelines-The best recipe for Health? *N Engl J Med.* 2011; 365: 1563-5.
21. Zamora-Ros R, Serafini M, Estruch R, Lamuela-Raventós RM, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Fiol M, Lapetra J, Arós F, Covas MI, Andres-Lacueva C; PREDIMED Study Investigators. Mediterranean diet and non enzymatic antioxidant capacity in the PREDIMED study: evidence for a mechanism of antioxidant tuning. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23:1167-74.
22. Romeu M, Aranda N, Giralt M, Ribot B, Nogues MR, Arijia V. Diet, iron biomarkers and oxidative stress in a representative sample of Mediterranean population. *Nutr J.* 2013;12:102.
23. Perk J, G De Backer, H Gohlke, I Graham, Z Reiner, M.W.M. Verschuren, C Albus, P Benlian, G Boysen, et.al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J.* 2012; 33: 1635-701.
24. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysochoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, Toutouzas PK. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens.* 2003; 21:1483-9.
25. Esposito K, Giugliano D. Mediterranean diet and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013; doi:10.1002/dmrr.2516.
26. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, Stranges S. “Mediterranean” dietary pattern for the primary prevention of Cardiovascular Disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD009825.
27. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysochoou C, Skoumas I, Stefanadis C: Attica Study. Five-year incidence of cardiovascular disease and its predictors in Greece: the Attica



- study. *Vasc Med*. 2008; 13:113-21.
28. Gohlke H. European guidelines on cardiovascular disease prevention. What has changed in 2012? *Herz*. 2013; 38: 838-47.
  29. Carlsson AC, Wändell PE, Gigante B, Leander K, Hellenius ML, de Faire U, Kamphuis CB, Turrell G, Giskes K, Mackenbach JP, van Lenthe FJ. Seven modifiable lifestyle factors predict reduced risk for ischemic cardiovascular disease and all-cause mortality regardless of body mass index: a cohort study. *Int J Cardiol*. 2013;168:946-52.
  30. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: A systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;24:929-39.
  31. Chryschoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:152-8.
  32. Devaraj S, Siegel D, Jialal I. Statin therapy in metabolic syndrome and hypertension post-JUPITER: what is the value of CRP? *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13:31-42.
  33. Mallaina P, Lionis C, Rol H, Imperiali R, Burgess A, Nixon M, Malvestiti FM. Smoking cessation and the risk of cardiovascular disease outcomes predicted from established risk scores: results of the Cardiovascular Risk Assessment among Smokers in Primary Care in Europe (CV-ASPIRE) study. *BMC Public Health*. 2013 ;13:362.
  34. Li J, Loerbroks A, Angerer P. Physical activity and risk of cardiovascular disease: what does the new epidemiological evidence show? *Curr Opin Cardiol*. 2013; 28:575-83.
  35. de Lorgeril M. Mediterranean diet and cardiovascular disease: historical perspective and latest evidence. *Curr Atheroscler Rep*. 2013; 15:370.

### ***4.3. Εγκυρότητα του HellenicSCORE***

Πριν τη χρήση του ελληνικού μοντέλου εκτίμησης του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου (HellenicSCORE), θα έπρεπε να εξασφαλισθεί η εγκυρότητά του στην εκτίμηση του κινδύνου. Για το σκοπό αυτό, οι εκτιμήσεις του κινδύνου στην αρχική φάση της μελέτης κατηγοριοποιήθηκαν στις κατηγορίες που προτείνει η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία: <1%, , 2-4%, 5-9%, 10-14% και >=15%. Οι πιθανότητες εκδήλωσης ενός θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος όπως υπολογίστηκαν με τη χρήση του HellenicSCORE ήταν σχεδόν ταυτόσημες με τα παρατηρηθέντα δεδομένα της 10-ετούς παρακολούθησης. Το σφάλμα ταξινόμησης του HellenicSCORE ήταν 4.4% για την ορθή ταξινόμησης των ατόμων που εκδήλωσαν τη νόσο ως άτομα σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Δύο από τα 46 θανατηφόρα περιστατικά δεν κατηγοριοποιήθηκαν ως υψηλού κινδύνου (ένας άνδρας και μία γυναίκα). Η δυσταξινόμηση στο σύνολο των θανατηφόρων και μη περιστατικών ήταν 6.8% (22 από τα 317 περιστατικά).

Το HellenicSCORE ήταν σε πολύ υψηλό βαθμό συμφωνίας με το μοντέλο που συμπεριλάμβανε τους ίδιους παράγοντες και για τα δύο φύλα (άνδρες: Kendall's tau= 0,910, γυναίκες = 0.894), καπνιστές (Kendall's tau=0.667) και μη καπνιστές (Kendall's tau=0.722), υπερχοληστερολαιμικούς (Kendall's tau=0.611) και μη (Kendall's tau=0.703), διαβητικούς (Kendall's tau=0.668) και μη-διαβητικούς (Kendall's tau=0.697), υπερτασικούς (Kendall's tau=0.714) και μη υπερτασικούς (Kendall's tau=0.668), ελλιποβαρείς (Kendall's tau=0.661), φυσιολογικού βάρους (Kendall's tau=0.733), υπέρβαρους (Kendall's tau=0.701) και παχύσαρκους (Kendall's tau=0.634).

## VALIDATION OF THE HELLENICSCORE (A CALIBRATION OF THE ESC SCORE PROJECT) REGARDING 10-YEAR RISK OF FATAL CARDIOVASCULAR DISEASE, IN GREECE.<sup>3</sup>

Demosthenes B. Panagiotakos<sup>1</sup>, Ekavi N. Georgousopoulou<sup>1</sup>, Anthony P. Fitzgerald<sup>2</sup>, Christos Pitsavos<sup>3</sup>, Christodoulos Stefanadis<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Nutrition - Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece; <sup>2</sup>Department of Epidemiology & Public Health & Department of Statistics, University College Cork, Ireland; <sup>3</sup>First Department of Cardiology, School of Medicine, University of Athens, Athens, Greece

### ABSTRACT

**Background:** there is an increasing interest in developing indexes that estimate the likelihood of developing a cardiovascular disease (CVD) event; the European Society of Cardiology (ESC), in the most recent guidelines (2012) for CVD prevention, acknowledges the importance in global risk evaluation through a risk score, i.e., the ESC SCORE (Systematic COronary Risk Estimation). However, a long discussion has been made about the reliability of such risk scores among different populations. In the mid-2000's the HellenicSCORE, a calibration of the ESC SCORE based on national mortality data and prevalence regarding smoking, total cholesterol and blood pressure levels, was proposed for the Greek population and became a part of daily clinical practice. **Objectives:** In this work, the validation of the HellenicSCORE was performed using the 10-year follow-up examination of the ATTICA study participants. **Methods:** of the 3042 participants of the ATTICA study (enrollment 2001-2002), information was obtained from 2583 people in the 10-year follow-up. The HellenicSCORE as calculated based on participants' baseline characteristics was tested against the 10-year fatal or non-fatal CVD event rate. **Results:** the, fatal or non-fatal, 10-year CVD incidence rate was 15.7% (19.7% in men and 11.7% in women). The HellenicSCORE correctly predicted 95.6% of fatal CVD cases and 93.2% of the fatal and non-fatal CVD cases. No gender, age group or co-morbidities interactions were observed. **Conclusion:** the present work suggests a

---

<sup>3</sup> Δημοσιεύτηκε στο Hellenic J Cardiol. 2015;56:302-8.

calibration methodology and a risk tool, which could be used by other nations for CVD risk estimation in general practice. **Key words:** cardiovascular disease; risk prediction; scores; validation

## INTRODUCTION

The prediction of future cardiovascular disease (CVD) events has received increased attention in the past years. Allocating individuals that are vulnerable for developing a fatal- or non-fatal CVD event is a main target of the vast majority of prevention programs, since it allows better management, facilitation of preventive efforts and therefore, a delay, or, even better, a frustration in the occurrence of an adverse outcome. The most recent (2012) guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) strongly recommend that CVD risk prediction should be a common procedure before starting any treatment or therapy [1]. The challenge of correctly classifying individuals at high-risk is also a cornerstone in risk prediction modeling, since the up-to-date models have been criticized for serious misclassification problems, especially when they applied to other populations than the ones they have been created [2]. One of the most well-known CVD risk model is the *Framingham Heart Study Sheets*; since the early 1990s many physicians and public health policy makers have used this risk model in clinical practice, in strategic planning and in research, as well [3]. The *Framingham Heart Study* risk sheet provides estimates of developing angina pectoris, or myocardial infarction, or coronary heart disease death, over the course of 10 years, for persons without known heart disease. However, several investigators have advocated that risk prediction models has so far not been very successful, since substantial misclassification occurred when the *Framingham Heart Study Sheets* applied to other populations, especially non-Caucasian, although the set of CVD risk factors was consistent between studies [4-7]. More recently, in 2003, the Working Group on Epidemiology and Prevention of the European Society of Cardiology (ESC) proposed a risk prediction chart based on data from 12 European cohort studies, that included 205,000 persons and 2.7 million years of follow up, where 5,652 coronary heart disease fatal events were observed (the SCORE - Systematic Coronary Risk Estimation- project) [8]. The separation of European countries as “high” and “low” risk was innovations of these risk charts; however, the inclusion of only 12 cohorts raised several concerns about the applicability of the charts to estimate risk in all European populations. In 2007, a group of

scientists presented a calibration of the ESC SCORE, the HellenicSCORE [9], which is a statistical model that predicts the 10-year risk for fatal CVD events based on the actual sex, age, smoking habits, total cholesterol and systolic blood pressure levels of the Greek population and using the risk point-estimates suggested by the ESC SCORE model. However, this calibration shared a serious methodological drawback since no actual CVD events were used because of lack of relevant follow-up studies in Greek population [9, 10]. Moreover, the calibration methodology presumed that the national statistics for CVD mortality and prevalence of risk factors are unchanged over time. Thus, it is a matter of emerging importance to validate the risk tool and the applied methodology taking into account potential changes through time.

Therefore, and based on the 10-year follow-up of the ATTICA Study [11], the aim of this work was to calculate an up-to-date CVD risk model for the Greek population, under the concept of the ESC SCORE charts, to validate the HellenicSCORE charts and to propose a methodological framework that other European populations can use and develop their own risk charts based on ESC SCORE.

## **METHODS**

### *The original HellenicSCORE charts*

The HellenicSCORE charts were developed in accordance to the ESC SCORE. In particular, based on the Greek risk factor prevalence that was obtained from the baseline evaluation of the ATTICA study in 2001-2002 [9, 11], as well as the annual death rates that were obtained from the World Health Organization mortality database for 2002 [12] in accordance to the rules of the International Classification of Diseases, a recalibration method was proposed [9]. Specifically, information from the above mentioned national mortality statistics and CVD risk factors' distributions were combined with ESC SCORE estimates of the relative risk factor effect in order to produce individual 10-year estimations of risk of fatal CVD, given age, gender, smoking status and levels of systolic blood pressure and total cholesterol. The recalibration method used was the one recommended by D'Agostino et al., [13] and performed separately for men and women.

Briefly, the recalibration method was based on the following steps: first, the average age and sex-specific levels of systolic blood pressure, total cholesterol and smoking prevalence using data from the ATTICA study, were predicted. Risk factor levels were modelled as quadratic functions of age. Then, using the WHO mortality data the average

annual CVD mortality were calculated by 5-year age-groups. Annual rates were modelled using an age-specific Poisson model with age included as a piecewise function that joined the mid-points of each age-interval. Annual rates were extrapolated to estimate the cumulative 10-year CVD mortality. The 10-year CVD mortality rate for someone with particular levels of SBP, total cholesterol and smoking status was calculated by comparing individual's risk factor levels to the age and sex specific mean levels and then allowing for the impact of deviation from the average using the ESC SCORE derived hazard ratios. The hazard ratios that they were based on an analysis of the entire ESC SCORE database, as well the hazard ratios based only on the low CVD risk cohorts (i.e., Spain, Italy and Belgium), were applied. The assumption was that the risk estimates are the same in all countries although underlying rates may vary. The estimated hazard ratios have been presented elsewhere [9].

#### *Validation of the HellenicSCORE*

As already mentioned the HellenicSCORE was based on national mortality data and not on the actual CVD events of the ATTICA study participants, because at this time there was not available follow-up information of the participants. During 2011-2012, the ATTICA study's investigators performed the 10-year follow-up (mean follow-up time 8.41 y). Of the  $n=3042$  initially enrolled participants in the baseline examination,  $n=2583$  were allocated during the follow-up (85% participation rate). Of the individuals that were lost during the follow-up period (i.e.,  $n=459$ ),  $n=224$  were not found because of missing or wrong addresses and telephone numbers that they have provided at baseline examination and  $n=235$  because they denied being re-examined. Significant differences in the baseline characteristics were observed between those who participated in the follow-up and those who did not participate regarding the distribution of age ( $46\pm14$  vs.  $41\pm11$  years,  $p<0.001$ ), years of school ( $12.0\pm3.7$  vs.  $12.6\pm3.7$ ,  $p=0.006$ ), history of hypertension (31% vs. 24%,  $p=0.001$ ), history of diabetes (8% vs. 3%,  $p<0.001$ ), history of hypercholesterolemia (41% vs. 33%,  $p=0.004$ ) and smoking status (55% vs. 61%,  $p<0.001$ ). No differences were reported regarding the distribution of sex (men 50% vs. 49%,  $p=0.613$ ), obesity (19% vs. 16%,  $p=0.208$ ), anxiety ( $p=0.083$ ) or depression levels ( $p=0.173$ ) between the participants that were followed-up and the participants that were lost to follow-up. In brief the sampling procedure of the follow-up was the following: all  $n=3042$  participants were contacted by phone and their vital status was checked. Afterwards, the investigators met the survivors and performed a detailed clinical

evaluation. In particular, for the present work information about participants': (a) vital status (death from any cause or due to CVD), or (b) development of CHD (i.e., myocardial infarction, angina pectoris, other identified forms of ischemia -WHO-ICD coding 410-414.9, 427.2, 427.6-, heart failure of different types, and chronic arrhythmias -WHO-ICD coding 400.0-404.9, 427.0 -427.5, 427.9-), was assessed.

In order to validate the HellenicSCORE the following procedures were applied. Ten-year (a) fatal and (b) non-fatal CVD events were classified by age-group (i.e., <35 years, 35-45 years, 45-55 years, 55-65 years, 65-75 years and >75 years) and sex of the participants. The estimated by the HellenicSCORE 10-year risk for CVD fatal events was compared with the actually predicted probabilities of CVD deaths through the applied survival model (see Statistical Methods), by age-group, sex and classes of total cholesterol and blood pressure levels, as originally described by the ESC SCORE [8]. The validation analysis was applied by smoking status, normal weight (i.e., body mass index, BMI <25 kg/m<sup>2</sup>) / overweight (BMI 25 - 29.9 kg/m<sup>2</sup>) or obesity (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) level, history of hypercholesterolemia, hypertension and diabetes at baseline evaluation, as well. The Kendall's tau correlation coefficient, a standard method to associate two procedures measuring the same quantity, (i.e., the 10-year risk for fatal event estimated through the HellenicSCORE and observed risk from the follow-up examination), was used. Specifically, a pair of observations (estimated risk  $x_i$ , predicted risk  $y_i$ ) and (estimated risk  $x_j$ , predicted risk  $y_j$ ) was concordant if the ranks for both elements agreed, i.e., if both  $x_i > x_j$  and  $y_i > y_j$  or if both  $x_i < x_j$  and  $y_i < y_j$ , but is discordant, if  $x_i > x_j$  and  $y_i < y_j$  or if  $x_i < x_j$  and  $y_i > y_j$ . If  $x_i = x_j$  or  $y_i = y_j$ , the pair is neither concordant nor discordant. Moreover, and in order to test whether the HellenicSCORE may be able to predict risk for future non-fatal CVD events (since the original score was developed for fatal events' prediction) the aforementioned procedure was repeated having as outcome the combined 10-year fatal or non-fatal CVD events. Furthermore, the classification of subjects (i.e., low-CVD risk vs. High-CVD risk) according to the HellenicSCORE estimation was tested by validating with the true CVD outcome of the subjects and the classification bias was measured and presented in this work.

**Table 1.** 10-year fatal and non-fatal incidence of CVD, in men and women that participated in the follow-up evaluation of the ATTICA study.

Age at baseline, %(n)	Men (n=1013)		Women (n=996))	
	Fatal events	Non-fatal events	Fatal events	Non-fatal events
<35 y	0.4 (4)	1.0 (10)	0 (0)	0.5 (5)
35-45 y	0 (0)	1.78 (18)	0 (0)	0.8 (8)
45-55 y	0.4 (4)	5.04 (51)	0.1 (1)	2.41 (24)
55-65 y	0.98	4.34 (44)	0.1 (1)	3.31 (33)
65-75 y	0.78	2.47 (25)	0.5 (5)	2.71 (27)
75+ y	0.78	1.56 (16)	0.5 (5)	1.0 (10)
Total	3.34 (34)	16.19 (164)	1.2 (12)	9.83 (107)

***Descriptive statistical analysis***

Crude, non-fatal and fatal incidence rates of combined CVD (i.e., CHD or stroke) were calculated as the ratio of new cases to the number of people participated in the follow-up. Quantitative characteristics of the participants were presented as mean values  $\pm$  standard deviation and qualitative characteristics are presented as frequencies. The hazards ratios of developing a fatal or a non-fatal CVD event during the 10- year period, according to participants' age, sex, cholesterol and systolic blood pressure levels, were estimated using Cox proportional hazards models. The proportionality of hazards was checked graphically and there was no evidence for non-proportional hazards. Only the aforementioned characteristics were used in order the estimated model to be in accordance to the already developed HellenicSCORE and, therefore, to allow the risk estimates to be comparable. The time to CVD event was recorded on annual basis and the actual death time was used for the analyses. Proportionality of hazards was graphically assessed. SPSS version 19 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) software was used for all the statistical calculations. The study was approved by the Medical Research Ethics Committee of



the supervised Institution and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (1989) of the World Medical Association.

## RESULTS

### *10-year cardiovascular disease incidence*

The, fatal or non-fatal, 10-year CVD incidence rate was  $n=317$  (15.7%); of them,  $n=198$  (19.7%) cases were men and  $n=119$  (11.7%) cases were women. Of the  $n=317$  CVD events, 46 were fatal ( $n=34$  men), and, thus, the overall 10-year fatal CVD rate was 1.8% (3.4% for men and 1.2% for women). Based on the observed person-years, the annual incidence of CVD was 182 new cases per 10,000 men and 110 new cases per 10,000 women participants. The age-sex specific 10-year fatal and non-fatal CVD events are presented in **Table 1**. The CVD mortality rate among men was almost 3 times greater than the same percentage among women (3.34% vs. 1.2% respectively). As regards the non-fatal CVD events, men had an almost 2-fold greater 10-year incidence than women (16.19% vs. 9.83% respectively). As can be seen, no fatal CVD event have been reported for women aged under 45 years, whereas 4 fatal CVD events were observed for men aged under 35 years. For subjects aged over 55 years old, men and women tend to have equal non-fatal CVD incidence, but more fatal CVD events occurred to men than women for the same age group.

The baseline values of participants' characteristics that were used for the development of the HellenicSCORE are presented in **Table 2**. Of the 46 subjects that died from CVD within ten years, 44 of them were correctly classified as moderate-to-high risk for fatal CVD (i.e., estimated risk higher than 10%) outcome from the HellenicSCORE (taking into account their baseline characteristics) and only 2 (1 male and 1 female) out of the 46 (4.4% misclassification of cases) fatal-CVD events were classified as low-CVD risk. Only 18 (7 males and 11 females) out of the 317 fatal and non-fatal CVD events were classified as low-CVD risk from the HellenicSCORE (5.7% misclassification of cases).

To evaluate the accuracy of the HellenicSCORE in predicting future CVD events the baseline values of the score were classified into the following classes, according to the ESC instructions: <1%, , 2-4%, 5-9%, 10-14% and  $\geq 15\%$ . In **Table 3** the number of participants that developed a CVD event is presented according to the aforementioned risk categories. The probabilities of a fatal CVD event that were

estimated using the baseline characteristics and the HellenicSCORE were very similar to the predicted probabilities using the observed data of the 10-year follow-up. The classification bias of the HellenicSCORE was 4.4% for classifying the observed CVD cases as high-CVD risk. Two out of the 46 fatal CVD events that were incorrectly classified one male and one female. The misclassification of cases as regards the fatal and non-fatal CVD events was 6.8% (22 out of the 317 events).

Data are expressed as mean (standard deviation) or relative frequencies. The validation was also applied by smoking status, normal weight (i.e., underweight, BMI < 20, body mass index, BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>) / overweight (BMI 25 - 29.9 kg/m<sup>2</sup>) or obesity (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) level, history of hypercholesterolemia, hypertension, and diabetes at baseline evaluation, as well. The HellenicSCORE was found in line with actual risk estimates from the fatal CVD risk model adjusted for the same set of factors included in HellenicSCORE for both genders (men Kendall's tau = 0.910, women = 0.894), smokers (Kendall's tau = 0.667) and non-smokers (Kendall's tau = 0.722), hypercholesterolemic (Kendall's tau = 0.611) and

non-hypercholesterolemic (Kendall's tau = 0.703) subjects, diabetic (Kendall's tau = 0.668) and non-diabetic (Kendall's tau = 0.697), hypertensive (Kendall's tau = 0.714) and normotensive (Kendall's tau = 0.668), as well as underweighted (Kendall's tau = 0.661), normal-weighted (Kendall's tau = 0.733), overweighed (Kendall's tau = 0.701) and obese (Kendall's tau = 0.634) individuals.

## DISCUSSION

In this work, the validation of the HellenicSCORE was performed using the observed 10-year CVD outcome of the ATTICA study participants. It was revealed that the HellenicSCORE was an accurate for identifying individuals at high risk for fatal CVD outcome within the decade, but also for identifying individuals at high risk even for a non-fatal CVD. The accuracy of the estimation was robust for both genders and various sub-groups of the study sample. The proposed tool, as well the applied methodology can be valuable in CVD prevention at community setting, and may be adopted by other populations, as well.

**Table 2.** Baseline risk factor levels that used to develop the charts,

Sex	Age (years), n	Systolic	Total Cholesterol	Smokin
Men	> 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
	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

Risk prediction scores have become useful tools at individual level in daily general practice, as well as for the development of future public health strategies to address the burden of CVD. Their use has been also suggested for all individuals independently of their medical history, in order to better identify individuals at high risk, in the field of CVD primary prevention [14] and it is strongly believed that the knowledge of the individual CVD risk could motivate subjects to manage their CVD risk factors and thus, reduce the burden of the disease [15]. It is a fact that accuracy is a cornerstone of any risk prediction score, and the wide use of risk charts, like the Framingham sheets or SCORE, ethnic, genetic, social, cultural and risk factor variability, could lead to substantial variability in the prediction of cardiovascular events. It has already been reported that the Framingham Heart Study score sheets or the predictive risk models from northern European countries overestimates the risk in several southern European, populations [4-6]. It is interesting that these differences in the absolute risk were not attributed to the differences in the incidence of the various manifestations of CVD (i.e., fatal, myocardial infarction, and unstable angina). Some investigators have suggested that the inaccuracy of risk prediction could be attributed to the differences in the incidence of CVD between populations [5]. In particular, the link between hazard ratios derived from Cox proportional hazards models and estimation of absolute risk is dependent on some form of "reference" level of risk (i.e., average CVD free survival of the population from which the model was derived). Thus, if this average survival varies between populations, then the prediction of absolute risk will

also vary. In order to resolve this problem for the Greek population, the SCORE models were recalibrated using advanced techniques and the HellenicSCORE was used for the CVD primary prevention in Greece [9]. Note: the HellenicSCORE was developed to predict only fatal CVD events; the presentation of non-fatal events in comparison to score's categories was made in order to test whether HellenicSCORE is associated with non-fatal CVD events, too.

The HellenicSCORE has been proved very accurate in predicting both fatal and non-fatal 10-year CVD risk in the present work. This should be attributed to the advanced design of the recalibration methodology that was used in the first place [9], which took into account the mortality data from the National Statistical Services and prevalence data regarding smoking, total cholesterol and blood pressure levels, as reported by the ATTICA epidemiological study. The validation was performed using the 10-year follow-up examination of the subjects in the ATTICA study, which is the only epidemiological study in Greece with such a long follow-up time that could be comparable to the estimated 10-year CVD risk that is estimated by other scores. Thus, the HellenicSCORE is a valid tool and can be used with accuracy for the CVD risk estimation of the Hellenic individuals. Recently, investigators from Italy reported that the Italian score was also accurate and thus could be used to estimate the 10-year CVD risk among Italian people [16].

The accuracy and the validity of the CVD risk estimation models consists of an important topic in the field of CVD prevention, because the identification of subjects at high CVD risk is the first step for reducing the burden of the disease. Several biomarkers, techniques and lifestyle characteristics are under investigation for their role in improving the predicting accuracy as well as the cost- effectiveness of existing scores [17, 18].

### ***Limitations***

Strength of the present work is that middle-aged population was studied for developing CVD, which is very important when addressing patho-biological research hypotheses concerning CVD prevention. Although, the assessment of various clinical risk factors or the levels of biological factors was performed once, at baseline and therefore their effect on CVD risk may have been over or under estimated. However, the applied methodology is comparable to other prospective epidemiological studies in Europe and the US. The sample used for the validation procedure (i.e., the ATTICA study's database) may not be representative of the whole Greek population. Moreover, there is lack of prospective studies that have performed a 10-year follow-up in order to validate the CVD risk estimation

models for the entire Greek population. However, it should be underlined that roughly the half of the population lives in the surveyed area. The impact of other risk factors modulating disease risk, like diet, psychological factors, needs to be considered also, but the aim of the present work was to validate the tool.

### **Concluding remarks**

Estimation of the risk of future CVD events through easily applicable scores is an attractive and dynamic field in public health research, as well as in primary prevention and general medical practice, since it has the potential to stimulate more effective preventive strategies. This work suggested that the HellenicSCORE, a calibration of the ESC SCORE for the Greek population, was an accurate tool, with a very low classification bias. Thus, its use in daily practice may accurately estimate the risk for a future CVD event of an individual, and be the reason that initiates individual's behavior changes, readiness to act on a new healthier lifestyle, through the various stages of change in human behavior. Clinicians, healthcare practitioners, public health policy makers may use this tool for better preventing the epidemic of CVD in the future.

### **REFERENCES**

1. Perk J, G De Backer, H Gohlke, I Graham, Z Reiner, M.W.M. Verschuren, C Albus, P Benlian, G Boysen, et.al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J.* 2012; 33: 1635-701.
2. Pyorala K. (2000). Assessment of coronary heart disease risk in populations with different levels of risk. *Eur. Heart J.* 21:348-50.
3. Kannel WB, McGee D, Gordon T. (1976). A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 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;84:238-244.
  8. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; 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. Panagiotakos D. (2009). Health measurement scales: methodological issues. *Open Cardiovasc Med J.* 3:160-5.
  11. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohooou C, Stefanadis C. Epidemiology of Cardiovascular risk factors in Greece; aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health* 2003;3:32:1-9.
  12. 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).
  13. 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.
  14. Perk J, G De Backer, H Gohlke, I Graham, Z Reiner, M.W.M. Verschuren, C Albus, P Benlian, G Boysen, et.al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J.* 2012; 33: 1635-701.
  15. 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.
  16. Donfrancesco C, Palmieri L, Cooney MT, Vanuzzo D, Panico S, Cesana G, Ferrario M, Pilotto L, Graham IM, Giampaoli S. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE project: are they comparable with the SCORE charts? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:403-9.

17. De Backer G, Graham I, Cooney MT. Do novel biomarkers add to existing scores of total cardiovascular risk? Eur J Prev Cardiol. 2012 Aug;19(2 Suppl):14-7.
18. Zannad F, De Backer G, Graham I, Lorenz M, Mancia G, Morrow DA, Reiner Z, Koenig W, Dallongeville J, Macfadyen RJ, Ruilope LM, Wilhelmsen L; 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 Apr;26(2):163- 74.

#### **4.4 Η προσθήκη του MedDietScore στο HellenicSCORE για τη βελτίωση της προβλεπτικής ικανότητας**

Στη συνέχεια, το HellenicSCORE και το MedDietScore εισήχθησαν σε μοντέλα μαζί και ξεχωριστά ώστε να διαλευκανθεί η ερμηνευτική ικανότητα της διατροφικής αξιολόγησης στην αναγνώριση των ατόμων που έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πιο συγκεκριμένα, το μοντέλο που περιλάμβανε μόνο το MedDietScore είχε αυξημένο βαθμό συσχέτισης με την επίπτωση θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου (Σχετικός Κίνδυνος (ΣΚ) υψηλή vs. χαμηλή προσκόλληση = 0.29, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ): 0.17-0.48, λογάριθμος -πιθανοφάνειας = -330.64391). Το μοντέλο που περιλάμβανε μόνο το HellenicSCORE είχε αυξημένο βαθμό συσχέτισης με την επίπτωση θανατηφόρου καρδιαγγειακής νόσου (ΣΚ=2.05, 95% ΔΕ: 1.69-2.5, λογάριθμος -πιθανοφάνειας = -313.38585). Έπειτα, το HellenicSCORE και το MedDietScore εισήχθησαν μαζί σε μοντέλο. Τόσο το HellenicSCORE και το MedDietScore παρέμειναν συσχετισμένα με το 10-ετή κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο (ΣΚ=1.83, 95% ΔΕ: 1.48-2.26 και ΣΚ υψηλή vs. χαμηλή προσκόλληση = 0.55, 95% ΔΕ: 0.31-0.97, αντίστοιχα). Η προσθήκη του MedDietScore στο μοντέλο που περιλάμβανε το HellenicSCORE οδήγησε σε καλύτερη προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα ( $p$  για τον έλεγχο λόγου πιθανοφάνειας=0.028). Όταν το MedDietScore προστέθηκε στο HellenicSCORE, το μοντέλο βελτιστοποιήθηκε στην αναγνώριση θανατηφόρων περιστατικών (Harrell's  $C=0.015$   $p=0.041$ ) και βελτισποίησε το βαθμό ορθής ταξινόμησης (NRI=20.3%,  $p=0.087$ ).

Οι παραπάνω αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν και για το σύνολο των καρδιαγγειακών περιστατικών (θανατηφόρα και μη-θανατηφόρα), μιας και το HellenicSCORE σύμφωνα με τις παραπάνω αναλύσεις είναι έγκυρο εργαλείο για την εκτίμηση και των μη-θανατηφόρων περιστατικών. Πιο συγκεκριμένα, το MedDietScore είχε αυξημένο βαθμό συσχέτισης με τη 10-ετή επίπτωση καρδιαγγειακού κινδύνου (ΣΚ υψηλή vs. χαμηλή προσκόλληση = 0.41, 95% ΔΕ: 0.35-0.48, λογάριθμος -πιθανοφάνειας = -2325.545). Επιπλέον, το HellenicSCORE συσχετίστηκε σημαντικά με τη 10-ετή επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου (ΣΚ=1.52, 95% ΔΕ: 1.43-1.62, λογάριθμος -πιθανοφάνειας = -2301.3624). Έπειτα, το HellenicSCORE και το MedDietScore εισήχθησαν μαζί σε μοντέλο. Τόσο το HellenicSCORE και το MedDietScore παρέμειναν συσχετισμένα με το 10-ετή κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο (ΣΚ =1.37, 95% ΔΕ: 1.28-1.47 και ΣΚ υψηλή vs.



χαμηλή προσκόλληση =0.55, 95% ΔΕ: 0.47-0.68, αντίστοιχα). Η προσθήκη του MedDietScore στο μοντέλο που περιλάμβανε το HellenicSCORE οδήγησε σε καλύτερη προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα (p για τον έλεγχο λόγου πιθανοφάνειας <0.001). Όταν το MedDietScore προστέθηκε στο HellenicSCORE, το μοντέλο βελτιστοποιήθηκε στην αναγνώριση θανατηφόρων περιστατικών (Harrell's C=0.029, p=0.004) και βελτιστοποίησε το βαθμό ορθής ταξινόμησης (NRI=56.3%, p<0.001).

**ASSESSMENT OF DIET QUALITY IMPROVES THE CLASSIFICATION ABILITY OF CARDIOVASCULAR RISK SCORE IN PREDICTING FUTURE EVENTS: THE 10-YEAR FOLLOW- UP OF THE ATTICA STUDY (2002-2012).<sup>4</sup>**

Ekavi N Geogousopoulou<sup>1</sup>, Demosthenes B Panagiotakos<sup>1</sup>, Christos Pitsavos<sup>2</sup>, Christodoulos Stefanadis<sup>2</sup>; for the ATTICA study group

<sup>1</sup> Department of Dietetics - Nutrition, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece

<sup>2</sup> First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Greece

**ABSTRACT**

**Background:** in past years the prediction of cardiovascular disease (CVD) risk has received special attention; however, the presented risk models have so far not been very successful and appreciated. **Design:** the aim of the present work was to examine whether the inclusion of a diet quality evaluation in a CVD risk prediction model is associated with the accuracy of estimating future events. **Methods:** the working sample consisted of the 2009 ATTICA study participants (aged 18-89 years). The HellenicSCORE (a calibration of the European Society of Cardiology SCORE, based on age, gender, smoking habits, systolic blood pressure and total cholesterol) was calculated as a proxy of heart disease risk, while assessment of diet quality was based on the MedDietScore that evaluates adherence to Mediterranean diet. Fatal or non-fatal incidence of CVD (i.e., development of acute coronary syndromes, stroke, or other CVD according to WHO-ICD-10 criteria) was calculated using the 10-year follow-up (2002-2012) data of the ATTICA study participants. **Results:** The MedDietScore and the HellenicSCORE were significant predictors of CVD events ( $p<0.05$ ). The estimating bias (i.e., misclassification rate of cases) of the model that included only the HellenicSCORE was significantly reduced by the inclusion of MedDietScore in the risk model (Harrel's  $C=0.027$ ,  $p=0.012$ ); improving the classification ability of the risk model by 56%. **Conclusion:** the inclusion of dietary evaluation increased the accuracy of HellenicSCORE risk estimation and thus, its incorporation to CVD risk prediction scores might help clinicians and public health professional to better allocate future

---

<sup>4</sup> Δημοσιεύτηκε στο Eur J Prev Cardiol. 2014; pii: 2047487314555095

CVD candidates. **Key words:** CVD risk; estimation; diet; prediction; discrimination; epidemiology.

## Introduction

Despite the steep decrease in cardiovascular disease (CVD) mortality reported in high-income countries, it is estimated that CVD affect more rapidly younger men and women than older adults, nowadays [1], costing almost 150 million loss of life years due to disability (DALY's) per year, in Europe [2]. In the latest European Society of Cardiology (ESC) guidelines for CVD prevention, global risk estimation through risk scores was strongly recommended, not only for the determination of people at high risk, but also for people without any suspicious of CVD risk factors profile, as an effective strategy against CVD increasing incidence [3]. The Framingham Heart Study is one of the pioneers that established risk estimation models (score sheet) for the US population, and has received wide acknowledgement around the world [4]. However, the application of the Framingham score to different populations raised serious methodological concerns regarding its accuracy, mainly due to the fact that individuals have various differences in their environmental and behavioral characteristics (e.g., dietary habits and behaviors) [5]. Thus, several investigators have recommended that population-specific risk scores should be developed and used [6]. Few years ago, the ESC developed the SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) project, a European population-based 10-year risk model of fatal CVD for the European populations [7], which received a wide acceptance from clinicians in their daily practice. However, only 12 cohorts were included in the SCORE, so, the SCORE investigators suggested that a calibration procedure could be applied, based on known prevalence and incidence national data, in order the model to be adopted by other populations, as well [8]. Thus, in Greece [9], as well as in other countries like Spain [10] and Czech Republic, researchers performed calibration procedures and developed “local” CVD risk prediction models based on the SCORE equations.

Nevertheless, the accuracy of CVD prediction models is still a matter of concern, mainly because important health determinants and risk factors are missing due to various reasons [5]. The vast majority of the known risk prediction models have used the classical CVD risk factors and no attempt has been made to incorporate other lifestyle-related risk factors, like unhealthy diet, physical inactivity etc., although these factors have been

strongly associated with CVD incidence, but they are also modifiable, a fact that may effectively implemented in public health strategies for reducing CVD burden [11, 12]. Moreover, based on the report of a recently published systematic review, the CVD population risk attributed to unhealthy diet varied from 9-37% and the incorporation of dietary assessment in risk prediction models improved reclassification of cases [13].

However, despite the role of dietary patterns on CVD risk, to the best of our knowledge, overall or specific dietary habits have never been included in a CVD risk estimation score. Evidence-based risk prediction scores can facilitate individually tailored riskassessment and management, leading to better patient care, and effectively reducing the burden of CVD at population level [14, 15]. Thus, the aim of the present work was to assess whether the inclusion of an overall diet quality evaluation (e.g., through easily applicable tools, like an a-priori defined diet score) was associated with the accuracy of estimations and the correct classification rate of a CVD risk prediction tool.

## **Methods**

### ***Sampling procedure at baseline examination***

The working sample used to test the research hypothesis was the ATTICA study. In brief, the study was carried out in the greater metropolitan Athens area (including 78% urban and 22% rural regions) during 2001-2002. Of the 4056 invited individuals, 3042 agreed to participate (75% participation rate); 1514 of the participants were men (18-87 years) and 1528 were women (18-89 years). Exclusion of CVD at baseline evaluation was performed through a detailed clinical evaluation by the physicians of the study, following standard criteria. The examination was performed in the individuals' homes or workplaces places.

The baseline evaluation of the ATTICA study included information about: socio-demographic characteristics, history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes, family history of CVD, dietary and other lifestyle habits (i.e., smoking status and physical activity). The MedDietScore was used to evaluate adherence to the Mediterranean diet; MedDietScore (<http://en.wikipedia.org/wiki/MedDietScore>) is a free-of-use, diet index with 11 short questions regarding the consumption frequency of the main food groups of the Mediterranean diet [13]. Based on the recommended intake, monotonic ratings (with the exception of alcohol intake) were used in order to score the

frequency consumption of these foods. In particular, individual ratings (from 0 to 5 or the reverse) were assigned in each of the 11 food groups according to their position in the Mediterranean diet pyramid. For the consumption of items presumed to be close to this pattern (i.e., those suggested on a daily basis or more than 4 servings/week; non-refined cereals, fruits, vegetables, legumes, olive oil, fish, and potatoes) score 0 was assigned when someone reported no consumption, score 1 when they reported consumption of 1-4 servings/month, score 2 for 5-8 servings/month, score 3 for 9-12 servings/month, score 4 for 13-18 servings/month and score 5 for more than 18 servings/month. In contrast, for the consumption of foods presumed to be away from this diet (i.e., rare or monthly consumption; meat and meat products, poultry and full fat dairy products) the scores on a reverse scale were assigned (i.e., 5 when someone reported no consumption to 0 when they reported almost daily consumption). Especially for alcohol drinking, score 5 was assigned for consumption of less than 300 ml of alcohol/day, score 0 for consumption of more than 700 ml/day and scores 4-1 for consumption of 300, 400-500, 600 and 700 or 0 ml/day, respectively, in order to incorporate the well-known J-shaped effect on CVD risk. Thus, the theoretical score ranges from 0 to 55; higher values indicate greater adherence to the Mediterranean diet [16]. The MedDietScore has already been validated in previous works, not only using gold standard methods, i.e., against 24 hour recalls or food diaries, as well as for its repeatability, consistency, accuracy, content validity [17-19], but also been validated via the determination of serum fatty acids, which is essential for food assessment tools [20]. Moreover, the MedDietScore has been associated with CVD risk factors as well as with the development of CVD [21] and has been used in more than 15 countries around the world and translated into more than 5 languages.

Smokers were defined as those who were smoking at least one cigarette per day during the past year or had recently stopped smoking (during a year); the rest of the participants were defined as non-smokers. Arterial blood pressure (3 recordings) was measured at the end of the baseline physical examination with subject in sitting position, and at least 30 minutes at rest. Participants whose average blood pressure levels were greater or equal to 140 / 90 mmHg or were under antihypertensive medication were classified as having hypertension. Hypercholesterolemia was defined as total cholesterol levels greater than 200 mg/dl or the use of lipids lowering agents. Blood glucose levels (mg/dl) were measured with a Beckman Glucose Analyzer (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA). Diabetes mellitus (type 2) was defined according to the American Diabetes Association diagnostic

criteria (i.e., blood glucose levels greater than 125 mg/dl classified participants as having diabetes). C-reactive protein and interleukin-6 were assayed by particle-enhanced immunonephelometry.

The 10-year risk for developing a CVD event for each individual was calculated using the calibrated version of the ESC SCORE, the HellenicSCORE [9], that used gender, age, smoking status, systolic blood pressure and total cholesterol levels. To calibrate the predicted CVD risk for the Greek population based on the SCORE model, national mortality and prevalence data regarding systolic blood pressure, total serum cholesterol and smoking habits, by age group and gender, were used; whereas, annual CVD death rates were obtained from the World Health Organization mortality database for 2002 [22]. The applied calibration method was recommended by D'Agostino et al., [23] and has been extensively used elsewhere [24].

Further details about the development of the HellenicSCORE have been previously presented in the literature [9], as well as details about the aims and procedures of the ATTICA study [25].

Follow-up examination (2011-2012)

During 2011-12, the ATTICA Study's investigators performed the 10-year follow-up (mean follow-up time 8.41 y). Of the  $n=3042$  initially enrolled participants,  $n=2583$  were found during the follow-up (85% participation rate). Of the individuals that were lost to follow-up (i.e.,  $n=459$ ),  $n=224$  were not found because of missing or wrong addresses and telephone numbers that they have provided at baseline examination and  $n=235$  because they denied being re-examined. No differences were reported regarding the distribution of sex (men 50% vs. 49%,  $p=0.613$ ), obesity (19% vs. 16%,  $p=0.208$ ), as well as anxiety ( $p=0.083$ ) and depression levels ( $p=0.173$ ) between the participants that were found to follow-up and the participants that were lost to follow-up. For the present work, data from  $n=2009$  participants with CVD evaluation at follow-up were used. In order to participate in the follow-up all participants were initially appointed through telephone calls. Afterwards, the investigators approached the participants and performed a detailed evaluation of their medical records. Among others, information about participants': (a) vital status (death from any cause or due to CVD), (b) development of CHD (i.e., myocardial infarction, angina pectoris, other identified forms of ischemia - WHO-ICD coding 410-414.9, 427.2, 427.6-, heart failure of different types, and chronic arrhythmias -WHO-ICD coding 400.0-404.9,

427.0 -427.5, 427.9-), and (c) development of stroke (WHO-ICD coding 430-438), was assessed.

#### Statistical analysis

Crude, non-fatal and fatal incidence rates of combined CVD (i.e., CHD or stroke) were calculated as the ratio of new cases to the number of people participated in the follow-up. Continuous variables were presented as mean values  $\pm$  standard deviation and categorical variables are presented as frequencies. Associations between categorical variables were tested using the chi-square test. Comparisons between mean values of normally distributed variables between those who developed an event and the rest of the participants were performed using Student's t-test, after controlling for equality of variances using the Levene's test. The continuous variables were tested for normality through P-P plots. For some continuous variables that were not normally distributed (i.e., C- reactive protein levels, years of school) the Mann-Whitney non-parametric test was applied to evaluate the differences in the distributions of the skewed variables between those who developed a CVD event and the rest of the participants. The hazard ratios (HR) of developing a CVD event during the 10- year period, with their corresponding 95% confidence intervals (CI), were estimated using Cox proportional hazards models. The proportional hazard assumption of Cox model was assessed using the appropriate graph and statistical test (Schoenfeld residuals). The time to CVD event was recorded on annual basis. Log-rank test was also applied to evaluate differences between groups of participants as regards CVD incidence. Certain variables of biological interest were forced to be included in the final models. The Kaplan-Meier product limit method was used to estimate the probability of survival for subgroups of patients generated from tertiles of MedDietScore. Interactions between gender and other covariates were tested, and when significant, remained in the model. Moreover, known confounders (i.e., smoking, history of hypertension, diabetes, hypercholesterolemia, and family history of CVD) were also included in the model. To assess the non-linear association between CVD death and MedDietScore Cox regression models with restricted cubic splines with knots placed at fixed values (25th, 50th and 75th percentile of the distribution of MedDietScore) were implemented. Corresponding hazard ratio curves were adjusted for HellenicSCORE, diabetes mellitus and levels of C-reactive protein. Calibration of the multivariable survival models was performed by comparing predicted probabilities and actual observed risk. Improvement in goodness of fit after adding

MedDietScore to established risk factors was assessed by the likelihood ratio test. The incremental predictive value of MedDietScore over established risk factors was assessed by the Harrell's C-index for censored time-to event data (measure for model discrimination with larger values indicating better discrimination) [26, 27]. Harrell's C of inverse hazard ratio was used as a measure of the predictive power of survival regression models after splitting data into training and test sets to avoid over-optimistic estimates and statistics derived with the STATA procedures "*somers d*" and "*lincom*" [28]. The continuous-Net Reclassification Improvement (NRI) (cNRI), a category-free version of the NRI was calculated according to Pencina et al., [29,30], and the Integrated Discrimination Index (IDI), which integrates the NRI over all possible cutoffs and is equivalent to the difference in discrimination slopes (all measures of reclassification). The assessment of the incremental value of MedDietScore over established risk factors was also performed, in terms of discrimination improvement for the main endpoint of CV Death. The implementation of decision-analytic measures, such as the fraction of true positive classifications penalized for false positive classifications (defined as net benefit, NB) were modified for survival outcomes as previously described. For a specific range (5-30%) of decision thresholds (pthreshold) the additional value of the diet quality index (MedDietScore) was evaluated over established risk factors as the difference in NB ( $\Delta$ NB) at pthreshold for predictions made with and without using the MedDietScore in the survival function. STATA package "*stdca*" was used in our analysis [31]. All reported *p*-values are based on two-sided tests. SPSS version 19 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) software was used for all other statistical calculations.

## RESULTS

The, fatal or non-fatal, 10-year CVD incidence rate was  $n=317$  (15.7%); of them,  $n=198$  (19.7%) cases were men and  $n=119$  (11.7%) cases were women (*p* for gender difference  $<0.001$ ). Of the  $n=317$  CVD events, 46 were fatal ( $n=34$  men), and, thus, the overall 10-year fatal CVD rate was 1.8% (3.4% for men and 1.2% for women). Characteristics of the participants by CVD status at 10-year are presented in **Table 1**. As it can be seen, the group of participants who developed CVD consisted by older, men, with increased blood lipids, systolic/diastolic blood pressure, glucose, C-reactive protein and Interleukin-6 levels, as well as with lower adherence to the Mediterranean diet (i.e., lower diet score), at baseline examination (all *p*-values  $<0.001$ ).



**Table 1.** Characteristics of the ATTICA study's participants ( $n=2009$ ) according to the 10-year

	Baseline	Status at 10-year follow – up		<i>p</i>
		CVD event free ( $n=1703$ )	CVD events ( $n=317$ )	
Age, yrs	45±14	43±13	58±13	<0.001
Male gender, %	50%	48%	63%	<0.001
Smoking at baseline or	43%	55%	57%	0.462
MedDietScore (0-55)	26±7	26±6	23±7	<0.001
Systolic blood pressure,	123±19	121±18	133±20	<0.001
Diastolic blood pressure,	80±24	78±11	82±12	<0.001
Hypertension, %	30%	28%	51%	<0.001
Total cholesterol, mg/dl	194±42	193±41	207±43	<0.001
Hypercholesterolemia, %	39%	40%	57%	<0.001
Fasting glucose, mg/dl	93±25	92±22	104±33	<0.001
Diabetes, %	7%	5%	22%	<0.001
C-reactive protein (mg/dl)	1.93±2.4	0.99±0.9	1.42±1.15	<0.001
Interleukin-6 (mg/dl)	1.46±0.55	1.44±0.55	1.65±0.51	<0.001

\*p-values derived using the Mann-Whitney non-parametric test, while for the rest of the comparisons using chi-square test or t-test for the categorical and continuous variables, respectively.

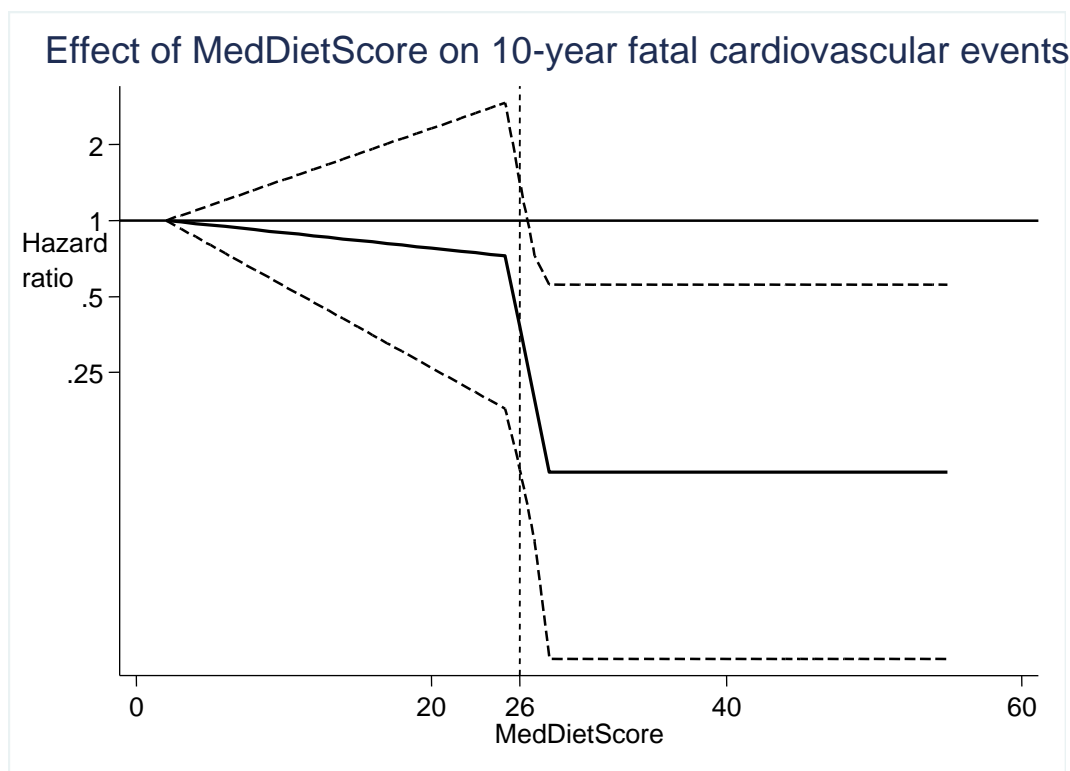
HellenicSCORE was divided into 7 classes (i.e., <1%, 1%, 2%, 3%-4%, 5%-9%, 10%-14% and >14% risk of developing fatal CVD events during the next 10-years based on the baseline information) according to the instructions given by the ESC SCORE project group [7]. There was a highly significant association between those who developed a CVD event and classes of HellenicSCORE, since much more people who were classified in the higher classes of CVD risk, developed an event actually (**Table 2**).

**Table 2.** 10-year (2001-2011) fatal and non-fatal incidence of CVD, in men and women participated in the ATTICA study, according to the HellenicSCORE classification.

		Men (n=1013)		Women (n=996)	
HellenicSCORE at baseline examination (2001-2002)		Fatal events, %	Non-fatal events, %	Fatal events, %	Non-fatal events, %
	$\leq 1\%$	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)
	$\geq 15\%$	22.2 (10)	45.0 (18)	-	-

Note: the HellenicSCORE was developed to predict only fatal CVD events; the presentation of non-fatal events in comparison to score's categories was made in order to test whether HellenicSCORE is associated with non-fatal CVD events, too.

The effect of the Mediterranean diet on the 10-year fatal CVD risk was depended on the level of adherence to Mediterranean diet (**Figure 1**). Specifically, for low and moderate level of adherence, the 10-year CVD risk was not associated with dietary habits; however for high MedDietScore values (i.e., higher level of adherence) a strong inverse association was evident (**Figure 1**). The same pattern was also observed for the association between 10-year fatal and non-fatal CVD risk and adherence to Mediterranean diet (**Figure 2**).



**Figure 1.** Cubic spline (and 95% CI, dotted lines) graph for the association between adherence to Mediterranean diet assessed with the MedDietScore and 10-year CVD risk for fatal events.

As far as 10-year risk for fatal CVD is concerned, dietary habits and HellenicSCORE were modelled separately, as well as together, in order to find out the explanatory ability of each factor, and the additive ability of the dietary assessment in predicting fatal CVD events. Specifically, for dietary habits, the unadjusted model that included only the MedDietScore was highly associated in predicting future fatal CVD events (Hazard Ratio (HR) highest vs. lowest class =0.29, 95% Confidence Intervals (CI): 0.17-0.48, log-likelihood=- 330.64391). The unadjusted model that included only the HellenicSCORE variable was highly significant in predicting fatal CVD events (HR=2.05, 95% CI: 1.69-2.5, log-likelihood=-313.38585). Then, HellenicSCORE and MedDietScore were modelled together. Both HellenicSCORE and MedDietScore remained significantly associated with 10-year fatal CVD risk (HR=1.83, 95% CI: 1.48-2.26 and HR highest vs. lowest class =0.55, 95% CI: 0.31-0.97, respectively). The inclusion of MedDietScore in the model containing the HellenicSCORE lead to significantly better calibration of the model (p for the likelihood ratio test=0.028). When the MedDietScore was taken into account in addition

to the HellenicSCORE, the incremental ability of the final risk model in predicting fatal CVD events was improved (Harrell's  $C=0.015$   $p=0.041$ ) and, also improved the re-classification rate (NRI=20.3%,  $p=0.087$ ).

The aforementioned analyses were also performed for the overall (i.e., fatal and non-fatal) 10-year CVD risk, because it was shown that the HellenicSCORE is a valid tool for predicting non-fatal events, too (**Table 2**). Specifically, MedDietScore was highly significant in predicting future CVD events (HR highest vs. lowest class=0.41, 95% CI: 0.35-0.48, log-likelihood=-2325.545). Moreover, the HellenicSCORE was highly significant in predicting CVD events (HR=1.52, 95% CI: 1.43-1.62, log-likelihood=-2301.3624). Then, HellenicSCORE and MedDietScore were modelled together. Both HellenicSCORE and MedDietScore remained significantly associated with 10-year overall CVD risk (Hazard Ratio (HR) =1.37, 95% CI: 1.28-1.47 and HR highest vs. lowest class =0.55, 95% CI: 0.47-0.68, respectively). The inclusion of MedDietScore in the risk model containing the HellenicSCORE lead to better calibration of the model ( $p$  for the likelihood ratio test  $<0.001$ ). Moreover, when MedDietScore was taken into account over HellenicSCORE, the incremental ability of the final risk model in predicting overall CVD events was improved (Harrell's  $C=0.029$ ,  $p=0.004$ ) and significantly improved the re-classification rate (NRI=56.3%,  $p<0.001$ ).

**Table 3.** Discrimination and re-classification of CVD risk models that included MedDietScore over HellenicSCORE and additional covariates.

	Discrimination parameters		Reclassification parameters				IDI (SE)
	Harrell's C (95% CIs)	P	CVD events	Events-free	Overall (SE)	P	
Model 1	0.035	0.005	44.4%	11.9%	56.3%	<0.001	3.1%*
+MedDietScore	(0.010, 0.059)				(6.1)		(0.5)
Model 2	0.027	0.012	36.9%	12.5%	49.4%	<0.001	2.5%*
+MedDietScore	(0.006, 0.048)				(6.1)		(0.4)
Model 3	0.026	0.019	41.0%	16.3%	56.3%	<0.001	2.5%*
+MedDietScore	(0.004, 0.047)				(6.5)		(0.5)
Model 4	0.028		43.8%	12.3%	56.1%	<0.001	2.8%*
+MedDietScore	(0.004, 0.052)	0.023			(6.4)		(0.5)
Model 5	0.020		33.1%	15.9%	49%	<0.001	2.2%*
+MedDietScore	(-0.001, 0.04)	0.059			(6.5)		(0.4)

\* indicates level of statistical significance&lt;0.001

‡NRI: Net Reclassification Index; SE: Standard Error; IDI: integrated discrimination index

Model 1: HellenicSCORE

Model 2: HellenicSCORE, diabetes mellitus

Model 3: HellenicSCORE, C-reactive protein

Model 4: HellenicSCORE, interleukin-6

Model 5: HellenicSCORE, diabetes mellitus and C-reactive protein

\* indicates level of statistical significance<0.001

‡NRI: Net Reclassification Index; SE: Standard Error; IDI: integrated discrimination index

Model 1: HellenicSCORE. Model 2: HellenicSCORE, diabetes mellitus Model 3:

HellenicSCORE, C-reactive protein Model 4: HellenicSCORE, interleukin-6 Model 5:

HellenicSCORE, diabetes mellitus and C-reactive protein

On the basis of residual cardiovascular risk that is not adequately estimated from HellenicSCORE, the discrimination and reclassification dynamics of MedDietScore over additional predictors were further explored. In specific, the nested models incorporated HellenicSCORE and biologically plausible combinations with IL-6, C-reactive protein and diabetes mellitus, as the major risk factors not incorporated in the HellenicSCORE. When MedDietScore was taken into account over HellenicSCORE and diabetes mellitus, the incremental ability of the risk model in predicting CVD events was improved (Harrell's  $C=0.027$ ,  $p=0.012$ ) and also significantly improved the re-classification rate (NRI=49.4%,  $p<0.001$ ). The MedDietScore also predicted more accurately CVD events over HellenicSCORE, diabetes mellitus and C-reactive protein levels (Harrell's  $C=0.02$   $p=0.059$ ) and significantly improved the re-classification rate of the risk model (NRI=49%,  $p<0.001$ ) (**Table 3** and **Table 4**). Moreover, when other lifestyle factors were included in the CVD risk prediction scores (i.e., physical inactivity, educations status and socio-economic status) the inclusion of MedDietScore also predicted CVD events with higher accuracy than the nested models and led to improved reclassification (all  $p$ -values  $<0.05$ ). Furthermore, when in the model with the highest predictive ability (i.e., the one included HellenicSCORE, diabetes mellitus and C-reactive protein), the MedDietScore was added, the difference in net benefit in correct discrimination ( $\Delta NB$ ) was increased by 3%, for crude 10-year CVD risk within the range 15-30%; no improvement in NB was observed for those having  $<15\%$  or  $>30\%$  CVD risk.

**Table 4.** Results from survival models that evaluated the association between MedDietScore with the 10-year risk for CVD events ( $n=2009$ ), and calibration parameters of the estimated models.

Hazard Ratio (95%CI)					*Likelihood ratio test	
MedDietScore Tertile						
	<26	26-28	>28	P for trend	LR chi2	p
Unadjusted	Ref	0.39 (0.30,0.51)	0.17 (0.12,0.25)	<0.001	NA	NA
Model 1	Ref	0.57 (0.44,0.75)	0.33 (0.22,0.50)	<0.001	38.16	<0.001
Model 2	Ref	0.60 (0.46,0.53)	0.35 (0.23,0.53)	<0.001	31.87	<0.001
Model 3	Ref	0.57 (0.42,0.76)	0.33 (0.21,0.50)	<0.001	35.18	<0.001
Model 4	Ref	0.54 (0.41,0.73)	0.31 (0.20,0.47)	<0.001	40.24	<0.001
Model 5	Ref	0.60 (0.44,0.80)	0.34 (0.22,0.53)	<0.001	30.27	<0.001

\* corresponds to addition of MedDietScore in baseline covariates of Models 1-5

NA: non-applicable

LR: likelihood-ratio, LR chi2: twice the difference in log-likelihoods between nested models under chi2 distribution with one degree of freedom

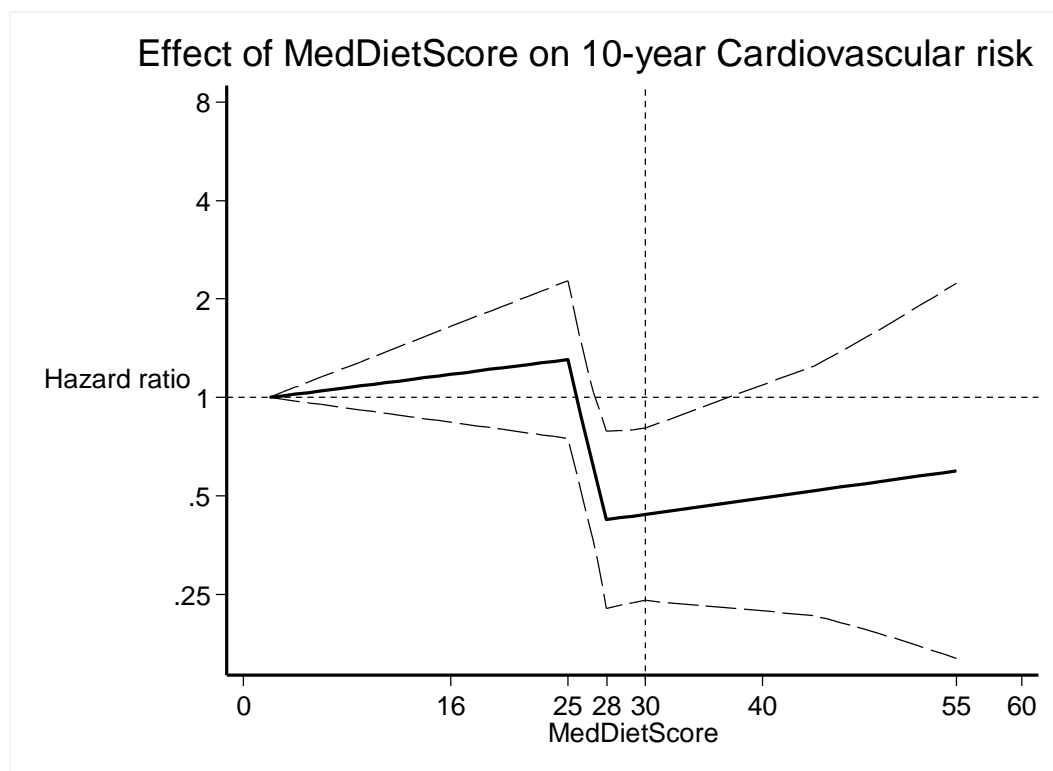
Model 1: HellenicSCORE, MedDietScore

Model 2: HellenicSCORE, diabetes mellitus, MedDietScore

Model 3: HellenicSCORE, C-reactive protein, MedDietScore

Model 4: HellenicSCORE, interleukin-6, MedDietScore,

Model 5: HellenicSCORE, diabetes mellitus, C-reactive protein, MedDietScore



**Figure 2.** Cubic spline (and 95%CI, dotted lines) graph for the association between adherence to Mediterranean diet assessed with the MedDietScore and 10-year CVD risk for non-fatal events.

## DISCUSSION

In the present work, the role of dietary habits' assessment was evaluated as an important factor for accurately estimating 10- year incidence of CVD, in a population-based sample of men and women. It was revealed that the incorporation of the quality of dietary habits (using a diet index, the MedDietScore), in models that were contained factors associated with the CVD, i.e., the HellenicSCORE (a marker of CVD risk based on age, gender, smoking habits, total serum cholesterol and systolic blood pressure levels), as well as inflammatory markers levels and presence of diabetes, increased the accuracy in prediction of future CVD events, by almost 50%. The later suggests that dietary assessment should be independently taken into account when estimating CVD risk status at individual or population-based setting.



The statistical prediction of CVD risk has received much interest in recent years. Several prediction models have been developed and based on these models risk charts have been incorporated into guidelines for the prevention of CVD [32]. Undoubtedly, risk prediction offers great opportunities for research and for significant improvement in the efficiency of health care systems [8, 15, 33]. Although the set of risk factors associated with CVD is, more or less, known and consistent between studies, several investigators advocate that the effort of risk prediction has so far not been very successful [5, 34,35]. The inaccuracies of the forecasts were mainly attributed to the lack of important information that should be incorporated in these models, like dietary habits and other lifestyle factors. In this work, the Mediterranean Diet Score and the groups of adherence to Mediterranean diet were strongly associated with better calibration of the predictions and higher discriminative ability when included in the model containing the traditional CVD risk factors (all Harrel's C's values were significant). The finding that dietary habits are associated with the development of CVD is not surprising, since it has been underlined in many studies, years ago. It is well appreciated that unhealthy dietary habits constitute a major health determinant that is associated with several CVD risk factors, and consequently the development of the disease. Based on the INTERHEART Study, lack of fruit and vegetable consumption and increased alcohol drinking, were responsible for about the 20% of the development of myocardial infarction among 52 countries around the world. Moreover, some investigators have already underlined the predictive ability of the Mediterranean diet on CVD events [36-38]. However, to the best of our knowledge, none of the commonly used risk predictive scores have included dietary assessment in predicting future CVD events. In previous work of the same research team, it has been highlighted that the inclusion of dietary assessment in a CVD risk estimation model with the traditional risk factors, explained 5.5% of the misclassification bias [39]. The second research study that recently evaluated the inclusion of specific food groups in CVD risk prediction models, reported a significant increase in correct classification rate and better explanatory ability of the incremental model [40]. At this point it should be mentioned that the decision to evaluate overall dietary habits through an  $\alpha$ -posteriori defined Mediterranean dietary pattern score, instead of other analytical techniques (like multivariate analysis), in this work, was chosen because this procedure is more accessible to clinicians in daily practice than generic factor scores.

Dietary assessment could be easily incorporated into CVD risk prediction models used for primary prevention, as dietary indexes are quite applicable tools, since they are not

time-consuming and they can provide accurate information about individuals' dietary data [41]. Specifically, the MedDietScore used here consists of only 11 short questions regarding food frequency consumption of common food groups [16], which needs only few minutes to complete (an electronic version is also freely available that can be easily applied to everyday practice and simplify the subjects' dietary evaluation [42]). Moreover, taking into account that the use of dietary indexes in epidemiology research has been widely accepted despite its drawbacks [43] and that their incorporation into CVD risk prediction scores could lead to better identification of people at risk for CVD, as it was revealed here, the field is promising for research and potential application in everyday prevention setting.

Furthermore, other baseline factors associated with bias in estimating CVD events were presence of diabetes mellitus and inflammatory process, in terms of C-reactive protein and Interleukin-6. The aggravating role of diabetes mellitus regarding CVD has been extensively discussed in literature [3], as well as the role of inflammation in the promotion of atherosclerosis [44]. The ATTICA study was one of the first that reported the inverse effect of adherence to Mediterranean diet on inflammatory process. Specifically, participants who were in the highest tertile of the diet score had, on average, 20% lower CRP levels, as compared with those in the lowest tertile, after adjustments for potential confounders [45]. In the present work, the aforementioned observation was extended by the evidence of independent association of both factors with the 10-year CVD risk, when included both in the same model. Moreover, in the present work, the best fitting model was the one including the HellenicSCORE, the presence of Diabetes mellitus, the levels of C-reactive protein and the MedDietScore, suggesting an important role of dietary habits in the field of CVD risk prediction.

From a methodological point-of-view it is recognized that there are two elements that describe the reliability of risk prediction models, calibration and discrimination. According to what has been discussed above, presence of bias in CVD risk prediction may be considered as a fact in cardiovascular epidemiology. For example, regarding the performance of Framingham risk functions on European populations, it has also been observed that the score sheets overestimate CVD risk in southern European populations [46]. In Northern European populations, previous studies suggested that the Framingham sheets predict with accuracy the number of observed CVD events [47]; however, recently validation studies have shown that Framingham risk sheets overestimate the individual risk of CVD in a representative

British population and in a Denmark population [48]. It is of interest that these inaccuracies in prediction were not attributed to the differences in the incidence of the various manifestations of CVD (i.e. fatal, hard and mild), while homogeneity analysis showed that these discrepancies in estimating true risk were not due to the differences observed in the classical CVD risk factors levels. Thus, there is a need for proposing additional factors that might reduce bias in CVD risk prediction models. In the present work, it was revealed with all possible means and suggested methodological approaches that dietary assessment seems to play an important role in increasing accuracy and reducing bias of the model's predictions.

#### Strength and Limitations

Strength of the present work is that middle-aged population was studied for developing CVD, which is very important when addressing patho-biological research hypotheses concerning CVD prevention. Although, the assessment of various clinical risk factors performed once, and may be prone to measurement error. However, applied methodology was similar to those of other prospective epidemiological studies in Europe and the US, and therefore the results are comparable. This work aims to examine whether the addition of costless variables influences the accuracy of the estimation risk models. The sample used for the validation procedure (i.e., the ATTICA study's database) may not be representative of the whole Greek population, but it should be underlined that roughly the half of the population lives in the surveyed area. Moreover, it has to be mentioned that there is lack of prospective studies that have performed a 10-year follow-up in order to validate the CVD risk estimation models for the entire Greek population. The measurement of dietary intake was based on memory and self-reports, both of which are characterized by measurement error; however, the field investigators (mainly dieticians) made an effort to eliminate this bias through their detailed interviews. Moreover, the MedDietScore has been calculated through two nutritional evaluations, one short and one long interview (with 3 days difference), using the ATTICA's study sample.

#### Conclusion

Studying a large, population-based sample of men and women it was found that bias in estimation of CVD events is high. In particular, although, a widely accepted tool was used to predict future cardiac events (i.e., the SCORE), roughly one out of ten participants were misclassified. Based on several analyses, it was revealed that inclusion of easily measured characteristics, like the dietary habits of the participants, in the risk models, increased the

accuracy and reduced misclassification bias of CVD prediction. However, it should be underlined that the results of the specific MedDietScore and the HellenicSCORE may not generalize to other countries. Nevertheless, since adaptation of the SCORE project at national level can be made using only prevalence data from nation-wide cohorts and incidence from WHO registries, the addition of dietary assessment in these risk prediction equations may help clinicians and public health policy makers to better predict, and consequently, prevent the potential CVD candidate.

## REFERENCES

- Araújo F, Gouvinhas C, Fontes F, La Vecchia C, Azevedo A, Lunet N. Trends in cardiovascular diseases and cancer mortality in 45 countries from five continents (1980-2010). *Eur J Prev Cardiol.* 2013; 21:1004-17.
- Petersen S, Peto V, Rayner M, Jose L, Ramon L-F, Alastair G. *European Cardiovascular Disease Statistics*: 2005 edition.
- Perk J, G De Backer, H Gohlke, I Graham, Z Reiner, M.W.M. Verschuren, C Albus, P Benlian, G Boysen, R Cifkova, C Deaton, S Ebrahim, M Fisher, G Germano, R Hobbs, A Hoes, S Karadeniz, A Mezzani, E Prescott, L Ryden, M Scherer, M Syvanne, W.J.M. Scholte Op Reimer, C Vrints, D Wood, J-L Zamorano, F Zannad. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J.* 2012; 33: 1635-701.
- Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1976; 38: 46-51.
- Panagiotakos D. Health measurement scales: methodological issues. *Open Cardiovasc Med J.* 2009; 3: 160-5.
- Pyorala K. Assessment of coronary heart disease risk in populations with different levels of risk. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 348-50.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24: 987-1003.
- Graham IM. The importance of total cardiovascular risk assessment in clinical practice.

- Eur J Gen Pract.* 2006; 12: 148-55.
- 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.
- Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 476-85.
- WHO. World Health Organization, Cardiovascular diseases (CVDs), Fact sheet N°317, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.htm> 1. (21 April 2012)
- Hinai A, Keltai M, Yusuf S; INTERHEART Study Investigators. Dietary Patterns and the Risk of Acute Myocardial Infarction in 52 Countries: Results of the INTERHEART Study. *Circulation.* 2008; 118: 1929-37.
- Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Yannakoulia M, Panagiotakos DB. The role of dietary patterns' assessment in the predictive ability of cardiovascular disease risk estimation models: a review. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65:3-8.
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 1209-27.
- Graham IM. The importance of total cardiovascular risk assessment in clinical practice. *Eur J Gen Pract.* 2006; 12: 148-55.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006; 16:559-68
- Bountziouka V, Tzavelas G, Polychronopoulos E, Constantinidis TC, Panagiotakos DB. Validity of dietary patterns derived in nutrition surveys using a priori and a posteriori multivariate statistical methods. *Int J Food Sci Nutr* 2011; 62:617-27.
- Kastorini CM(1), Papadakis G, Milionis HJ, Kalantzi K, Puddu PE, Nikolaou V, Vemmos KN, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. Comparative analysis of a-priori and a-posteriori dietary patterns using state-of-the-art classification algorithms: a case/control study. *Artif Intell Med* 2013;59:175-83.
- Bountziouka V(1), Constantinidis TC, Polychronopoulos E, Panagiotakos DB. Short-term stability of dietary patterns defined a priori or a posterior. *Maturitas* 2011;68:272-8.
- Panagiotakos D, Kalogeropoulos N, Pitsavos C, Roussinou G, Palliou K, Chrysoshoou C,

- Stefanadis C. Validation of the MedDietScore via the determination of plasma fatty acids. *Int J Food Sci Nutr*. 2009;60:168-80.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Alpha-priori and alpha- posterior dietary pattern analyses have similar estimating and discriminating ability in predicting 5-Y incidence of cardiovascular disease: methodological issues in nutrition assessment. *Food Sci* 2009;74:H218-24.
- 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).
- 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 group's investigation. *JAMA*. 2001;286:180-7.
- Cox DR, Oakes D. *Analysis of survival data – monographs on statistics and applied probability*. Chapman and Hall Pub., 1998.
- 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* 2003; 3: 32:1-9.
- Cook N. Use and misuse of the Receiver Operating Characteristic Curve in risk prediction. *Circulation*. 2007; 115: 928-35.
- Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996; 15: 361– 87.
- Roger B. Newson. Comparing the predictive powers of survival models using Harrell's C or Somers' D. *The Stata Journal*. 2010; 10: 339–58.
- Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008; 27: 157–72
- Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*. 2011; 30: 11–21
- Vickers AJ, Cronin AM, Elkin EB, Gonen M. Extensions to decision curve analysis, a novel method for evaluating diagnostic tests, prediction models and molecular markers. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2008; 8: 53.

- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann- Lingen C.; European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); WONCA Europe (European Society of General Practice/Family Medicine); European Heart Network (EHN); European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. 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). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14: S1-113.
- Panagiotakos DB, Stavrinou V. Methodological issues in cardiovascular epidemiology: the risk of determining absolute risk through statistical models. *Vasc Health Risk Manag*. 2006; 2: 309- 15.
- Pettilä V. Predicting risk of death from cardiovascular disease. Outcome prediction is hampered by methodological problems. *BMJ*. 2001; 323: 1000.
- Katz M, Laurinavicius AG, Franco FG, Conceicao RD, Carvalho JA, Pesaro AE, Wajngarten M, Santos RD. Calculated and perceived cardiovascular risk in asymptomatic subjects submitted to a routine medical evaluation: The perception gap\*. *Eur J Prev Cardiol* 2014; pii: 2047487314543074.
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, Stefanadis C, Toutouzas P. The benefits from Mediterranean diet on the risk of developing acute coronary syndromes, in hypercholesterolemic subjects: a case-control study (CARDIO2000). *Cor Artery Dis*. 2002; 13: 295-300.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2599-608.
- Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr*. 2002; 41:153-60.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Inclusion of dietary evaluation in cardiovascular disease risk prediction models increases accuracy and reduces bias of

- the estimations. *Risk Anal.* 2009; 29: 176-86.
- Baik I, Cho NH, Kim SH, Shin C. Dietary information improves cardiovascular disease risk prediction risk prediction models. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67: 25-30.
- Woo J(1), Chumlea WC, Sun SS, Kwok T, Lui HH, Hui E, Fang NY, Fan YP. Development of the Chinese nutrition screen (CNS) for use in institutional settings. *J Nutr Health Aging* 2005; 9:203-10.
- Panagiotakos DB, Miliatis GA, Pitsavos C, Stefanadis C. MedDietScore: a computer program that evaluates the adherence to the Mediterranean dietary pattern and its relation to cardiovascular disease risk. *Comput Methods Programs Biomed* 2006;83:73-7.
- Bach A(1), Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I, Obrador B. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutr* 2006;9:132-46.
- Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, Polak JF, Tracy RP. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation.* 2005; 112: 25-31.
- Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 152-8.
- Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Commun Health.* 2003; 57: 634- 8.
- Brindle P, Emberson J, Lampe F. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort. *BMJ.* 2003; 327: 1227-33.
- Thomsen TF, McGee D, Davidsen M. A cross-validation of risk- scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol.* 2002; 31: 817-22.

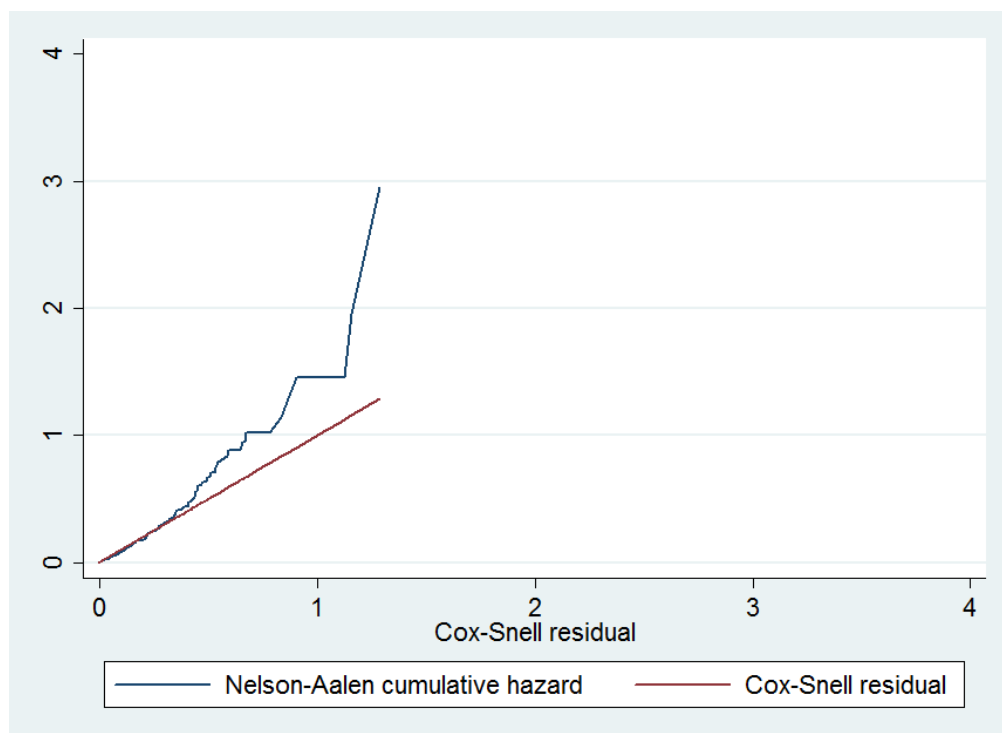


#### **4.5 Σύγκριση στατιστικών μεθοδολογιών των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου**

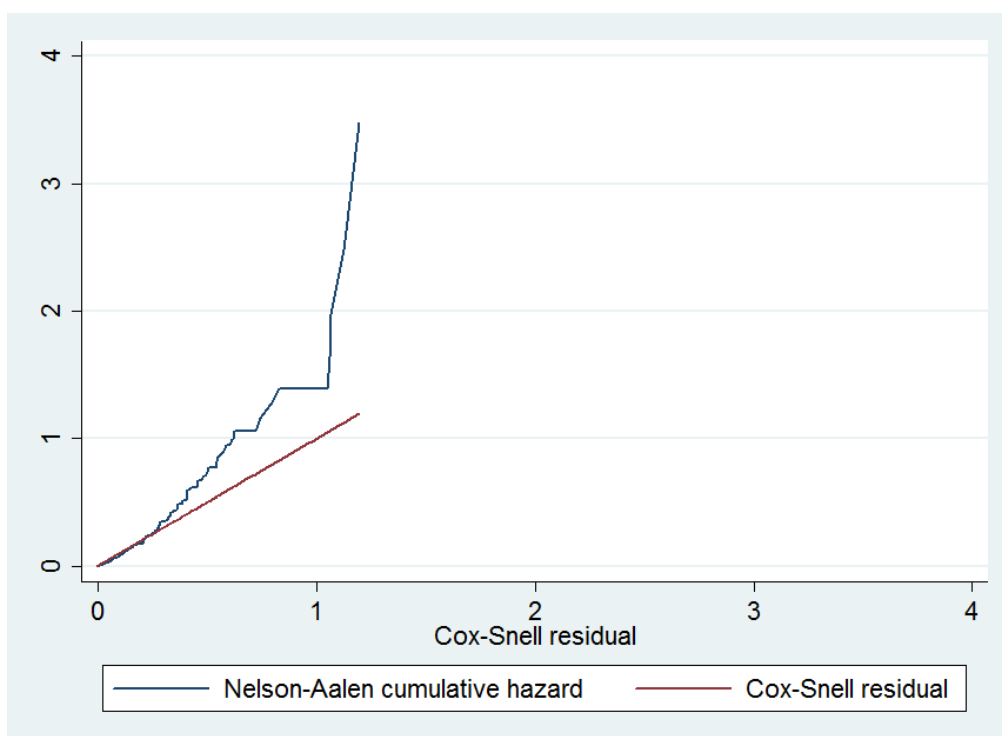
Στην τελευταία παράγραφο των Αποτελεσμάτων παρουσιάζεται η διερεύνηση του βασικού Σκοπού της παρούσας διατριβής. Μετά από την ανάλυση του καρδιαγγειακού κινδύνου και την αποτίμηση του ρόλου της διατροφής στην ακριβή εκτίμηση του στις προηγούμενες ενότητες, τρία πολυπαραγοντικά μοντέλα επιβίωσης, ημιπαραμετρικά μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox, παραμετρικό μοντέλο με κατανομή Weibull και παραμετρικό μοντέλο με εκθετική κατανομή, χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμηθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος. Τα χαρακτηριστικά που συσχετίστηκαν με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ήταν η ηλικία (ΣΚ για 1 χρόνο =1.05 (95%ΔΕ: 1.04-1.07) για το μοντέλο Cox, 1.06 (1.05-1.07) για το μοντέλο Weibull και 1.05 (1.04-1.06) για το εκθετικό μοντέλο), το άρρεν φύλο (ΣΚ άρρεν vs. θήλυ =1.56 (1.21-2.01) για το μοντέλο Cox, 1.57 (1.22-2.01) για το μοντέλο Weibull και 1.50 (1.17-1.93) για το εκθετικό μοντέλο), Δείκτης Μάζας Σώματος (ΣΚ ανά 1 kg/m<sup>2</sup>=1.02 (1.00-1.05) για το μοντέλο Cox, 1.02 (0.99-1.05) για το μοντέλο Weibull και 1.03 (1.00-1.06) για το εκθετικό μοντέλο), υπερχοληστερολαιμία (ΣΚ ναι vs. όχι = 1.43 (1.13-1.80) για το μοντέλο Cox, 1.45 (1.15-1.84) για το μοντέλο Weibull και 1.40 (1.11-1.77) για το εκθετικό μοντέλο) και ο διαβήτης (ΣΚ ναι vs. όχι =1.73 (1.13-1.80) για το μοντέλο Cox, 1.73 (1.29-2.31) για το μοντέλο Weibull και 1.66 (1.24-2.22) για το εκθετικό μοντέλο).

Τα δύο παραμετρικά μοντέλα (Weibull και εκθετικό) συγκρίθηκαν όσον αφορά στην προσαρμογή τους στα δεδομένα. Το μοντέλο που υποθέτει την κατανομή Weibull distribution είχε καλύτερη προσαρμογή στα πραγματικά δεδομένα σε σχέση με το εκθετικό μοντέλο (BIC= 1386.488 vs. BIC=1729.724 αντίστοιχα,  $p$  του Harrell's  $C < 0.001$ ). Επιπλέον, το μοντέλο Weibull συγκρίθηκε γραφικά με το ημιπαραμετρικό μοντέλο Cox με τη χρήση των Cox-Snell καταλοίπων και είχε καλύτερη προσαρμογή από το ημιπαραμετρικό μοντέλο.

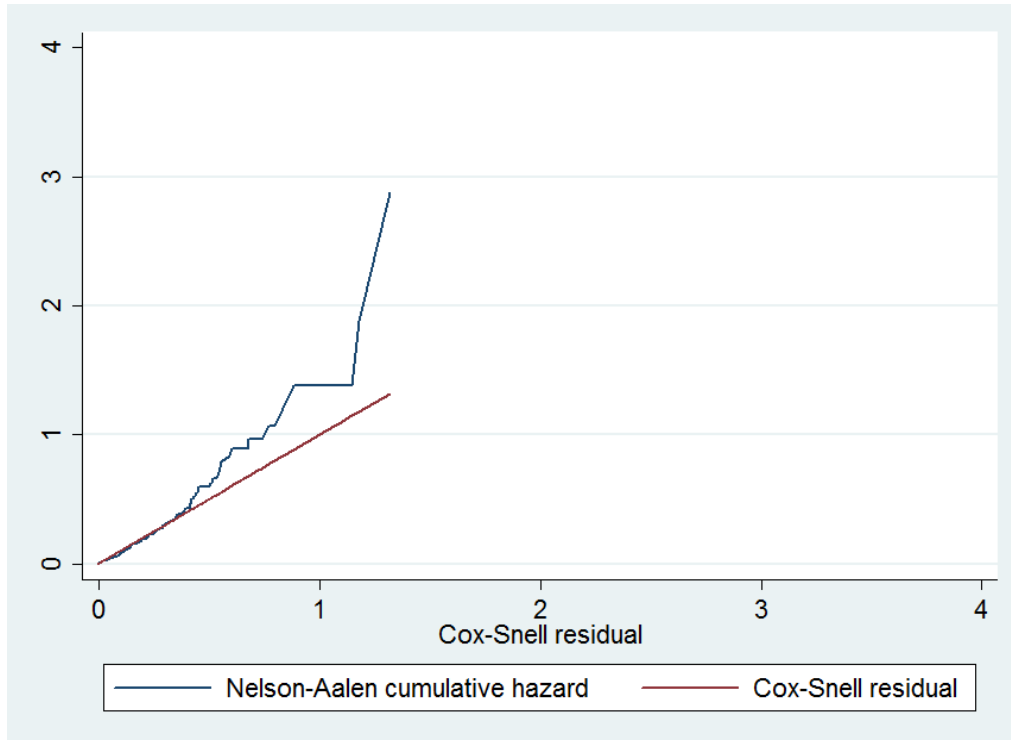
I) Ημιπαραμετρικό μοντέλο Cox proportional



## II) Παραμετρικό μοντέλο με εκθετική κατανομή



### III) Παραμετρικό μοντέλο με κατανομή Weibull



**Γράφημα 17.** Cox-Snell κατάλοιπα των τριών μοντέλων επιβίωσης (Weibull κατανομής, εκθετικής κατανομής και ημιπαραμετρικό Cox).

Όπως παρατηρείται στο παραπάνω γράφημα, το μοντέλο που υποθέτει την κατανομή Weibull είναι αυτό που τα κατάλοιπά του προσεγγίζουν περισσότερο στη διαγώνιο, επομένως, έχει την καλύτερη προσαρμογή στα δεδομένα. Τα άλλα δύο μοντέλα δε διέφεραν μεταξύ τους, ενώ είχαν χειρότερη προσαρμογή στα δεδομένα από το μοντέλο με την υπόθεση της Weibull κατανομής.

**SURVIVAL MODELS ASSUMING WEIBULL DISTRIBUTION PERFORM BETTER IN PREDICTING CARDIOVASCULAR DISEASE EVENTS, AS COMPARED WITH COX AND EXPONENTIAL MODELS. <sup>5</sup>**

Ekavi N. Georgousopoulou<sup>1</sup>, Christos Pitsavos<sup>2</sup>, Mary Yannakoulia<sup>1</sup> and Demosthenes B. Panagiotakos<sup>1</sup>

1 Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University, Athens, Greece

2 First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Greece

**ABSTRACT**

**Background:** in modern epidemiology, in order to assess individual risk of a disease, semi-parametric proportional hazards Cox models are the most frequently used, while fewer studies have used parametric models. **Aim:** the aim of the present work was to compare the semi-parametric and parametric statistical methods regarding their goodness of fit. **Methods:** to test the research hypothesis, characteristics of the 3042 participants of the ATTICA epidemiological study, were used; 2583 of them were found in the 10-year follow-up (2011-2012) and 317 (15.7%) developed a cardiovascular disease event. Three multivariable models, adjusted for the same set of risk factors were compared regarding their performance, using the Bayesian Information Criterion (BIC). All models were adjusted for: age, sex, Body Mass Index, physical activity level, smoking, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia and adherence to the Mediterranean diet (assessed with MedDietScore). **Results:** the semi-parametric Cox proportional hazard model had the worst performance as compared with the parametric survival models under the Weibull distribution. Between the two other parametric models, the Weibull model had the best performance (BIC =1386.488) as compared with the model with the exponential distribution (BIC =1729.724) (p for Harell's C <0.001). **Conclusion:** it appears that parametric models in relation to semi-parametric Cox proportional hazard models have better performance, while parametric model with Weibull distribution had the best performance among the parametric models.

---

<sup>5</sup> Δημοσιεύτηκε στο Journal of Statistics and Applied Probabilities (epub ahead of print).

## INTRODUCTION

The latest guidelines for cardiovascular diseases (CVD) prevention, strongly suggested the estimation of individual 10-year CVD risk for all adult subjects, independently of their health profile, in order to better treat the disease. CVD risk estimation scores have not only widely applied to everyday clinical practice, but suggests an important component of evidence-based medicine [1]. The CVD risk estimation scores provide an individual CVD risk estimation for a specific future time period –usually decade as regards to CVD-, using easily assessed parameters such as, gender, age, smoking status, history of diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia [2]. The accuracy of these scores has raised several discussions, underlying a challenge for modern CVD epidemiology, i.e., the optimization of CVD risk estimation scores, in order to better identify subjects at high CVD risk, without simultaneously treating more healthy people [3]. In the existing CVD risk prediction models various statistical techniques have been used, mainly due to the methodological differences of the existing studies. E.g. some models have used risk factors' scores and give information only regarding the absolute individual risk, whereas other scores provide estimation of relevant CVD risk scores, as compared with subjects without known CVD risk factors. The statistical approaches vary between CVD risk estimation models, which use parametric models (i.e., Weibull) that requires the evaluation of baseline hazard, in contrast with semi-parametric Cox proportional hazards models, which do not require the assessment of baseline hazard [4, 5].

The increasing use of CVD risk estimation scores in everyday clinical practice, lead to an emerging need of upgraded estimation scores that would correctly classify subjects at high CVD risk [6]. Thus, the aim of the present study was to evaluate which of the existing statistical methodologies for survival data (Cox proportional hazard models, exponential distribution or Weibull distribution) performs better to the CVD risk estimation.

## METHODS

### *Statistical Methodology*

The semi-parametric proportional hazards Cox model [7] suggests that the hazards ratio remains constant over time, but it is assumed that the hazard rate is not affected by time (1:  $h_i$ =hazard rate):

$$\log h_i(t) = \log h_0(t) + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_k x_{ik} \quad (1)$$

The Cox proportional hazards model does not estimate the baseline hazard. Contrarily, the exponential distribution with  $\lambda$  parameter, assumes that the hazards ratio remains constant over time, but, the estimation of baseline hazard is possible through the distribution parameters, given from 2, where  $\mu=\log(\lambda)$  [8].

$$\log h_i(t) = \mu + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_k x_{ik} \quad (2)$$

As regards the Weibull distribution (with  $\lambda$  and  $k$  parameters), the proportionality of hazard is assumed, but the hazards ratio can be estimated by 3, and depend on time in various ways [9]:

$$\log h_i(t) = \mu + \alpha \log t + \beta_1 x_{i1} + \dots + \beta_k x_{ik} \quad (3)$$

Estimations are performed using the Maximum Likelihood methodology.

#### ***Sampling procedure at baseline examination***

The working sample used to test the research hypothesis was the ATTICA study. In brief, the study was carried out in the greater metropolitan Athens area (including 78% urban and 22% rural regions) during 2001-2002. Of the 4056 invited individuals, 3042 agreed to participate (75% participation rate); 1514 of the participants were men (18-87 years) and 1528 were women (18-89 years). Exclusion of CVD at baseline examination was performed through a detailed clinical evaluation by the physicians of the study that followed standard criteria. The examination was performed in the individuals' homes or workplaces places.

The baseline evaluation of the ATTICA study included information about: socio-demographic characteristics, history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes, family history of CVD, dietary and other lifestyle habits (i.e., smoking status and physical activity). The recorded variables were gender, age, Body Mass Index (BMI) (using the measured weight and height and the formulae for BMI proposed by Lambert Adolphe Jacques Quetelet (1796-1874), i.e., body weight (in kilograms/ height (in meters)<sup>2</sup>), the physical activity status was assessed using the Greek validated version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ); participants were classified as physically active or sedentary [10]. Arterial blood pressure was measured at the end of the baseline physical examination with subject in sitting position, and at least 30 minutes at rest. Participants whose average blood pressure levels were greater or equal to 140 / 90 mmHg or were under antihypertensive medication were classified as having hypertension. Hypercholesterolemia was defined as total cholesterol levels greater than 200 mg/dl or the use of lipids lowering agents. Blood glucose levels (in mg/dL) were measured with a Beckman Glucose Analyzer (Beckman Instruments,

Fullerton, CA, USA). Diabetes mellitus (type 2) was defined according to the American Diabetes Association diagnostic criteria (i.e., blood glucose levels greater than 125 mg/dL classified participants as having diabetes). Smokers were defined as those who were smoking at least one cigarette per day during the past year or had recently stopped smoking (during a year); the rest of the participants were defined as non-smokers. The MedDietScore was used to evaluate adherence to the Mediterranean diet. More specifically, MedDietScore is an index with 11 questions regarding consumption frequency of the main foods of the Mediterranean diet pyramid. In particular, based on the suggested intake, monotonic functions (with the exception of alcohol intake) were used in order to score the frequency consumption of these foods. In particular, individual ratings (from 0 to 5 or the reverse) were assigned in each of the 11 food groups according to their position in the Mediterranean diet pyramid. Thus, the score ranges from 0 to 55; higher values of this diet score indicate greater adherence to the Mediterranean diet [11].

Further details about the working sample used here may be found elsewhere [12].

#### ***Follow-up examination (2011-2012)***

During 2011-12, the ATTICA Study's investigators performed the 10-year follow-up (mean follow-up time 8.41 y). Of the  $n=3042$  initially enrolled participants,  $n=2583$  were found during the follow-up (85% participation rate). Of the individuals that were lost to follow-up (i.e.,  $n=459$ ),  $n=224$  were not found because of missing or wrong addresses and telephone numbers that they have provided at baseline examination and  $n=235$  because they denied being re-examined. No differences were reported regarding the distribution of sex (men 50% vs. 49%,  $p=0.613$ ), obesity (19% vs. 16%,  $p=0.208$ ), as well as anxiety ( $p=0.083$ ) and depression levels ( $p=0.173$ ) between the participants that were found to follow-up and the participants that were lost to follow-up. All cases with missing information were excluded from the analyses. Thus, for the present work, complete data from  $n=2009$  participants with CVD evaluation at follow-up were used. In order to participate in the follow-up all participants were initially appointed through telephone calls. Afterwards, the investigators approached the participants and performed a detailed evaluation of their medical records. Among others, information about participants': (a) vital status (death from any cause or due to CVD), (b) development of CHD (i.e., myocardial infarction, angina pectoris, other identified forms of ischemia -WHO-ICD coding 410-414.9, 427.2, 427.6-, heart failure of different types, and chronic arrhythmias -WHO-ICD coding 400.0-404.9, 427.0 -427.5, 427.9-), and (c)

development of stroke (WHO-ICD coding 430-438), was assessed and considered as the outcome in this work.

### ***Statistical analysis***

Continuous variables were presented as mean values $\pm$ standard deviation and categorical variables are presented as frequencies. Associations between categorical variables were tested using the chi-square test. The continuous variables were tested for normality through P-P plots. Comparisons between mean values of normally distributed variables between those who developed an event and the rest of the participants were performed using Student's t-test, after controlling for equality of variances using the Levene's test. The time to CVD event was recorded on annual basis. Log-rank test was also applied to evaluate differences between groups of participants as regards CVD incidence. The hazard ratios (HR) of developing a CVD event during the 10-year period, according to the participants' baseline characteristics were estimated using Cox proportional hazards models, exponential survival models and Weibull survival models. Moreover, known confounders (i.e., age, adherence to Mediterranean diet (MedDietScore), physical activity status, smoking, history of hypertension, diabetes and hypercholesterolemia) were also included in the model. For testing the assumption of proportional hazards, graphical control was applied for the proportionality of hazards between the classes of the categorical variables (gender, hypertension, hypercholesterolemia and diabetes. For all models the Bayesian information criterion (BIC) was calculated [13]:

$$\text{BIC} = -2 \cdot \ln L + k \cdot \ln(n) \quad (4)$$

( $L$  the likelihood of the models,  $k$  the degrees of freedom and  $n$  the study sample), which suggests a standard criterion for the good performance of the model to the observed data. As the BIC decreases, the model performs better to observed data. For the comparison among parametric and semi-parametric (Cox) models, the graphical control of Cox & Snell residuals in relation to cumulative hazard was applied [14] Specifically, the Cox & Snell residuals of each model were calculated through 5:

$$\text{rcs}_i = \exp(\beta x_i) H_0(t_i) \quad (5)$$

Then, they were presented graphically with Nelson & Aalen cumulative hazard [15]. The closest the residual to the diagonal line of  $45^\circ$  that starts from (0,0), the best performs the model to the observed events. The Harrell's C estimator was used in order to compare the discriminant ability of the parametric models [16]. The aforementioned estimator is a rank parameters' estimator, in the family of Kendall- $\tau$  coefficient. For binary data ( $X_i, Y_i$ ) and



data sampling  $\{(X_i, Y_i), (X_j, Y_j)\}$  from the relevant sampling population, there are two possible outcomes: concordant and discordant pairs. A couple of observed data is concordant when higher X values is associated with higher Y values, but discordant when higher X values are associated with lower Y values. Given the above, the Somers'  $D(X | Y)$  estimator is the difference between conditional probabilities and Harrell's  $C(X | Y)$  estimator is  $\{D(X | Y) + 1\}/2$ . In the specific analysis, X, Y represent the estimated and the observed CVD risk, respectively. The 95% confidence intervals (CI) for the difference between Harrell's C estimators were used instead of the 95% CIs of the estimators, due to the fact that the latter might become skewed in case of strongly positive associations [16].

The statistical significance level was defined at  $\alpha=0.05$ . The Harrell's C estimations for all multivariable survival models were performed using STATA 11.0 software (StataCorp College Station, Texas 77845 USA). All other statistical analyses were performed using SPSS 18.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## RESULTS

### *10-year cardiovascular disease incidence*

The fatal or non-fatal, 10-year CVD incidence rate was  $n=317$  (15.7%); of them,  $n=198$  (19.7%) cases were men and  $n=119$  (11.7%) cases were women. Of the  $n=317$  CVD events, 46 were fatal ( $n=34$  men), and, thus, the overall 10-year fatal CVD rate was 1.8% (3.4% for men and 1.2% for women). Based on the observed person-years, the annual incidence of CVD was 182 new cases per 10,000 men and 110 new cases per 10,000 women participants. The CVD mortality rate among men was almost 3 times greater than the same rate among women (3.34% vs. 1.2% respectively). As regards the non-fatal CVD events, men had an almost 2-fold greater 10-year incidence than women (16.19% vs. 9.83% respectively).

Characteristics of the participants by CVD status at 10-year are presented in **Table 1**. As it can be seen, the group of participants who developed CVD consisted by older, men, with increased blood lipids, systolic/diastolic blood pressure, glucose and C-reactive protein levels, as well as with lower adherence to the Mediterranean diet (i.e., lower diet score) and increased body mass index (all  $p$ -values  $< 0.001$ ).

**Table 1.** Characteristics of the ATTICA study's participants (n=2009) according to the 10-year fatal or non-fatal incidence of CVD.

	Baseline	Status at 10-year follow – up		<i>p</i>
		CVD event free (n=1702)	CVD events (n=317)	
Age, yrs	45±14	43±13	58±13	<0.001
Male gender, %	50%	48%	63%	<0.001
Smoking at baseline or before, %	43%	55%	57%	0.462
Physical activity, %	41%	41%	41%	0.999
MedDietScore (0-55)	26±7	26±6	23±7	<0.001
Hypertension, %	30%	28%	51%	<0.001
Hypercholesterolemia, %	39%	40%	57%	<0.001
Diabetes, %	7%	5%	22%	<0.001
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	26±5	26±5	28±5	<0.001

p-values derived using the chi-square test or t-test for the categorical and continuous variables, respectively.

The three multi-adjusted survival models (i.e., semi-parametric Cox proportional hazards model, parametric Weibull model and parametric exponential model) for 10-year CVD risk are presented in **Table 2**. Specifically, the characteristics that were positively associated with higher risk of developing CVD within a decade were increasing age (Hazard Ratio (HR) for 1 year =1.05 (95%CI 1.04-1.07) for Cox model, 1.06 (1.05-1.07) for Weibull model and 1.05 (1.04-1.06) for exponential model), the male gender (HR male vs. female=1.56 (1.21-2.01) for Cox model, 1.57 (1.22-2.01) for Weibull model and 1.50 (1.17-1.93) for exponential model), Body Mass Index (HR for 1 kg/m<sup>2</sup>=1.02 (1.00-1.05), 1.02 (0.99-1.05) for Weibull model and 1.03 (1.00-1.06) for exponential model), hypercholesterolemia (HR for history vs. no history= 1.43 (1.13-1.80) for Cox model, 1.45 (1.15-1.84) for Weibull model and 1.40 (1.11-1.77) for exponential model) and diabetes (HR for history vs. no history=1.73 (1.13-1.80) for Cox model, 1.73 (1.29-2.31) for Weibull model and 1.66 (1.24-2.22) for exponential model).

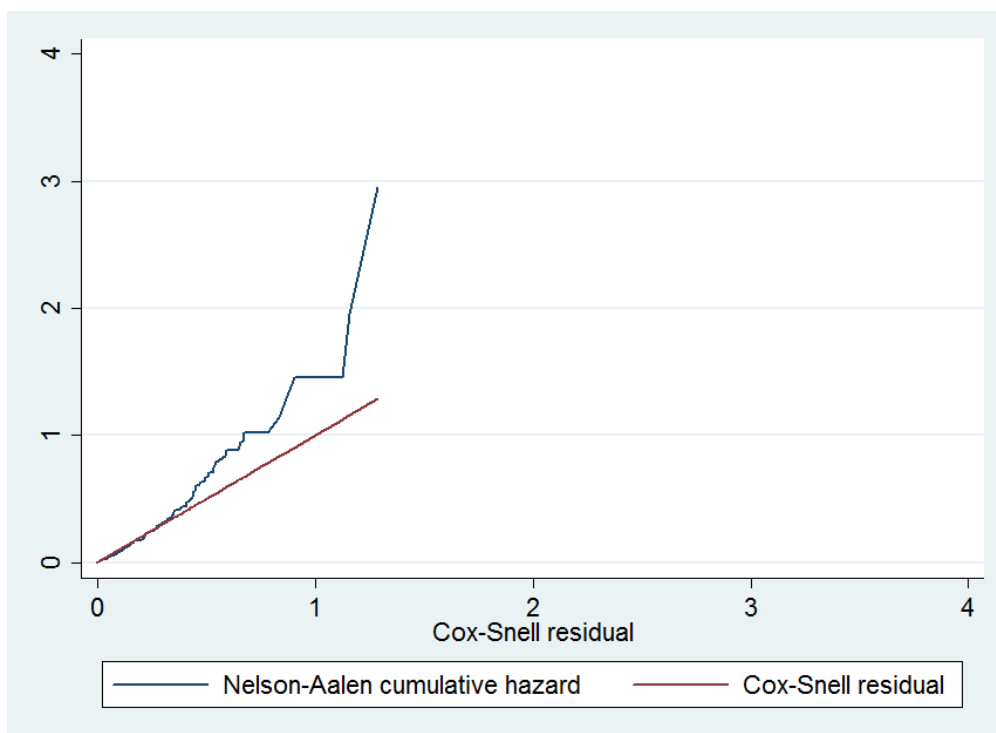
**Table 2.** Hazard ratios (95% Confidence Intervals) for multivariable parametric and semi-parametric survival models for development of cardiovascular disease, among the subjects of the ATTICA study ( $n=2009$ ).

Variable	Cox	Weibull	Exponential
Age (per 1 year)	1.05 (1.04-1.07)	1.06 (1.05-1.07)	1.05 (1.04-1.06)
Gender (male vs. female)	1.56 (1.21-2.01)	1.57 (1.22-2.01)	1.50 (1.17-1.93)
Body Mass Index (per 1 kg/m <sup>2</sup> )	1.02 (1.00-1.05)	1.02 (0.99-1.05)	1.03 (1.00-1.06)
Physical activity (yes vs. no)	1.01 (0.80-1.29)	1.01 (0.79-1.28)	1.02 (0.80-1.29)
Smoking (yes vs. no)	1.22 (0.95-1.56)	1.22 (0.95-1.56)	1.22 (0.95-1.56)
Hypertension (yes vs. no)	1.21 (0.95-1.53)	1.21 (0.96-1.54)	1.22 (0.96-1.55)
Hypercholesterolemia (yes vs. no)	1.43 (1.13-1.80)	1.45 (1.15-1.84)	1.40 (1.11-1.77)
Diabetes (yes vs. no)	1.73 (1.13-1.80)	1.73 (1.29-2.31)	1.66 (1.24-2.22)
MedDietScore (per 1/55 unit)	0.99 (0.97-1.01)	0.99 (0.97-1.01)	0.99 (0.97-1.01)

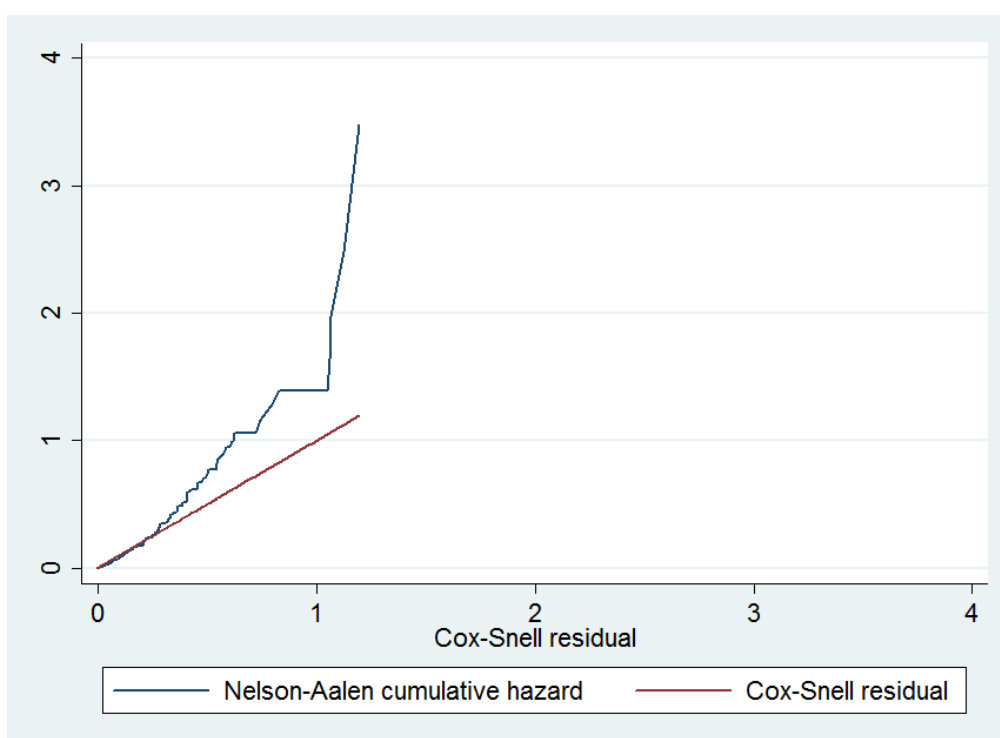
The two parametric models (i.e., Weibull and exponential) were further compared as regards to their performance to the observed CVD events. The model assuming the Weibull distribution had better performance than the model assuming exponential distribution (BIC=1386.488 vs. BIC=1729.724 respectively,  $p$  for Harell's  $C < 0.001$ ). Moreover, the best parametric model (i.e., Weibull) was compared graphically with Cox proportional hazards model, using Cox-Snell residuals. The multivariable model assuming the Weibull distribution had better performance than the semi-parametric Cox model (*Graph 1*).

**Graph 1.** Cox & Snell residuals for the 10-year incidence of CVD

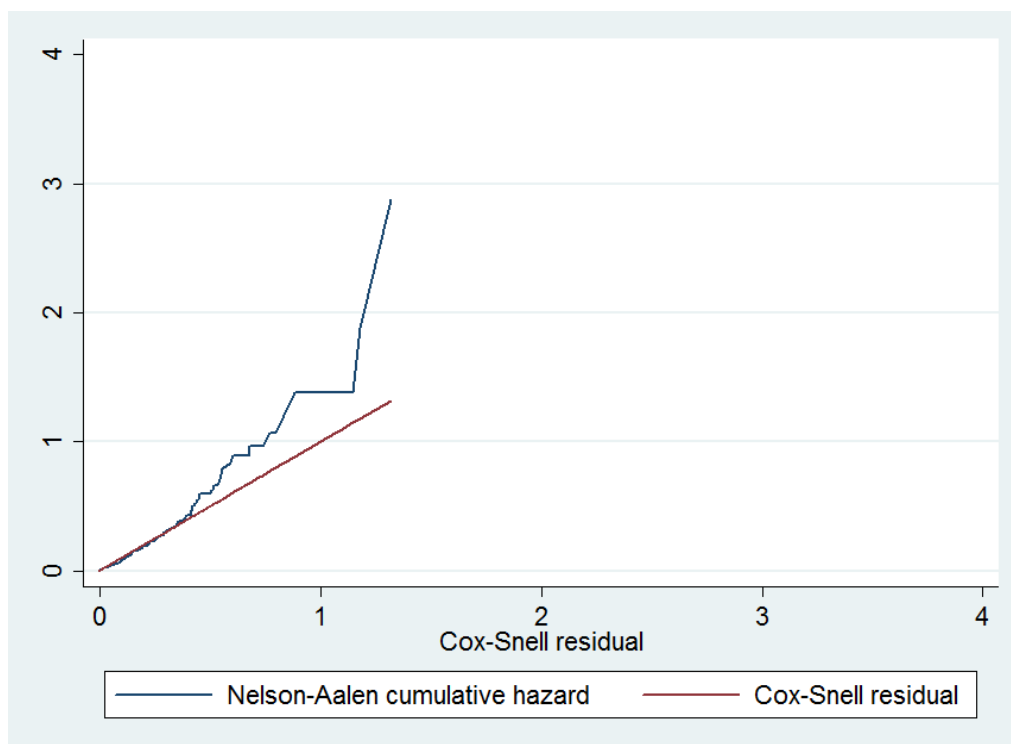
I) Semi-parametric multivariable Cox proportional hazards model



II) Parametric (i.e. exponential distribution) multivariable model.



III) Parametric (i.e. Weibull distribution) multivariable model.



## DISCUSSION

The present work aimed to compare the model performance of three different statistical methodologies that have been proposed for use in CVD risk prediction models and scores and to provide further insights in accurately predicting the risk for chronic diseases. According to the presented results, the parametric model under the assumption of the Weibull distribution had better performance to the observed CVD events than the semi-parametric Cox proportional hazards model and the parametric survival model assuming the Exponential distribution. To our knowledge, this is the first attempt in literature to compare parametric and semi-parametric survival models as regards to their performance to CVD events.

The aforementioned finding could be mainly attributed to the fact that Weibull parametric survival model has a crucial difference when compared with the other two survival models. Taking into account that increasing age consist a major CVD risk factor the assumption of the Weibull distribution, which empowers the aggravating effect of age on CVD risk, seems to have a better theoretical performance on CVD patho-biology. Specifically, the Weibull distribution assumes that times affect the risk for the outcome with a non-linear way. This finding bears physio-biological explanation for CVD risk, as increasing age was one the first established aggravating factors for the development of CVD.

Relevant attempts have been performed by Cox *et al.* that compared the (Cox regression and generalized gamma survival models in two groups of patients (1504 males and 461 females) after their clinical diagnosis of AIDS. It was proved that generalized gamma model was better than Cox model because the assumption of proportional hazards was not fulfilled [17]. Moreover, Ravangard *et al.*, compared the performance of parametric and semi-parametric models on the length of stay in hospital for subjects who recovered. The researchers concluded that as regards length of stay in hospital, the assumption of proportionality of hazards was not fulfilled and thus, proposed other parametric approaches [18].

The parametric and non-parametric approaches in survival analysis have important differences and their performances in observed data have raised researchers' interest lately [19]. The use of parametric models allows the projection of estimations in time-periods greater than the study's follow-up period, which could be an important tool in predicting future risk for everyday clinical practice. Another important advantage in using parametric survival models is that the baseline hazard can be estimated, whereas this is not possible by Cox models. Thus, the subjects could receive information about their actual CVD risk, not the relative CVD risk [20]. This information could be even more initiating for subjects at high risk in order to adopt a healthier lifestyle or comply to the proposed therapy.

The present study has several strengths since it is the first prospective study based on a quite representative sample of the general population, and with a long (i.e., 10-year) follow-up period. Moreover, a wide variety of factors were used i.e., socio-demographic, lifestyle, clinical and biological. However, there are some limitations, too. The baseline evaluation was performed once, and may be prone to measurement error. Thus, the prevalence of various clinical risk factors or the levels of biological factors may have been overestimated. In addition the use of time-to-event in discrete values may also have limited the performance of the estimated models.

### **Conclusion**

The use of parametric Weibull survival models seems to be a better approach than using semi-parametric Cox proportional hazards models in predicting future CVD events. Although, more research works are needed to confirm or refute this finding, as well as bootstrapping methods for reducing bias, the aforementioned observation may provide a useful mean for better identifying the potential CVD candidate in various risk models and in various populations.

## REFERENCES

1. Perk J, G De Backer, H Gohlke, I Graham, Z Reiner, M.W.M. Verschuren, C Albus, P Benlian, G Boysen, R Cifkova, C Deaton, S Ebrahim, M Fisher, G Germano, R Hobbs, A Hoes, S Karadeniz, A Mezzani, E Prescott, L Ryden, M Scherer, M Syvanne, W.J.M. Scholte Op Reimer, C Vrints, D Wood, J-L Zamorano, F Zannad. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012; 33: 1635-701.
2. Panagiotakos D. Health measurement scales: methodological issues. *Open Cardiovasc Med J*. 2009; 3:160-5.
3. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 1209-27.
4. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24:987-1003.
6. Graham IM. The importance of total cardiovascular risk assessment in clinical practice. *Eur J Gen Pract*. 2006; 12: 148-55.
7. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B*. 1972; 34: 187–220
8. Devroye L. Non-Uniform Random Variate Generation. New York: Springer-Verlag. 1986.
9. Weibull W. A statistical distribution function of wide applicability. *J. Appl. Mech.-Trans*. 1951;18: 293–7
10. International Physical Activity Questionnaire (accessed at <http://www.ipaq.ki.se/> on February 28, 2006).

11. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16:559-68
12. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohooou C, Stefanadis C. Epidemiology of Cardiovascular risk factors in Greece; aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health.* 2003; 3:32:1-9.
13. Schwarz GE. Estimating the dimension of a model. *Annals of Statistics* 1978; 6:461–4.
14. Royston P. Explained variation for survival models. *The Stata Journal*, 2006; 6: 83-96.
15. Newson BR. Comparing the predictive powers of survival models using Harrell's C or Somers' D. *The Stata Journal* 2010; 10:339-358.
16. Daniels HE, Kendall, MG. The Significance of Rank Correlation Where Parental Correlation Exists. *Biometrika* 1947; 34:197-208.
17. Cox C, Chu H, Schneider MF, Muñoz A. Parametric survival analysis and taxonomy of hazard functions for the generalized gamma distribution. *Stat Med* 2007; 26:4352-74.
18. Ravangard R, Arab M, Rashidian A, Akbarisari A, Zare A, Zeraati H. Comparison of the results of Cox proportional hazards model and parametric models in the study of length of stay in a Tertiary Teaching Hospital in Tehran, Iran. *Acta Medica Iranica* 2011; 49:650-58.
19. Wang W, Small D. A comparative study of parametric and nonparametric estimates of the attributable fraction for a semi-continuous exposure. *Int J Biostat.* 2012; 8:32.
20. Rausand, M., Hoyland, A. *System Reliability Theory: Models, Statistical Methods, and Applications.* 2004; Hoboken: John Wiley & Sons.



## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν να συγκριθούν ως προς την ακρίβεια τους, υπάρχουσες μεθοδολογίες πιθανοθεωρητικής εκτίμησης του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου που έχουν χρησιμοποιηθεί σε γνωστά μοντέλα. Η ανάλυση των στοιχείων έδειξε ότι η χρήση παραμετρικών μοντέλων βελτιώνει την πρόβλεψη, έναντι των ημι-παραμετρικών που χρησιμοποιούνται συνήθως. Πιο συγκεκριμένα, το μοντέλο που υποθέτει την Weibull κατανομή είχε καλύτερη προσαρμογή στα παρατηρηθέντα δεδομένα από το μοντέλο που υπέθετε την εκθετική κατανομή. Στόχος της διατριβής ήταν και η αποτίμηση της 10-ετούς επίπτωσης καρδιαγγειακής νόσου στον ελληνικό πληθυσμό. Ως εκ τούτου αξιολογήθηκε η 10-ετής επίπτωση της νόσου σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα του αστικού ελληνικού πληθυσμού. Από το σύνολο των ατόμων ηλικίας 18-85, το 15.7% εκδήλωσε θανατηφόρο ή μη-θανατηφόρο. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, η ετήσια επίπτωση της νόσου ήταν 182 νέα περιστατικά ανά 10,000 άνδρες και 110 νέα περιστατικά ανά 10,000 γυναίκες. Επιπλέον, σκοπός της μελέτης ήταν και η αξιολόγηση της εγκυρότητας του ελληνικού μοντέλου εκτίμησης του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου (HellenicSCORE) που προέκυψε έπειτα από αναγωγή του ευρωπαϊκού μοντέλου (SCORE) για τον ελλαδικό χώρο, καθώς και να μελετηθεί η επίδραση της προσθήκης του διατροφικών συνηθειών (και συγκεκριμένα η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή) στην προβλεπτική ικανότητα του μοντέλου εκτίμησης για το 10-ετή κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Με βάση τις αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν, το HellenicSCORE αποτελεί ένα ιδιαίτερα αξιόπιστο, έγκυρο εργαλείο πιθανοθεωρητικής πρόβλεψης εκδήλωσης της καρδιαγγειακής στον ελληνικό πληθυσμό, ενώ η διατροφική αξιολόγηση προσθέτει σημαντικά στην εγκυρότητα του σκορ, ανάγοντας το σε ένα πολύτιμο εργαλείο για τον κλινικό στην καθημερινή του πράξη. Τέλος, όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου που καταγράφηκαν, το ατομικό ιστορικό διαβήτη συσχετίστηκε με 69% αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου, ανεξάρτητα από πιθανούς συγχυστές. Από τα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής, το μορφωτικό επίπεδο αποτελεί προστατευτικό παράγοντα, προτείνοντας έτσι ένα υποσύνολο του πληθυσμού (αυτό με το χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο) στο οποίο θα έπρεπε να στοχεύσουν περισσότερο οι στρατηγικές της δημόσιας υγείας. Όσον αφορά στη Μεσογειακή διατροφή, ο αυξημένος βαθμός προσκόλλησης σε αυτή ήταν σημαντικός προστατευτικός παράγοντας, ανεξάρτητα από του κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Το εντυπωσιακό εύρημα που παρατηρήθηκε ήταν πως αν και η Ελλάδα είναι το λίκνο της

Μεσογειακής διατροφής, ο βαθμός προσκόλλησης στο πρότυπο αυτό ήταν μέτριος και για τα δύο φύλα (μόλις 45% προσκόλληση στη Μεσογειακή πυραμίδα).

### **5.1 Στατιστικές μέθοδοι στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου**

Όπως προαναφέρθηκε, στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής συγκρίθηκαν στατιστικές μέθοδοι που έχουν κατά καιρούς εφαρμοσθεί για την εκτίμηση του κινδύνου χρονίων νοσημάτων, και ειδικότερα του καρδιαγγειακού. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, το παραμετρικό μοντέλο που υποθέτει κατανομή Weibull παρουσίασε την καλύτερη προσαρμογή στα παρατηρηθέντα δεδομένα σε σύγκριση με το παραμετρικό μοντέλο που υποθέτει την εκθετική κατανομή και τα ημιπαραμετρικά μοντέλα Cox. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι η κατανομή Weibull διαφέρει από τα άλλα δύο μοντέλα σημαντικά ως προς την επίδραση που υποθέτει για το ρόλο του χρόνου. Συγκεκριμένα, η πάροδος του χρόνου δεν έχει σταθερή ή γραμμική επίδραση στον κίνδυνο, αλλά υποθέτει την ύπαρξη ενός εκθέτη. Αν ληφθεί υπόψη ότι η αύξηση της ηλικίας (και συνεπώς του χρόνου) αποτελεί ένα σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα για την εκδήλωση της καρδιαγγειακής νόσου. Επομένως, η χρήση παραμετρικών μοντέλων που υποθέτουν μη-γραμμική σχέση με το χρόνο, θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε βέλτιστη εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η χρήση παραμετρικών υποδειγμάτων έχει και το πλεονέκτημα της προβολής του χρόνου σε περιόδους μεγαλύτερες από τη χρονική περίοδο διεξαγωγής της εκάστοτε μελέτης, γεγονός που θα μπορούσε να είναι χρήσιμο εργαλείο στην εκτίμηση του μελλοντικού κινδύνου, γεγονός που συχνά επιχειρείται στην πράξη από πολλούς ερευνητές (Panagiotakos et al., 2009). Σημαντικό πλεονέκτημα της χρήσης παραμετρικών υποδειγμάτων είναι και η δυνατότητα εκτίμησης του απόλυτου κινδύνου εκδήλωσης της νόσου, σε αντίθεση με τα ημιπαραμετρικά υποδείγματα που δεν μπορούν να εκτιμήσουν τον απόλυτο (Rausand et al., 2004). Η έννοια του απόλυτου κινδύνου είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην προληπτική ιατρική, μια και μπορεί να αποτελέσει "μοχλό" κινητοποίησης των ατόμων προς ένα υγιεινότερο τρόπο ζωής και ορθότερη τήρηση της φαρμακευτικής αγωγής.

### **5.2 Εγκυρότητα του HellenicSCORE**

Στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής εξετάσθηκε και η εγκυρότητα του HellenicSCORE, με τη χρήση των δεδομένων του 10-ετούς επανελέγχου της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ. Προέκυψε ότι το HellenicSCORE είναι ένα έγκυρο πιθανοθεωρητικό εργαλείο

αναγνώρισης των ατόμων σε αυξημένο κίνδυνο τόσο για θανατηφόρο, όσο και για μη-θανατηφόρο καρδιαγγειακό συμβάν. Ως γνωστόν, η χρήση έγκυρων εργαλείων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου προτείνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες ως βασικό στοιχείο της πρωτογενούς πρόληψης της νόσου (Perk et al., 2012) και θεωρείται αρκετά ικανό να κινητοποιήσει τα άτομα στην υιοθέτηση αλλαγών του τρόπου ζωής, όπως για παράδειγμα στην πιο μακροπρόθεσμη υιοθέτηση σωματικής δραστηριότητας αλλά και την πιο συστηματική λήψη της συνταγογραφούμενης αγωγής (Graham et al., 2009).

Σημαντικό ρόλο στην αξιοπιστία των εκτιμήσεων των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου διαδραματίζουν οι μεταβλητές που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του κινδύνου, ακριβώς όπως οι μεταβλητές που απαρτίζουν τα μοντέλα. Το πρώτο μοντέλο που προτάθηκε και έτυχε παγκόσμιας αναγνώρισης και χρήσης ήταν το Framingham σκορ για το σύνολο των θανατηφόρων και μη- καρδιαγγειακών συμβάντων, που περιλάμβανε τις μεταβλητές φύλο, ηλικία, χοληστερόλη, κάπνισμα, διαβήτη και συστολική αρτηριακή πίεση, ενώ δεν περιλάμβανε σημαντικούς παράγοντες για τον τρόπο ζωής. Τις ίδιες μεταβλητές συμπεριέλαβε και το βρετανικό Q-RISK σκορ. Τις ίδιες μεταβλητές με εξαίρεση την παρουσία διαβήτη περιλάμβανε και το Ευρωπαϊκό SCORE, αλλά περιορίστηκε στον κίνδυνο εκδήλωσης θανατηφόρου συμβάματος. Άλλα σκορ με λιγότερη αναγνώριση συμπεριέλαβαν ο οικογενειακό ιστορικό (ASSIGN score), γονίδια, βιολογικούς δείκτες (το PROCAM σκορ που συμπεριέλαβε επιπλέον τα επίπεδα τριγλυκεριδίων), αλλά η σχέση κόστους και αξιοπιστίας εκτιμήσεων δεν έδειξαν αξιοσημείωτη βελτίωση των εκτιμήσεων που να δικαιολογεί τη χρήση τους σε όλα τα άτομα ανεξαρτήτως ιστορικού, όπως προτείνει η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (Graham et al., 2009).

### ***5.3 Ο ρόλος της Μεσογειακής διατροφής στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου***

Η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή φάνηκε στην παρούσα μελέτη ότι προστάτευε τα άτομα που την ακολουθούσαν συστηματικά, σε σχέση με αυτούς που δεν την ακολουθούσαν. Η προστατευτική της δράση παρέμεινε σημαντική ακόμα και μετά από στάθμιση για όλους τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η ανάλυση δομημένων στατιστικών μοντέλων ανέδειξε ότι υπάρχει μία άμεση μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου που μπορεί να αποδοθεί στη Μεσογειακή Διατροφή, αλλά και έμμεσες επιδράσεις, που σχετίζονται με τη μείωση της φλεγμονής, αλλά και τη ρύθμιση της

αρτηριακής πίεσης. Η μελέτη PREDIMED έδειξε με κλινική δοκιμή διάρκειας ενός έτους, στοχευόμενη σε άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ότι η προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή αύξησε την αντιοξειδωτική ικανότητα και τη μη-ενζυμική αντιοξειδωτική δραστηριότητα, όταν συγκρίθηκε με μία τυπική χαμηλή σε λίπος διατροφή, προτείνοντας ότι υπάρχουν συστατικά στη Μεσογειακή Διατροφή όπως βιταμίνη C, A, ψευδάργυρος, χαλκός, κ.ά. που ενισχύουν τα σχετικά βιοχημικά μονοπάτια (Zamora-Ros et al., 2013).

Στην παρούσα διατριβή, αναδείχθηκε επίσης ότι η προσθήκη της διατροφικής αξιολόγησης (μέσω του δείκτη MedDietScore), σε μοντέλο εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου (HellenicSCORE) που περιλαμβάνει ηλικία, φύλο, κάπνισμα, επίπεδα χοληστερόλης και συστολική αρτηριακή πίεση, αύξησε την ακρίβεια της εκτίμησης σχεδόν κατά 50%. Δεδομένου ότι υπάρχει ακόμα μεγάλο περιθώριο βελτιστοποίησης των μοντέλων εκτίμησης του κινδύνου, η προσθήκη ανέξοδων και εύκολα μετρήσιμων χαρακτηριστικών αποτελεί μία σημαντική πιθανή προσθήκη στα μοντέλα εκτίμησης. Επιπλέον, ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή συσχετίστηκε με βελτίωση του ποσοστού ορθής ταξινόμησης σε σχέση με το μοντέλο που περιλάμβανε το HellenicSCORE.

Παρά το γεγονός ότι η ποιότητα της Διατροφής έχει συσχετισθεί με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, σε κανένα από τα μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου δεν έχει συμπεριληφθεί η αξιολόγηση της διατροφής. Σε δημοσίευση του 2009 από τον Παναγιωτάκο και συν., ήταν η πρώτη ομάδα που εξέτασε το ρόλο της προσθήκης της διατροφικής αξιολόγησης στο HellenicSCORE αναφέρθηκε πως η προσθήκη αυτή εξήγησε κατά 5.5% το σφάλμα δυσταξινόμησης (Panagiotakos et al, 2009). Μία ακόμη μεταγενέστερη δημοσίευση που εξέτασε την προσθήκη ομάδων τροφίμων σε μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατήρησαν σημαντική αύξηση στο ποσοστό ορθής ταξινόμησης των ατόμων με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (Baik et al., 2013).

Με βάση τα παραπάνω, το σφάλμα ταξινόμησης στην εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι αναπόφευκτο πρόβλημα των μοντέλων εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Είναι γνωστό επίσης ότι η εφαρμογή του σκορ εκτίμησης κινδύνου Framingham έχει σοβαρό σφάλμα εκτίμησης του κινδύνου όταν εφαρμόζεται σε άλλους πληθυσμούς (Marrugat et al., 2003). Αυτά τα σφάλματα δεν μπορούν να αποδοθούν σε διαφορές στην επίπτωση της νόσου ούτε σε διαφορές στο ρόλο των κλασσικών παραγόντων κινδύνου, οπότε πιθανότατα η απάντηση βρίσκεται στον τρόπο ζωής.

Και άλλα διατροφικά πρότυπα έχουν μελετηθεί σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων. Εκτός από τη Μεσογειακή διατροφή, άλλα διατροφικά πρότυπα που έχουν συσχετισθεί σε μελέτες με 10 έως 60% μείωση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι η ‘Υγιεινή’, η ‘Συνετή’, και η δίαιτα ‘DASH’. Χαρακτηρίζονται όλες από τη συχνή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ψαριών, οσπρίων, ολικής άλεσης δημητριακών, με ταυτόχρονη αραιή κατανάλωση γλυκών, κόκκινου κρέατος και παραγώγων του και trans λιπαρών οξέων. Η Μεσογειακή διατροφή όμως είναι η πρώτη που μελετήθηκε, αναδείχθηκε από κλινικές μελέτες και μπορεί να υιοθετηθεί αρκετά εύκολα από τον οποιονδήποτε (Williams et al., 2013).

#### **5.4 Περιορισμοί**

Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ είναι η πρώτη προοπτική μελέτη που διερεύνησε τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου με μεγάλη περίοδο παρακολούθησης (10 έτη) και χρησιμοποίησε δείγμα αντιπροσωπευτικό του αστικού ελληνικού πληθυσμού. Όπως κάθε μελέτη, έχει και σημαντικούς περιορισμούς που πρέπει να αναφερθούν. Η αξιολόγηση των χαρακτηριστικών μετρήθηκε άπαξ, επομένως θα μπορούσε να υπάρχει σφάλμα μέτρησης, όμως αυτή είναι η μεθοδολογία που χρησιμοποιείται στις αντίστοιχες μελέτες σε παγκόσμιο επίπεδο. Η μελέτη συμπεριέλαβε στο δείγμα άτομα που διαβιούσαν στην περιοχή της Αττικής, επομένως η γενίκευση αφορά ως επί το πλείστον τον αστικό πληθυσμό. Επιπλέον, η σχετικά χαμηλή επίπτωση της νόσου αποτελεί ένα μειονέκτημα και ταυτόχρονα πλεονέκτημα της μελέτης, καθώς από τη μία πλευρά υποεκτιμάται ο ρόλος των παραγόντων κινδύνου, από την άλλη, είναι η πρώτη μελέτη που δύναται να γενικεύσει τα ευρήματά της στο σύνολο του ενήλικου πληθυσμού.

#### **5.5 Συμπεράσματα**

Από την παρούσα διατριβή προέκυψαν συμπεράσματα χρήσιμα τόσο από άποψη μεθοδολογίας όσο και από άποψη εφαρμογής των μοντέλων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου. Συγκεκριμένα, η ανάδειξη ότι τα παραμετρικά μοντέλα, όπως αυτό με την κατανομή Weibull, φαίνεται να εκτιμούν καλύτερα τον «εν δυνάμει» καρδιοπαθή ασθενή, μπορεί να αποτελέσει βάση για επόμενους ερευνητές στην ακριβέστερη εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και των παραγόντων που τον καθορίζουν.

Το ότι η διατροφή σχετίζεται με την υγεία, και το ότι η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, είναι γνωστό από πολύ παλιά. Στην παρούσα

διατριβή αναδείχθηκε ότι η αποτίμηση και συνεκτίμηση του βαθμού προσκόλλησης στην παραδοσιακή ελληνική διατροφή μπορεί να συμβάλει και στην ακριβέστερη πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου, αποτελεί καινοτομία, που μπορεί να υιοθετηθεί στην καθημερινή πράξη, έτσι ώστε να μειωθεί το σφάλμα δυσταξινόμησης του πληθυσμού και να πραγματοποιούνται αποτελεσματικότερες παρεμβάσεις σε πληθυσμιακό επίπεδο.

Η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου έχει αυξηθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία στον ελληνικό πληθυσμό, παρά την εφαρμογή στρατηγικών πρόληψης. Δεδομένης της οικονομικής κρίσης που μαστίζει τη χώρα τα τελευταία 6 χρόνια, η αναχαίτιση κοστοβόρων παθήσεων με ταυτόχρονη μείωση του κόστους πρόληψης αποτελεί πλέον προτεραιότητα για τον τομέα της υγείας. Στην αναζήτηση τέτοιων λύσεων, οι παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής όπως η διατροφή και η σωματική δραστηριότητα, αποτελούν ένα σημαντικό όπλο στη φαρέτρα των αρμόδιων φορέων. Η Μεσογειακή διατροφή όπως αναδείχθηκε στην παρούσα εργασία, ευνοεί σε πολλαπλά επίπεδα τη δημόσια υγεία. Αφενός, προστατεύει τα υγιή άτομα από την εκδήλωση της νόσου, κυρίως μέσω της μείωσης της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων φλεγμονής, αλλά και με δράση *per se*, που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Επιπλέον, η αξιολόγηση του τρόπου διατροφής των ατόμων που επισκέπτονται κάποιο καρδιολογικό ιατρείο επιπροσθέτως της αξιολόγησης του καρδιαγγειακού τους κινδύνου, θα οδηγούσε στην αναγνώριση 40% περισσότερων ατόμων που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο, χωρίς ταυτόχρονη αύξηση των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Ειδικά για τις χώρες της Μεσογείου, οι οποίες σε βάθος χρόνων εξοικειώθηκαν με το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο, η υιοθέτησή του αποτελεί ταυτόχρονα αρκετά αυθόρμητη αλλά και χαμηλού κόστους διαδικασία, καθώς τα προϊόντα παράγονται τοπικά και κοστίζουν φθηνότερα. Στα πλαίσια αυτής της πολιτικής, διαμορφώθηκε και το σχετικό εθνικό σχέδιο δράσης για τη διατροφή και τις διατροφικές διαταραχές, στο οποίο υπάρχει μία σειρά από νομοθετικές και κοινωνικές προτάσεις για την αύξηση της ποικιλίας των τροφίμων που καταναλώνουν οι Έλληνες, προώθηση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών στα σχολεία, ενημέρωση των πολιτών σε σχέση με τα οφέλη της σωματικής δραστηριότητας και συνεχείς επαναξιολογήσεις του επιπέδου προσκόλλησης σε υγιεινές διατροφικές συνήθειες. Επιπλέον, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας το 2014 έθεσε ως παγκόσμιο πρόβλημα την ανθυγιεινή διατροφή και την αύξηση της επίπτωσης των νοσημάτων που προκαλούνται από αυτήν, ενώ ταυτόχρονα θέσπισε στρατηγικές αντιμετώπισής της που κρίνει ότι αρκούν για να μειώσουν τη νοσηρότητα που οφείλεται στις ανθυγιεινές διατροφικές επιλογές. Όλες αυτές οι στρατηγικές καταδεικνύουν πως αναγνωρίζεται από την επιστημονική κοινότητα η τεράστια

επίδραση που έχει η διατροφή στη δημόσια υγεία και ταυτόχρονα θεσπίζονται τρόποι για την εφαρμογή των απαραίτητων αλλαγών σε πληθυσμιακό επίπεδο.





## ΓΕΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

- Akbaraly TN, Ferrie JE, Berr C, Brunner EJ, Head J, Marmot MG, Singh-Manoux A, Ritchie K, Shipley MJ, Kivimaki M. Alternative Healthy Eating Index and mortality over 18 y of follow-up: results from the Whitehall II cohort. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94: 247-53.
- Arvaniti F, Panagiotakos DB. Healthy indexes in public health practice and research: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2008; 48: 317-27.
- Baik I, Cho NH, Kim SH, Shin C. (2013). Dietary information improves cardiovascular disease risk prediction models. *Eur J Clin Nutr.* 67:25-30.
- Carter SJ, Roberts MB, Salter J, Eaton CB. (2010). Relationship between Mediterranean Diet Score and atherothrombotic risk: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. *Atherosclerosis* 210:630-6.
- Chimonas ET. The treatment of coronary heart disease: an update. Part 2: Mortality trends and main causes of death in the Greek population. *Curr. Med. Res. Opin.* 2001;17:27-33.
- Chiuve SE, Sampson L, Willett WC. The association between a nutritional quality index and risk of chronic disease. *Am J Prev Med.* 2011; 40: 505-13.
- Chrysochoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:152-8.
- Daniels HE, Kendall, MG. The Significance of Rank Correlation Where Parental Correlation Exists. *Biometrika* 1947; 34:197-208.
- Eilat-Adar S, Mete M, Fretts A, Fabsitz RR, Handeland V, Lee ET, Loria C, Xu J, Yeh J, Howard BV. (2012). Dietary patterns and their association with cardiovascular risk factors in a population undergoing lifestyle changes: The Strong Heart Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012 Apr 23.
- Fitzgerald KC, Chiuve SE, Buring JE, Ridker PM, Glynn RJ. Comparison of associations of adherence to a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet with risks of cardiovascular disease and venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2012; 10:189-98.
- Fung TT, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Hu FB. Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. *Stroke.* 2004; 35:2014-9.

- Gardener H, Wright CB, Gu Y, Demmer RT, Boden-Albala B, Elkind MS, Sacco RL, Scarmeas N. Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death: the Northern Manhattan Study. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94:1458-64.
- Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM, Yusuf S. Novel therapeutic concepts: the epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J*. 2010; 31:642-8.
- Georgousopoulou EN, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C; for the ATTICA study group (2014). Assessment of diet quality improves the classification ability of cardiovascular risk score in predicting future events: The 10-year follow-up of the ATTICA study (2002-2012). *Eur J Prev Cardiol*. 2014.
- Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Yannakoulia M, Panagiotakos DB (2014). The role of dietary patterns' assessment in the predictive ability of cardiovascular disease risk estimation models: a review. *Int J Food Sci Nutr*; 65:3-8.
- 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.
- Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ (1999). Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart*; 81:40-6
- Hansen-Krone IJ, Enga KF, Njølstad I, Hansen JB, Braekkan SK. Heart healthy diet and risk of myocardial infarction and venous thromboembolism. The Tromsø Study. *Thromb Haemost*. 2012; 108:554-60.
- Harriss LR, English DR, Powles J, Giles GG, Tonkin AM, Hodge AM, Brazionis L, O'Dea K. Dietary patterns and cardiovascular mortality in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86:221-9.
- Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 6:CD001059.
- Iqbal R, Anand S, Ounpuu S, Islam S, Zhang X, Rangarajan S, Chifamba J, Al-Hinai A, Keltai M, Yusuf S; INTERHEART Study Investigators. (2008). Dietary Patterns and the Risk of Acute Myocardial Infarction in 52 Countries: Results of the INTERHEART Study. *Circulation* 118:1929-37.

- Kannel W.B., McGee D.L., Gordon T. A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976, 38:46-51.
- Kant A, Graubard B, Schatzkin A. (2004). Dietary Patterns Predict Mortality in a National Cohort: The National Health Interview Surveys, 1987 and 1992. *J Nutr.* 134:1793–99.
- Katsiki N, Tziomalos K, Mikhailidis DP. Alcohol and the cardiovascular system: a double-edged sword. *Curr Pharm Des.* 2014; 20:6276-88.
- Katsouyanni K, Rimm EB, Gnardellis C, Trichopoulos D, Polychronopoulos E, Trichopoulou A. Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers. *Int J Epidemiol.* 1997; 26:S118-27.
- Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61:1321S-1323S.
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol.* 1986; 124:903-15.
- Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA. (2004). Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 292:1433-9.
- Kourlaba G, Panagiotakos DB. Dietary quality indices and human health: a review. *Maturitas.* 2009; 62:1-8.
- Kovacic JC, Castellano JM, Fuster V. (2012). Cardiovascular defense challenges at the basic, clinical, and population levels. *Ann N Y Acad Sci.* 1254:1-6.
- Kromhout D. Menotti A. Bloemberg B. Aravanis C. Blackburn H. Buzina R. Dontas A. Fidanza F. Giampaoli S. Jansen A. Karvonen M. Katan M. Nissinen A. Nedeljkovic S. Pekkanen J. Pekkarinen M. Punsar S. Rasanen L. Simic B. and Toshima H. (1995). Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year Mortality from Coronary Heart disease: The Seven Countries Study. *Prev Med.* 24:308-15.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. 6th Edition. WB Saunders. Philadelphia, 1997.
- Liao Y, McGee DL, Cooper RS, Sutkowski MB (1999). How generalizable are coronary risk prediction models? Comparison of Framingham and two national cohorts. *Am Heart J*;137:837-45.

- Linda M. Collins, Stephanie T. Lanza (2010). Latent class and latent transition analysis for the social, behavioral, and health sciences. New York: Wiley.
- Lloyd-Williams F, O’Flaherty M, Mwatsama M, Birt C, Ireland R, Capewella S. (2008). Estimating the cardiovascular mortality burden attributable to the European Common Agricultural Policy on dietary saturated fats. Bull. World Health Organ. 86:535-41.
- de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. (1994) Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 343:1454-9.
- Mallaina P, Lionis C, Rol H, Imperiali R, Burgess A, Nixon M, Malvestiti FM. Smoking cessation and the risk of cardiovascular disease outcomes predicted from established risk scores: results of the Cardiovascular Risk Assessment among Smokers in Primary Care in Europe (CV-ASPIRE) study. BMC Public Health. 2013; 13:362.
- Mariotti S, Capocaccia R, Farchi G, Menotti A, Verdecchia A, Keys A. Differences in the incidence rate of coronary heart disease between north and south European cohorts of the Seven Countries Study as partially explained by risk factors. Eur Heart J. 1982; 3:481-7.
- Marrugat J, D’Agostino R, Sullivan L. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Commun Health*. 2003; 57: 634- 8.
- Martínez-González MA, García-López M, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Martínez-Lapiscina EH, Delgado-Rodriguez M, Vazquez Z, Benito S, Beunza JJ. (2011). Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: a Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 21:237-44
- Menotti A, Keys A, Blackburn H, Kromhout D, Karvonen M, Nissinen A, Pekkanen J, Punsar S, Fidanza F, Giampaoli S, Seccareccia F, Buzina R, Mohacek I, Nedeljkovic S, Aravanis C, Dontas A, Toshima H, Lanti M. Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart diseases in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up. *J Cardiovasc Risk*. 1996; 3:69-75. PubMed PMID: 8783033.
- Menotti A, Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Dontas A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kromhout D, Nedeljkovic S, Nissinen A, et al. Seven Countries Study. First 20-year mortality data in 12 cohorts of six countries. *Ann Med*. 1989; 21:175-9.

- Newson BR. Comparing the predictive powers of survival models using Harrell's C or Somers' D. *The Stata Journal* 2010; 10:339-358.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M, Leal J, Luego-Fernandez R, Gray A. *European Cardiovascular Disease Statistics*. 4th edition. European Society of Cardiology, 2012.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Inclusion of dietary evaluation in cardiovascular disease risk prediction models increases accuracy and reduces bias of the estimations. *Risk Anal.* 2009; 29:176-86.
- Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Chrysohoou C, Metaxa V, Georgiopoulos GA, Kalogeropoulou K, Tousoulis D, Stefanadis C; ATTICA Study group. Ten-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: The ATTICA Study. *Int J Cardiol.* 2015; 180:178-84.
- Panagiotakos D, Kalogeropoulos N, Pitsavos C, Roussinou G, Palliou K, Chrysohoou C, Stefanadis C. Validation of the MedDietScore via the determination of plasma fatty acids. *Int J Food Sci Nutr.* 2009; 60:168-80.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas I, Stefanadis C. Prevalence and five-year incidence (2001-2006) of cardiovascular disease risk factors in a Greek sample: the ATTICA study. *Hellenic J Cardiol.* 2009; 50:388-95.
- Panagiotakos D, Pitsavos C, Chrysohoou C, Palliou K, Lentzas I, Skoumas I, Stefanadis C. Dietary patterns and 5-year incidence of cardiovascular disease: a multivariate analysis of the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19:253-63.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas I, Stefanadis C; ATTICA Study. Five-year incidence of cardiovascular disease and its predictors in Greece: the ATTICA study. *Vasc Med.* 2008; 13:113-21.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006; 16:559-68.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C, Toutouzas P. Risk stratification of coronary heart disease in Greece: final results from the CARDIO2000 Epidemiological Study. *Prev Med.* 2002; 35:548-56.
- Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas I, Pitaraki E, Georgiopoulos GA, Ntertimani M, Christou A, Stefanadis C; The ATTICA Study Group

- (2014). Exploring the path of Mediterranean diet on 10-year incidence of cardiovascular disease: The ATTICA study (2002-2012). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*.
- Papathanasiou G, Georgoudis G, Papandreou M, Spyropoulos P, Georgakopoulos D, Kalfakakou V, Evangelou A. Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. *Hellenic J Cardiol*. 2009; 50:283-294.
- Perk J, G De Backer, H Gohlke, I Graham, Z Reiner, M.W.M. Verschuren, C Albus, P Benlian, G Boysen, et.al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012; 33: 1635-701.
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Antonoulas A, Zombolos S, Kogias Y, Mantas Y, Stravopodis P, Kourlaba G, Stefanadis C; Greek study of acute Coronary Syndromes study investigators. Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). *BMC Public Health* 2005; 5:23.
- 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; 3:32:1-9.
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Skoumas J, Papaioannou I, Stefanadis C, Toutouzas PK. The effect of Mediterranean diet on the risk of the development of acute coronary syndromes in hypercholesterolemic people: a case-control study (CARDIO2000). *Coron Artery Dis*. 2002; 13:295-300.
- Pyorala K. (2000). Assessment of coronary heart disease risk in populations with different levels of risk. *Eur. Heart J*. 21:348-50.
- Rausand, M.; Hoyland, A. *System Reliability Theory: Models, Statistical Methods, and Applications*. 2004; Hoboken: John Wiley & Sons.
- Royston P. Explained variation for survival models. *The Stata Journal*, 2006; 6: 83-96.
- Robinson JG, Fox KM, Grandy S; SHIELD Study Group. (2009). Attitudes about health and health-related behaviors in patients with cardiovascular disease or at elevated risk for cardiovascular disease. *Prev Cardiol*. 12:136-43.
- Shimazu T, Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, Sato Y, Nakaya N, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I. Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol*. 2007; 36:600-9.

- Sing CF, Haviland MB, Templeton AR, Zerba KE et al (1992). Biological complexity and strategies for finding DNA variations responsible for inter-individual variation in risk of a common chronic diseases, CAD. *Ann Int Med*; 24:539 – 547.
- Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. (2010) Meta- analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 91:535–46.
- Stehbens W, Lie J. *Vascular Pathology*. 1st Edition. Chapman & Hall, London, 1995.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003; 348:2599-608.
- Trichopoulos D, Lagiou P. Dietary patterns and mortality. *Br J Nutr*. 2001; 85:133-4. PubMed PMID: 11242479.
- UNESCO. Intangible Heritage Lists [Internet]. 2010 [cited at 14 February 2012]. Available from [www.unesco.org/culture/ich/en/RL/00394](http://www.unesco.org/culture/ich/en/RL/00394).
- Voss R, Cullen P, Schulte H, Assmann G. (2002). Prediction of risk of coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM) using neural networks. *Int J Epidemiol*. 31: 1253-62.
- Wenger NK, Hayes SN, Pepine CJ, Roberts WC. Cardiovascular care for women: the 10-Q Report and beyond. *Am J Cardiol*. 2013; 112:S2.
- Williams CM, Lovegrove JA, Griffin BA. Dietary patterns and cardiovascular disease. *Proc Nutr Soc*. 2013; 72:407-11.
- Wilson PWF, D' Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. (1998). Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 97:1837-47.
- WHO. World health statistics. Geneva: World Health Organization; fact sheet N° 317 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>, accessed, October 7, 2014).
- Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. (2007). Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 93:172-6.
- Zamora-Ros R, Serafini M, Estruch R, Lamuela-Raventós RM, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Fiol M, Lapetra J, Arós F, Covas MI, Andres-Lacueva C; PREDIMED Study Investigators. Mediterranean diet and non enzymatic antioxidant capacity in the PREDIMED study: evidence for a mechanism of antioxidant tuning. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23:1167-74.





## Βιογραφικό Σημείωμα

---

ΕΚΑΒΗ ΓΕΩΡΓΟΥΣΟΠΟΥΛΟΥ

### Σύνοψη Σπουδών & βασικών Μετεκπαιδεύσεων

---

**2005-2009** Πτυχίο Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαρκόπειο Πανεπιστήμιο

**2009-2012** Μεταπτυχιακό Δίπλωμα στη Βιοστατιστική, Τμήμα Ιατρικής και Τμήμα Μαθηματικών, Πανεπιστήμιο Αθηνών

**2011-2015** Μεταπτυχιακό Δίπλωμα στην Εφηρμοσμένη Διαιτολογία, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαρκόπειο Πανεπιστήμιο

**2012-2015** Διδακτορικό Δίπλωμα στα Εφαρμοσμένα Μαθηματικά (Στατιστική), Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαρκόπειο Πανεπιστήμιο

### Σύνοψη Διδακτικού Έργου

---

#### Διδασκαλία σε Σεμινάρια

Εισαγωγή στο SPSS, Ελληνικό Στατιστικό Ινστιτούτο, Αθήνα, 2015.

### Σύνοψη Ερευνητικού Έργου

---

#### Συμμετοχή σε Ερευνητικά Προγράμματα

1. Μεθοδολογικός Σχεδιασμός και Στατιστική Ανάλυση Διεθνούς επιδημιολογικής έρευνας για την ενυδάτωση του πληθυσμού, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Βιοστατιστικός.

### Σύνοψη Συγγραφικού Έργου

---

Κεφάλαια σε βιβλία: 2

Άρθρα σε Επιστημονικά Περιοδικά

Διεθνή Περιοδικά (SCI)

ΣΥΝΟΛΟΝ: 17

Ελληνικά Περιοδικά

ΣΥΝΟΛΟΝ: 3

Άρθρα σε Πρακτικά Συνεδρίων

ΣΥΝΟΛΟΝ: 1

Ανακοινώσεις σε Συνέδρια

Διεθνή: 34

Ελληνικά: 87

### **Λοιπά στοιχεία**

---

#### **ΚΡΙΤΗΣ**

- 3 επιστημονικά περιοδικά

#### **ΕΠΑΙΝΟΙ & ΒΡΑΒΕΥΣΕΙΣ**

ΔΙΕΘΝΕΙΣ: Best student poster presentation EFAD congress, Αθήνα 2014.

### **Δημοσιευμένο έργο από την παρούσα Διδακτορική Διατριβή**

---

#### **Άρθρα**

1. Panagiotakos B, Georgousopoulou EN, Fitzgerald AP, Pitsavos C, Stefanadis C. Validation of the HellenicSCORE (a Calibration of the ESC SCORE Project) Regarding 10-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Greece. Hellenic J Cardiol. 2015;56:302-8.
2. Ekavi N. Georgousopoulou, Christos Pitsavos, Mary Yannakoulia, Demosthenes B. Panagiotakos. Survival models assuming weibull distribution perform better in predicting cardiovascular disease events, as compared with cox and exponential models. Journal of Statistics and Applied Probabilities (epub ahead of print).
3. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Chrysoshoou C, Metaxa V, Georgiopoulos GA, Kalogeropoulou K, Tousoulis D, Stefanadis C; ATTICA Study group. Ten-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: The ATTICA Study. Int J Cardiol. 2015 Feb 1;180:178-84. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.206. Epub 2014 Nov 26. PubMed PMID: 25463360.
4. Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Chrysoshoou C, Skoumas I, Pitaraki E, Georgiopoulos GA, Ntertimani M, Christou A, Stefanadis C; The ATTICA Study Group. Exploring the path of Mediterranean diet on 10-year incidence of cardiovascular disease: The ATTICA study (2002-2012). Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014 Oct 5. pii: S0939-753(14)00305-6. doi: 10.1016/j.numecd.2014.09.006.[Epub ahead of print] PubMed PMID: 25445882.
5. Georgousopoulou EN, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C; for the ATTICA study group. Assessment of diet quality improves the classification ability of

- cardiovascular risk score in predicting future events: The 10-year follow-up of the ATTICA study (2002-2012). *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Oct 14. pii: 2047487314555095. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25316412.
6. Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Yannakoulia M, Panagiotakos DB. The role of dietary patterns' assessment in the predictive ability of cardiovascular disease risk estimation models: a review. *Int J Food Sci Nutr.* 2014 Feb;65(1):3-8. doi: 10.3109/09637486.2013.827634. Epub 2013 Aug 15. Review. PubMed PMID: 23944225.
  7. Papageorgiou C, Panagiotakos D, Georgousopoulou E, Tsetsekou E, Ntertimani M, Kalogeropoulou A, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C; for the ATTICA Study investigators. Hypochondriacal features and 10-year cardiovascular disease risk among healthy adults: the ATTICA Study. *TOMJ*, 2014.
  8. Panagiotakos D, Notara V, Georgousopoulou E, Pitaraki E, Kokkou E, Chrysohoou C, Skoumas Y, Metaxa V, Pitsavos C, Stefanadis C; and the ATTICA Study group. Education status determines 10-year (2002-2012) survival from cardiovascular disease in Athens metropolitan area: the ATTICA Study, Greece. *Health & Social Care in the Community*, 2015.

#### **Ανακοινώσεις σε Συνέδρια**

1. FINANCIAL STATUS SATISFACTION IS ASSOCIATED WITH LOWER LIKELIHOOD OF NON-FATAL ACUTE CORONARY SYNDROME OR ISCHEMIC STROKE PRESENCE: A CASE CONTROL STUDY. E.Georgousopoulou, C-M Kastorini, HJ Millionis, K. Kalantzi, M. Symeopoulou, V. Nikolaou, KN Vemmos, JA Goudevenos, DB Panagiotakos, Europrevent 2013, Florence, Italy.
2. PHYSICALLY DEMANDING OCCUPATION IS ASSOCIATED WITH HIGHER LIKELIHOOD OF A NON-FATAL ACUTE CORONARY SYNDROME OR ISCHEMIC STROKE: A CASE CONTROL STUDY. E.Georgousopoulou, C-M Kastorini, HJ Millionis, e.Trichia, D.Kantas, M.Kostapanos, V. Nikolaou, KN Vemmos, JA Goudevenos, DB Panagiotakos, Europrevent 2013, Florence, Italy.
3. Ο ΥΨΗΛΟΣ ΒΑΘΜΟΣ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΣΤΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΙΤΑ ΣΥΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΑΝΤΟΧΗ, ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΣΤΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΑΤΟΜΑ. ΜΕΛΕΤΗ ΑΤΤΙΚΗ: ΣΥΓΧΡΟΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.

- Ε.Ν.Γεωργουσπούλου, Δ.Β.Παναγιωτάκος, Χ. Πίτσαβος, Χ. Χρυσόχοου, Ι. Σκούμας, Α. Παπαδημητρίου, Κ. Μασούρα, Χ. Στεφανάδης 10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Διαιτολογίας, Αθήνα, 2013
4. Η ΥΙΟΘΕΤΗΣΗ ΕΝΟΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΠΡΟΤΥΠΟΥ ΜΕ ΣΥΧΝΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΠΟΞΗΡΑΜΕΝΩΝ ΦΡΟΥΤΩΝ ΚΑΙ ΞΗΡΩΝ ΚΑΡΙΩΝ ΣΥΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΟ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ. 5-ΕΤΗΣ ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΤΤΙΚΗ. Ε.Ν.Γεωργουσπούλου, Δ.Β.Παναγιωτάκος, Χ.Πίτσαβος, Χ.Χρυσόχοου, Ι.Σκούμας, Α.Παπαδημητρίου, Κ.Μασούρα, Χ.Στεφανάδης. 10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Διαιτολογίας, Αθήνα, 2013
5. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗΣ ΤΟΥ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΣΤΗ ΔΙΑΚΡΙΤΙΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΣΚΟΡ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ. Ε.Ν.Γεωργουσπούλου, Χ.Πίτσαβος, Μ.Γιαννακούλια, Ε.Κάμπαξης, Δ.Β. Παναγιωτάκος. 5<sup>ο</sup> Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης, Αθήνα, 2013
6. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ (ΗΜΙ-ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΑΝΑΛΟΓΙΚΩΝ ΚΙΝΔΥΝΩΝ, ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΟ ΕΚΘΕΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΑΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ WEIBULL) ΣΕ ΜΟΝΤΕΛΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΜΒΑΜΑΤΟΣ Ε.Ν. Γεωργουσπούλου, Δ.Β. Παναγιωτάκος, 26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Στατιστικό Συνέδριο.
7. INCLUSION OF DIETARY EVALUATION IN CARDIOVASCULAR DISEASE RISK PREDICTION MODELS INCREASES ACCURACY AND REDUCES BIAS OF THE ESTIMATIONS. E Georgousopoulou, D B Panagiotakos, C Chrysohoou, V Metaxa, M Ntertimani, E Pitaraki, J Skoumas, C Pitsavos, C Stefanadis. EFAD-ETS 8<sup>th</sup> congress, 2014, Athens, Greece
8. UNDERSTANDING THE PATHWAY OF EDUCATION STATUS, CLINICAL CHARACTERISTICS AND 10-YEAR INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR DISEASE: THE ATTICA STUDY D B. Panagiotakos, C. Chrysohoou, E. Georgousopoulou, A. Zaana, C. Chatzinikolaou, A. Grekas, J. Skoumas, C. Pitsavos, C. Stefanadis, ESC Congress 2014, Barcelona, Spain.

9. METABOLIC SYNDROME HAS SIMILAR EXPLANATORY ABILITY IN PREDICTING 10-YEAR CVD EVENTS AS THE CLUSTER OF RISK FACTORS: THE ATTICA STUDY. D B. Panagiotakos, E. Georgousopoulou, C. Chrysohoou, M. Kambaxis, E. Pitaraki, M. Chatzigeorgiou, J. Skoumas, C. Pitsavos, C. Stefanadis. ESC Congress 2014, Barcelona, Spain.
10. TEN YEAR CARDIOVASCULAR DISEASE AND ALL-CAUSE MORTALITY: THE ATTICA STUDY. D B. Panagiotakos, C. Chrysohoou, E. Georgousopoulou, V. Metaxa, A. Kalogeropoulou, GM. Kouli, J. Skoumas, C. Pitsavos, C. Stefanadis ESC Congress 2014, Barcelona, Spain.
11. VALIDATION OF THE HELLENICSCORE (A CALIBRATION OF THE ESC SCORE) REGARDING 10-YEAR RISK OF FATAL CARDIOVASCULAR DISEASE, IN GREECE. D B. Panagiotakos, E. Georgousopoulou, C. Chrysohoou, K. Massoura, L. Papadimitriou, GM. Kouli, J. Skoumas, C. Pitsavos, C. Stefanadis. ESC Congress 2014, Barcelona, Spain.
12. ALCOHOL DRINKING AND 10-YEAR INCIDENCE OF DIABETES MELLITUS: THE ATTICA STUDY. D Panagiotakos, Christos Pitsavos, E Koloverou, C Chrysohoou, E Georgousopoulou, V Metaxa, G Kouli, M Kambaxis, C Stefanadis. ESC Congress 2014, Barcelona, Spain.
13. PHYSICAL ACTIVITY MODERATES THE EFFECT OF LIPID LEVELS ON DIABETES INCIDENCE: 10-YEAR (2002-2012) FOLLOW-UP OF THE ATTICA STUDY. D Panagiotakos, CPitsavos, E Koloverou, C Chrysohoou, E Georgousopoulou, V Metaxa, G Kouli, M Kambaxis, C Stefanadis. ESC Congress 2014, Barcelona, Spain.
14. Η ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΞΑΣΚΗΣΗ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΕΙΝΑΙ Η ΜΟΝΗ ΠΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΕΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΤΤΙΚΗ (2002-12). ΕΝ. Γεωργουσπούλου, ΔΒ. Παναγιωτάκος, Χ Πίτσαβος, Α.Καλογεροπούλου, Μ Ντερτιμάνη, Χ Χρυσόχου, Ι. Σκούμας, Χριστόδουλος Στεφανάδης. Πανελλήνιο Συνέδριο Συνέδριο της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, 2014, Αθήνα, Ελλάδα.
15. Ο ΔΙΑΜΕΣΟΛΑΒΗΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΟΥ ΑΣΚΕΙ Η ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΙΤΑ

- ΕΝΑΝΤΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ. Ε Ν. Γεωργουσopoύλου, Δ Β. Παναγιωτάκος, Χ Πίτσαβος, Α Καλογεροπούλου, Μ Ντερτιμάνη, Ε Πιταράκη, Χ Χρυσοχόου, Ι Σκούμας, Χ Στεφανάδης. Πανελλήνιο Συνέδριο Συνέδριο της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, 2014, Αθήνα, Ελλάδα.
16. Η 10-ΕΤΗΣ ΕΠΙΠΤΩΣΗ (2002-12) ΘΑΝΑΤΟΦΟΡΑΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑΣ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΙΤΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΤΤΙΚΗ. Δ Β. Παναγιωτάκος, Χ Πίτσαβος, Β. Μεταξά, Ε Κόκκου, Χ Χρυσοχόου, Ι Σκούμας, Χ Στεφανάδης. Πανελλήνιο Συνέδριο Συνέδριο της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, 2014, Αθήνα, Ελλάδα.
17. Η ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΣΤΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΒΕΛΤΙΩΝΕΙ ΤΗ ΔΙΑΚΡΙΤΙΚΗ ΤΟΥΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΟ ΣΦΑΛΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ. Ε Γεωργουσopoύλου, Δ Παναγιωτάκος, Χ Πίτσαβος, Χ Χρυσοχόου, Κ Μασούρα, Ε Κάμπαξης, Ι Σκούμας, Χ Στεφανάδης. Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Καρδιολογικής Εταιρείας, 2014, Αθήνα, Ελλάδα.
18. ASSOCIATION BETWEEN COFFEE CONSUMPTION, MEDITERRANEAN DIET AND 10-YEAR CARDIOVASCULAR DISEASE RISK: THE ATTICA STUDY Ε Georgousopoulou, D Panagiotakos, C Chrysoshoou, G Kouli, C Chatzinikolaou, A Grekas, J Skoumas, C Pitsavos, C Stefanadis, 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης, Αθήνα, 2014.
19. DAIRY PRODUCTS CONSUMPTION IS ASSOCIATED WITH 10-YEAR CARDIOVASCULAR DISEASE RISK, IN APPARENTLY HEALTHY ADULTS: THE ATTICA STUDY, DAIRY PRODUCTS CONSUMPTION IS ASSOCIATED WITH 10-YEAR CARDIOVASCULAR DISEASE RISK, IN APPARENTLY HEALTHY ADULTS: THE ATTICA STUDY. Ε Georgousopoulou, D Panagiotakos, C Chrysoshoou, A Zana, C Chatzinikolaou, A Grekas, J Skoumas, C Pitsavos, C Stefanadis. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης, Αθήνα, 2014