

Základy epidemiologie kardiovaskulárních chorob

Jaroslav Šimon, Hana Rosolová, Otto Mayer jr.

*Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Plzeň, Česká republika*

Šimon J, Rosolová H, Mayer O jr. (Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Plzeň, Česká republika). **Základy epidemiologie kardiovaskulárních chorob.** *Cor Vasa* 2008;50(2):87–93.

Epidemiologie kardiovaskulárních (KV) chorob velice přispěla k rozpoznání etiologie choroby jak na populační úrovni, tak i u jednotlivců. Na základě poznatků získaných epidemiologickými metodami výzkumu byly vytvořeny návody pro strategii prevence ischemické choroby srdeční (ICHS) ovlivněním rizikových faktorů (RF). Praxe ukázala, že tento přístup k prevenci je účinný. Pokles mortality, incidence i prevalence choroby v některých zemích je ve velké míře způsoben změnou životního stylu a následnou změnou distribuce RF v dané populaci. Naopak zhoršený životní styl a posunutí distribuční křivky RF k vyšším hodnotám způsobuje vzestup mortality, incidence a prevalence ICHS. Změny nemocnosti i úmrtnosti na KV choroby je velmi dynamický proces a probíhá odlišně v různých zemích a v různých geografických oblastech. Mění se také priority v primární a sekundární prevenci ICHS. Proto je neustále potřeba provádět dostatečně kvalitní studie, zejména opakované průřezové studie ve stejných oblastech, aby došlo k zachycení změn morbidit, mortality i úrovně výskytu RF. Toto sdělení může poskytnout pouze základní informace, které by snad mohly usnadnit klinickému kardiologovi orientaci a kritické hodnocení epidemiologických studií a tzv. „trialů“, které jsou dnes základem celé medicíny založené na důkazech. Úkolem preventivní kardiologie je sdělovat poznatky o příčinách a možnostech prevence a léčby ICHS a poskytovat přiměřenou péči a informaci všem, a to nejen těm, kteří to vyžadují, ale i těm, kteří to potřebují.

Klíčová slova: Epidemiologie – Kardiovaskulární choroby – Principy studií – Metodika studií

Šimon J, Rosolová H, Mayer O jr. (Center of Preventive Cardiology, IInd Department of Internal Medicine, Plzeň University Hospital and Charles University School of Medicine, Plzeň, Czech Republic). **The ABCs of epidemiology of cardiovascular disease.** *Cor Vasa* 2008;50(2):87–93.

The epidemiology of cardiovascular disease (CVD) has been largely instrumental in identifying the etiology of the disease both at the population and individual levels. The knowledge obtained using methods of epidemiological survey has been used to develop a strategy for preventing coronary heart disease (CHD) by modulating risk factors (RFs). This approach to prevention has turned out to be effective in practice. The reductions in mortality, incidence and prevalence of the disease in some countries are largely due to lifestyle modification, with subsequent changes in the pattern of RF distribution in the given population. By contrast, poor lifestyle and a shift of the RF distribution curve toward higher values are associated with increases in the mortality, incidence, and prevalence of CHD. The changes in the CVD-related morbidity and mortality are a most dynamic process occurring differently in different countries and different geographic regions. The priorities in primary and secondary prevention of CVD are also changing. Hence the constant need for studies of adequate quality, in particular for repeat cross-sectional studies in the same regions, to detect any changes in the rates of morbidity, mortality, and incidence of RF. This communication can provide only basic information serving as a guide for the clinical cardiologist and facilitating a critical review of epidemiological studies and trials, which today are the mainstay of evidence-based medicine. The task of preventive cardiology is to share knowledge about the causes of CVD and about options in the prevention and treatment of CVD while providing adequate care and information to anybody, not only those requiring them but, also, those who need them.

Key words: Epidemiology – Cardiovascular disease – Study principles – Study methodology

Adresa: prof. MUDr. Jaroslav Šimon, DrSc., FESC, Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, FN Plzeň a LF UK, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň, Česká republika, e-mail: jaroslav.simon@lfp.cuni.cz

ÚVOD

Epidemiologii definovali Mac Mahon a Pugh⁽¹⁾ jako studium distribucí a determinantů četnosti chorob u osob a populace. Odhaluje procesy, které způsobují onemocnění a k jaké interakci dochází mezi genetickou výbavou individua a zevními vlivy. U populace

zjišťuje, které faktory ovlivňují difference výskytu choroby mezi různými populacemi a sociálními skupinami. Zjišťuje a popisuje příčiny širokého rozvoje choroby v celých populacích. Odhaluje to, co nazýváme obecné zdroje choroby, což jsou většinou ekologické faktory. Epidemiologie je tedy interdisciplinární metoda sloužící k odhalení složité etiologie chronických

chorob s častým výskytem v populaci, mezi nimiž dominují choroby kardiovaskulární (KV), jež vznikají na bázi aterosklerózy. Jednou z metod epidemiologie chorob je genetická epidemiologie, zkoumající faktory – většinou genetické polymorfismy, které vyvolávají náchylnost fenotypu reagovat na ekologické faktory nazývané jako *obecné zdroje chronických chorob*. Pomocí epidemiologické metody výzkumu se zjistilo, že všechny formy aterosklerotické vaskulární nemoci (AVN) a také arteriální hypertenze, metabolický syndrom a diabetes 2. typu mají společnou multifaktoriální etiologii.

Historie epidemiologického výzkumu AVN je poměrně krátká. Jeho éra nastala až po 2. světové válce v letech kolem roku 1948. Přibližně v roce 1960 byly objeveny a definovány koronární rizikové faktory (RF).⁽²⁾ V následujících letech byla kauzalita RF testována za použití preventivních léčebných pokusů. Na základě epidemiologických metod výzkumu byla formulována i nová koncepce arteriální hypertenze. Sir George Pickering, který byl především klinikem, formuloval před 50 lety stále platnou hypotézu o tom, že krevní tlak (TK) je kvantitativní proměnnou zvyšující riziko klinické manifestace ICHS nebo mozkové mrtvice, a to v celém průběhu distribuční křivky.⁽³⁾ Podobně formuloval úlohu sérového cholesterolu jako kvantitativní proměnnou spojenou s rizikem ICHS Ancel Keys,⁽⁴⁾ což potvrdila i studie Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).⁽⁵⁾ Epidemiologická metoda přispěla velmi významně k pochopení úlohy glykemie, jako kvantitativní proměnné porušené glukózové tolerance a diabetu 2. typu v etiologii ICHS.⁽⁶⁾ Observační epidemiologické studie objasnily také úlohu kouření. Zjistilo se jednoznačně, že kuřáci mají asi o 50 % vyšší úmrtnost na KV choroby než nekuřáci.^(7,8)

Epidemiologické metody výzkumu KV chorob byly standardizovány zásluhou Rose a Blackburna a jejich práce Cardiovascular Survey Methods, vydaná poprvé v roce 1968, se stala srozumitelným návodem pro používání epidemiologických metodik i v klinické praxi.⁽⁹⁾ Inovovaná verze této příručky vyšla v roce 2002.⁽¹⁰⁾ Hlavním posláním epidemiologických studií bylo poučení o etiologii ICHS a KV chorob. Jejich výskyt v populaci dosáhl od roce 1945 rozměru epidemie postihující nejdříve bohaté průmyslově rozvinuté země a od 60tých let i země méně rozvinuté; v posledním desetiletí se šíří v zemích rozvojových. Rychlý nárůst incidence a prevalence chorob od 60. let byl způsoben především zevními vlivy (prevalenci nazýváme průřezový výskyt choroby v populaci v době epidemiologického šetření, které označujeme obecně jako „survey“, zatímco incidence je přírůstek zkoumaných chorobných stavů za jednotku časovou – většinou incidence vztahujeme k období jednoho roku). Zevní (tzv. ekologické) faktory označujeme jako obecné zdroje choroby závislé na životním stylu. Epidemie zastihující populaci je tedy vyvolána především tím, jaký životní styl je typický pro dotyčnou populaci; tedy to, co v průměru lidé dělají a méně pak tím, jakou mají genetickou výbavu. Genetická výbava jednotlivce vysvětluje, proč někteří lidé s rizikovým životním stylem a dostatečným obecným zdrojem choroby zůstávají nepostížení a naopak, proč někteří jednotlivci bez RF jsou postiženi již v relativně mladém věku.

Poznatky o etiologii AVN získané na základě epidemiologických studií přispěly významně jak lékařské praxi, tak i veřejnému zdravotnictví. Nejen kardiologové, internisté a praktičtí lékaři, ale také laici byli během let informováni o RF choroby i o možnostech prevence. Tím byl dán základ praktické aplikace metod ovlivňování RF jak v primární, tak i v sekundární prevenci. Strategie prevence byla vytvořena na základě znalosti prevalence RF v různých populacích. Poznatky o etiologii ICHS vedly ke dvěma různým přístupům k prevenci, přístupu klinickému a přístupu populačnímu. Klinik se táže: „proč má právě tento pacient srdeční infarkt?“, epidemiolog se táže: „proč tolik osob v dané populaci oproti jiné populaci má srdeční infarkt?“. Je tedy nutno určit, jaká je individuální vnímavost k chorobě a jaká je expozice populace. Obě etiologické roviny – u individua i u populace, vedou k dvěma různým strategiím prevence, tj. k lékařskému modelu a populačnímu modelu.

V lékařském modelu prevence se staráme především o osoby se zvýšeným rizikem (high-risk strategy). Tento přístup je lékařům většinou sympatický, protože se tradičně starají o individuum (např. léčí hypertoniky). Ačkoliv hovoříme o léčbě, jde ve skutečnosti o prevenci KV nemocí. Abychom si usnadnili klinický pohled na problematiku, musíme arbitrárně rizikový faktor kategorizovat (například podle výše krevního tlaku rozdělit osoby na normotoniky a hypertoniky). Při vyhledávání RF a asymptomatických forem AVN sdělujeme vyšetřeným osobám, jaké mají absolutní riziko postižení v následujících 10 letech nebo při dosažení 60 let věku. K tomu v praxi používáme např. známé *tabulky SCORE*, vypočtené i pro českou populaci.

Populační model prevence je založen na poznatku, že riziko ICHS pro populaci je závislé na distribuci kvantitativních rizikových faktorů. Postižení jedinci se zařazují do krajních hodnot *kontinuální distribuční křivky*. Distribuční křivka RF v populaci je nejvíce ovlivňována faktory životního stylu např. nutricí, kouřením, spotřebou alkoholu, spotřebou NaCl a tělesnou aktivitou. Na základě těchto faktorů životního stylu vznikají rozdíly v prevalenci a incidenci ICHS mezi různými populacemi. Cílem populační strategie prevence je ovlivnit RF v celém rozsahu distribuční křivky. Jestliže snížíme populační průměr nebo medián distribuční křivky, snížíme i prevalenci vysokých hodnot RF. I když provádíme epidemiologický výzkum populace, je povinností nejen seznámit každého jedince s výsledkem vyšetření, ale také zavést příslušnou léčebnou a preventivní intervenci podle doporučených postupů.⁽¹¹⁾

Při epidemiologických šetřeních je nutno zachovávat následující zásady:

- screening bez následné porady a léčby je jen mařením času (např. vyšetřování lidí na ulici, prováděné potravinářskými firmami bez jakékoliv následné intervence),
- je mnohem účinnější provádět screening u selektovaných skupin, které apriori mají vysoké riziko (např. u hypertoniků nebo diabetiků), protože čím vyšší je riziko, tím vyšší je prospěch z prevence a léčby,

- šetření zaměřené na nemoc s multifaktoriální etiologií, jako je AVD musí být multifaktoriální, stejně tak i preventivní a léčebná intervence multifaktoriální choroby musí být multifaktoriální.

METODIKA EPIDEMIOLOGICKÝCH STUDIÍ

Epidemiologické studie jsou založeny na vyšetřeních populace, které obecně nazýváme jako „survey“, šetření. Studie (survey) můžeme dělit na observační a experimentální, tj. intervenční. V observačních studiích systematicky a standardizovaně vyšetřujeme populační soubory a popisujeme jejich vlastnosti. V experimentálních, intervenčních studiích testujeme účinek zvolené léčebné a preventivní intervence poté, co jsme na podkladě observační studie došli k určité hypotéze.

Studie AVD a jiných chronických nemocí zkoumají:

- distribuci choroby v populaci,
- asociaci choroby s dalšími faktory,
- přirozený vývoj a rozvoj choroby (natural history),
- interakci ekologických a genetických faktorů, které se na zkoumaném stavu podílejí,
- náklady a prospěch, tedy účinnost léčebné preventivní intervence, což označujeme také jako „management“ choroby.

Distribuce choroby

Survey umožňuje stanovit četnost choroby, znaku, rozložení v definované populaci. Umožňuje získat odpověď na otázky:

- kdo je postižen,
- kde se choroba převážně vyskytuje,
- za jakých podmínek se choroba vyskytuje.

Podmínkou určení distribuce je spolehlivá definice choroby a definice zkoumané populace.

Asociace choroby

Po určení prevalence choroby v populaci je dalším krokem hledání její asociace s dalšími ekologickými a biologickými faktory. Asociací označujeme statisticky významnou závislost dvou proměnných. Sílu asociace zjišťujeme pomocí statistického testu například *t*-testu, χ^2 testu, analýzou variance nebo mnohočetnými lineárními nebo logistickými regresemi. Metody jsou dnes běžně dostupné v počítačových programech a je nutno jen správně zvolit test vhodný pro testování naší hypotézy o přítomnosti nebo nepřítomnosti asociace, případně k určení, zda je asociace pozitivní (tj. faktor zvyšuje pravděpodobnost choroby) nebo negativní (tj. faktor snižuje pravděpodobnost choroby). Po zjištění statisticky významné asociace je nutno posoudit kriticky (nebo to udělá za nás oponent), zda jde o náhodný nálezný nebo zda je to důsledek systematické chyby šetření, což se označuje slovem „bias“. Ke statistickému artefaktu může např. dojít tehdy, když zkoumáme asociaci choroby s příliš velkým množstvím znaků současně. Před léty bylo takto např. paradigmatickým hledat asociaci hypertenze a ICHS s krevními a sérovými skupinami. Nacházela se statisticky významná asociace s různými krevními a sérovými skupinami, aniž to bylo možno jakkoliv

vztáhnout k etiologii choroby. Přijme-li se totiž za průkaz asociace 5% hladina významnosti ($p < 0,05$), a budeme-li testovat asociaci choroby se 100 různými faktory, zjistíme asociaci s pěti zkoumanými znaky ze sta. V novější době obecná dostupnost moderních molekulárně genetických metod v podobě tzv. multiplexů umožnila, že se množí studie korelací AVN s nejrůznějšími polymorfismy. Tento přístup však v sobě nese výše zmíněné riziko. Abychom označili jakoukoliv nalezenou korelaci za asociaci, musíme mít vysvětlení, jak se daný jev podílí na etiopatogenezi choroby nebo sledovaného znaku. Sledovaný faktor musí být tzv. biologicky plauzibilní, tj. nález musí dát biologický smysl, být v souladu se známými biologickým fakty nebo laboratorními nálezy, nesmí být biologicky nesmyslný.

Např. když se zjistilo, že koncentrace homocysteinu v plazmě je v asociaci s polymorfismem enzymu methylenetetrahydroxyfolat reduktázy (MTHFR) dávalo to biologický smysl, protože MTHFR je jedním z enzymů, které řídí tvorbu homocysteinu z methioninu. Jeho termolabilní mutace označovaná jako TT je v asociaci se zvýšenými koncentracemi homocysteinu v plazmě, protože urychluje jeho tvorbu. Podobně angiotenzin konvertující enzym (ACE) má několik mutací, z nichž mutace DD ovlivňuje krevní tlak a rychlost vývoje hypertrofie levé komory srdeční.

Frekvence společného výskytu dvou kvalitativních nebo kvantitativních znaků může být ovlivněna tím, že jde o genetickou vazbu (linkage). Je to přítomnost dvou geneticky podmíněných, ale etiologicky nezávislých znaků v těsné blízkosti na témže chromosomu. Tím se při „crossing over“ zvyšuje pravděpodobnost, že oba znaky přejdou na potomka současně a jeden ze znaků se tak stává markerem choroby, aniž by byl v etiopatogenetické asociaci (genetickou vazbu můžeme ověřit pouze rodokmenovou studií). Příkladem genetické vazby je např. společný výskyt vrozeného nystagmu s barvoslepostí v některých rodinách.

Ke zjištění asociace je třeba vyšetřit dostatečně veliký soubor. Potřebná velikost souboru (random sample size) se vypočítá podle vzorců běžných pro statistiku. Podmínkou je znalost variance zkoumaného znaku či jeho prevalence (viz glosář). Pro tento účel je možno využít hodnotu variance či prevalence zjištěnou v předchozích studiích nebo údaje z literatury. Chceme-li například zjišťovat asociaci některého znaku s tak obecným antropometrickým parametrem jako je tělesná výška, můžeme použít údaje ze standardních antropometrických měření populace.

Nález asociace nic neříká o kauzalitě. K tomu, aby mohl být faktor označen za kauzální, musí asociace splňovat určité podmínky:

- musí být statisticky významná,
- musí předcházet výsledný účinek,
- musí být souvislost mezi dávkou a odpovědí (dose-response effect),
- musí být specifická (klademe si otázku, zda se jednotlivý faktor konsistentně vztahuje k jednotlivé chorobě),
- musí být opět biologicky věrohodný,
- musí přinášet určitý poznatek pro etiologii choroby.

Po splnění těchto podmínek lze přijmout hypotézu, že faktor X vyvolává stav Y. Je několik možností, jak se uplatňuje kauzální faktor v rozvoji vyvolávaného stavu (choroby). Může být:

- nutný a dostatečný (např. infekce HIV a choroby AIDS),
- nutný, ale ne dostatečný (např. nález Kochova bacilu a klinická manifestace tuberkulózy),
- ani nutný ani dostatečný (např. kouření a Ca plíc).

Přesto ve všech zmíněných případech je faktor jednoznačně kauzální, tzn. že vyvolává chorobu.

TYPY EPIDEMIOLOGICKÝCH STUDIÍ URČUJÍCÍCH ASOCIACI

- Průřezové – studie založené na screeningu populace k určení prevalence choroby v populaci.
- Retrospektivní studie „case-control“.

TYPY EPIDEMIOLOGICKÝCH STUDIÍ K URČENÍ KAUZALITY FAKTORU

- Kohortové studie, longitudinální, prospektivní. Na základě šetření získáme soubor, který je dále dlouhodobě sledován, příkladem může být Framinghamská studie. Screening celé populace malého města ve státě Massachusetts proběhl začátkem 50. let minulého století a populace je longitudinálně sledována více než 50 let. Na jejím podkladě byla vytvořena koncepce rizikových faktorů ICHS.
- Randomizované intervenční léčebné pokusy (trial kontrolovaný placebem) definitivně potvrzují kauzalitu a zejména ovlivnitelnost faktoru.

Ověřit kauzalitu faktoru je většinou dlouhodobý proces. Ověření cholesterolové hypotézy aterosklerózy trvalo více než 20 let. Nejdříve se při screeningu zjistí asociace faktoru s chorobou. Asociace se jeví z hlediska existujících poznatků ze základního výzkumu nebo z klinické praxe jako velmi přesvědčivý patogenetický faktor. Paralelně většinou probíhají deskriptivní studie v odlišných geografických nebo etnických populacích. Je-li nález asociace konzistentní, vysloví se hypotéza o kauzalitě, kterou je nutno ověřovat. Následují longitudinální kohortové deskriptivní studie. Nakonec by měl kauzalitu potvrdit randomizovaný placebem kontrolovaný intervenční pokus. Podobný proces proběhl od počátku 90. let při ověřování, zda mírná hyperhomocysteinemie je kauzálním faktorem AVN. Bylo prokázáno, že vysoké koncentrace homocysteinu jsou v asociaci s aterosklerózou a trombózou. Během několika let se zkoumání homocysteinu (Hcy) stalo paradigmatem pro výzkum. Různé populace (také česká) byly vyšetřovány ke stanovení distribuce homocysteinu v populaci.⁽¹²⁾ Byla zjištěna statisticky významná asociace mírně zvýšených koncentrací Hcy s téměř všemi formami AVN. Hypotéza, že Hcy je nezávislým RF byla velmi plauzibilní, protože se vědělo z řady experimentálních poznatků a klinických studií, že Hcy působí endotelální dysfunkci a působí i protromboticky. Observační studie ve většině populací v USA, Velké

Británii i v Evropě, s výjimkou Itálie a Francie, prokazovaly asociaci Hcy s AVD v retrospektivních studiích a studiích typu case-control. Nemocní s ICHS, popř. jinými formami aterosklerózy, měli významně vyšší koncentrace Hcy než kontrolní, tj. nepostižené osoby. Také metaanalýzy svědčily ve prospěch homocysteinové hypotézy. Chyběl pouze randomizovaný kontrolovaný pokus. V sekundárně preventivní, randomizované a placebem kontrolované studii NORVIT⁽¹³⁾ a dalších byla podávána vitaminová substituce foláty, vitamin B₁₂ a B₆. Došlo sice k významnému poklesu koncentrací Hcy ve srovnání s placebem, avšak nebyla ovlivněna morbidita ani mortalita na AVN. Tím byla kauzalita Hcy zpochybněna. V současné době převažuje názor, že zvýšené koncentrace Hcy jsou spíše markerem postižení než kauzálním faktorem.

URČOVÁNÍ RIZIKA

„All policy decisions should be based on absolute measures of risk; relative risk is strictly for researchers only“
G. Rose 1991

Určení rizika vzniku choroby je jedním z obecných výstupů epidemiologických studií.

Obecně jsou určována následující rizika:

- Relativní riziko
- Odds ratio
- Přičitatelné riziko (attributable risk)
- Absolutní riziko

Relativní riziko (RR)

Udává o kolik procent se častěji nebo méně často vyskytuje zkoumaný faktor – znak u osoby postižené chorobou ve srovnání s osobou nepostiženou. Většinou je třeba dichotomizovat, kvalifikovat, zda vyvolávají faktor je přítomen nebo nepřítomen, ale je možno určovat RR pro kontinuální hodnoty jako je krevní tlak nebo cholesterol, jestliže zvolíme dělicí hodnotu (cut-off point).

Relativní riziko se určuje pomocí čtyřpolní tabulky:

	Choroba +	Choroba -	
Faktor +	a	b	(a + b)
Faktor -	c	d	(c + d)
	(a + c)	(b + d)	

RR = a/(a + b) : c/(c + d)

RR podle výše uvedeného vzorce je prostý údaj hodnotící o kolik procent je častější faktor u choroby přítomen nebo nepřítomen. Neumožňuje statistické hodnocení. Proto se pro statistické hodnocení používá tzv. odds ratio (OR).

Odds ratio (OR)

Výraz je těžko přeložitelný do češtiny. „Odds“ je nevyváženost údajů, svědčící proti náhodnému výskytu. Házíme-li kostkou dochází k „odds“ tehdy, je-li kostka zfalšována ve prospěch některého čísla, takže vychází častěji než je pravděpodobné. OR se vypočítá zkříženým násobením čtyřpolní tabulky

„ad/bc“. Používaná Mantelova-Haenszelova metoda OR umožňuje statistické hodnocení stanovením mezí spolehlivosti tzv. konfidenčních limitů a umožňuje také adjustaci na věk a mnoho dalších proměnných současně.

Statistická významnost nejméně na 5% hladině je dána mezemi spolehlivosti. Jsou-li obě hodnoty větší než 1 je relativní riziko zvýšené, jsou-li menší než 1 je snižené.

Příklad zvýšeného rizika: OR = 1,65 (1,02–3,5); znamená to, že RR je zvýšeno o 65 %, a to statisticky významně nejméně na 5% hladině.

Příklad sníženého rizika: OR = 0,75 (0,15–0,98); RR je v tomto případě sníženo o 25 % a opět statisticky významně. Zvýšení nebo snížení rizika není statisticky významné, překračuje-li hranice spolehlivosti na některé straně hodnotu vyšší a na druhé straně nižší než 1.

Příklad: OR = 2,54 (0,85–8,6) případně OR = 0,75 (0,15–1,5); RR je sice zvýšeno o 25 %, nicméně toto zvýšení nedosahuje statistické významnosti např. proto, že zkoumaný vzorek byl příliš malý. S údajem OR se prakticky setkáváme v každé vědecké publikaci týkající se epidemiologie chorob. Protože se používá přirozený logaritmus čísel, odpadá znaménko mínus a OR se tedy pohybuje od 0 do 0,99 nebo od 1 do ∞ (nekonečno).

Přičitatelné riziko (attributable risk)

Kvantifikuje, kolika procenty expozice u postižených osob může být přičteno působení faktoru. Zjistí se odečtením výskytu choroby (např. incidence nebo mortality) u osob bez přítomnosti faktoru od výskytu choroby u osob s přítomným faktorem. Nejčastěji se používá u populačních studií jako „population attributable risk“ (PAR).

$$PAR = Pe (Ie - Iu) / Pt \times It \times 100$$

Pe = počet exponovaných osob

Pt = počet osob v populaci

Ie = incidence u exponovaných osob

Iu = incidence u nexponovaných osob

It = incidence v celé populaci

PAR ukazuje do jaké míry je nadějně, že snížíme incidenci choroby pomocí léčebně preventivní intervence cílené na určitý faktor (obecný zdroj) – například kuřáctví, nízká fyzická aktivita. Zavádí-li se preventivní strategie zaměřená na celkovou populaci, tedy populační model prevence, znalost přičitatelného rizika (attributable risk) určuje potenciál, kterým intervence může snížit incidenci.

Absolutní riziko

RR je použitelné především k určení síly asociace znaku a choroby. V klinické praxi se řídíme podle absolutního rizika. Absolutní riziko se udává jako incidence choroby na 100 000 osob. K objasnění významu relativního a absolutního rizika se uvádí následující příklad.

Bylo zjištěno, že RR náhlé smrti při pohlavním styku je asi 2–3krát zvýšeno. Naproti tomu absolutní riziko je tak nepatrné, že není důvodu pohlavní akti-

vitu u kardiaků zakazovat, protože incidence ataky v populaci je řádově velmi nízká.

PRINCIPY EPIDEMIOLOGICKÝCH STUDIÍ

Epidemiologická studie musí mít určitou strukturu (jako každá vědecká práce):

Musí zahrnovat:

- Určení, co se dosud o problému ví;
- Hypotézu neboli otázku, která bude zkoumána;
- Určení typu studie, která bude aplikována;
- Specifikaci otázek, které budou řešeny;
- Definici populace;
- Určení potřebné velikosti vzorku;
- Určení adekvátní metodiky měření;
- Zaručení kvality kontrolou běhu studie;
- Určení, jak budou údaje ukládány a jak analyzovány;

Lze použít velmi různé zdroje údajů:

- Registr úmrtí;
- Rutinní údaje z nemocničních statistik;
- Údaje od pojišťoven;
- Rozhovor u probandů v populační studii.

TYPY STUDIÍ

Mortalitní studie

Zjištění mortality jak celkové tak i specifické, tj. mortalita na určitou chorobu, je nepochybně základním ukazatelem zdravotního stavu populace. Využívá se údajů, které jsou k dispozici v Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky. Používá se kódů ICD, ale údaje musí být standardizovány podle věku, pohlaví a jiných ukazatelů, např. pro různé regiony, kde byla zjišťována vysoká expozice ekologickými RF. Zdrojem údajů jsou tedy především registry úmrtí. Přesto v některých kohortových studiích je třeba využít i dalších zdrojů, např. dotazy u příbuzných nebo ošetřujících lékařů a diagnózy ověřovat podle pitevních protokolů, jsou-li k dispozici.

Zjišťování morbidit

Spolehlivé určení morbidit je zpravidla obtížnější než zjištění mortality. Vyžaduje obvykle vytvoření registru choroby. Registry u nás, jak je obecně známo, jsou spolehlivé zejména v oboru onkologie. Vytvořit registry různých forem AVD je velmi složité. Registr musí představovat systém, který zachytí jak hospitalizované osoby tak i osoby léčené ambulantně. Podmínkou zařazení do registru je správná diagnóza a definice choroby. U chorob vznikajících na bázi aterosklerózy, jako je ICHS, cerebrovaskulární nemoc nebo periferní cévní nemoc, to není jednoduché. Jde o stavy, které při vstupu do registru zahrnují spektrum projevů. Pojem ICHS může zahrnout řadu klinických stavů od nově vzniklé anginy pectoris až po masivní srdeční infarkt. Podobně je tomu i u KV choroby. Může jít o tranzitorní lehké ischemie až po rozsáhlý mozkový infarkt, případně krvácení nebo nepoznaný subdurální hematom. Proto zjišťovaná incidence choroby závisí na diagnostických a terapeutických možnostech. Zdá se, že v současné době jsou v našem státě velmi příhodné podmínky k vytvo-

ření koronárního registru. Ve všech regionech dnes existují kardiocentra zajišťující diagnostiku a léčbu všech akutních koronárních syndromů (AKS) nebo spolehlivou diagnostiku při podezření na AKS.

Pojem registr má širší obsah než jen prosté zaznamenávání případů. Je třeba provádět další sledování zachycených osob – „follow-up“. Základním výstupem registru je:

- zjištění incidence choroby, tj. výskyt nových případů za jednotku času ve skupinách dělených podle pohlaví a věku,
- dlouhodobé sledování po předem určenou dobu, případně až do doby úmrtí,
- statistická analýza údajů s určením incidence choroby a mortality.

Registry bývají časově omezeny, zejména slouží-li výzkumným účelům. Koronární registr Státního zdravotního ústavu byl vytvořen v 70. letech u nás a ve většině evropských států. Měl za úkol zjistit rozdíly v koronární morbiditě a mortalitě. Na jeho podkladě byla potom vytvořena známá studie MONICA.⁽¹⁴⁾

Prevalenční studie

Prvním požadavkem kvality šetření je spolehlivě definovaná populace, v níž provádíme screening. Způsob výběru je třeba určit při plánování studie. Generalizovat údaje lze pouze tehdy, jestliže byl výběr náhodný, např. podle registru obyvatel, registrů zdravotních pojišťoven, rodných čísel aj. Způsob výběru by měl být podobný jaký používají komerční agentury pro výzkum obecného mínění populace o různých otázkách. Pokud je způsob výběru oportunní (přihlašující se hlásí dobrovolně /willing to participate/) nelze výstup generalizovat. Druhou podmínkou kvality studie je dostatečná response (respond rate). Ta by měla být aspoň 55–60%. Například ve Framinghamské studii byla response probandů asi 50%. Další podmínkou je výpočet nutné velikosti náhodného vzorku probandů tak, aby odchylky od průměru mohly dosáhnout statistické významnosti. Průměrná pravděpodobnost záchytu falešně pozitivních údajů (omyl α) nesmí přesáhnout 5% hladinu a pravděpodobnost záchytu falešně negativních dat (omyl β) nesmí přesáhnout více než 10 %; $1 - \beta$ je tzv. síla studie (power), tj. schopnost zjistit diferenci ve výskytu faktoru, jestliže opravdu existuje. Známe-li předběžně varianci znaku v populaci nebo přibližnou prevalenci, což je pro výpočet nutné, svěříme výpočet statistikovi. Vzorce pro výpočet jsou obecně známy a není třeba je zde uvádět.

Dalším krokem při přípravě studie je určení údajů, které budou shromažďovány, a způsob jejich zjišťování. Je třeba volit jednoduché, ale pokud možno standardní metody, ověřené v jiných předchozích studiích.

Pro zjišťování anamnestických údajů se používají dotazníky buď poštovní, které vyplňuje dotazovaný sám nebo výzkumný pracovník při dávaní otázek probandovi. Tímto způsobem se zjišťují následující údaje:

- Symptomy KV chorob, např. bolesti na hrudi;
- Výskyt choroby v osobní a rodinné anamnéze;

- Zaměstnání a socioekonomické zařazení probanda;
- Kouření;
- Požívání alkoholu;
- Fyzická aktivita v zaměstnání a ve volném čase;
- Dietní zvyky;
- Psychosociální faktory a kvalita života.

Screeningové vyšetření vždy zahrnuje základní antropometrické údaje a fyzikální a laboratorní vyšetření. Ve studiích se vždy odebrá biologický materiál – především krevní vzorky nebo moč probandů. Je třeba pamatovat na to, že většina laboratorních analýz se provádí v časovém odstupu. Nutnost provádět další laboratorní analýzy se často ukáže až později. Proto je třeba dlouhodobě uchovat biologický materiál v mrazicím boxu – 80 °C – pro pozdější analýzy.

Průřezová prevalenční populační studie bývá základem následující longitudoální prospektivní kohortové studie. Podle velikosti a zaměření studie po několika letech zjistíme morbiditu a mortalitu probandů v kohortě a asociaci morbidity a mortality s faktory zjištěnými při screeningu a follow-up. Tyto údaje se zjišťují nejméně za 5 let, ale i později – i za 10 i více let. Pro statistické hodnocení asociace faktoru s morbiditou a mortalitou je nutno dosáhnout aspoň 100–300 výstupových příhod, které byly předem stanoveny (tzv. endpoints, outcomes); například ve studii PILS I (Plzeňská longitudoální studie) jsme zjišťovali 12letou mortalitu a její asociaci s faktory zjištěnými při screeningu v letech 1978–1979.⁽¹⁵⁾

GLOSÁŘ

V publikacích epidemiologických studií se vyskytuje řada termínů, které nemusí být běžné pro klinického pracovníka.

- *Cluster sampling*. Je to metoda výběru populačního vzorku používající clusteru např. souborů domácností, škol, průmyslových závodů a jiných zařízení, nikoliv jedince náhodně vybrané z populace.
- *Kohorta*. Skupina osob s jednotnou charakteristikou, např. datem narození, která je longitudoálně sledována.
- *Průřezová studie (cross-over)*. Studie charakterizující populaci v určitém okamžiku.
- *Obohacený vzorek (enriched sample)*. Sledovaný faktor je nadměrně často zastoupen ve vybrané populaci. Vybereme-li např. osoby postižené infarktem myokardu jen do 55 let věku, je apriori zvýšená pravděpodobnost, že zjistíme častěji kuřáctví, hyperlipidemii a hypertenzi.
- *Incidence*. Je to výskyt nových případů v populaci za jednotku času.
- *Prevalence*. Je frekvence faktoru v populaci v určitém časovém okamžiku.
- *Stratifikovaný výběr*. Je metoda výběru populace podle skupin (strat) známé velikosti a podle vybraných charakteristik, např. podle věkových skupin, podle vzdělání, podle určitých povolání aj.

- *Proměnná (variable)*. Je faktor, který je měřen kvalitativně nebo kvantitativně.
- *Variace (variation)*. Je tendence měřeného parametru se odlišovat. Tato tendence může být vyvolána postupem pracovníka při měření (observer variation) nebo kolísáním měřené hodnoty u vyšetřovaného (subject variation). Variace hodnoty může být mezi vyšetřovanými subjekty (between subjects) nebo u téhož jedince při opakovaném měření (within subject). Tato variace je běžně zjišťována při měření TK.
- *Variance*. Je čtverec standardní odchylky (deviace). Standardní deviace je rozptyl individuálních hodnot od průměru. Při normální distribuci je 95 % naměřených hodnot rozptýleno na každou stranu od průměrné hodnoty v rozsahu dvou standardních odchylek.

LITERATURA

1. Mac Mahon B, Pugh TF. *Epidemiology, Principles and Methods*. Boston: Little Brown, 1970.
2. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in the development of coronary heart diseases – six year follow-up experience. *Ann Intern Med* 1961;55:33–50.
3. Pickering GW. *High Blood Pressure*. 2nd ed. London: Churchill, 1968.
4. Keys A (ed). *Coronary heart disease in seven countries*. *Circulation* 1970;41 (Suppl 1):1–211.
5. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356.222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256:2823–8.
6. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, et al. Mortality from coronary heart diseases and stroke in relation to degree of glycaemia: The Whitehall study. *Med Br J* 1983;287:867–70.
7. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, et al. Risk factors for ischemic heart diseases: The prospective phase of the British Regional Heart Study. *J Epidemiol Community Health* 1985;39:197–209.
8. Rosolová H, Šimon J, Šefrna F. Impact of cardiovascular risk factors on morbidity and mortality in Czech middle – aged men: Pilsen Longitudinal Study (PILS). *Cardiology* 1994;85:61–8.
9. Rose G, Blackburn H. *Cardiovascular Survey Methods*. WHO: Geneva, 1968.
10. Luepker RV, Evans A, McKeigue P, Reddy KS. *Cardiovascular survey methods*. WHO: Geneva, 2002.
11. Fourth Joint Task Force of ESC and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2007; 14 (Suppl 2):S1–S113.
12. Mayer O jr., Šimon J, Rosolová H, a spol. Vliv homocysteinu na koronární riziko. *Cor Vasa* 1999;41:16–9.
13. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 2006;354:1578–88.
14. Cífková R, Škodová Z. Změny rizikových faktorů v populaci a pokles kardiovaskulární mortality. *JACC-CZ* 2002;4:77–80.
15. Rosolová H, Šimon J, Šefrna F. Impact of cardiovascular risk factors on morbidity and mortality in the Czech middle aged men: Pilsen longitudinal study. *Cardiology* 1994;85:61–8.

Došlo do redakce 8. 11. 2007

Přijato k otištění 12. 12. 2007