

# Predizione del rischio cardiovascolare nel mondo reale: dalla teoria alla pratica. Le evidenze scoraggianti della letteratura

## *Cardiovascular risk prediction in the real world. The discouraging evidences coming from literature*

Gian Francesco Mureddu<sup>1</sup>, Pompilio Faggiano<sup>2</sup>, Fausto Rigo<sup>3</sup>

**ABSTRACT:** *Cardiovascular risk prediction in the real world. The discouraging evidences coming from literature. G.F. Mureddu, P. Faggiano, F. Rigo.*

Risk prediction plays a leading role in cardiovascular (CV) prevention. Thus, several risk charts have been developed in different Countries in the attempt to identify subjects at high risk who might benefit from more aggressive and early interventions. However despite the availability of several risk charts, they are underutilized in clinical practice. Indeed risk charts show main limitations: they estimate absolute, but not individual risk; their performance is affected by changes on the incidence of CV diseases; they do not take into account the duration of risk exposure, which is related to the progression of atherosclerosis. Moreover, risk estimate might be less accurate in younger, in women, and in the elderly. Addition of novel risk markers have substantially failed to improve risk charts' discrimination power. *Imaging* has recently gained relevance in CV risk stratification for its ability to detect sub-clinical atherosclerosis. Among *imaging* techniques coronary artery calcium score (CACs) emerged as the most powerful

and independent predictor of CV events. Hence, a CACS-based screening strategy have been proposed in all asymptomatic middle-aged people. However since CACS it is still quite expensive and not-radiation free, it is not recommended by most scientific guidelines. Conversely, detecting subclinical organ damage (SOD) like LV hypertrophy, carotid plaque, renal failure, microalbuminuria or the metabolic syndrome in subjects at intermediate risk is pretty cost-effective yielding to re-classification of subjects into higher-risk strata.

Thus, merging information coming from different tools (risk scores, biomarkers, and non-invasive *imaging*) individual risk might be better stratified saving costs. In the next future, an integrated, semi-automated, high-reproducible and inexpensive ultrasound approach could represent a key point to approach the individual risk.

*Keywords: cardiovascular prevention, CV risk prediction and stratification, subclinical organ damage, non-invasive imaging.*

*Monaldi Arch Chest Dis 2012; 78: 193-204.*

<sup>1</sup> U.O.S. Prevenzione Cardiovascolare Secondaria ed Ecocardiografia. Dipartimento di Malattie dell'Apparato Cardiocircolatorio, Roma.

<sup>2</sup> Cardiologia, Spedali Civili e Università di Brescia.

<sup>3</sup> Dipartimento di Cardiologia, Ospedale dell'angelo, Mestre - Venezia.

Corresponding author: Dott. Gian Francesco Mureddu; U.O.S. Prevenzione Cardiovascolare Secondaria ed Ecocardiografia. Dipartimento di Malattie dell'Apparato Cardiocircolatorio. Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata; via Amba Aradam, 9; I-00184 Roma, Italy; Tel: +39-06-77055537; Fax: +39-06-77056715; E-mail address: gfmureddu@tiscali.it

### **Introduzione: gli algoritmi di stima del rischio**

Poiché il rischio cardiovascolare (RCV) è il risultato dell'interazione di differenti fattori di rischio (FR) [1-4], ormai da tempo vengono utilizzati in medicina cardiovascolare modelli di predizione che includono multipli FR scelti tra quelli che hanno maggior peso statistico nel determinare gli eventi (predittori). Questi sistemi, basati su algoritmi matematici derivati da studi su popolazioni, hanno assunto un ruolo centrale nella prevenzione delle malattie cardiovascolari (MCV) attraverso lo strumento clinico delle "carte del rischio"[1, 2] che, di fatto rappresentano il tentativo di quantificare il livello di rischio cardiovascolare (RCV) individuale e predirne i suoi effetti nel tempo. Carte del rischio sono state pertanto sviluppate e validate in molti Paesi nel tentativo d'identificare precocemente i soggetti ad alto RCV, potenziali candidati ad interventi preven-

tivi[1-14]. Come suggerito dalle linee guida scientifiche le carte del rischio dovrebbero essere utilizzate in individui sani esposti a rischio per stratificare il RCV assoluto a 10 anni [5, 13]. I principali algoritmi di rischio attualmente utilizzati nella pratica clinica sono riassunti nella Tabella 1.

Secondo le attuali linee guida vi è un ragionevole consenso sulle definizioni e sulle strategie da adottare in soggetti ad alto RCV [15-18] (Tabella 2).

I soggetti a RCV alto o molto alto una volta individuati devono essere oggetto di interventi preventivi e terapeutici intensivi [1, 2, 15-18].

### **L'utilizzo degli algoritmi di rischio nel mondo reale**

Nonostante le carte del rischio siano disponibili in tutto il mondo in realtà il loro utilizzo rimane piuttosto limitato nella pratica clinica [19-21]. In uno studio

Tabella 1. - Principali algoritmi di predizione del rischio cardiovascolare

Paese d'origine delle coorti/studi	Età	Eventi cardiovascolari (outcome)	Fattori di rischio considerati nel modello
<b>Framingham 1998</b> USA Population cohort (original +offspring) 5345 <i>Wilson PW et al. Circulation.1998; 97: 1837-47.</i>	30-74	Rischio a 10 anni di eventi CV fatali e non fatali Rischio a 10 anni di eventi coronarici	Sex, age, T-Chol, HDL-Chol, SBP, smoking, diabetes, hypertensive treatment
<b>Framingham 2008</b> USA Population cohort (original +offspring) 8491 <i>D'Agostino RB Sr et al., Circulation 2008; 117: 743-53.</i>	30-74	Global CVD/ Nonfatal and fatal CVD events 10-year risk of CVD events Risk age	Sex, age, T-Chol, HDL-Chol, SBP, smoking, diabetes, hypertensive treatment
<b>SCORE 2003</b> Europa Pooled dataset of cohort studies/ 205.178 <i>Conroy RM et al. Eur Heart J 2003; 24: 987-1003.</i>	45-64	CVD Death 10-yr risk of CVD mortality	Sex, age, T-Chol, HDL-Chol or T-Chol/HDL-Chol ratio, SBP, smoking
<b>PROCAM 2007</b> Germania Occupational cohort 35.105 <i>Assmann G et al. Circulation 2002; 105: 310-5.</i>	20-75	Hard CHD 10-yr risks of major CVD events	Age, sex, LDL-Chol, HDL-Chol, diabetes, smoking, SBP
<b>Progetto Cuore 2004</b> Italy Dataset da studi di coorte 20.647 soggetti <i>The Italian Atlas of Cardiovascular Diseases. It Heart J 2004; 5: 1S-101S.</i>	35-69	Global CVD, Nonfatal and fatal CVD events. 10-yr risks of major CVD events	Age, SBP, T-Chol, HDL-Chol, smoking, diabetes, hypertensive therapy
<b>ASSIGN UK</b> Population cohort: 13.297 <i>Woodward M et al. Heart 2007; 93: 172-6.</i>	30-74	Global CVD 10-yr risk of CVD events	Sex, age, T-Chol, HDL-Chol, SBP, smoking status, diabetes, family, history of CHD
<b>Reynolds (uomini)</b> USA Physician Health Study trial 10.724 <i>Ridker PM et al. Circulation 2008; 118: 2243-51.</i>	50-80	Global CVD 10-yr risk of incident MI, stroke, coronary revascularization, CV death	Sex, age, SBP, smoking,hs-CRP, T-Chol,HDL-Chol, family history of premature MI, HbA1C if diabetic
<b>Reynolds (donne)</b> USA Women's Health Study trial 16.400 <i>Ridker PM et al. JAMA 2007; 297: 611-9.</i>	45+	Global CVD 10-yr risk of incident MI, stroke, coronary revascularization, CV death	Sex, age, SBP, smoking,Hs-CRP, T-Chol, HDL-Chol, family history of premature MI, HbA1C if diabetic
<b>QRISK UK</b> Electronic medical database/ 1283174 <i>Hippisley-Cox J, et al. BMJ 2007; 335: 136.</i>	35-74	CVD 10-yr risk of CVD events	Sex, age, T-Chol/ HDL-Chol ratio, SBP, smoking status, diabetes, area-based index of deprivation, family history, BMI, antihypertensive treatment

statunitense l'85% dei medici di medicina generale intervistati affermano di conoscere le indicazioni delle linee guida, ma solo il 17% usa un calcolatore di rischio [22]. In Germania il 50% dei medici non fa riferimento alle linee guida ed il 70% non usa calcolatori di rischio in prevenzione primaria: le decisioni cliniche e terapeutiche sono determinate da altri fattori piuttosto che dall'oggettiva definizione del livello di RCV, come i desideri del paziente (richiesta di terapia farmacologica) o le normative del sistema sanitario locale [23]. Queste osservazioni sono state confermate da una *survey* dell'European Society of Cardiology (ESC) nella quale si evidenzia che il 62% dei clinici usa metodi soggettivi per misurare il rischio cardiovascolare piuttosto che i calcolatori [24].

In Italia la situazione non appare differente: in uno studio *ad hoc* condotto per valutare la prevalenza della stima del RCV nella pratica della medicina generale, la partecipazione dei medici in diversi contesti è stata irrisoria. Nel progetto RIACE, i dati utilizzati provenivano dai 500 medici "migliori regi-

stratori" del Programma Health Search/Thales uniformemente distribuiti sull'intero territorio nazionale, rappresentano solo l'1.2% circa dei 47.000 medici di medicina generale in Italia. Nel progetto della regione Lombardia (Progetto RRO), su 226 clinici il 3% utilizzava le carte del rischio nel corso dell'usuale attività clinica) ed infine su 928 medici di medicina generale che raccoglievano dati a seguito del Piano Nazionale di Formazione sull'uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare solo il 2% ha inviato dati all'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC) attraverso il programma *cuore.exe*, scaricabile gratuitamente dal sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it) [25].

È rilevante notare in questo lavoro che la popolazione a rischio intermedio (RCV tra il 5 ed il 20% secondo il progetto Cuore), quindi in teoria maggiormente passibile di beneficiare della valutazione del RCV era altamente prevalente tra i soggetti esaminati. Inoltre quando applicata, la carta del rischio conduceva ad una variazione della strategia terapeutica

Tabella 2. - Livelli di rischio cardiovascolare che guidano le priorità d'intervento

Livello di rischio	Malattia cardiovascolare nota o soggetti asintomatici con aterosclerosi subclinica	Livello di rischio CV assoluto a 10 anni (asintomatici sani)
<b>Rischio molto alto</b>	<p>Pazienti con MCV nota (pregresso IMA, SCA, procedura di rivascularizzazione coronarica (angioplastica, BPAC), o vascolare periferica. Presso ictus, vasculopatia periferica (PAD).</p> <p>Aterosclerosi subclinica (danno d'organo subclinico, SOD) documentata da test di imaging invasivi o non invasivi (angiografia coronarica, scintigrafia radionuclidica, ecocardiografia da stress, eco-Doppler TSA positivo per la presenza di placche carotidee).</p> <p>Diabete mellito (DM) (tipo 1 o tipo 2) con uno o più FR e/o SOD (per esempio: microalbuminuria: 30-300 mg/24 h). Insufficienza renale cronica (IRC) grave (filtrato glomerulare [GFR]&lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</p>	<p>SCORE ≥10%</p> <p>Rischio CV Progetto Cuore &gt;30%</p> <p>Framingham Risk score (FRS) &gt;30%</p>
<b>Rischio alto</b>	<p>Singolo FR molto elevato (dislipidemia familiare, ipertensione arteriosa severa). DM (tipo 1 o tipo 2) senza FR aggiuntivi o SOD, IRC moderata (GFR 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</p>	<p>SCORE ≥5% e &lt;10%, Rischio CV Progetto Cuore ≥20%</p> <p>Framingham Risk score (FRS) ≥20%</p>
<b>Rischio moderato (intermedio)</b>	<p>Assenza di segni d'aterosclerosi subclinica e/o di altre condizioni che determinano RCV elevato</p>	<p>SCORE ≥ 1% e &lt;5%</p> <p>Rischio CV Progetto Cuore &gt;5% e &lt;20%</p> <p>Framingham Risk score (FRS) &gt;10% e &lt;20%</p>
<b>Rischio basso</b>	<p>Assenza di segni d'aterosclerosi subclinica e/o di altre condizioni che determinano RCV elevato</p>	<p>SCORE &lt;1%</p> <p>Rischio CV Progetto Cuore &lt;5%</p> <p>Framingham Risk score (FRS) &lt;5%</p>

tica e conseguentemente alla riclassificazione del rischio nei pazienti con almeno una rivalutazione a distanza di tempo [25] (Figura 1).

Le possibili ragioni di questo sotto-utilizzo sono diverse. Le già citate normative del sistema sanitario: è il caso della nota 13 che in Italia con-

diziona la prescrizione dei farmaci ipocolesterolemizzanti. Una ridotta *compliance dei* pazienti e molto spesso la mancanza di competenze multidisciplinari, come pure la carenza di personale e di programmi e fondi. Infine, molti medici, in realtà non credono affatto che uno score di rischio sia più

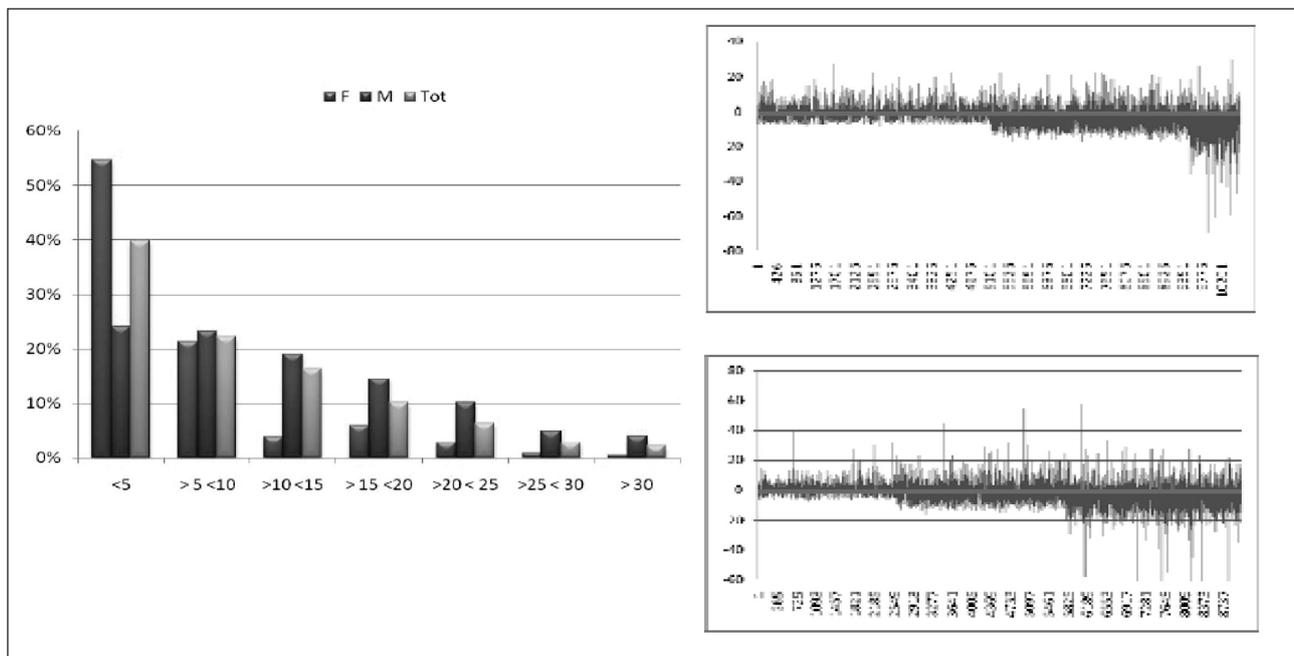


Figura 1. - Pannello sinistro: Distribuzione del rischio cardiovascolare nei pazienti valutati dai medici di medicina generale in Italia (Health Search/Thales) secondo le categorie di rischio del progetto Cuore.

Pannello destro: Variazione del rischio in tutte le donne (in alto) e uomini (in basso) con almeno una rivalutazione.

Da ref. N 25. Brignoli O et al., G Ital Cardiol 2010; 11: 48S-52S.

accurato della pura e semplice valutazione clinica personale basata sull'esperienza [26, 27].

### L'inerzia terapeutica e i suoi paradossi

Questo atteggiamento è legato spesso ad un altro fenomeno che appare in crescita nel mondo medico: l'inerzia terapeutica. L'inerzia terapeutica, definita come la decisione cosciente da parte del medico di non trattare adeguatamente una condizione clinica nonostante il suo riconoscimento, è un fenomeno in crescita [28] e comprende la riluttanza da parte di molti clinici ad applicare le linee guida scientifiche accusate di peccare in integrità ed affidabilità [29, 30]. L'inerzia terapeutica è a sua volta uno dei principali determinanti del cattivo uso dei farmaci, soprattutto di un loro sottoutilizzo o sottodosaggio per sovrastima del livello di cura erogato. In uno studio del National Cholesterol Education Program (NCEP) [31], la percentuale di raggiungimento del target terapeutico di colesterolo LDL era inversamente proporzionale rispetto al profilo di rischio. I soggetti con RCV più basso (0-1 fattori di rischio) venivano trattati "a target" nell'89% dei casi. Questa percentuale scendeva al 76% nei soggetti con 2 o più fattori di rischio e solo al 57% in quelli con RCV elevato (>20%) con cardiopatia ischemica o suoi equivalenti. Nel sottogruppo ad alto RCV (2708 soggetti) i soggetti con equivalenti di cardiopatia ischemica erano quelli maggiormente sottotrattati (target dei livelli di colesterolo LDL raggiunto solo nel 40% dei casi) rispetto ai soggetti con cardiopatia ischemica manifesta o diabete.

### Limiti dei sistemi di predizione del rischio

Parte della riluttanza o dello scetticismo dei clinici potrebbe essere giustificata dal fatto che le carte del rischio hanno limiti ben riconosciuti. In primo luogo, pur essendo state concepite per stimare il rischio individuale, le carte del rischio stimano in realtà la media del rischio su popolazione. Ad esempio, se in un dato paziente il RCV a 10 anni stimato pari al 7%, in realtà non è corretto dire che il rischio di quell'individuo è pari al 7% nei 10 anni successivi, ma piuttosto che, dati 100 individui simili, ci si può attendere che 7 di essi sviluppino un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni e 93 no [2].

Le carte del rischio non considerano il tempo di esposizione al rischio: così non si può escludere che il loro utilizzo possa sovrastimare il RCV, risultando in un eccesso d'intervento in soggetti che non svilupperanno mai eventi [1, 2]. Infatti è stato osservato che in grandi coorti di soggetti con uno o più FR, la malattia coronarica può non svilupparsi mai mentre la maggioranza degli eventi CV si verificano in individui a basso rischio, semplicemente perché statisticamente più probabile data la maggiore numerosità del campione (il ben noto paradosso di Rose) [17]. Peraltro non si può escludere, nella medicina individuale, che persone con basso RCV stimato possano presentare invece un'aterosclerosi subclinica che verrebbe trascurata dall'utilizzo delle sole stime statistiche. In genere i modelli di stima del rischio non contemplano una valutazione del danno d'organo (SOD), con l'unica eccezione dell'algo-

ritmo di stratificazione dell'European Society of Hypertension [32].

Altri limiti delle carte del rischio sono pure noti. La loro performance dipende dalla popolazione di riferimento, dalle modifiche nell'incidenza delle MCV nelle aree geografiche dove vengono applicate, risentono di fattori etnici e socio-economici [1, 2] e sono meno accurate nei giovani, negli anziani, nelle donne [6-18].

I tentativi di migliorare la predizione individuale del RCV sono stati fatti principalmente in due direzioni: 1) aggiungere nuovi *markers* di rischio (biomarkers) in grado di migliorare la stima del rischio delle carte o 2) riconoscere direttamente e precocemente l'aterosclerosi (in fase subclinica attraverso tecniche di *imaging* cardiovascolare).

### Come aumentare la predizione delle carte del rischio: i nuovi biomarkers

Alcune carte del rischio hanno già incorporato marcatori di rischio aggiuntivi oltre ai FR tradizionali, come il degrado sociale, o l'anamnesi familiare positiva per MCV che incluso nello score ASSIGN [33] risultavano entrambe in un incremento dell'accuratezza diagnostica (incrementi dell'area sottesa dalla curva ROC [AUROC] ovvero della C-statistic) rispetto al modello di Framingham in entrambi i sessi (uomini =0.727 vs 0.716,  $p=0.02$ ; donne=0.765 vs 0.741,  $p<0.001$ ). Altri fattori inclusi più recentemente nelle carte del rischio sono stati l'etnia nel QRISK2 score [11, 12], e sia la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (h-s PCR) che l'anamnesi familiare positiva per MCV nello score di Reynolds [13, 14]. Tuttavia è difficile utilizzare punteggi così specifici in contesti diversi, senza considerare che svilupparli nella propria popolazione richiederebbe consistente impiego di tempo e di risorse.

I principali studi che hanno esaminato il valore incrementale additivo dei nuovi *biomarkers* rispetto ai FR tradizionali hanno dato risultati non conclusivi [34]. Lo score di Reynolds non ha mostrato un valore incrementale rispetto ai FR quando testato in altri studi [35]. Wang e coll. [36] hanno testato il valore additivo di 10 "nuovi" biomarkers in 3.209 partecipanti del Framingham Heart Study: la predizione del rischio era migliorata in misura minima rispetto ai FR tradizionali. Risultati simili sono stati ottenuti nel Cardiovascular Health Study (1.249 soggetti anziani con malattia renale cronica pazienti) [37] e mentre nell'Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM) [38] l'aggiunta dei nuovi markers (Troponina I, NT-proBNP, cistatina C, hs-PCR) conduceva ad un miglioramento della C-statistics rispetto al modello che utilizzava i FR tradizionali (AUROC=0.766 vs. 0.664;  $P<0.001$ ). Helfand e coll. [39], hanno peraltro osservato che l'aggiunta di nove *markers* di rischio non migliorava la predizione del rischio in soggetti a rischio intermedio, rispetto ai punteggi tradizionali. Nel Malmö Diet and Cancer study [40], 5.067 soggetti (età media 58 anni; 60% donne, senza MCV al controllo basale, 12 anni di follow-up medio), l'uso di nuovi *biomarkers* riclassificava in maniera significativa (net reclassification improvement, NRI) [41] i soggetti a rischio intermedio soltanto verso la categoria di rischio più

Tabella 3. - Valore predittivo additivo di multipli nuovi bio-markers rispetto alle carte del rischio tradizionali

Studio/score di rischio/popolazione/autori	Fattori di rischio CVD /Markers di rischio utilizzati	Valore incrementale rispetto agli scores di rischio tradizionali (discriminazione* o riclassificazione)
<b>Reynolds Risk Score</b> <i>popolazione generale</i> Ridker PM, <i>et al.</i> Circulation 2008; 118: 2243-51. Ridker PM, <i>et al.</i> JAMA 2007; 297: 611-9.	Proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR) + anamnesi familiare positive di MCV in aggiunta ai FR tradizionali	<b>Non rilevante/assente</b>
<b>Framingham Heart Study (FHS)</b> <i>3.209 partecipanti del FHS.</i> Wang TJ, <i>et al.</i> N Engl J Med 2006; 355: 2631-2639.	hs-PCR, BNP, NT-proANP, aldosterone, renina, fibrinogeno, D-dimero, PAI-1, omocisteina, Rapporto albumina/creatinina urinaria (UACR)	<b>Non rilevante/assente</b>
<b>Cardiovascular Health Study</b> <i>1.249 pazienti ≥65 anni con CKD.</i> Shlipak MG, <i>et al.</i> JAMA 2005; 293: 1737.	hs-PCR, fibrinogeno, interleuchina-6 (IL-6), emoglobina, Lp[a], fattore VIII	<b>Non rilevante/assente</b>
<b>Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM)</b> <i>1135 uomini &gt;50 anni.</i> Zethelius B, <i>et al.</i> N Engl J Med 2008; 358: 2107-16.	Troponina I, NT-proBNP, cistatina C, hs-PCR	Miglioramento della C-statistics rispetto al modello con FR tradizionali (AUROC=0.766 vs. 0.664; p<0.001)
<b>U.S. Preventive Services Task Force</b> <i>Nove revisioni sistematiche sui nuovi markers di rischio CV</i> Helfand <i>et al.</i> Ann Intern Med. 2009; 151: 496-507.	hs-PCR, score del calcio coronarico (CACs), Lp(a), omocisteina, conta leucocitaria, glicemia a digiuno, malattia paradontale, indice caviglia/braccio (ABI) e spessore medio-intimale carotideo (CIMT)	<b>Non rilevante/assente</b>
<b>Malmö Diet and Cancer study</b> <i>5.067 partecipanti (età media: 58 anni; 60% donne)</i> Melander O, <i>et al.</i> JAMA 2009; 302: 49-57.	hs-PCR, cistatina C, Lp-PLA2, mid-regional pro-adrenomedullina, midregional proANP, NT-proBNP	<b>Non rilevante</b> (riclassificazione solo di soggetti a rischio intermedio verso il basso rischio ma non verso l'alto rischio)
<b>Women's Health Initiative Hormone Trials</b> <i>27.470 donne in post-menopausa (50-79 anni.)</i> Chang Kim H, <i>et al.</i> J Am Coll Cardiol 2010; 55: 2080.	IL-6, D-dimero, fattore VIII, fattore di von Willebrand, HM.	* Miglioramento della C-statistics rispetto al modello con FR tradizionali (AUROC=0.751 vs. 0.729, p<0.001), e della percentuale di soggetti riclassificati (6.45%)

Da Mureddu GF e coll. *EHI CV Img* 2012 modificata in press

bassa ma non verso l'alto rischio: in altre parole non identificava i soggetti con maggiore probabilità di sviluppare futuri eventi CV con un'utilità clinica discutibile. Nel Women's Health Initiative [42] (27.347 donne in post-menopausa), l'aggiunta di 18 nuovi *biomarkers* determinava invece un miglioramento dell'accuratezza predittiva (AUROC=0.751 vs. 0.729, p<0.001), e della capacità di riclassificare i soggetti verso categorie a rischio più elevato (NRI) statisticamente significativo rispetto ai modelli tradizionali.

Tuttavia, poiché aumentare il numero delle variabili predittive ha lo svantaggio di creare sistemi sempre più complessi, prolissi e costosi si dovrebbe pensare a come rendere questi modelli più semplici migliorandone il rapporto costo/efficacia [2, 43].

### Come aumentare la predizione delle carte del rischio: le tecniche di imaging

È possibile passare dalla stima del rischio CV su popolazione a quella individuale?

L'*imaging* cardiovascolare è in grado di identificare direttamente la presenza dell'aterosclerosi piuttosto che stimare il rischio, facilitando la stratificazione del RCV stesso e guidando conseguentemente le scelte terapeutiche [44-46]. Infatti in diversi studi è stato osservato che una certa proporzione di soggetti a rischio elevato non svilupperanno mai eventi clinici [47]. Per contro, è stato osservato che in una popolazione con aterosclerosi subclinica diffusa ai tre principali letti vascolari (coronarico, aortico e carotideo), ben il 35% era stimata a basso rischio dal punteggio di Framingham, il 41% era stimata a rischio intermedio e solo il 23% veniva correttamente identificata come ad alto rischio [48].

Sono state proposte molte tecniche di *imaging* da utilizzare come screening dell'aterosclerosi in soggetti d'età media [46]. Il gruppo Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) [49], ha proposto che tutti gli uomini d'età >45 anni e le donne d'età >55 anni siano sottoposti a screening per l'aterosclerosi mediante eco-Doppler carotideo (spessore medio-intimale carotideo, CIMT o

presenza di placche) o determinazione del calcio coronarico (coronary artery calcium score, CACS) con tomografia computerizzata delle coronarie (TC).

L'eco-Doppler carotideo consente di valutare sia la presenza di placche aterosclerotiche che di misurare lo spessore medio-intimale (CIMT) in maniera non-invasiva, relativamente semplice e poco costosa, evitando l'esposizione radiologica. La presenza di placche o un aumento del CIMT sono indicatori di rischio cardiovascolare molto ben consolidati.

Lo studio Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) [50] ha dimostrato il potere predittivo additivo del CIMT o delle placche carotidee nel riclassificare il rischio rispetto al punteggio di Framingham una popolazione di 13.145 soggetti d'età compresa tra 45 e 64 anni. L'aggiunta di CIMT e/o delle placche carotidee ai FR tradizionali migliorava significativamente la AUROC riclassificando il 23% dei soggetti esaminati, in particolare quelli a rischio intermedio. In una meta-analisi condotta su 8 studi di popolazione per un totale di 37.197 soggetti, per ogni incremento di CIMT di 0.1 mm, il rischio di IMA aumentava dal 10% al 15% e quello di stroke dal 13% al 18% [51].

Nonostante il CIMT sia un predittore potente ed indipendente di MCV, i principali limiti ad un suo utilizzo come test di screening sono due: la capacità di riclassificare il rischio su popolazione e la riproducibilità intra-paziente necessaria per la rivalutazione nel tempo ai fini clinici. Per quanto riguarda il primo punto, i dati del Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) hanno evidenziato che, quando utilizzato nella popolazione generale [52] il CIMT non migliora la stratificazione del rischio rispetto al modello predittivo di Framingham. Il valore incrementale del CIMT rispetto alle carte del rischio è evidente, invece, nei soggetti a rischio intermedio [50, 53-55] e a tale scopo è raccomandato dalle linee guida [56].

La variabilità intra ed inter-osservatore che limita la riproducibilità intra-paziente costituisce a tutt'oggi la maggiore limitazione della metodica [78] che richiede pertanto protocolli d'acquisizione di elevata qualità e test di variabilità per essere clinicamente accettabile nel singolo paziente nel tempo [56].

Lo score del calcio coronarico (CACS) è stato proposto come marker di malattia coronarica incidente. In una coorte di 25.253 soggetti asintomatici [57] ed in una revisione sistematica di 13 studi (per un totale di 64.873 individui asintomatici) [58], la presenza di calcio coronarico (CACS>0) mostrava valore prognostico indipendente ed incrementale rispetto ai FR tradizionali nel predire la mortalità. Più importante ancora, la sua assenza (CACS=0) identificava un gruppo di soggetti asintomatici a rischio CV molto basso. Il CACS, meglio di altre tecniche di *imaging* sembra essere un ottimo test d'esclusione per il suo elevato potere predittivo negativo. In altre parole, molti soggetti asintomatici con stima del rischio CV intermedio potrebbero essere riclassificati come a basso rischio se il CACS è negativo [59]. Tuttavia la presenza di stenosi coronariche significative ( $\geq 75\%$ ) non è completamente esclusa da un CACS=0, ma permane in una certa percentuale [60]

] che nello studio MESA era pari al 12.7% nell'arteria Discendente Anteriore, 17.9% nell'arteria Circonflessa e 17% nella Coronaria destra [61]. In realtà mancano a tutt'oggi studi prospettici randomizzati controllati che abbiano provato l'efficacia della strategia di screening dell'aterosclerosi sugli eventi clinici o sulla sopravvivenza. Inoltre lo screening con tomografia computerizzata potrebbe essere dannoso in considerazione dell'esposizione radiologica, della necessità di eseguire test invasivi nei falsi-positivi e degli effetti collaterali della terapia con statine potenzialmente indotta da test positivi [62]. Tuttavia con l'evoluzione della metodica, grazie alle TC di nuova generazione il CACS si propone quale vera metodica di screening capace di garantire una diagnostica a basso costo ed impatto radiologico (fino a 1 mSV come quello di una mammografia). Il numero di soggetti da sottoporre all'esame (*number needed to scan*) per ottenere una corretta riclassificazione sarebbe pure estremamente basso (da 4 a 13 soggetti) e nella fascia di maggiore interesse, quella a rischio intermedio [63].

### La definizione del danno d'organo: vecchi e nuovi concetti

La progressione dell'aterosclerosi può essere valutata anche in maniera indiretta mediante *markers* di danno d'organo subclinico (SOD). Tra questi la disfunzione renale (valutata con la semplice stima del filtrato glomerulare [GFR] a partire dalla creatinemia), la microalbuminuria (MAU), la presenza di sindrome metabolica (SMET) o le anomalie della geometria ventricolare sinistra come l'ipertrofia VS (IVS) o il rimodellamento concentrico valutati con la semplice ecocardiografia transtoracica (ETT) 2D/M-Mode [32, 64, 65]. Le anomalie della geometria del VS hanno infatti dimostrato una forte associazione con gli eventi cardiovascolari [67, 68]. La presenza di danno d'organo cardiaco o carotideo (i già citati ispessimento medio-intimale o la presenza di placche carotidee) consente di riclassificare oltre il 50% dei soggetti ipertesi precedentemente classificati a rischio moderato, nella categoria ad alto rischio [53, 66]. Il maggior limite nella determinazione dell'IVS sta nella variabilità intra-osservatore ed inter-osservatore nella misura della massa VS che condiziona la riproducibilità intra-paziente, esattamente come per la determinazione del CIMT. Tuttavia i limiti dell'ETT sono molto meglio conosciuti. Lo studio RES [69] ha dimostrato che, in laboratori specializzati, la probabilità che una variazione della massa VS in misure ripetute sia reale è >90% se la variazione dal valore iniziale è >20%.

In una recente revisione sistematica della letteratura, la presenza di indici di SOD come IVS, ridotto GFR, MAU o SMET, era associata ad un incremento del rischio CV indipendentemente dal punteggio di rischio [65].

### Come aumentare il potere predittivo dell'ecografia cardiovascolare convenzionale?

Esistono in realtà diversi altri modi per aumentare il potere predittivo della semplice ETT e dell'e-

cografia vascolare: alcuni di essi sono a costo zero altri a costo piuttosto contenuto.

La presenza di depositi di calcio sulla valvola aortica, sull'aorta ascendente e/o sull'apparato valvolare/sottovalvolare mitralico rilevata dall'ETT, è associata con una maggiore morbilità e mortalità in molti studi prospettici [70-74]. Nucifora e coll. [70] hanno elaborato uno score del calcio cardiaco ecocardiografico (ECS) che è risultato associato al calcio coronarico (CACS) con un simile valore predittivo nel determinare e la presenza e severità della malattia coronarica [70] (Figura 2).

Recentemente, inoltre, è divenuto possibile valutare il flusso coronarico con ecocardiografia convenzionale transtoracica non soltanto mediante stress test (riserva coronarica) [64] ma anche a riposo [75-77]. È possibile, con sonde disponibili in commercio eseguire un mappaggio selettivo della Discendente Anteriore (DA) dal tratto prossimale a quello medio-distale ottenendo dalle variazioni della velocità di flusso dei segmenti campionati preziose informazioni cliniche (Figura 3). La presenza di una velocità di flusso sulla DA anormale, in genere >70 cm/s è considerata un valore patologico che correla con una stenosi >50%. Tale informazione flussimetrica a riposo può risultare molto utile sia nell'individuare la presenza di ateromasia limitante in modo significativo la perfusione distrettuale e sia per ottenere informazioni fisiopatologiche in diverse situazioni cliniche [76-78]. Infine anche l'eco Doppler carotideo è andato incontro a un'evoluzione tecnologica in grado di superare o quanto meno limitare i limiti intrinseci della metodica. La messa a punto di nuove tecnologie come i software che utilizzano sistemi semiautomatici in radiofrequenza (echo-tracking), hanno consentito infatti un sostanziale miglioramento della variabilità intra-operatore con un tempo di acquisizione molto contenuto [79] (Figura 4).

Nel prossimo futuro potrebbe prospettarsi una nuova modalità di valutare l'aterosclerosi, attraverso approcci totalmente non-invasivi, a basso costo, ecologici (*radiation free*) ed integrati che consentano la stratificazione del rischio individuale e lascino spazio a metodiche invasive e costose solo in caso di effettivo bisogno [78]. A tale proposito lo studio AtheroscleroticCaroTid-coronaryInvestigation by Echography: prevention (*ACTIVE prevention*) è stato disegnato per valutare la fattibilità, l'accuratezza e la riproducibilità di un tale approccio, attraverso la valutazione integrata con ecografia cardiovascolare in 9 centri d'eccellenza in Italia. Lo studio prevede la valutazione dei seguenti parametri: 1) la carotide (CIMT e *stiffness vascolare*) mediante l'uso di software a radiofrequenza e la misura della distensione vascolare (modifica nel diametro sistolo-diastolico); 2) il ventricolo sinistro (indici di geometria e funzione tradizionali), calcificazioni cardiache ed indici di deformazione (X-strain analysis) mediante ETT e 3) mappaggio del flusso coronarico sulla DA. Dati preliminari ottenuti su 216 pazienti consecutivi sottoposti a angiografia coronarica (156 maschi, età media: 69±16 anni) hanno evidenziato che un incremento del CIMT (>882 μm) predice la presenza di una stenosi carotidea significativa (>50%) con una buona accuratezza (AUROC=0.83), mentre il riscontro di un'augmentata velocità di flusso coronarico in un segmento qualsiasi della DA (>70cm/sec) aveva un'ottima accuratezza diagnostica (AUROC=0.89) nel predire la presenza di una stenosi coronarica significativa [78]. Una velocità >70cm/sec sulla DA migliorava l'accuratezza predittiva di malattia coronarica ostruttiva rispetto ai FR tradizionali.

Uno scenario clinico sostenibile è rappresentato nella Figura 5. Il primo step è rappresentato dalla valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto. Nei soggetti a rischio basso vanno

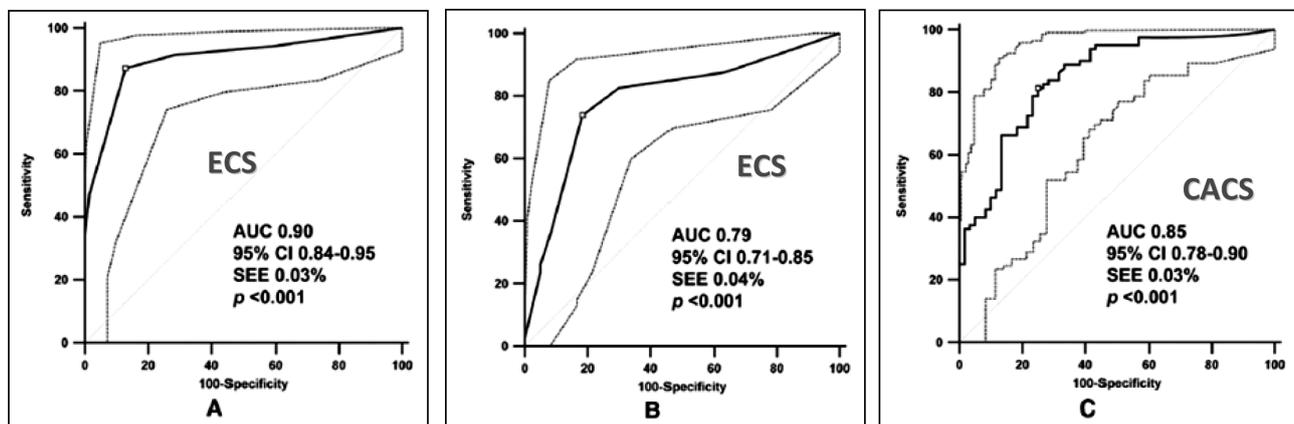


Figura 2. - Valore predittivo dello score del calcio ecocardiografico (ECS) cardiaco e aortico nel determinare il calcio coronarico (CACS) e la presenza e severità della malattia coronarica.

Analisi delle curve ROC. (A) Accuratezza predittiva (area sottesa dalla curva ROC) (AUROC) dello score del calcio ecocardiografico (echocardiographic calcium score) (ECS) nell'individuare la presenza di calcio a livello coronarico. La più alta sensibilità e specificità nell'identificare pazienti con severe calcificazioni coronariche (87% per entrambe) era fornita da un ECS ≥ 3.

(B) Accuratezza predittiva dell'ECS per predire la presenza di malattia coronarica ostruttiva (CAD). La più alta sensibilità e specificità nell'identificare pazienti con CAD (74% e 82%, rispettivamente) era fornita da un ECS ≥ 3.

(C) Accuratezza predittiva del score del calcio coronarico (CACS) per predire la presenza di malattia coronarica ostruttiva (CAD). La più alta sensibilità e specificità nell'identificare pazienti con CAD (81% and 75%rispettivamente) era fornita da un CACS ≥ 208.

Da: Nucifora G, Schuijff JD, van Werkhoven JM, Jukema JW, Marsan NA, Holman ER, et al. Usefulness of echocardiographic assessment of cardiac and ascending aorta calcific deposits to predict coronary artery calcium and presence and severity of obstructive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1045.

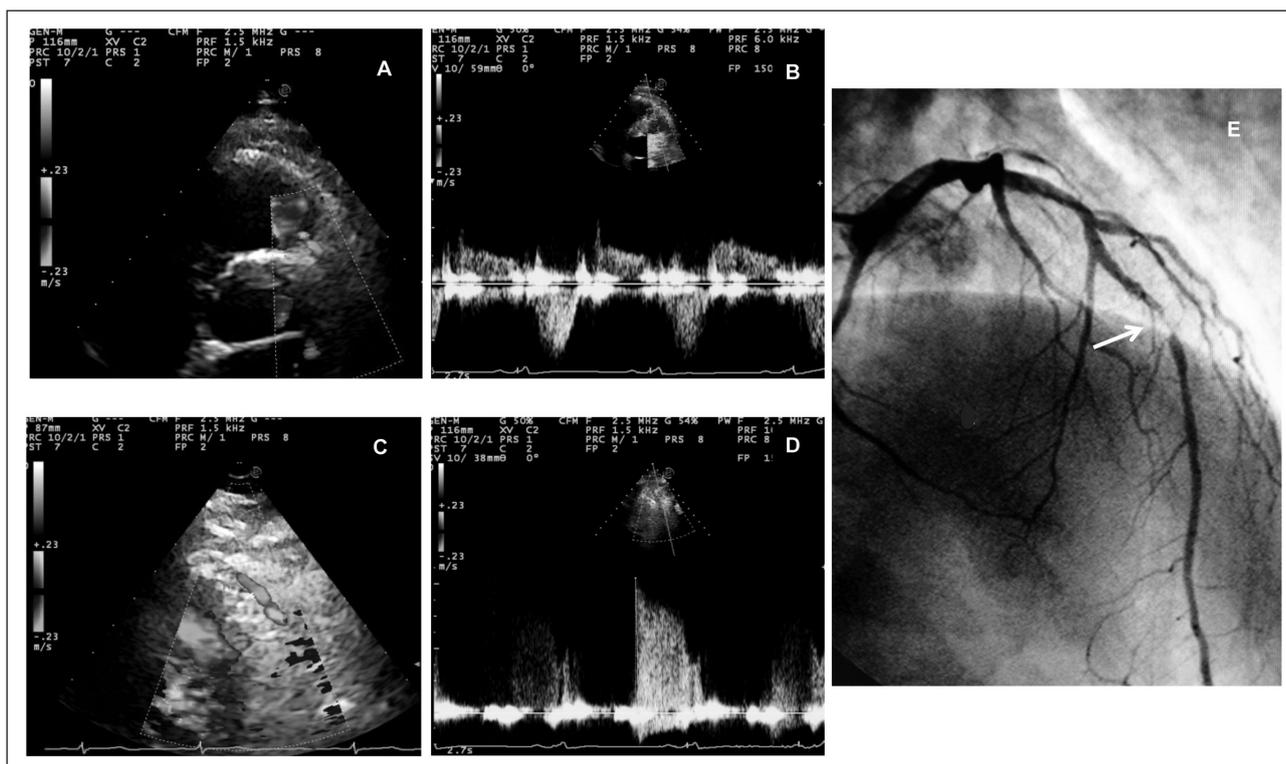


Figura 3. - Campionamento del flusso coronarico su DA prossimale e medio-distale con ecocardiografia transtoracica.

Il flusso coronarico è campionato sulla Discendente Anteriore (DA) prossimale ed identificato al Color doppler (A) e con Doppler pulsato (PWD)(B). Il flusso al PWD è caratteristicamente diastolico e a bassa velocità. Quando la DA viene mappata nel tratto medio, a livello del solco interventricolare (C) la velocità di flusso campionata risulta aumentata (D). Tale reperto coincide con una stenosi significativa del tratto medio della DA verificata con angiografia coronarica (E).

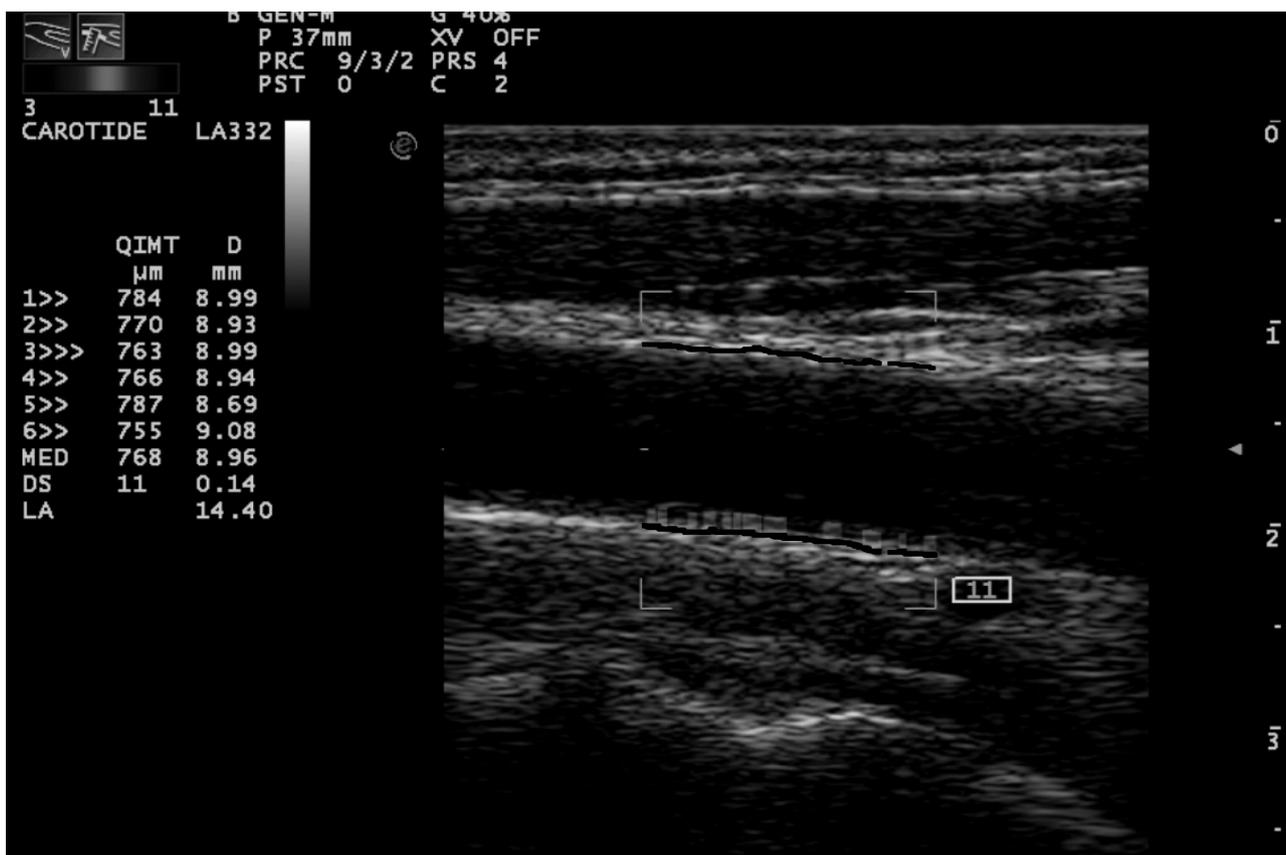


Figura 4. - Misura dello spessore medio-intimale carotideo (CIMT) mediante radio-frequenza (echo-tracking).

Il tratto pre-bulbare dell'Arteria carotide Comune viene identificato come regione d'interesse. Il sistema semiautomatico in radiofrequenza consente di campionare il CIMT in multipli punti contigui del segmento di parete vasale esaminato e di fornire per ognuno di essi una deviazione standard istantanea. Un valore di deviazione standard media < 20 μm favorisce una ridotta variabilità intra ed inter-osservatore, aumentando la riproducibilità intra-paziente in studi ripetuti.

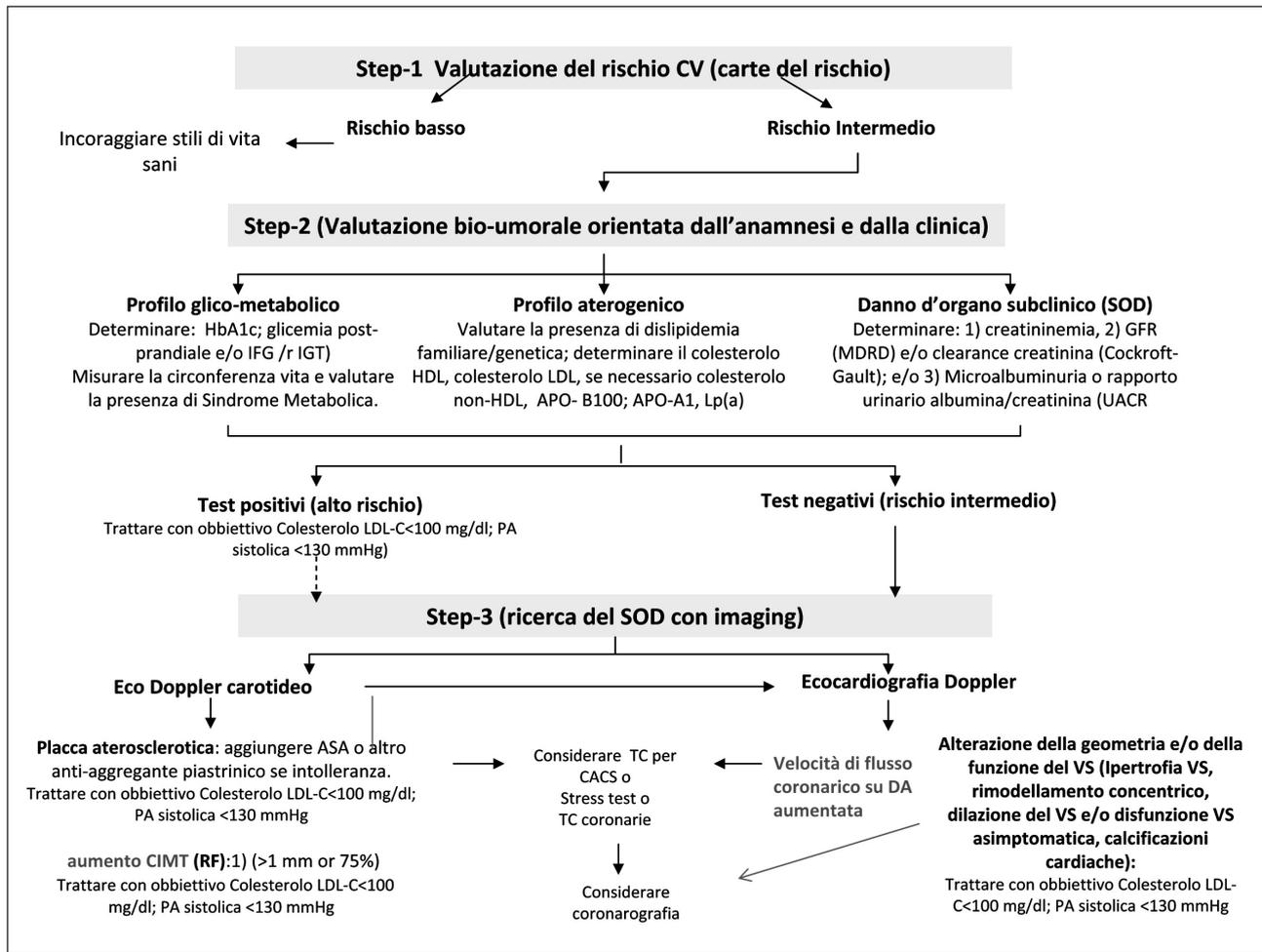


Figura 5. - Stratificazione del rischio cardiovascolare in soggetti asintomatici. Flow chart.

incoraggiati gli stili di vita sani. Quelli a rischio intermedio vanno incontro ad un'ulteriore valutazione bio-umorale orientata dall'anamnesi personale e familiare che prevede la determinazione del rischio glico-metabolico, del profilo aterogenico e del danno d'organo renale, ovvero gli esami a minor costo. I test di *imaging* sono riservati ad uno *step* successivo in soggetti che permangono a rischio intermedio mentre in quelli ad alto rischio gli esami diagnostici possono essere scelti individualmente ma indipendentemente dagli obiettivi terapeutici.

### Conclusioni

La stratificazione del rischio cardiovascolare nell'individuo è la nuova sfida della cardiologia preventiva. L'uso delle carte del rischio cardiovascolare/l'abitudine a stratificare il rischio nel mondo reale è limitato. Le barriere alle strategie di prevenzione iniziano dalla insufficiente consapevolezza/cultura dei medici che genera inerzia diagnostica e terapeutica. Le nuove tecniche di *imaging* potrebbero essere utili ma molto del loro futuro utilizzo dipende da disponibilità, sicurezza e costi. La predizione del rischio individuale può essere migliorata combinando i dati clinici e bio-umorali più semplici ed utilizzando al meglio o rivisitando metodiche di *imaging* non necessariamente costose e facilmente disponibili.

### Riassunto

La stima del rischio gioca un ruolo centrale in prevenzione cardiovascolare (CV). Per tale ragione in diversi Paesi sono state sviluppate carte del rischio allo scopo d'identificare individui ad alto rischio che potrebbero beneficiare d'interventi preventivi più intensivi e precoci. Tuttavia, nonostante la disponibilità, le carte del rischio sono sottoutilizzate nella pratica clinica. In realtà esse presentano molti limiti: forniscono una stima del rischio CV assoluto, non di quello individuale; la loro performance è influenzata dalle modifiche nell'incidenza delle malattie CV e non prendono in considerazione la durata dell'esposizione al fattore di rischio che correla con progressione dell'aterosclerosi. La stima del rischio CV potrebbe inoltre essere meno accurata nei soggetti più giovani o più anziani e nelle donne. Poiché l'aggiunta di nuovi markers di rischio non ha di fatto migliorato la potenza predittiva delle carte del rischio, l'*imaging*, in quanto in grado di riconoscere l'aterosclerosi subclinica, è considerato sempre più rilevante per la stratificazione del rischio CV. Tra le tecniche di *imaging* lo score del calcio coronarico (coronary artery calcium score, CACS) sembra essere il più potente predittore indipendente di futuri eventi avversi e, per tale motivo è stato proposto come esame di screening in tutti i soggetti asintomatici di

media età. Tuttavia la maggior parte delle linee guida scientifiche non raccomandano l'uso estensivo dell'imaging radiologico, sia a causa dei costi che dell'esposizione radiologica. Il riconoscimento del danno d'organo subclinico (SOD) in soggetti a rischio intermedio, come l'ipertrofia VS, le placche carotidee, la disfunzione renale, la microalbuminuria o la sindrome metabolica è più vantaggioso in termini di costo-efficacia e consente la riclassificazione di una buona percentuale di soggetti nella categoria ad alto rischio.

In definitiva la stratificazione del rischio individuale può essere migliorata mettendo insieme dati provenienti da fonti diverse (carte del rischio, biomarkers, imaging non-invasivo), risparmiando i costi. In un prossimo futuro, un approccio ultrasonografico integrato, semi-automatizzato, altamente riproducibile e a basso costo può rappresentare un punto chiave nella prevenzione individuale del rischio.

Parole chiave: prevenzione cardiovascolare, predizione e stratificazione del rischio CV, danno d'organo subclinico, diagnostica strumentale non invasiva.

### Bibliografia

- 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.
- Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction. Basic concepts, rent status, and future directions. *Circulation* 2010; 121: 1768-1777.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
- Kannel WB.; Castelli WP.; Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. *Ann Intern Med* 1979; 90: 85-91.
- D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743-53.
- Atlante italiano delle Malattie Cardiovascolari. *Ital Heart J* (2nd ed) 2004; 5 (Suppl 3): 1S-101S.
- Donfrancesco C, Palmieri L, Vanuzzo D, Panico S, Ferrario MM, Cesana G, Pilotto L, Chiodini P, Mattiello A, Lo Noce C, Dima F, De Sanctis Caiola P, Vannucchi S, Giampaoli S, a nome del Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE - Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari e del Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. *G Ital Cardiol* 2010; 11 (Suppl 3) n. 5: 20-24.
- Donfrancesco C, Palmieri L, CooneyMT, Vanuzzo D, Panico S, Cesana G, Ferrario M, Pilotto L, Graham I M, and Giampaoli S. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE Project: are they comparable with the SCORE charts? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010 Mar 25.
- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-5.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2007; 335: 136.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008; 336: 1475-82.
- Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008; 118: 2243-51.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardio vascular Risk Estimation Systems vascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297: 611-9.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2010; 122: e584-e636.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \* Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012 May 3. [Epub ahead of print].
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-1818.
- Rouff GE. Evidence-based cardiovascular disease prevention: challenges to assessing risk on office practice. *Consultant* 2005; 45: 1-11.
- Persson M, Carlberg B, Tavelin B, Lindholm LH. Doctors' estimation of cardiovascular risk and willingness to give drug treatment in hypertension: fair risk assessment but defensive treatment policy. *J Hypertens* 2004; 22: 65-71.
- Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, Berra K, Hayes SN, Walsh BW, et al. National study of physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines. *Circulation* 2005; 111: 499-510.
- Eaton CB, Galliher JM, McBride PE, Bonham AJ, Kappus JA, Hickner J. Family physician's knowledge, beliefs, and self-reported practice patterns regarding hyperlipidemia. National Research Network (NRN) survey. *J Am Board Fam Med* 2006; 19: 46-53.
- Oriol-Zerbe C, Abholz HH. Primary prevention of cardiovascular diseases by lipid-lowering treatment in German general practice: results from GPs ignoring guidelines and risk calculators. *Eur J Gen Pract* 2007; 13: 27-34.
- Graham IM, Stewart M, Hertog MG. Factors impeding the implementation of cardiovascular prevention guidelines: findings from a survey conducted by the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 839-45.

25. Brignoli O, Filippi A, Cuffari A, Ferrario MM, Ganna A, Palmieri L. La stima del rischio cardiovascolare nella pratica della medicina generale. *G Ital Cardiol* 2010; 11: 48S-52S.
26. Hobbs FD, Jukema JW, Da Silva PM, McCormack T, Catapano AL. Barriers to cardiovascular disease risk scoring and primary prevention in Europe. *QJM* 2010 103(10): 727-739.
27. Liew S M, Doust J, Glasziou P. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review. *Heart* 2011; 97: 689-697.
28. Hyman DJ, Pavlik VN. Self-reported hypertension treatment practice among primary care physicians: Blood pressure threshold, drug choices, and the role of guidelines and evidence based medicine. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2281-6.
29. Kung J, Miller RR, Mackowiak PA. Failure of clinical practice guidelines to meet institute of medicine standards two more decades of little, if any, progress. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1628-1633.
30. Shaneyfekt T. In guidelines we cannot trust. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1633-1634.
31. Davidson MH, Maki KC, Pearson TA, et al. Results of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Evaluation Project Utilizing Novel E-technology (NEPTUNE) II survey and implications for treatment under the recent NCEP writing group recommendations. *Am J Cardiol* 2005; 96: 556-563.
32. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009 Nov; 27(11): 2121-58.
33. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart* 2007; 93: 172-6.
34. Mureddu GF, Brandimarte F, Faggiano P, Rigo F, Nixdorff U. Between risk charts and imaging: how should we stratify cardiovascular risk in clinical practice? *Eur J Cardiovascular Imaging* 2012 (in press).
35. Wang TJ. Heart Protection Study Collaborative Group. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20 536 patients in the Heart Protection Study. *Lancet* 2011; 377: 469-76.
36. Wang TJ, M.D, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631-2639.
37. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, Bleyer A, Newman A, Siscovick D, Psaty B. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293: 1737.
38. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, Venge P, Ärnlöv J. Use of Multiple Biomarkers to Improve the Prediction of Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2107-16.
39. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, Humphrey LL. Emerging Risk Factors for Coronary Heart Disease: A Summary of Systematic Reviews Conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151: 496-507.
40. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engström G, Persson M, J. Smith G, Magnusson M, Christensson A, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Pencina MJ. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009; 302(1): 49-57.
41. 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: 157-172.
42. Chang Kim H, Greenland P, Rossouw JE, Manson JAE, Cochrane BB, Lasser NL, Limacher MC, Lloyd-Jones DM, Margolis KL, Robinson JG. Multimarker Prediction of Coronary Heart Disease Risk. The Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2080.
43. Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, Atwood S, Gaziano JM. Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I follow-up study cohort. *Lancet* 2008; 371: 923-31.
44. Greenland P, Smith SC, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people. Role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* 2001; 104: 1863-1867.
45. Wilson WP, Smith SC Jr, Blumenthal RS, Burke GL, Wong ND. 34th Bethesda Conference: Task Force 4. How do we select patients for atherosclerosis imaging? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(11): 1898-906.
46. Shah PK. Screening asymptomatic subjects for subclinical atherosclerosis: can we, does it matter, and should we? *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 98-105
47. Shaw LJ, Blumenthal RS, Raggi P. Screening asymptomatic low-risk individuals for coronary heart disease: issues and controversies. *J Nucl Cardiol* 2004 Jul-Aug; 11(4): 382-7.
48. Karim R, Hodis HN, Detrano R, Liu CR, Liu CH, Mack WJ. Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites. *Am J Cardiol* 2008; 1; 102(7): 825-30.
49. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, Fayad Z, Budoff MJ, Rumberger J, Naqvi TZ, Shaw LJ, Faergeman O, Cohn J, Bahr R, Koenig W, Demirovic J, Arking D, Herrera VLM, Badimon J, Goldstein JA, Rudy Y, Airaksinen J, Schwartz RS, Riley WA, Mendes RA, Douglas P, Shah PK. From vulnerable plaque to vulnerable patient, part III: executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force Report. *Am J Cardiol* 2006; 98: 2-15.
50. Nambi V, Chambless L., Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *JACC* 2010; 55: 1600-7.
51. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-67.
52. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010; 31(16): 2041-2048.
53. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A; APROS Investigators. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002 Jul; 20(7): 1307-14.
54. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999 Jan 7; 340(1): 14-22.

55. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, *et al.* Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis. The Heinz Nixdorff Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1397-406.
56. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, *et al.* Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force.
57. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu S T, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Callister TQ, Raggi P, Berman DS. Long-term prognosis associated with coronary calcification observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1860-70.
58. Sarwar A, Shaw, LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffman U, Cury RC, Abbara S, Brady TJ, Budoff MJ, Blumenthal RS, Nasir K. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol Img* 2009; 2: 675-88.
59. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, *et al.* Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* 2010; 303: 1610-6.
60. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, *et al.* The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 627-34.
61. Rosen BD, Fernandes V, McClelland RL, Carr JJ, Detrano R, Bluemke DA, Lima JA. Relationship between baseline coronary calcium score and demonstration of coronary artery stenoses during follow-up MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC Cardiovasc Imaging* 2009 Oct; 2(10): 1175-83. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.06.014.
62. Lim LS, Haq N, Mahmood S, Hoeksema L, and the ACPM Prevention Practice Committee. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Screening in Adults American College of Preventive Medicine Position Statement on Preventive Practice. *Am J Prev Med* 2011; 40(3): 380-381.
63. Hecht HS. Subclinical atherosclerosis imaging comes of age: coronary artery calcium in primary prevention. *Curr Op Cardiol* 2012; 27: 508-514.
64. AgabitiRosei E, de Simone G, Mureddu GF, Trimarco B, Verdecchia P, Volpe M. for the Joint Committee of the Italian Society of Hypertension (SIIA), Italian Society of Cardiology (SIC), Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Arterial hypertension and cardiac damage: diagnostic and therapeutic guidelines. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2008; 15: 141-169
65. Volpe M, Tocci G, Battistoni A. Shooting beyond score: targeting organ disease to improve risk prediction in hypertension. *J Hypertens* 2012 Oct; 30(10): 1909-10.
66. Schillaci G, De Simone G, Reboldi G, Porcellati C, Devereux RB, Verdecchia P. Change in cardiovascular risk profile by echocardiography in low- or medium-risk hypertension. *J Hypertens* 2002 Aug; 20(8): 1519-25
67. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561.
68. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-352.
69. de Simone G, Muiesan ML, Ganau A, Longhini C, Verdecchia P, Palmieri V, Agabiti-Rosei E, Mancina G. Reliability and limitations of measurement of echocardiographic measurement of left ventricular mass for risk stratification and follow-up in single patients: The RES trial. *J Hypertens* 1999; 17: 1955-1963.
70. Nucifora G, Schuijff JD, van Werkhoven JM, Jukema JW, Marsan NA, Holman ER, van der Wall EE, Bax JJ. Usefulness of Echocardiographic Assessment of Cardiac and Ascending Aorta Calcific Deposits to Predict Coronary Artery Calcium and Presence and Severity of Obstructive Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1045
71. Barasch E, Gottdiener JS, Larsen EK, Chaves PH, Newman AB, Manolio TA. Clinical significance of calcification of the fibrous skeleton of the heart and aortosclerosis in community dwelling elderly. The Cardiovascular Healthy Study. *Am Heart J* 2006; 151: 39
72. Fox CS, Vasan RS, Parise H, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, Benjamin EJ for the Framingham Heart Study. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 1492-1496
73. Kanjanauthai S, Nasir K, Katz R, Rivera JJ, Takasu J, Blumenthal RS, Eng J, Budoff MJ. Relationship of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2010; 213: 558
74. Faggiano P, D'Aloia A, Antonini-Canterin F, Pinamonti B, DiLenarda A, Brentana L, Metra M, Nodari S, Dei Cas L. Usefulness of cardiac calcification on two-dimensional echocardiography for distinguishing ischaemic from nonischaemic dilated cardiomyopathy: a preliminary report. *J Cardiovasc Med* 2007; 7: 182
75. Anderson HV, Stokes MJ, Leon M, Abu-Halawa SA, Stuart Y, Kirkeeide RL. Coronary flow velocity is related to lumen area and regional left ventricular mass. *Circulation* 2000; 102: 48-54.
76. Rigo F, Murer B, Ossena G, Favaretto E. Transthoracic echocardiographic imaging of coronary arteries: tips, traps, and pitfalls. *Cardiovasc Ultrasound* 2008; 1; 6: 7.
77. Caiati C, Zedda N, Cadeddu M, Chen L, Montaldo C, Iliceto S, Lepera ME, Favale S. Detection, and severity assessment of left anterior descending coronary artery stenosis by means of contrast enhanced transthoracic harmonic echo Doppler. *Eur Heart J* 2009; 30: 1787-94.
78. Rigo F, Gaibazzi N, Ballo PC, Moreo A, Giannattasio C, Grolla E, Palombo C. Integrated ultrasound study as a gatekeeper for coronary and carotid atherosclerosis. *Eur Heart J* 2011 (abs).
79. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent s, on behalf of the Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J* (2012).