

Lo screening della disfunzione ventricolare sinistra sistolica asintomatica in un campione di popolazione ad alto rischio cardiovascolare in Lombardia: lo studio DAVID-Berg

Antonello Gavazzi¹, Renata De Maria², Aurelia Grosu³, Attilio Iacovoni³, Alessandra Fontana³, Mauro Gori³, Paola Ferrari³, Paolo Canova³, Alice Calabrese³, Alessandro Filippi⁴, Maria Rosaria Rutili⁴, Luigi Donzelli⁴, Marina Parolini², Michele Senni³

¹FROM Fondazione per la Ricerca, A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo

²Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

³Dipartimento Cardiovascolare, A.O. Papa Giovanni XXIII, Bergamo

⁴Medico di Medicina Generale, ASL di Bergamo

Background. Prevalence of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction (ALVSD) increases with age and cardiovascular (CV) risk exposure. Early diagnosis and treatment allow reducing heart failure and fatal and non-fatal event rates. Data on ALVSD prevalence in Italy are still scarce and ALVSD remains commonly under-diagnosed in primary care, where diagnostic facilities are limited. Among subjects at high CV risk in primary care, we assessed the prevalence of ALVSD and the relative predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and the Framingham Heart Failure Risk Score (FHFRS).

Methods. Records of 4047 subjects aged 55-80 years, without history, symptoms or signs of heart failure, registered at three primary care practices in Lombardy, Northern Italy, were reviewed; 623 subjects at high CV risk underwent visit, ECG, echocardiography, NT-proBNP and FHFRS calculation.

Results. ALVSD, defined as left ventricular ejection fraction <50%, was detected in 33 subjects (5.3%) who showed higher NT-proBNP ($p<0.001$) and FHFRS ($p=0.013$) than those without ALVSD. NT-proBNP levels beyond normal age and gender-specific 95th percentile had a 97.7% negative predictive value for ALVSD and were associated with a 6-fold increase in ALVSD risk. Adding NT-proBNP to FHFRS significantly improved prediction (C-statistic 0.76, 95% confidence interval [CI] 0.67-0.84 vs 0.63, 95% CI 0.53-0.73, $p=0.04$; net reclassification improvement 38.4%). The combination of FHFRS and major ECG abnormalities was not superior to stand alone NT-proBNP (C-statistic 0.71, 95% CI 0.63-0.80 vs 0.74, 95% CI 0.64-0.83, $p=0.61$).

Conclusions. In subjects at high CV risk in primary care, prevalence of ALVSD is 5.3%; for diagnosis NT-proBNP adds predictive value to the FHFRS and is equivalent to the combination of FHFRS and ECG. Because of its practical advantages, NT-proBNP might be routinely used for ALVSD screening in primary care.

Key words. Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction; Cardiovascular risk; Heart failure; Natriuretic peptides; Screening.

G Ital Cardiol 2014;15(5):313-322

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome caratterizzata da una disfunzione miocardica progressiva, che origina da una se-

rie di molteplici fattori di rischio cardiovascolare (CV), evolve durante una fase asintomatica, in cui si verificano danni alle strutture e alla funzione del cuore, e solo tardivamente si rende clinicamente manifesta. La disfunzione ventricolare sinistra sistolica asintomatica (DVSA), classificata come stadio B dello SC dall'American College of Cardiology e dall'American Heart Association (ACC/AHA)¹, ha una prevalenza di circa il 2% nella popolazione generale^{2,3}, che aumenta sino al 7-9% nei soggetti con fattori di rischio CV, come ipertensione arteriosa, diabete, angina o precedente infarto miocardico^{4,5}. Gli studi epidemiologici condotti in Italia riguardo alla DVSA non sono numerosi e forniscono informazioni abbastanza limitate. La DVSA si associa a un aumento di mortalità, sia CV che globale, e di eventi CV non fatali, come lo SC, l'infarto miocardico e l'ictus

© 2014 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 20.03.2014; nuova stesura 09.04.2014; accettato 14.04.2014.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Lo studio è stato eseguito presso l'Ospedale Papa Giovanni XXIII (già Ospedali Riuniti) di Bergamo e gli ambulatori di tre gruppi associati di medici di medicina generale dell'ASL di Bergamo ed è stato finanziato dalla Fondazione Credito Bergamasco (CREBERG).

Per la corrispondenza:

Dr. Antonello Gavazzi FROM Fondazione per la Ricerca, A.O. Papa Giovanni XXIII, Piazza OMS 1, 24127 Bergamo e-mail: agavazzi@hpg23.it

cerebri^{2,6-8}. Nonostante il riconoscimento precoce e il trattamento dello stadio B dello SC rappresentino l'approccio più promettente per ridurre l'incidenza dello SC^{9,10}, la diagnosi di DVSA è sottostimata particolarmente sul territorio, dove la disponibilità degli strumenti diagnostici è limitata¹¹. L'ecocardiografia, la metodica strumentale considerata il riferimento diagnostico della DVSA, non rappresenta la strategia di screening di elezione per problemi di costo e di limitata disponibilità. Nella diagnosi precoce di DVSA^{5,12-18} sono stati proposti come mezzi di screening i peptidi natriuretici (PN), biomarcatori già comunemente impiegati per la diagnosi, la stratificazione prognostica e la guida al trattamento dello SC¹⁹. Nei diversi lavori scientifici riguardo alla diagnosi di DVSA i PN hanno dimostrato una buona accuratezza nelle forme severe, mentre il loro potere statistico predittivo è risultato scarso nelle forme lievi-moderate, che sono le più frequenti nella popolazione generale. Ciò nonostante, l'utilizzo dei biomarcatori per la diagnosi precoce di DVSA rappresenta una strategia attraente, in virtù del basso costo e della facile esecuzione²⁰. Il Framingham Heart Failure Risk Score (FHFRS) è uno score specifico per genere che quantifica il rischio di sviluppare SC nell'arco di 4 anni e che verosimilmente consente anche di identificare i pazienti che hanno una probabilità elevata di avere reperti positivi quando indagati per DVSA²¹.

Scopi del presente lavoro sono determinare la prevalenza di DVSA in un campione della popolazione lombarda di soggetti ad alto rischio CV osservati negli ambulatori di medici di medicina generale (MMG) e valutare il potere predittivo nello screening della DVSA del frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP) e del FHFRS.

MATERIALI E METODI

Il DAVID-Berg (Detection of Asymptomatic Ventricular Dysfunction in Bergamo) è uno studio prospettico di popolazione, ideato in collaborazione da cardiologi del Dipartimento Cardiovascolare dell'A.O. Papa Giovanni XXIII (già Ospedali Riuniti) e MMG, e condotto presso tre gruppi associati di MMG nel territorio della provincia di Bergamo della Regione Lombardia.

Lo studio, conforme ai principi della dichiarazione di Helsinki, è stato approvato dal Comitato Etico dell'ASL di Bergamo. I MMG hanno analizzato i dati anamnestici e clinici di tutti i soggetti di età >55 e <80 anni, escludendo i pazienti con SC, noto o sospetto, cardiopatia congenita, vizio valvolare moderato-severo, comorbidità significative che riducessero l'aspettativa di vita, o non in grado di recarsi all'ambulatorio del proprio MMG. Nell'ambito di questo gruppo venivano selezionati i soggetti considerati ad alto rischio per DVSA in base ai seguenti criteri:

1. cardiopatia ischemica, definita dalla presenza di angina pectoris con alterazioni ischemiche documentate durante test provocativi, o evidenza angiografica di stenosi coronarica >70% in almeno un vaso epicardico, o precedente infarto miocardico, o precedente rivascolarizzazione miocardica, percutanea o chirurgica;
2. malattie cerebrovascolari, definite come precedente attacco ischemico transitorio o ictus o stenosi carotidee asintomatica >50%;
3. vasculopatie periferiche, definite come claudicatio o stenosi >50% asintomatica di un'arteria dell'asse iliaco-femorale;
4. diabete mellito, definito come glicemia a digiuno >125 mg/dl, o terapia cronica con insulina o ipoglicemizzanti orali;

5. ipertensione arteriosa, definita dal riscontro di pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mmHg o pressione arteriosa diastolica 90 mmHg in soggetti *naïve* o da una terapia antipertensiva in corso o dall'evidenza di danno d'organo subclinico documentato in base ad anomalie elettrocardiografiche (fibrillazione atriale, ipertrofia ventricolare sinistra, blocco di branca sinistra, anomalie della ripolarizzazione ventricolare), retinopatia ipertensiva in fase III-IV, nefropatia ipertensiva identificata da una velocità di filtrazione glomerulare stimata <60 ml/min (calcolata mediante l'equazione Modified Diet in Renal Disease).

Tutti i soggetti identificati per un profilo di rischio CV elevato sono stati informati del rationale della ricerca e, previo consenso, invitati a partecipare allo studio.

I soggetti arruolati sono stati convocati presso l'ambulatorio del proprio MMG, dove una infermiera professionale ha raccolto i dati anamnestici, in particolare riguardo a presenza di fattori di rischio CV, abitudini di vita, risultati degli esami ematochimici eseguiti di recente e terapia domiciliare in corso. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a una visita di screening, secondo gli standard MONICA²², che comprendeva la misurazione di altezza, peso e pressione arteriosa; inoltre venivano eseguiti un ECG a 12 derivazioni e un prelievo di sangue per la determinazione di NT-proBNP.

Nel corso della stessa visita un cardiologo ospedaliero, esperto in ecocardiografia, ha eseguito l'esame color-Doppler standard mediante ecocardiografo portatile Vivid (GE Vingmed, Horten, Norvegia). Le misurazioni di spessori e volumi del ventricolo sinistro e destro, degli atri e la funzione ventricolare sinistra sono state calcolate secondo le linee guida dell'American Society of Echocardiography²³. La funzione sistolica ventricolare sinistra, valutata con metodica Simpson (media di tre cicli cardiaci), è stata giudicata come conservata per una frazione di eiezione (FE) $\geq 50\%$. Una DVSA è stata giudicata presente se FE <50%. Sono stati inoltre analizzati ulteriori modelli predittivi impiegando per la definizione di DVSA valori soglia più bassi di FE, rispettivamente <45% e <40%. Per determinare la variabilità tra operatori, un osservatore indipendente ha esaminato una serie di 20 ecocardiogrammi eseguiti da ciascun cardiologo.

Gli ECG sono stati refertati da due diversi cardiologi non a conoscenza dell'anamnesi e dei dati clinici dei soggetti, classificando il referto secondo i codici Minnesota.

La concentrazione plasmatica NT-proBNP è stata misurata con un kit immunoenzimatico competitivo (Cardiac Reader, Roche Diagnostics, Mannheim, Germania), considerando come cut-off il 95° percentile della distribuzione del biomarker per età e sesso in una popolazione di soggetti sani, come riportato dalla ditta produttrice. Il FHFRS è stato calcolato dal database finale, utilizzando l'algoritmo semplificato (Tabella 1), che include dati clinici, ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG, ma esclude capacità vitale e cardiomegalia alla radiografia del torace²¹.

Analisi statistica

La dimensione del campione è stata calcolata utilizzando una formula per una stima percentuale di relativa precisione, assumendo le seguenti ipotesi: prevalenza prevista di DVSA pari al 5%, precisione del 2.5% e intervallo di confidenza (IC) 99%; il tasso di esclusione per mancanza di idoneità o rifiuto del paziente è stato stimato intorno al 20%. La dimensione prevista del campione è risultata essere di 605 soggetti a elevato rischio CV. Questa numerosità campionaria ha permesso anche di sti-

DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA ASINTOMATICA

Tabella 1. Nomogramma per il calcolo del Framingham Heart Failure Risk Score: algoritmo semplificato per la probabilità di scompenso cardiaco in 4 anni dalla valutazione clinica ed ECG^{21 a}.

Variabili	Punti									
	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7	+8	+9
Uomini										
Età (anni)	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94
PAS (mmHg)	<120	120-139	140-169	170-189	190-219	>219				
FC (b/min)	<55	55-64	65-79	80-89	90-104	>104				
IVS all'ECG	No				Sì					
Cardiopatia ischemica	No								Sì	
Cardiopatia valvolare	No					Sì				
Diabete	No	Sì								
Donne										
Età (anni)	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94
IMC (kg/m ²)	<21	21-25	26-29	>29						
PAS (mmHg)	<140	140-209	>209							
FC (b/min)	<60	60-79	80-104	>104						
IVS all'ECG	No					Sì				
Cardiopatia ischemica	No						Sì			
Cardiopatia valvolare	No						Sì			
Diabete (no valvulopatia)	No						Sì			
Diabete (con valvulopatia)	No		Sì							

FC, frequenza cardiaca; IMC, indice di massa corporea; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; PAS, pressione arteriosa sistolica.

^a il modello esclude capacità vitale forzata e cardiomegalia alla radiografia del torace.

mare intorno all'1.5% la prevalenza di DVSA grave con l'1.3% di precisione.

L'analisi statistica è stata eseguita in modo indipendente presso l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Milano, utilizzando il software SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Il livello di significatività è stato fissato a $p \leq 0.05$ e i dati vengono presentati come mediana e range interquartile [quartile 1-quartile 3] o frequenza (%). Per confrontare i gruppi è stato utilizzato il test *t* di Student per le variabili continue, il test del χ^2 o il test esatto di Fisher per le variabili nominali, mentre per le variabili asimmetriche il test di Mann-Whitney. Per valutare le differenze tra terzili di FHFRS è stato impiegato il test Kruskal-Wallis non parametrico; confronti *post-hoc* sono stati valutati con la correzione di Bonferroni. I dati mancanti non sono stati sostituiti. L'associazione tra DVSA, FHFRS e NT-proBNP è stata valutata mediante analisi di regressione logistica, utilizzando diversi cut-off di FE; la calibrazione del modello è stata valutata mediante il test di Hosmer-Lemeshow ed è stato utilizzato il test C per determinare il potere predittivo del rischio relativo atteso utilizzando la combinazione di NT-proBNP e FHFRS.

Le aree sotto la curva ROC (AUC) con IC 95% sono state calcolate e confrontate con il metodo di DeLong et al.²⁴. Per verificare se la previsione basata sul FHFRS era significativamente migliorata dopo l'aggiunta della variabile dell'NT-proBNP, è stato utilizzato l'indice di riclassificazione, dapprima come variabile continua, quindi utilizzando come cut-off il 95° percentile delle concentrazioni in base a età e sesso definito dal produttore del test.

La probabilità di rischio, calcolata secondo il modello di regressione logistica multivariata, considerando il FHFRS con e senza NT-proBNP, è stata suddivisa in terzili e i risultati sottoposti ad analisi crociata per calcolare l'indice di riclassificazione²⁵.

RISULTATI

Il diagramma di flusso dello studio è riportato nella Figura 1. Nell'ambito di una popolazione complessiva di 13 625 soggetti assistiti sul territorio, i MMG hanno esaminato la documentazione clinica dei 4047 (2043 donne e 2004 uomini) di età compresa tra 55 e 80 anni. Di questi, 623 (15.4%) sono stati identificati come ad alto rischio CV e invitati a sottoporsi agli accertamenti di screening. Tre soggetti presentavano una finestra ecocardiografica che non permetteva una valutazione quantitativa della funzione ventricolare, mentre in un soggetto non è stato prelevato un campione adeguato di sangue, l'analisi è stata quindi eseguita su 619 soggetti.

Le caratteristiche cliniche e di laboratorio dell'intera coorte studiata e dei gruppi con e senza DVSA sono riportate nella Tabella 2. La Figura 2 riporta la distribuzione di frequenza dei valori di FE. A seconda del cut-off di FE utilizzato per la definizione, la prevalenza di DVSA è risultata rispettivamente del 5.3% (n=33) per FE <50%, del 3.2% (n=20) per FE <45% e dell'1.5% (n=9) per FE <40%. Dei 33 soggetti con FE <50%, 13 (2.1%) presentavano DVSA lieve (FE 41-49%), 17 (2.7%) DVSA moderata (FE 31-40%) e 3 (0.5%) DVSA severa (FE $\leq 30\%$). Il 71% dei pazienti era in terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e il 39% con betabloccanti, senza differenze tra i gruppi. Viceversa, rispetto ai soggetti con FE conservata, i pazienti con DVSA utilizzavano più frequentemente statine (67 vs 42%, $p=0.007$) e anticoagulanti orali (19 vs 6%, $p=0.01$) e sia il FHFRS che i livelli di NT-proBNP erano significativamente più elevati. La Figura 3 mostra il numero di soggetti con concentrazioni di NT-pro-BNP superiori al valore di riferimento del 95° percentile in base a classi di età e sesso riportato dal produttore del test.

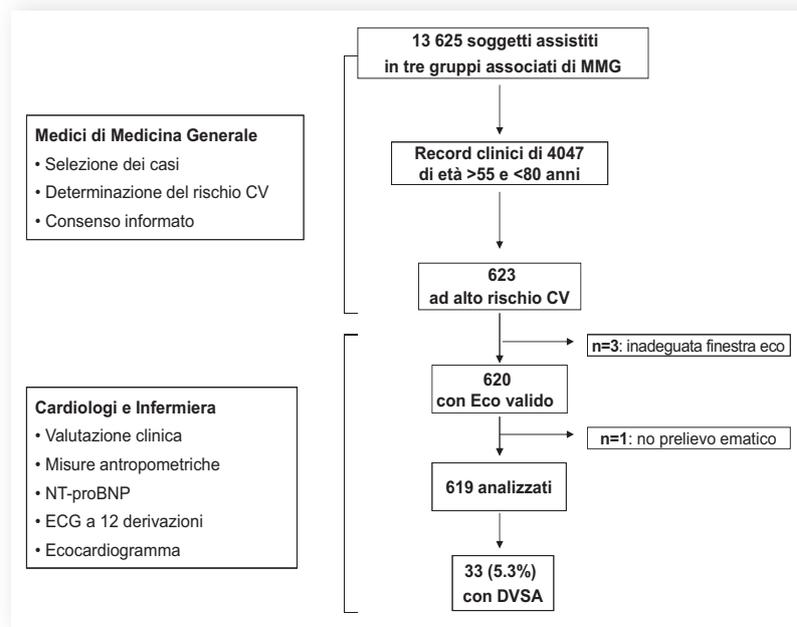


Figura 1. Flow chart dello studio DAVID-Berg.
CV, cardiovascolare; DVSA, disfunzione ventricolare sinistra asintomatica; MMG, medici di medicina generale; NT-proBNP, frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico cerebrale.

Tabella 2. Caratteristiche cliniche e di laboratorio dell'intera coorte studiata e dei gruppi senza e con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica.

	Tutti i casi (n=619)	No DVSA (n=586)	DVSA (n=33)	p
Sesso maschile	347 (56)	322 (55)	25 (76)	0.019
Fumo	78 (13)	75 (13)	3 (9)	0.43
Storia di ipertensione (n=581)	547 (89)	522 (90)	25 (76)	0.018
Diabete mellito di tipo 2 (n=582)	196 (33)	186 (34)	10 (31)	0.84
Insufficienza renale cronica (n=538)	195 (36)	185 (36)	10 (37)	0.64
Cardiopatía ischemica	205 (33)	184 (31)	21 (64)	<0.001
Cardiopatía valvolare	17 (3)	13 (2)	4 (12)	0.010
Infarto miocardico (n=544)	111 (20)	93 (18)	18 (58)	<0.001
Malattia cerebrovascolare (n=587)	129 (21)	123 (21)	6 (18)	0.82
Vasculopatía periferica (n=529)	49 (9)	45 (9)	4 (14)	0.31
IVS all'ECG	31 (5)	27 (5)	4 (12)	0.08
FHFRS	11 [9-16]	11 [9-15]	14 [10-17]	0.013
Età (anni)	70 [64-75]	70 [64-75]	67 [61-73]	0.15
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	151 [134-166]	152 [134-166]	142 [124-166]	0.11
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	84 [76-91]	84 [77-91]	82 [70-92]	0.25
Frequenza cardiaca (b/min)	69 [60-78]	69 [60-78]	66 [59-71]	0.16
Indice di massa corporea (kg/m ²)	28 [25-32]	28 [25-32]	28 [26-30]	0.61
Circonferenza addominale (cm)	99 [92-107]	99 [92-107]	98 [93-106]	0.58
Glicemia (mg/dl)	105 [95-128]	104 [95-128]	110 [97-124]	0.35
Filtrato glomerulare (ml/min)	69 [55-83]	69 [55-83]	65 [56-81]	0.75
Colesterolo totale (mg/dl)	202 [174-228]	202 [175-228]	201 [169-214]	0.29
Colesterolo HDL (mg/dl)	51 [44-62]	51 [44-61]	48 [37-62]	0.32
Colesterolo LDL (mg/dl)	120 [95-145]	120 [96-145]	113 [85-133]	0.17
Trigliceridi (mg/dl)	124 [93-165]	124 [92-163]	141 [106-191]	0.07
NT-proBNP (pg/ml)	180 [88-355]	170 [87-328]	569 [305-1314]	<0.001

I dati sono espressi come n (%) o mediana [quartile 1-quartile 3].

DVSA, disfunzione ventricolare sinistra asintomatica; FHFRS, Framingham Heart Failure Risk Score; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; NT-proBNP, frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico cerebrale.

DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA ASINTOMATICA

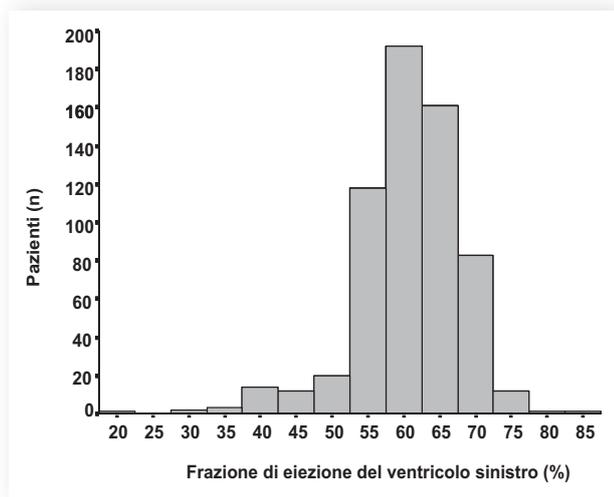


Figura 2. Distribuzione di frequenza dei valori di frazione di eiezione ventricolare sinistra nella popolazione dello studio DAVID-Berg.

La Tabella 3 mostra le mediane di concentrazione di NT-proBNP suddivise in base al sesso e ai valori di FHFRS, in terzili corrispondenti alla probabilità di sviluppare in 4 anni uno SC. Sebbene i livelli di NT-proBNP fossero significativamente più ele-

vati nel terzo gruppo (FHFRS ≥15), le concentrazioni del biomarcatore appaiono ampiamente sovrapposte.

Alla regressione logistica, la DVSA è risultata essere significativamente associata sia ai singoli valori di FHFRS e NT-proBNP, che alla loro combinazione, tuttavia l'accuratezza predittiva per la presenza di DVSA era maggiore per la misurazione del solo NT-proBNP rispetto al FHFRS (AUC 0.74, IC 95% 0.70-0.77 vs 0.63, IC 95% 0.53-0.73, p=0.011).

L'aggiunta al FHFRS dell'NT-proBNP ha migliorato significativamente il valore predittivo del modello combinato rispetto al solo FHFRS (AUC 0.76, IC 95% 0.67-0.84 vs 0.63, IC 95% 0.53-0.73, p=0.04), come riportato nella Figura 4. Dal momento che il FHFRS richiede che venga eseguito un ECG per identificare l'ipertrofia ventricolare sinistra, abbiamo voluto ulteriormente verificare se un modello che incorporava altre anomalie dell'ECG (fibrillazione atriale, blocco di branca sinistra, onde Q patologiche, alterazioni della ripolarizzazione)¹³ potesse migliorare la discriminazione per DVSA (FE <50%) rispetto all'NT-proBNP. I valori di AUC ottenuti erano rispettivamente 0.71, IC 95% 0.63-0.80, per la combinazione di FHFRS ed ECG anormale e 0.74, IC 95% 0.64-0.83 per il singolo valore di NT-proBNP (p=0.61).

Il test di Hosmer-Lemeshow ha dimostrato nel complesso una buona calibrazione per tutti i modelli testati (FHFRS $\chi^2=4.49$, p=0.72, NT-proBNP $\chi^2=5.09$, p=0.75; NT-proBNP e FHFRS $\chi^2=4.37$, p=0.82, FHFRS ed ECG anormale $\chi^2=7.51$, p=0.38).

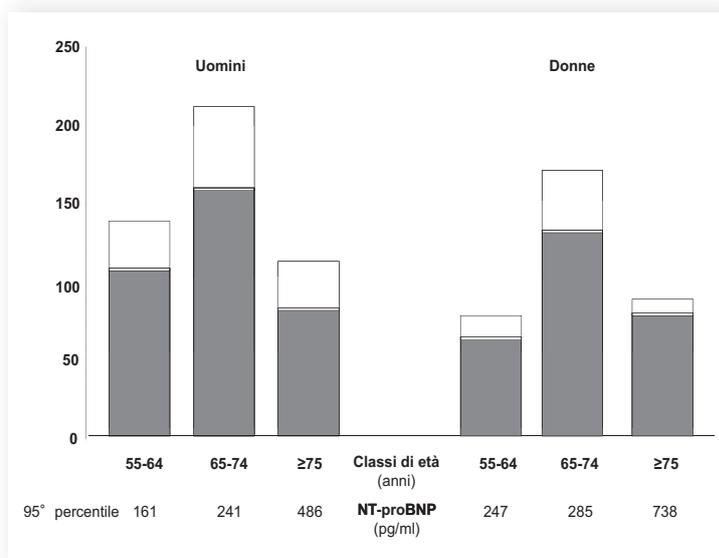


Figura 3. Numero dei soggetti con valori di NT-proBNP (pg/ml) inferiori (grigio) o superiori (bianco) al 95° percentile dei valori di riferimento indicati dal prodotto, distribuiti per genere e classi di età. NT-proBNP, frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico cerebrale.

Tabella 3. Concentrazioni di NT-proBNP in base al valore di Framingham Heart Failure Risk Score e al sesso.

FHFRS	Probabilità di SC a 4 anni	Uomini				Donne			
		N.	Mediana	25°	75°	N.	Mediana	25°	75°
<10	<1%	114	116	60	244	92	163	88	296
10-14	1-5%	126	169	98	286	92	208	110	427
≥15	>5%	107	229	102	633	88	247	115	419

FHFRS, Framingham Heart Failure Risk Score; NT-proBNP, frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico cerebrale; SC, scompenso cardiaco.

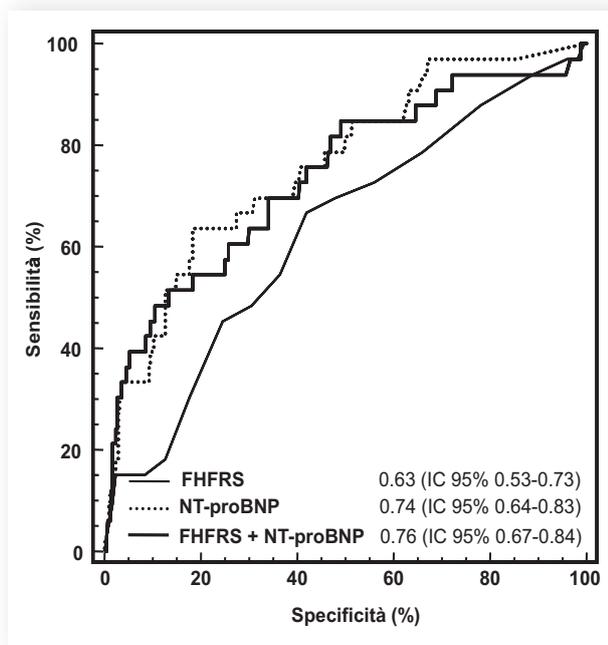


Figura 4. Confronto delle curve ROC dell'NT-proBNP e del FHFRS per la diagnosi di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica: la determinazione dell'NT-proBNP incrementa significativamente il potere predittivo del FHFRS ($p=0.04$ per differenza tra le aree sottese dalla curva ROC).
FHFRS, Framingham Heart Failure Risk Score; NT-proBNP, frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico cerebrale.

Un soggetto con alterati valori di NT-proBNP, definiti come valore superiore al 95° percentile specifico per età e sesso riportato dal produttore del test, presentava un incremento di 6 volte del rischio di DVSA (odds ratio 6.12; IC 95% 2.85-13.1).

L'accuratezza predittiva migliorava tanto più era severo il grado di DVSA: per un cut-off di FE <45% il valore di AUC era 0.84 (IC 95% 0.82-0.88) per NT-proBNP e 0.74 (IC 95% 0.71-0.78) per FHFRS, rispettivamente ($p=0.19$), e per un cut-off di

FE <40% raggiungeva 0.94 (IC 95% 0.91-0.98) per NT-proBNP e 0.76 (IC 95% 0.60-0.92) per FHFRS ($p=0.06$).

L'analisi mediante indice di riclassificazione ha documentato un miglioramento del 38.3% ($p<0.001$) utilizzando l'NT-proBNP come variabile continua e del 38.9% utilizzando gli specifici cut-off per età e sesso. Infatti, nei soggetti con DVSA (FE <50%), l'aggiunta di NT-proBNP al modello ha riassegnato correttamente ad una classe di rischio superiore 6 soggetti (18.2%) ed erroneamente ad una classe di rischio inferiore 4 soggetti (12.1%), determinando un miglioramento predittivo netto del 6.1%. Al contrario, nei soggetti senza DVSA all'ecocardiogramma, aggiungendo al modello NT-proBNP sono stati riassegnati correttamente ad una classe di rischio inferiore 224 soggetti (38.2%), mentre in 35 (5.9%) è erroneamente incrementata la categoria di rischio, con un miglioramento netto dalla riclassificazione del 32.3%.

Nella Tabella 4 sono indicati sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo per DVSA in base ai differenti livelli di cut-off di FE (lieve, moderata e severa) e un FHFRS ≥ 15 , corrispondente ad una probabilità >5% di SC entro 4 anni, valutato singolarmente o in combinazione con un ECG anormale o alterati valori di NT-proBNP.

DISCUSSIONE

La DVSA viene ritenuta una condizione patologica che precede lo SC e la cui diagnosi precoce permette di instaurare un trattamento efficace in grado di ridurre morbilità e mortalità. La DVSA nella popolazione generale ha una prevalenza compresa tra l'1% e il 2%, simile a quella dello SC e quindi con dimensioni epidemiologiche importanti. Lo screening della DVSA ha caratteristiche che lo rendono attraente dal punto di vista del rapporto costo-beneficio^{26,27}, anche se sinora non è entrato nei programmi di politica sanitaria come sarebbe auspicabile.

I risultati dello studio DAVID-Berg dimostrano che:

1. è possibile un'efficace collaborazione tra MMG e cardiologi ospedalieri su un programma di diagnosi precoce della DVSA sul territorio;

Tabella 4. Performance diagnostica del FHFRS e dell'NT-proBNP per differenti valori soglia di frazione di eiezione per la definizione di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica.

	Sensibilità (%)	Specificità (%)	VPP (%)	VNP (%)
Valore soglia FE <50%				
FHFRS ≥ 15	69.5	48.5	8.2	96.0
FHFRS ≥ 15 + ECG anormale	80.4	42.4	10.9	96.1
NT-proBNP anormale ^a	69.7	72.7	12.6	97.7
Valore soglia FE <45%				
FHFRS ≥ 15	69.4	60.0	6.2	98.1
FHFRS ≥ 15 + ECG anormale	80.5	60.0	9.3	98.4
NT-proBNP anormale ^a	72.5	90.0	9.8	99.5
Valore soglia FE <40%				
FHFRS ≥ 15	69.2	77.8	3.6	99.5
FHFRS ≥ 15 + ECG anormale	80.0	77.8	5.4	99.6
NT-proBNP anormale ^a	71.5	100	4.9	100

FE, frazione di eiezione; FHFRS, Framingham Heart Failure Risk Score; NT-proBNP, frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico cerebrale; VNP, valore predittivo negativo; VPP, valore predittivo positivo.

^a concentrazioni superiori al 95° percentile in base all'età e al sesso.

DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA ASINTOMATICA

2. la prevalenza di questa condizione in un campione di soggetti ad alto rischio CV della popolazione lombarda è pari al 5.3%;
3. nel confronto tra diverse metodiche per la diagnosi di DVSA, come l'ECG, il FHFRS e l'NT-proBNP, valutati singolarmente o in combinazione, l'NT-proBNP permette di ottenere i risultati migliori, incrementa il valore predittivo del FHFRS ed è equivalente alla combinazione del FHFRS con l'ECG;
4. in virtù dei suoi vantaggi pratici e del favorevole rapporto costo-beneficio, l'NT-proBNP potrebbe essere utilizzato di routine per lo screening della DVSA nei soggetti ad alto rischio CV.

I dati di prevalenza della DVSA in letteratura sono abbastanza numerosi, ma quelli che si riferiscono alla realtà italiana provengono principalmente da tre studi, PROBE-HF, DYDA e PREDICTOR, che hanno caratteristiche differenti e forniscono informazioni ancora limitate^{16,28,29}. Nel PROBE-HF, condotto sul territorio di Firenze in 1012 soggetti considerati ad alto rischio per SC per ipertensione e/o diabete, in assenza di cardiopatia ischemica o di valvulopatia note e senza sintomi o segni di SC, la prevalenza di DVSA, definita all'ecocardiogramma come FE $\leq 50\%$, è risultata del 5.1%¹⁶. Nello studio prospettico multicentrico DYDA in un gruppo di 751 soggetti ambulatoriali con diabete mellito di tipo 2 ad alto rischio di sviluppare SC, in assenza di cardiopatia ischemica nota e senza sintomi o segni di SC, la prevalenza di DVSA, definita come FE $\leq 50\%$ o accorciamento sistolico frazionale $\leq 15\%$ all'ecocardiogramma, è risultata molto maggiore, pari al 34.3%²⁸. I risultati del DYDA evidenziano come le anomalie della funzione ventricolare nei diabetici siano molto più frequenti rispetto ai non diabetici; inoltre nella storia naturale del diabete i segni di una cardiomiopatia compaiono precocemente, apparentemente in maniera indipendente dalla presenza di cardiopatia ischemica, ma in associazione con diversi marcatori diretti (emoglobina glicata, adiposità viscerale e ipertrigliceridemia) e indiretti (trattamento con metformina) di insulino-resistenza. Nel PREDICTOR, studio di popolazione condotto su un campione di 2001 soggetti di età compresa tra 65 e 84 anni residenti nella regione Lazio, una DVSA, definita come FE $< 50\%$ all'ecocardiogramma, è stata riscontrata in una percentuale $< 2\%$, più elevata negli uomini rispetto alle donne (1.8 vs 0.5%, $p=0.005$)²⁹. In questo caso la bassa prevalenza si spiega col fatto che l'unico criterio di selezione dei soggetti analizzati era l'età. Esiste infine uno studio multicentrico promosso dalla Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare, lo studio sulla DVSA, che ha incluso 1097 soggetti consecutivi asintomatici, in stadio A della classificazione ACC/AHA dello SC¹, di età > 18 anni valutati presso 19 laboratori di ecocardiografia per uno screening con esame ecocardiografico in presenza di uno o più fattori di rischio CV³⁰. In questo studio la prevalenza di DVSA, definita come FE $< 50\%$ all'ecocardiogramma, è risultata in funzione del numero di fattori di rischio CV presenti (8.2% in presenza di 1, 9.3% in presenza di 2 e 15.1% in presenza di ≥ 3 fattori di rischio CV, $p=0.018$). La prevalenza di DVSA nel campione di popolazione studiato nel DAVID-Berg, pur avendo incluso soggetti con nota cardiopatia ischemica e con una percentuale di diabetici modestamente inferiore, risulta sostanzialmente sovrapponibile a quella dello studio PROBE, e in linea con quanto segnalato in studi condotti con modalità analoghe in altri paesi. La popolazione arruolata nel DAVID-Berg è anziana e selezionata perché

ad alto rischio CV, e non stupisce il riscontro di una prevalenza del 36% di insufficienza renale cronica, definita da un valore di filtrato glomerulare < 60 ml/min, che ne sottolinea la valenza di forte indicatore di rischio CV. Nei paesi occidentali la prevalenza di insufficienza renale cronica è intorno al 6% ma aumenta sino al 15-30% nei soggetti anziani e supera il 50% nei pazienti affetti da patologie CV e disturbi metabolici³¹. Nel nostro studio peraltro i valori di filtrato glomerulare dimostrano una riduzione modesta e statisticamente non significativa nel gruppo di soggetti con DVSA rispetto ai soggetti senza (65 vs 69 ml/min). Lo studio DYDA ha arruolato esclusivamente pazienti con diabete senza cardiopatia ischemica e lo studio PREDICTOR è stato condotto nella popolazione anziana. I valori di prevalenza della DVSA in letteratura peraltro sono abbastanza variabili, in quanto le popolazioni oggetto di indagine sono differenti per caratteristiche demografiche, criteri di inclusione ed esclusione e cut-off utilizzati per definire la DVSA.

L'identificazione precoce della DVSA è una delle principali raccomandazioni delle linee guida sullo SC. Il rischio di sviluppare SC aumenta progressivamente con l'età, per entrambi i sessi, e talora supera il rischio di sviluppare altre patologie che vengono comunemente sottoposte a campagne di screening nella popolazione generale. Pertanto, individuare precocemente la DVSA è un obiettivo primario nei soggetti anziani ad alto rischio CV al fine di poter realizzare strategie preventive, incrementare interventi volti a modificare lo stile di vita e ad applicare trattamenti farmacologici adeguati per ritardare la progressione verso uno SC clinicamente manifesto. Tuttavia la strategia ottimale per identificare la DVSA nella popolazione generale è ancora discussa^{26,27,32,33}. La combinazione della valutazione clinica con l'ecocardiografia, ovvero la metodica di riferimento per diagnosticare la DVSA, è un processo lungo e costoso, che difficilmente può essere applicato su larga scala.

L'ECG come singolo strumento diagnostico ha dimostrato un alto valore predittivo negativo per DVSA moderate o gravi, ma solo quando interpretato da un cardiologo^{13,34}. Nell'identificare la DVSA, che ha una prevalenza relativamente bassa, i PN si sono rivelati di valido aiuto in numerosi studi per il loro elevato valore predittivo negativo, avrebbero cioè il miglior potenziale di applicazione nell'escludere la presenza di DVSA^{5,12-19}. Dal momento che negli ambulatori dei MMG il dato laboratoristico dei PN è ottenibile con un semplice prelievo di sangue, con evidenti vantaggi pratici rispetto all'esecuzione e all'interpretazione di un ECG, il loro dosaggio potrebbe rappresentare il primo test da eseguire per lo screening nei pazienti ad alto rischio CV.

Nella popolazione del DAVID-Berg, selezionata negli ambulatori della Medicina Generale, l'NT-proBNP aveva un valore predittivo negativo del 100% solo nelle DVSA gravi. Le differenze di sensibilità e specificità nella diagnosi di DVSA tra l'NT-proBNP e l'aggiunta all'NT-proBNP del calcolo del FHFRS sono risultate marginali, come dimostrato dai valori di AUC (0.74 vs 0.76). Inoltre l'NT-proBNP aveva un potere predittivo simile a un modello che combinava la valutazione delle principali alterazioni elettrocardiografiche, diverse dalla singola ipertrofia ventricolare sinistra, con il FHFRS. L'esperienza del DAVID-Berg conferma che in una popolazione ad alto rischio CV la determinazione con metodo oggettivo di una singola variabile come l'NT-proBNP rappresenta nelle cure primarie il mezzo diagnostico preferibile rispetto all'esecuzione e alla refertazione di un ECG^{20,34} o al calcolo alquanto elaborato del FHFRS.

Una valutazione di costo-efficacia delle diverse strategie di screening in combinazione ai PN ha documentato che in una

serie di 928 soggetti ad alto rischio CV, di età ≥ 45 anni, con FE $< 45\%$, sia l'NT-proBNP che l'ECG, seguiti da un esame ecocardiografico, offrono il maggiore potenziale risparmio dei costi⁵. Tuttavia, tra i soggetti più anziani (> 80 anni), in cui aumentano la prevalenza di disfunzione cardiaca e i sintomi di SC, sia l'NT-proBNP che l'ECG hanno dimostrato di avere modesto valore predittivo e scarso impatto prognostico³⁵.

Il FHFRS, basato sia sulla storia clinica che su criteri elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra, è stato creato per fornire ai medici uno strumento facile per stimare la probabilità di sviluppare SC in soggetti con fattori di rischio CV e pertanto a maggior probabilità di sviluppare DVSA²¹. Finora il confronto diretto tra gli score di rischio per SC e i PN è stato studiato solo da Gupta et al.³⁶. Questi autori hanno confrontato nella coorte multi-etnica del Dallas Heart Study relativamente di giovane età (media 48 anni) l'utilità diagnostica dell'Health ABC HF risk score, del FHFRS e dei livelli plasmatici di PN nell'individuare la prevalenza dello stadio B dello SC, secondo le linee guida ACC/AHA, definito dalla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e/o disfunzione sistolica ventricolare sinistra e/o precedente infarto miocardico.

La prevalenza di DVSA in questo studio era bassa (3%), pur considerando il cut-off elevato di FE misurata con risonanza magnetica ($< 55\%$ negli uomini e $< 61\%$ nelle donne). Tra i partecipanti di razza bianca, sia l'Health ABC HF risk score che entrambi i PN hanno dimostrato scarsa sensibilità e specificità (AUC 0.62, 0.63 e 0.60, rispettivamente), probabilmente a causa dell'elevato cut-off di FE e la combinazione con la massa ventricolare sinistra, che è noto correlare poco con l'NT-proBNP. Al contrario, il FHFRS era superiore a entrambi con una moderata capacità discriminante (AUC 0.71).

Una possibile spiegazione del modesto potere predittivo del FHFRS nel nostro studio è che nella coorte Framingham la diagnosi di SC era basata solamente su segni e sintomi e non ha incluso una valutazione obiettiva della funzione ventricolare sinistra. Lo SC con FE conservata è molto diffuso nella popolazione^{37,38}, tuttavia i criteri per diagnosi, definizione delle fasi pre-cliniche e trattamento per ritardare la progressione da disfunzione diastolica verso uno SC conclamato non sono ancora ben definiti³⁹. In assenza di criteri diagnostici condivisi, i dati di letteratura relativi alla prevalenza della disfunzione ventricolare sinistra diastolica asintomatica sono molto discordanti e i dati specifici che derivano dallo studio DAVID-Berg⁴⁰ non sono oggetto di questa analisi. Al contrario, l'interesse per l'evoluzione patologica associata alla DVSA è chiaramente maggiore e la terapia, basata sulle evidenze, è ben consolidata⁷. Attualmente rilevare e trattare precocemente la DVSA dovrebbe essere la strategia preventiva contro lo SC portata avanti sul territorio da parte dei MMG, in programmi condivisi con gli specialisti cardiologi.

Limitazioni dello studio

Il campione di studio era esclusivamente di discendenza europea, quindi le nostre conclusioni non possono essere estese ad altri gruppi etnici. Dal momento che non è stata misurata l'albumina, non si è potuto calcolare correttamente l'Health ABC HF score, che è dimostrato avere un buon valore predittivo positivo nei riscontri accidentali di SC in soggetti anziani non selezionati (età media 73.6 anni)^{41,42}. Per definire valori anomali di NT-proBNP, piuttosto che validare un particolare valore soglia, sono state usate le concentrazioni superiori al 95° percentile specifico per età e sesso, come previsto dalla casa produttrice e comunemente riportato nei risultati dei test di laboratorio. Questo

modo può sembrare meno intuitivo di un singolo valore uguale per tutti, tuttavia riteniamo abbia più senso, data l'elevata variabilità dei livelli di PN in funzione dell'età e del sesso.

Conclusioni

Nel DAVID-Berg, studio collaborativo sul territorio tra MMG e cardiologi, la prevalenza di DVSA in un campione di soggetti ad alto rischio CV della popolazione lombarda è risultata pari al 5.3%. Il dosaggio dell'NT-proBNP sembra essere superiore al FHFRS ed equivalente alla combinazione di FHFRS ed ECG nel predire la DVSA nel contesto della Medicina Generale.

Per la sua facilità di esecuzione e di interpretazione, l'NT-proBNP potrebbe essere utilizzato di routine nell'ambito delle cure primarie come strumento preciso ed affidabile per identificare nell'ambito dei soggetti ad alto rischio CV quelli che devono essere indirizzati a ulteriori indagini diagnostiche come l'ecocardiografia.

RIASSUNTO

Razionale. La prevalenza di disfunzione ventricolare sinistra sistolica asintomatica (DVSA) aumenta con età ed esposizione al rischio cardiovascolare (CV). Diagnosi e trattamento precoci permettono di ridurre l'incidenza di scompenso cardiaco e di eventi, fatali e non fatali. I mezzi diagnostici migliori sono controversi e i dati di prevalenza italiani limitati. Scopi del DAVID-Berg, studio collaborativo sulla DVSA tra cardiologi e medici di medicina generale, sono stati determinarne la prevalenza in un campione ad alto rischio CV della popolazione lombarda e valutare il valore predittivo del frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP) e del Framingham Heart Failure Risk Score (FHFRS).

Materiali e metodi. Nell'ambito di 3 ambulatori associati con 13 625 assistiti, tra i 4047 soggetti di età compresa tra 55 e 80 anni, ne sono stati selezionati 623 ad alto rischio CV e sottoposti sul territorio a visita, ECG, esame ecocardiografico, dosaggio di NT-proBNP e calcolo del FHFRS.

Risultati. Una DVSA, definita come frazione di eiezione ventricolare sinistra $< 50\%$, è stata riscontrata in 33 partecipanti (5.3%), che avevano FHFRS ($p=0.013$) e NT-proBNP ($p<0.001$) più elevati rispetto ai normali. Un NT-proBNP anormale (definito come valore superiore al 95° percentile specifico per età e sesso fornito dal produttore) aveva un valore predittivo negativo per DVSA pari a 97.7% ed era associato a un aumento del rischio di DVSA di 6 volte. L'aggiunta dell'NT-proBNP al FHFRS migliorava significativamente il potere predittivo (area sotto la curva ROC [AUC] 0.76, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.67-0.84 vs 0.63; IC 95% 0.53-0.73, $p=0.04$). La combinazione FHFRS ed ECG alterato non era superiore al solo NT-proBNP (AUC 0.71, IC 95% 0.63-0.80 vs 0.74, IC 95% 0.64-0.83, $p=0.61$).

Conclusioni. Nel DAVID-Berg, in un campione di soggetti ad alto rischio CV della Lombardia, la prevalenza di DVSA è del 5.3%. Nella diagnosi l'NT-proBNP incrementa il valore predittivo del FHFRS ed è equivalente alla combinazione FHFRS ed ECG. Per i vantaggi pratici, l'NT-proBNP potrebbe essere utilizzato di routine per lo screening della DVSA nei soggetti ad alto rischio CV.

Parole chiave. Disfunzione ventricolare sinistra sistolica asintomatica; Peptidi natriuretici; Rischio cardiovascolare; Scompenso cardiaco; Screening.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano Paola Bertocchi per la competenza infermieristica e Marilisa Ambrosio per il supporto di segreteria, senza il loro prezioso contributo lo studio non sarebbe stato possibile.

BIBLIOGRAFIA

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin, MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1-e90.
2. Davies M, Hobbs F, Davis R, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 2001;358:439-44.
3. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-33.
4. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK. Reliability of N-terminal pro-BNP assay in diagnosis of left ventricular systolic dysfunction within representative and high risk populations. *Heart* 2004;90:866-70.
5. Galasko GIW, Barnes SC, Collinson P, Lahiri A, Senior R. What is the most cost-effective strategy to screen for left ventricular systolic dysfunction: natriuretic peptides, the electrocardiogram, hand-held echocardiography, traditional echocardiography, or their combination? *Eur Heart J* 2006;27:193-200.
6. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977-82.
7. Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. The epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening. *Ann Intern Med* 2003;138:907-16.
8. Pandhi J, Gottdiener JS, Bartz TM, Kop WJ, Mehra MR. Comparison of characteristics and outcomes of asymptomatic versus symptomatic left ventricular dysfunction in subjects 65 years old or older (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2011;107:1667-74.
9. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic dysfunction in the community. Appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
10. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344-50.
11. D'Ambrosio G, Filippi A, Labriola R, Padula MS, Cricelli C. Identification of patients with asymptomatic left ventricular dysfunction: "real practice" results in primary care. *Fam Pract* 2010;27:359-62.
12. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:113-20.
13. Hedberg P, Lönnberg I, Jonason T, Nilsson G, Pehrsson K, Ringqvist I. Electrocardiogram and B-type natriuretic peptide as screening tools for left ventricular systolic dysfunction in a population-based sample of 75-year-old men and women. *Am Heart J* 2004;148:524-9.
14. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide to detect pre-clinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation* 2004;109:3176-81.
15. Heidenreich PA, Gubens MA, Fonarow GC, Konstam MA, Stevenson LW, Shekelle PG. Cost-effectiveness of screening with B-type natriuretic peptide to identify patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1019-26.
16. Betti, I, Castelli G, Barchielli A, et al. The role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and echocardiography for screening asymptomatic left ventricular dysfunction in a population at high risk for heart failure. The PROBE-HF study. *J Card Fail* 2009;15:377-84.
17. Murtagh G, Dawkins IR, O'Connell R, et al. Screening to prevent heart failure (STOP-HF): expanding the focus beyond asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2012;14:480-6.
18. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;288:1252-9.
19. Slavin L, Daniels LB, Maisel AS. Use of biomarkers in evaluation of patients with heart failure. *Contrib Nephrol* 2010;164:88-117.
20. McKie PM, Cataliotti A, Lahr BD, et al. The prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for death and cardiovascular events in healthy normal and stage A/B heart failure subjects. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2140-7.
21. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159:1197-204.
22. MONICA Manual, Part III: Population Survey. Section 1: Population Survey Data Component. December 1997. Available at: <http://www.ktl.fi/publications/monica/manual/part3/iii-1.htm> [accessed May 9, 2014].
23. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
24. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1998;44:837-45.
25. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-72.
26. McMurray JV, McDonagh TA, Davie AP, Cleland JG, Francis CM, Morrison C. Should we screen for asymptomatic left ventricular dysfunction to prevent heart failure? *Eur Heart J* 1998;19:842-6.
27. Redfield MM. Strategies to screen for stage B as a heart failure prevention intervention. *Heart Fail Clin* 2012;8:285-96.
28. Giorda CB, Cioffi G, de Simone G, et al.; DYDA Investigators. Predictors of early stage left ventricular dysfunction in type 2 diabetes: results of DYDA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:415-23.
29. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, et al.; PREDICTOR Study Group. Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in Central Italy. *Eur J Heart Fail* 2012;14:718-29.
30. Carerj S, La Carruba S, Antonini-Canterin F, et al.; Research Group of the Italian Society of Cardiovascular Echography. The incremental prognostic value of echocardiography in asymptomatic stage A heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1025-34.
31. De Nicola L, Dal Canton A; Gruppo di Ricerca CARHES. Epidemiologia della malattia renale cronica in Italia: lo studio CARHES. *G Ital Cardiol* 2010;11(Suppl 3):106S-8.
32. Cheng, S, Vasan, RS. Advances in the epidemiology of heart failure and left ventricular remodeling. *Circulation* 2011;124:e516-9.
33. Atherton JJ. Screening for left ventricular systolic dysfunction: is imaging a solution? *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:421-8.
34. Lim TK, Collinson PO, Celik E, Gaze D, Senior R. Value of primary care electrocardiography for the prediction of left ventricular systolic dysfunction in patients with suspected heart failure. *Int J Cardiol* 2007;115:73-4.
35. Vaes B, Boland B, Scavée C, et al. Value of adding natriuretic peptides and electrocardiographic findings to assess the presence of cardiac dysfunction in patients ≥ 80 years of age. *Am J Cardiol* 2013;111:1198-208.

- 36.** Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, et al. Risk scores versus natriuretic peptides for identifying prevalent stage B heart failure. *Am Heart J* 2011;161:923-30.
- 37.** Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
- 38.** Lee DS, Gona P, Vasani RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2009;119:3070-7.
- 39.** Packer M. Can brain natriuretic peptide be used to guide the management of patients with heart failure and a preserved ejection fraction? The wrong way to identify new treatments for a nonexistent disease. *Circ Heart Fail* 2011;4:538-40.
- 40.** Gori M, Grosu A, Iacovoni A, et al. Screening of asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction (ALVDD) in a high risk population enrolled in a primary care setting through ECG and natriuretic peptides. The DAVID-Berg study [abstract]. *Eur Heart J* 2010;31(Suppl):728-9.
- 41.** Butler J, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, et al. Health ABC Study. Incident heart failure prediction in the elderly: the health ABC heart failure score. *Circ Heart Fail* 2008;1:125-33.
- 42.** Kalogeropoulos A, Psaty BM, Vasani RS, et al. Validation of the health ABC heart failure model for incident heart failure risk prediction: the Cardiovascular Health Study. *Circ Heart Fail* 2010;3:495-502.