

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA

SCUOLA DI DOTTORATO IN SCIENZE DELLA VITA E DELLA SALUTE

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE CLINICHE E
SPERIMENTALI

XXV CICLO/ANNO 2010

**DANNO D'ORGANO SUBCLINICO IN SOGGETTI
A BASSO RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

S.S.D. MED 09

Coordinatore: Prof. Enzo Bonora

Tutor: Dott. Anna Fratta Pasini

Dottoranda: Dott.ssa Anna Albiero

INDICE

1) Introduzione	pag. 4
2) La valutazione del rischio cardiovascolare	pag. 5
3) Danno d'organo subclinico e rischio cardiovascolare	pag. 8
4) Scopo dello studio	pag. 13
5) Materiali e metodi	pag. 13
- Selezione dei pazienti e disegno dello studio	pag. 13
- Esami di laboratorio	pag. 14
- Valutazione del rischio cardiovascolare globale	pag. 14
- Ecocolordoppler dei tronchi sovraaortici	pag. 18
- Elettrocardiogramma	pag. 20
- Ecocardiografia	pag. 20
- Indice pressorio caviglia-braccio	pag. 21
6) Analisi statistica	pag. 22
7) Risultati	pag. 23
- Caratteristiche antropometriche, valori di pressione arteriosa, frequenza cardiaca e parametri di laboratorio dei soggetti studiati	pag. 23
- Prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare nei due gruppi di soggetti studiati	pag. 23
- Prevalenza di ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia misconosciute	pag. 25
- Raggiungimento degli obiettivi terapeutici	pag. 25
- Calcolo del rischio cardiovascolare secondo il progetto Cuore	pag. 26

- Prevalenza di danno d'organo subclinico in soggetti con rischio inferiore al 3% pag. 26
- Prevalenza di danno d'organo subclinico in soggetti di sesso maschile appartenenti ai diversi gruppi di rischio cardiovascolare pag. 27
 - i. Rischio cardiovascolare inferiore al 3% pag. 27
 - ii. Rischio cardiovascolare compreso tra il 3 e il 10% pag. 27
 - iii. Rischio cardiovascolare compreso tra il 10 e il 20% pag. 28
- Correlazioni tra IMT e massa ventricolare sinistra pag. 29
- Discussione pag. 51
- Bibliografia pag. 56

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte in Europa essendo responsabili del 48% dei decessi. Costituiscono inoltre la spesa più impegnativa dei Sistemi Sanitari del Vecchio Continente (1). Si stima che se tutte le forme di malattia cardiovascolare maggiore fossero eliminate, l'aspettativa di vita aumenterebbe di almeno 7 anni (2).

In Italia il tasso d'incidenza per malattie cardiovascolari è stimato attraverso i dati di follow-up del Progetto Cuore, che è un progetto nato nel 1998 e coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, i cui obiettivi sono di stimare l'impatto delle malattie cardiovascolari e la distribuzione dei fattori di rischio nella popolazione. Nella fascia di età compresa tra i 35 e i 69 anni il tasso d'incidenza per coronaropatia è di 59 per 10.000 anni persona negli uomini e di 15 per 10.000 anni persona nelle donne ed il tasso d'incidenza per ictus è pari a 24 per 10.000 anni persona negli uomini e 13 per 10.000 anni persona nelle donne (3).

L'aterosclerosi è un processo cronico che decorre in modo asintomatico per molti decenni determinando le manifestazioni cliniche in età adulta, ma le cui lesioni iniziali, le strie lipidiche, sono già presenti dalla seconda decade di vita (4). Le strie lipidiche sono formate da un accumulo di "foam cells", che sono macrofagi che hanno internalizzato enormi quantità di lipoproteine a bassa densità LDL ossidate (oxLDL) (5). Questi macrofagi provengono dai monociti circolanti, che dopo aver aderito all'endotelio tramite l'espressione di molecole di adesione (come VCAM-1, ICAM-1 ed E-selectin), migrano per diapedesi nello spazio sottoendoteliale e si localizzano a livello della tonaca intima (5). Il reclutamento dei monociti sulla superficie delle cellule endoteliali è un evento precoce nell'aterosclerosi, mediato da citochine proinfiammatorie, soprattutto MCP-1 (6).

La placca aterosclerotica, inizialmente localizzata nell'intima, aumenta gradualmente di dimensioni fino a protrudere nel lume vasale. I mediatori infiammatori rilasciati dai macrofagi e dai linfociti svolgono un ruolo fondamentale non solo nelle fasi precoci dell'aterosclerosi, ma anche nella progressione e nell'evoluzione strutturale

delle lesioni in fase avanzata (7). Nell'ultimo decennio è apparso chiaro che la rottura di una placca aterosclerotica è responsabile di almeno i due terzi degli eventi coronarici acuti (8, 9). Studi anatomico-patologici hanno dimostrato che la placca più suscettibile alla rottura, la placca vulnerabile, è caratterizzata da un assottigliamento del cappuccio fibroso, da un core necrotico ricco di oxLDL e da un infiltrato di cellule infiammatorie (10, 11).

Le caratteristiche di lenta progressione della malattia aterosclerotica e la necessità di individuare la presenza di placche vulnerabili rendono ragione dell'importanza di identificare precocemente i soggetti a rischio per realizzare interventi di prevenzione realmente efficaci.

LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

I principali fattori di rischio cardiovascolare sono classicamente suddivisi in non modificabili (età, sesso maschile, familiarità, genetica), modificabili (ipercolesterolemia, bassi livelli di HDL-colesterolo, diabete mellito, ipertensione arteriosa) e stili di vita (tabagismo, obesità, sedentarietà).

Come raccomandato dalle linee guida nazionali (12) e internazionali (13, 14), la valutazione del rischio cardiovascolare globale dovrebbe essere effettuata in tutti i soggetti adulti senza storia clinica di malattia cardiovascolare.

Nella pratica clinica attuale si è soliti effettuare il calcolo del rischio individuale secondo il sistema di punteggio del Paese o continente di provenienza (es. Framingham Risk score, lo SCORE, il Progetto Cuore) (15). Il punteggio ottenuto definisce la probabilità del singolo paziente di presentare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni; il Framingham Risk Score e il progetto Cuore valutano la probabilità sia di eventi fatali che non fatali, mentre lo SCORE solamente quella per eventi fatali.

Il Framingham Risk Score è basato sullo studio di 5,345 soggetti del Framingham Heart Study; definisce il rischio di avere una malattia coronarica a 10 anni, utilizzando come parametri l'età, il sesso, il colesterolo totale, il colesterolo HDL, il

fumo, la pressione arteriosa sistolica, l'utilizzo di terapia antiipertensiva (16). Il Framingham General Cardiovascular Risk Score del 2008 predice anche il rischio di malattia cerebrovascolare.

Lo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) si basa su 12 coorti di studio europee con 205178 persone (88080 femmine e 117098 maschi); utilizza come parametri l'età, il sesso, il colesterolo totale, il colesterolo HDL, il fumo, la pressione arteriosa sistolica (17).

In Italia il Progetto Cuore si è basato su 12 coorti di soggetti al Nord, Centro e Sud Italia: studio MONICA (Brianza '86, '90 e '93; Friuli '86, '89 e '94), Brianza-PAMELA, Friuli-Emostatico, MATISS '83, '87 e '93 e Napoli-ATENA. Complessivamente sono stati seguiti 7520 uomini e 13127 donne, di età compresa tra 35 e 69 anni, esenti da precedente evento cardiovascolare, rispettivamente per un periodo medio di 9,5 e 8,0 anni e sono stati validati 971 primi eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio, interventi di rivascolarizzazione, o morte improvvisa, ictus emorragico o ischemico fatale e non fatale, interventi di rivascolarizzazione carotidea). Sono stati valutati otto fattori di rischio: età, sesso, storia di diabete, tabagismo attivo, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale e HDL-colesterolemia e uso regolare di terapia antiipertensiva (12).

Il calcolo del punteggio è applicabile a uomini e donne esenti da un precedente evento cardiovascolare, di età compresa fra 35 e 69 anni, deve essere effettuato dal medico, non è utilizzabile nelle donne in gravidanza, non può essere applicato per valori estremi dei fattori di rischio (pressione arteriosa sistolica superiore a 200 mmHg o inferiore a 90 mmHg, colesterolemia totale superiore a 320 mg/dl o inferiore a 130 mg/dl, HDL-colesterolemia inferiore a 20 mg/dl o superiore a 100 mg/dl); inoltre al fine della valutazione del rischio cardiovascolare, i valori degli esami clinici di glicemia e colesterolemia sono utilizzabili se eseguiti da non più di tre mesi.

Si consiglia di eseguire la valutazione del rischio cardiovascolare attraverso il punteggio almeno:

- ogni sei mesi per persone a elevato rischio cardiovascolare (rischio superiore o uguale al 20%)
- ogni anno per persone a rischio intermedio da tenere sotto controllo attraverso l'adozione di uno stile di vita sano (rischio superiore o uguale al 3% e inferiore al 20%)
- ogni 5 anni per persone a basso rischio cardiovascolare (rischio inferiore al 3%).

Le linee guida 2010 per la valutazione del rischio cardiovascolare in adulti asintomatici dell'American College of Cardiology Foundation e dell'American Heart Association (ACCF/AHA) raccomandano inoltre in tutti i pazienti di associare al calcolo del punteggio di rischio la raccolta dell'anamnesi familiare per eventi cardiovascolari (14).

Esistono alcune problematiche associate all'utilizzo di queste scale. La prima è che il punteggio ottenuto predice il rischio a 10 anni e non nel successivo periodo (18). Per questo motivo le donne, che tendono a sviluppare malattia cardiovascolare in età avanzata, possono venire classificate erroneamente come a basso rischio nonostante la presenza di una malattia vascolare subclinica importante e non ricevere un adeguato trattamento preventivo (19, 20). La seconda è che i pazienti con un singolo fattore di rischio molto elevato (per esempio una dislipidemia familiare) potrebbero non essere adeguatamente classificati. La terza è che alcuni fattori di rischio, per esempio il fumo o il diabete, vengono valutati come assenti o presenti nonostante numerosi studi dimostrino una relazione continua fra esposizione al tabacco e livelli di glicemia ed eventi cardiovascolari (21).

Last but not least studi epidemiologici dimostrano che sebbene questi score riescano a discriminare soggetti a rischio diverso, il loro potere predittivo è alto solamente nei soggetti a rischio molto basso o elevato, mentre nel gruppo di Rischio intermedio, al quale peraltro appartiene la maggior parte della popolazione, il potere predittivo è basso (22). Poiché è proprio in questa fascia di pazienti (prevalentemente giovani, a Rischio intermedio calcolato a 10 anni) che si verifica la maggior parte degli eventi, è

verosimile che con le carte attualmente in uso molti soggetti effettivamente a rischio elevato non vengano identificati e adeguatamente trattati.

DANNO D'ORGANO SUBCLINICO E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Per una migliore definizione del rischio soprattutto nei soggetti che sono classificati a Rischio intermedio, l'American Heart Association (AHA) ed il National Cholesterol Educational Program (NCEP) hanno recentemente raccomandato di utilizzare alcuni strumenti di screening non invasivi, tra i quali lo spessore intima-media (IMT) a livello delle carotidi (23, 24) e la disfunzione endoteliale (eventi precoci che precedono la formazione delle placche aterosclerotiche).

Il continuum cardiovascolare, è quella sequenza di eventi che nel corso dei decenni, partendo dai fattori di rischio, porta al danno d'organo subclinico e, attraverso questo, all'evento acuto (25). L'intervento cardiovascolare a uno stadio avanzato di malattia è indubbiamente efficace, ma non può correggere interamente il processo patologico. Colpire il continuum cardiovascolare nelle sue fasi precoci, invece, permette il ripristino di un basso livello di rischio e fornisce la possibilità di arrestare la progressione di malattia (26, 27).

Date queste premesse, per effettuare prevenzione primaria efficace e mirata, sarebbe opportuno inserire il danno d'organo subclinico nella valutazione del rischio cardiovascolare. Nei soggetti ipertesi, l'identificazione di lesioni d'organo anche se clinicamente silenti, modifica immediatamente il rischio in elevato, a prescindere dai valori di pressione arteriosa; le linee guida europee, infatti, per tali pazienti, prendono in considerazione la valutazione del danno d'organo subclinico per migliorare la stratificazione del rischio.

La mancanza di parametri di danno d'organo subclinico nelle attuali carte del rischio porta all'incapacità di riconoscere un gruppo di pazienti con rischio cardiovascolare significativo (28).

Le strategie preventive per soggetti ad alto rischio sono ben definite e includono modificazione dello stile di vita, terapia farmacologica e stretto follow-up. Per i

soggetti a rischio intermedio potrebbe invece essere utile una migliore stratificazione del rischio che includa esami di secondo livello con un buon profilo costo-efficacia per definire la strategia preventiva più adatta (29).

Nei soggetti a basso rischio, invece, viene raccomandata una semplice modificazione dello stile di vita ed un follow up a distanza di 5 anni.

Le linee guida AHA 2010 prendono in considerazione la possibilità di utilizzare l'elettrocardiogramma (ECG) a riposo nella valutazione del rischio cardiovascolare in adulti asintomatici, in assenza di diabete o ipertensione (livello IIb) mentre definiscono ragionevole il suo utilizzo nei pazienti ipertesi e diabetici (livello IIa) (14). Diversi studi prospettici con più di 170.000 soggetti hanno dimostrato che anomalie dell'ECG a riposo (anomalie del segmento ST, anomalie dell'onda T, ipertrofia del ventricolo sinistro, blocco di branca, deviazione assiale sinistra) sono associate a un incremento del rischio per eventi cardiovascolari, dopo aggiustamento per i fattori di rischio tradizionali (30). Altri studi hanno dimostrato che la riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) identificata all'ECG è significativamente associata a una riduzione del rischio cardiovascolare (31, 32) e in particolare lo studio LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension) ha dimostrato che la riduzione dell'IVS all'ECG determina una riduzione degli eventi, indipendentemente dalla riduzione della pressione arteriosa (33). Per quanto riguarda i criteri elettrocardiografici d'ipertrofia ventricolare sinistra, il punteggio di Perugia dà il più alto rischio attribuibile per morbilità e mortalità cardiovascolare (34).

E' importante sottolineare che le anomalie all'ECG possono predire in modo migliore il rischio di eventi a breve termine, mentre i fattori di rischio convenzionali sono maggiormente correlati al rischio a lungo termine (35). Non è chiaro quindi quali siano le implicazioni cliniche e terapeutiche per il paziente una volta riscontrate tali anomalie elettrocardiografiche (30). Non esistono studi inoltre che valutino quanto l'ECG a riposo associato ai comuni fattori di rischio possa aiutare a riclassificare i pazienti nelle diverse classi di rischio rispetto alla classificazione basata sulle tradizionali scale di rischio (28).

L'ecografia, rispetto all'ECG, è più sensibile e specifico non solo nel predire il rischio cardiovascolare (36), ma anche nel determinare l'IVS (37, 38). La relazione tra massa ventricolare sinistra e rischio cardiovascolare è continua, ma esistono dei cut-off normalmente utilizzati per definire l'IVS: 125g/m² per i maschi, 110g/m² per le femmine. Secondo diversi studi l'aumento della massa ventricolare sinistra stimato attraverso l'ecocardiografia è associato alla comparsa di eventi cardiovascolari indipendentemente da altri fattori di rischio tra cui l'ipertensione o il trattamento antiipertensivo (36, 39). Nello studio Framingham per ogni aumento di 50g/m² di massa ventricolare, è presente un rischio relativo di 1.73 di morte (intervallo di confidenza 1,19-2,52) indipendentemente dal valore di pressione arteriosa (28). Nei soggetti ipertesi, inoltre, la massa ventricolare sinistra mostra una correlazione lineare col rischio cardiovascolare, anche al di sotto del cut off convenzionale per IVS (40). Questo esame non è attualmente raccomandato per la valutazione del rischio cardiovascolare di soggetti asintomatici non ipertesi dalle linee guida 2010 dell'AHA (livello III); può invece essere preso in considerazione per la determinazione del rischio in soggetti ipertesi asintomatici (livello IIb) (14).

Lo spessore intima-media (IMT) a livello carotideo corrisponde allo spessore complessivo dell'intima e della media; il suo aumento è correlato all'ispessimento dell'uno o dell'altra o di entrambi in risposta a cambiamenti nel flusso sanguineo o dello stress di parete (41). L'IMT aumenta all'aumentare dell'età anche in assenza di un processo aterosclerotico (42). Questo parametro non è quindi un sinonimo di aterosclerosi, ma i processi che determinano l'aumento di spessore dell'intima-media sono gli stessi implicati nella patogenesi e nella progressione del danno aterosclerotico (43). Anche se la relazione tra IMT e rischio cardiovascolare è continua, si definisce patologico un valore maggiore o uguale a 0,9 mm.

Numerose evidenze dimostrano che l'IMT è un affidabile indice di aterosclerosi non solo a livello carotideo, ma anche di altri distretti vascolari (44): in particolare l'IMT è significativamente associato con il rischio d'infarto miocardico acuto, ictus, morte improvvisa o la combinazione di questi con un rischio relativo di 2 (45, 46). Lo

studio ARBITER ha, inoltre, dimostrato che le statine, nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in soggetti a rischio, siano anche in grado di stabilizzare e addirittura indurre una riduzione dell'IMT (44). Le linee guida 2010 dell'AHA definiscono ragionevole (livello IIa) l'utilizzo dell'IMT nella valutazione del rischio cardiovascolare nell'adulto asintomatico a rischio intermedio (14). Il consensus statement del 2008 della società americana di cardiologia (ACC) definisce l'utilità di misurare l'IMT in alcune categorie di pazienti: pazienti a rischio intermedio (ovvero con un rischio stimato tra il 6 e il 20% secondo lo studio Framingham senza stabilita malattia cardiovascolare, arteriopatia degli arti inferiori, diabete e aneurisma dell'aorta addominale), pazienti con familiarità per malattia cardiovascolare, individui con meno di 60 anni con una grave alterazione di un fattore di rischio che però non sarebbero candidati alla farmacoterapia, donne con meno di 60 anni con minimo 2 fattori di rischio (47).

Per quanto riguarda la presenza di placche aterosclerotiche, aumenta all'aumentare dell'IMT ed è maggiore nei gruppi ad alto rischio rispetto a quelli a rischio intermedio e basso. La presenza di placche è associata in modo indipendente dall'IMT all'incidenza di malattie cardiovascolari (48). E' dimostrato che la miglior valutazione del rischio si ottiene associando la presenza di placche, l'IMT e i fattori di rischio tradizionale rispetto ai singoli elementi da soli. La presenza di placche sembra, inoltre, particolarmente importante per predire il rischio cardiovascolare nelle donne rispetto agli uomini; questo potrebbe essere dovuto al fatto che nelle donne di età giovane e intermedia l'aterosclerosi non è frequente e il riscontro di una placca, quindi un'area di specifica malattia aterosclerotica, sembra più importante che non definire un percentile di IMT specifico per il sesso (49).

L'indice pressorio caviglia-braccio ABI (Ankle Brachial Index) oltre ad essere ampiamente utilizzato nella valutazione dell'arteriopatia periferica, è anche un indice di aterosclerosi del sistema vascolare nel suo complesso. Le linee guida AHA considerano ragionevole la misurazione dell'ABI per la valutazione del rischio cardiovascolare in soggetti asintomatici a rischio intermedio (classe IIa) (14). Per

quanto riguarda la relazione tra ABI e malattie cardiovascolari, il cutpoint di 0.9 definisce i pazienti ad alto rischio ma anche valori tra 0.9 e 1.1 e >1.4 sono da considerarsi a rischio maggiore rispetto ai valori normali (50, 51). Una recente metanalisi (2008) dell'Ankle Brachial Index Collaboration ha valutato l'effetto dell'ABI sulla classificazione del rischio cardiovascolare in pazienti asintomatici. Per quanto concerne gli uomini, l'effetto principale è la riclassificazione di soggetti ad alto rischio ma con ABI normale (1,1-1,4) in soggetti a rischio intermedio. Tutti gli uomini con un ABI patologico <0,9 hanno un rischio elevato, per cui la loro categoria di rischio non cambia rispetto a quelle predetta. Nelle donne, invece, l'effetto principale è la riclassificazione dei soggetti a rischio basso o intermedio con ABI patologico nella categoria di rischio superiore. Con la misurazione di questo indice, complessivamente il 19% degli uomini e il 36% delle donne cambierebbero la propria categoria di rischio (52).

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è stato di valutare la presenza di danno d'organo subclinico in soggetti asintomatici di età compresa tra i 40 e i 64 anni, arruolati su base volontaria e omogenei per livello socio-economico, scolarità e abitudini di vita.

Sono stati pertanto eseguiti:

- **Valutazione del rischio cardiovascolare globale** secondo i criteri del Progetto Cuore.
- **Valutazione della presenza di danno d'organo subclinico** in tre diversi distretti:
 - Carotideo: misurazione dell'IMT, identificazione e caratterizzazione di placche con eco-color-doppler;
 - Cardiaco: ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG o all'ecocardiografia; iniziale rimodellamento cardiaco all'ecocardiografia;
 - Arti inferiori: misura automatizzata dell'indice ABI.

MATERIALI E METODI

Selezione dei pazienti e disegno dello studio

Hanno partecipato 244 soggetti asintomatici di ambo i sessi e di età compresa tra i 40 ed i 64 anni. Sono stati arruolati su base volontaria nell'ambito di una collaborazione tra Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona e un'azienda del territorio. Una delle peculiarità di questo progetto è l'omogeneità del campione per quanto riguarda livello socio-economico, scolarità e abitudini di vita.

Per interferire il meno possibile con l'attività lavorativa e per aumentare la compliance dei volontari, ogni soggetto, in occasione del prelievo ematico, concordava la data per la visita successiva (della durata di un'ora), nella quale veniva eseguita la valutazione del rischio cardiovascolare globale e del danno d'organo subclinico. Al termine di questo incontro, venivano immediatamente consegnati i referti (ematochimici e strumentali) e la scheda con il calcolo del rischio cardiovascolare (**Figura 1**) con eventuale indicazioni cliniche per il Curante.

Esami di laboratorio

I soggetti sono stati sottoposti a prelievo ematico dopo 8 ore di digiuno per la determinazione di emocromo, assetto lipidico (colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e trigliceridi), glicemia e creatininemia.

Valutazione del rischio cardiovascolare globale

E' stata raccolta l'anamnesi (familiare, patologica prossima e remota, farmacologica) con particolare attenzione per i fattori di rischio cardiovascolare.

E' stata considerata anamnesi positiva per familiarità se veniva riferita la presenza di un evento cardiovascolare maggiore in almeno un parente di primo grado di età < 55 anni se maschio, < 65 anni se femmina.

Sono stati considerati sedentari i soggetti che riferivano un'attività fisica inferiore a 30 minuti di attività moderata ogni 48 ore.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a misurazioni antropometriche con rilevazione del peso corporeo, dell'altezza e calcolo dell'indice di massa corporea (BMI).

E' stata misurata la circonferenza addominale con nastro metrico non elastico in posizione eretta a livello della linea paraombelicale trasversa. Nella valutazione dell'obesità addominale sono stati utilizzati i criteri dell'International Diabetes Federation (IDF): circonferenza vita ≥ 94 cm nei maschi, ≥ 80 cm nelle femmine (53).

La pressione arteriosa è stata misurata con il sistema BPM-100 (BpTRU Medical Devices – Canada) con 6 misurazione sequenziali con bracciale per adulti ad intervalli di 3 minuti con eliminazione della prima rilevazione e visualizzazione del valore medio di 5 misure. Il sistema utilizza un metodo oscillometrico clinicamente validato e accurato secondo gli standard A.A.M.I (Association for the Advancement of Medical Instrumentation) e il protocollo B.H.S (British Hypertension Society)-grado A/A. I range di misura sono: pressione sistolica 60 – 250 mmHg, pressione diastolica 40 – 160 mmHg, pulsazioni 40 – 200 battiti/min. Attraverso questo sistema è stata misurata in modo automatico anche la frequenza cardiaca.

Per la diagnosi di sindrome metabolica, sono stati utilizzati i criteri dell'IDF, ovvero circonferenza vita ≥ 94 cm per i maschi e ≥ 80 cm per le femmine più almeno due tra elevati valori di trigliceridi (> 150 mg/dl) o trattamento specifico, ridotti valori di colesterolo HDL (<40 mg/dl nei maschi e < 50 mg/dl nelle femmine) o terapia specifica, pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg o trattamento per diagnosi di ipertensione, elevata glicemia a digiuno (≥ 100 mg/dl) o diagnosi di diabete tipo 2 (53).

INFORMAZIONI GENERALI

Nome e Cognome: _____ Genere: M F

Data di nascita: _____ Età: _____

Altezza	Peso	BMI	Circonferenza vita	PA media	FC	ABI

SINTOMI

Angina / Dolore Toracico Atipico	<input type="checkbox"/>	Dispnea	<input type="checkbox"/>
Cardiopalmi	<input type="checkbox"/>	Pressione Arteriosa mal controllata	<input type="checkbox"/>
Sincope / Presincope	<input type="checkbox"/>	Asintomatico / Controllo	<input type="checkbox"/>

TERAPIA CONTINUATIVA DOMICILIARE

ACE-I / AREB	<input type="checkbox"/>	Diuretici	<input type="checkbox"/>	ASA / Clopidogrel / Ticlopidina	<input type="checkbox"/>
β -Bloccanti	<input type="checkbox"/>	Nitroderivati	<input type="checkbox"/>	Eparina / TAO	<input type="checkbox"/>
Ca-Blocc. diidrop / non diidrop	<input type="checkbox"/>	Clonidina	<input type="checkbox"/>	Antiarritmici / Digitale	<input type="checkbox"/>
α -Bloccanti	<input type="checkbox"/>	ADO / Insulina	<input type="checkbox"/>	Statine / Tp ormonale	<input type="checkbox"/>

FATTORI di RISCHIO CHD

Iperensione Arter.	<input type="checkbox"/>	Inattività fisica	<input type="checkbox"/>
Diabete Mellito	<input type="checkbox"/>	Fumo attivo / Pregresso	<input type="checkbox"/>
Obesità / O. Addom.	<input type="checkbox"/>	Elevati CH tot / LDL	<input type="checkbox"/>
Familiarità per CHD	<input type="checkbox"/>	Bassi livelli HDL	<input type="checkbox"/>
Età avanzata	<input type="checkbox"/>	Elevati livelli TG	<input type="checkbox"/>

PRINCIPALI COMORBIDITA'

Pregresso Ictus / TIA	<input type="checkbox"/>
Ateromasia TSA / AAII	<input type="checkbox"/>
Pregr. PTA Coronariche / Periferiche	<input type="checkbox"/>
BPCO / Insuff. Respiratoria	<input type="checkbox"/>
Insufficienza Renale	<input type="checkbox"/>

Accertamenti eseguiti che documentano danno d'organo e/o aumentato rischio cardio-vascolare

ECG: IVS	<input type="checkbox"/>	Ischemia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Colesterolo totale	<input type="checkbox"/>	Glicemia	<input type="checkbox"/>
Ecoscopia cardiaca	<input type="checkbox"/>				Colesterolo HDL	<input type="checkbox"/>	Emocromo	<input type="checkbox"/>
ECD TSA	<input type="checkbox"/>				Trigliceridi	<input type="checkbox"/>	Funzionalità renale	<input type="checkbox"/>

RISCHIO CARDIOVASCOLARE ATTUALE secondo le linee guida del PROGETTO CUORE

BASSO	INTERMEDIO	ALTO
--------------	-------------------	-------------

Target in prevenzione primaria			Target in prevenzione secondaria		
PA 140/85 mmHg	Colesterolo LDL <70 mg/dL	Emoglobina glicata 7%	PA 130/80 mmHg	Colesterolo LDL <50 mg/dL	Emoglobina glicata 6.5%

Commento Clinico e Suggestimenti

Si consiglia:

- Visita ambulatoriale di controllo _____
- CPK tot, AST, ALT; CH tot, HDL, LDL, TG
- Glicemia, emoglobina glicata; microalbuminuria
- TSH, FT3, FT4 / visita endocrinologica
- Spirometria / visita pneumologica
- Altro: _____

LEGENDA:
1 → lieve
2 → moderato
3 → severo
N → normale

Cordiali saluti,

Figura 1: Scheda compilata durante la visita e consegnata al paziente.

Ecocolordoppler dei tronchi sovraaortici (TSA)

L'esame è stato eseguito secondo quanto dichiarato nella Consensus Conference di Mannheim (54). Tutte le immagini sono state ottenute con un Ecografo B-Mode (Envisor CHD, Philips) utilizzando una sonda lineare da 7.5 MHz.

L'IMT è stato misurato in proiezione longitudinale sulla parete distale della carotide comune a un centimetro dal bulbo, al bulbo e sulla parete distale della carotide interna destra e sinistra a un centimetro dall'origine. Tale misurazione combinata rappresenta un indicatore più potente di danno d'organo subclinico (**Figura 2**).

Abbiamo considerato placca ogni struttura focale che aggetta nel lume dell'arteria di almeno 0,5 mm o del 50% del valore dell'IMT adiacente, o un $IMT \geq 1,5$ mm (54). Il grado di riduzione del lume a livello delle stenosi viene espresso in percentuale rispetto al diametro del vaso. Per la valutazione della percentuale di stenosi esistono due diverse metodiche, quella dell'European Surgery Carotid Trial (ESCT) e quella del North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) (**Figura 3**).

$$\text{Metodo ECST} \quad \frac{C - A}{C} \times 100\%$$

$$\text{Metodo NASCET} \quad \frac{B - A}{B} \times 100\%$$

In questo studio abbiamo utilizzato il metodo ECST, poiché è stato dimostrato che il NASCET tende a sottostimare la stenosi (55).

Nella valutazione della disposizione della placca la lesione è stata definita eccentrica se corrispondeva ai seguenti criteri: marcato ispessimento della parete coinvolgente $\leq 180^\circ$ e un rapporto tra lo spessore massimo e lo spessore della parete opposta ≥ 1 (56).

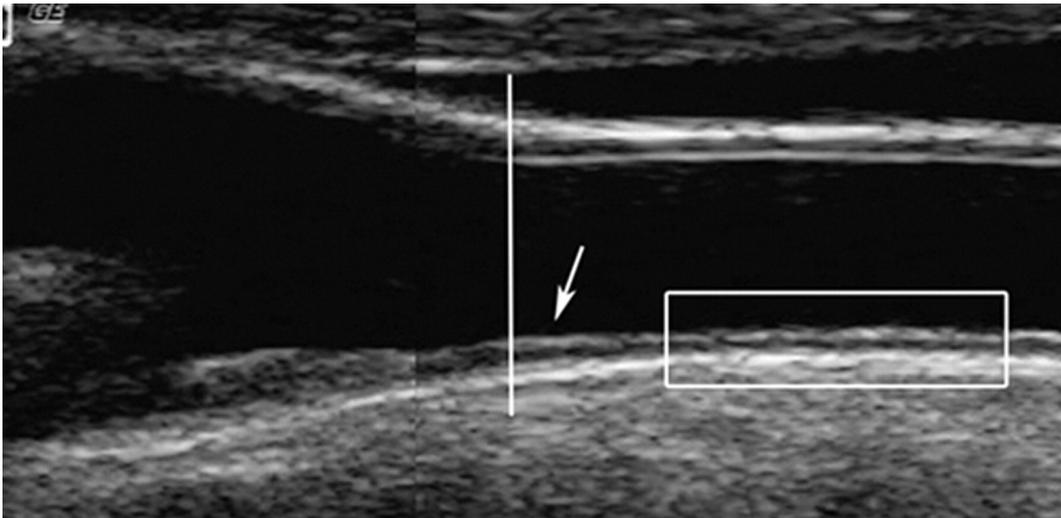


Figura 2: Misurazione ecografica dell'IMT.

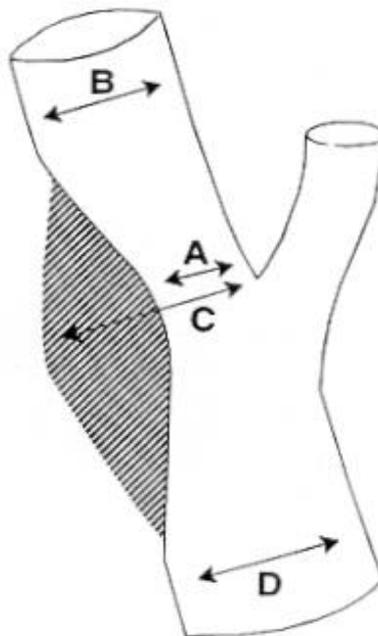


Figura 3: Metodi di misurazione delle percentuali di stenosi delle placche carotidee.

Elettrocardiogramma

In ogni paziente è stato eseguito un elettrocardiogramma con Elettrocardiografo Esaote 980. I criteri utilizzati per la diagnosi d'ipertrofia ventricolare sinistra sono quelli di Romihlt-Estes, con un punteggio distribuito in base a diverse anomalie elettrocardiografiche: 3 punti per l'alto voltaggio (onda R o S ≥ 2 mV in derivazioni periferiche; S in V1-V2 o R in V5-V6 ≥ 3 mV); 3 punti per il tratto ST-T con aspetto di sovraccarico (solo 1 punto se vi è uso di digitale); 3 punti per l'interessamento atriale sinistro (negatività terminale dell'onda P in V1 ≥ 1 mm e di durata ≥ 40 msec); 2 punti per la deviazione assiale sinistra (- 30° o più sul piano frontale); 1 punto per la durata del QRS ≥ 90 msec; 1 punto per la durata della deflessione intrincoide ≥ 50 msec in V5 o V6). La diagnosi d'IVS si pone con un punteggio ≥ 5 punti ed è probabile con 4 punti.

Ecocardiografia

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ecocardiografia monodimensionale (*M-mode*), bidimensionale (*B-mode*) e con funzione Doppler tramite sonda Sector 4-2MHz (Envisor CHD, Philips). L'esame è stato effettuato in decubito laterale sinistro a torso nudo e sono stati valutati: lo spessore del setto interventricolare (SIV), il diametro ventricolare telediastolico (DTD-vs), lo spessore della parete posteriore (PP), la massa ventricolare (Convenzione dell'American Society of ECOCARDIOGRAPHY modificata da Devereux con la formula $0,832 \times [(DTD+SIVd+PPd)^3 - (DTD)^3] + 0,6$), il volume ventricolare telediastolico e telesistolico (VTD-vs, VTS-vs), **Figura 4**. Sono stati inoltre valutati la frazione di eiezione (VTD-vs-VTS-vs)/VTD-vs), V(m/s) e PG (mmHg) di Onda A e Onda E, il diametro atriale telediastolico (DTD-as), le caratteristiche valvolari (valvola aortica, mitralica, tricuspide), il diametro dell'aorta ascendente, dell'arco aortico e dell'aorta addominale.

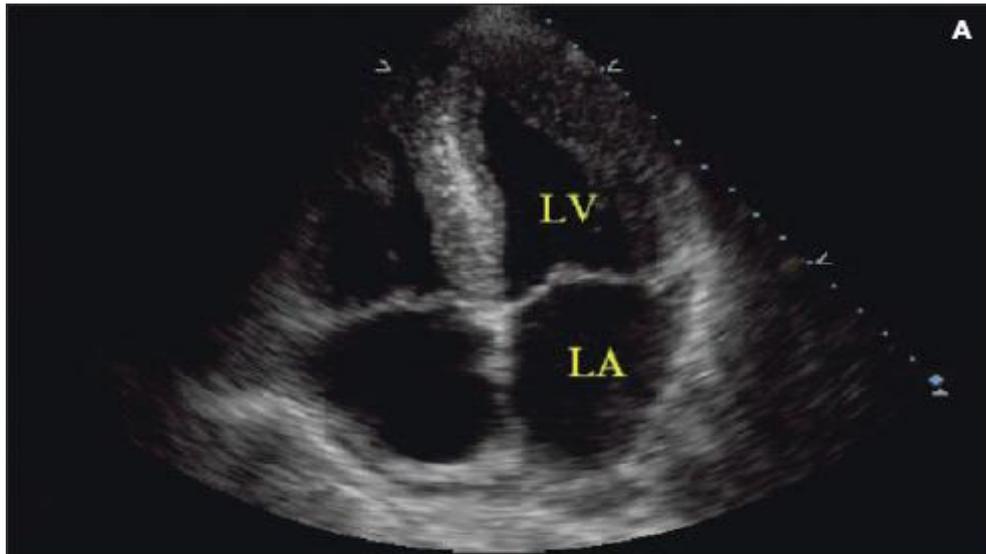


Figura 4: Immagine ecocardiografica (proiezione apicale 4-camere) di ipertrofia ventricolare sinistra.

Legenda: LA=atrio sinistro, LV=ventricolo sinistro.

Indice pressorio caviglia-braccio

L'indice pressorio caviglia-braccio (ABI) è stato valutato con i pazienti in posizione supina da almeno 5 minuti con sistema ABI System 100. Lo strumento misura contemporaneamente con metodo oscillometrico la pressione arteriosa sistolica attraverso 4 bracciali applicati alla caviglia e al braccio di entrambi i lati (57).

ANALISI STATISTICA

Per le variabili continue i dati sono espressi come $\text{media} \pm \text{deviazione standard (SD)}$.

Per il confronto dei dati espressi come percentuali è stato utilizzato il test chi-quadrato; per il confronto di variabili continue tra gruppi è stato utilizzato il test t di Student per variabili indipendenti; per la correlazione è stata utilizzata la regressione lineare. E' stata considerata statisticamente significativa una probabilità $P < 0.05$.

L'analisi statistica è stata effettuata tramite IBM SPSS Statistics; i grafici sono stati disegnati con Microsoft Excel 2007.

RISULTATI

Hanno partecipato allo studio 244 soggetti, 168 maschi (69%) e 76 femmine (31%) di età compresa tra i 40 e i 64 anni, con un'età media di $50,0 \pm 5,96$ anni nei maschi e di $46,8 \pm 5,03$ anni nelle femmine ($P < 0.001$) (Tabella I).

Per quanto riguarda l'anamnesi patologica, nel 18% dei maschi e nel 30% delle femmine era presente anamnesi familiare positiva per eventi cardiovascolari precoci; il 24% dei maschi e il 12% delle femmine riferiva ipertensione arteriosa e il 30% dei maschi e il 18% delle femmine riferiva dislipidemia. Per quanto concerne il diabete, un solo paziente ne era affetto; riteniamo che questo risultato possa essere ascrivibile al fatto che i soggetti diabetici siano regolarmente controllati, per cui meno interessati a partecipare a uno screening cardiovascolare su base volontaria.

Caratteristiche antropometriche, valori di pressione arteriosa, frequenza cardiaca e parametri di laboratorio dei soggetti studiati

La **Tabella I** riporta i dati (espressi come $\text{media} \pm \text{DS}$) delle caratteristiche antropometriche, dei valori di pressione arteriosa e di frequenza cardiaca, del profilo lipidico e della glicemia, suddivisi in maschi e femmine. Come atteso, i due gruppi differivano significativamente per il peso, il body mass index (BMI), la circonferenza vita, i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica ($P < 0.001$). Per quanto riguarda gli esami ematochimici, il gruppo dei soggetti di sesso maschile mostrava valori di colesterolo HDL significativamente inferiori e valori di trigliceridi, del rapporto colesterolo totale/HDL e di creatina significativamente superiori ($P < 0.001$) rispetto al gruppo di sesso femminile. I valori di colesterolo totale e di glicemia erano sovrapponibili nei due gruppi.

Prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare nei due gruppi di soggetti studiati

Per quanto riguarda gli stili di vita, il 45% dei maschi e il 50% delle femmine non svolgeva attività fisica regolare (**Figura 5**); inoltre l'11% dei maschi e l'8% delle

femmine fuma abitualmente (almeno 5 sigarette/die), mentre il 29 e il 22% sono ex-fumatori (**Figura 6**).

Un importante, ma non inatteso, risultato che emerge dal nostro studio è l'elevata prevalenza di soggetti maschi in sovrappeso e obesi (41% con $25 \leq \text{BMI} < 30$ e 10% con $\text{BMI} \geq 30$), rispetto alle femmine (21 e 5% rispettivamente) ($P < 0.01$) **Figura 7**. Tali differenze si confermano anche nella valutazione dell'obesità centripeta, che è stata riscontrata nel 74% dei maschi e nel 47% delle femmine, come evidenziato in **Figura 8**. Non appare quindi sorprendente che la prevalenza di sindrome metabolica sia significativamente più elevata nei maschi rispetto alle femmine (21 e 8% rispettivamente, $P < 0.01$) (**Figura 9**).

Analizzando il profilo lipidico si evidenzia che solo la metà dei soggetti presenta valori ottimali di colesterolo totale (< 200 mg/dl), mentre nel 36% dei maschi e nel 32% delle femmine i valori di colesterolo totale sono tra 200 e 240 mg/dl; infine il 21% dei maschi e il 22% delle femmine presenta valori di colesterolo ≥ 240 mg/dl (**Figura 10**).

Al contrario, la prevalenza d'ipertrigliceridemia è significativamente più elevata nei maschi (rispettivamente 22% e 5%, $P < 0.001$) rispetto alle femmine (**Figura 11**). Come illustrato in **Figura 12**, solo una minima percentuale di soggetti (4% dei maschi e 3% delle femmine) presenta valori ridotti di colesterolo HDL.

Per quanto concerne la glicemia, solo il 9% dei maschi e il 3% delle femmine presenta valori di alterata glicemia a digiuno considerando i limiti proposti del Progetto Cuore (glicemia ≥ 110 mg/dl e < 126 mg/dl); se invece applichiamo i parametri proposti nel 2012 dall'American Diabetes Association, (glicemia ≥ 100 mg/dl e < 126 mg/dl), tale percentuale aumenta significativamente (26% nei maschi e 16% nelle femmine) (**Figura 13**).

Come atteso, data l'elevata prevalenza nella popolazione italiana, l'ipertensione arteriosa è risultata essere il fattore di rischio più rappresentato; infatti ben il 43% dei maschi risulta iperteso e nello specifico il 30% presenta ipertensione sisto-diastolica, il 4% ipertensione sistolica ed il 9% ipertensione diastolica. Inoltre non sorprende che

l'ipertensione arteriosa sia presente in una percentuale significativamente ($P < 0.001$) inferiore delle femmine (21%) e nello specifico, il 17% presenta ipertensione sistodiastolica, il 3% ipertensione sistolica e l'1% ipertensione diastolica (**Figura 14**).

Prevalenza di ipertensione arteriosa e dislipidemia misconosciute

Un altro importante dato emerso dal nostro studio e che sottolinea l'importanza di eseguire una valutazione globale del rischio cardiovascolare nei soggetti relativamente giovani e asintomatici, è l'elevata prevalenza di ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia misconosciute. Sia nei maschi che nelle femmine, un'elevata percentuale (44%) dei soggetti non era consapevole di essere affetta da ipertensione arteriosa (**Figura 15**). Inoltre, anche per quanto riguarda la presenza di dislipidemia (tipo IIA e IV), nel nostro campione il 34% dei maschi e il 25% delle femmine non ne era a conoscenza (**Figura 16**).

Raggiungimento degli obiettivi terapeutici

Nei soggetti in terapia antiipertensiva, la media dei valori pressori sistolici era pari a 135.1 ± 15.5 mmHg e quella dei valori pressori diastolici era di 88.6 ± 10.5 mmHg. E' inoltre rilevante sottolineare che in questi soggetti il 48% non raggiungeva il target terapeutico ($PAS < 140$ mmHg e $PAD < 90$ mmHg) (**Figura 17**); inoltre nei maschi la percentuale di soggetti non a target era significativamente più elevata che nelle femmine (56% e 11% rispettivamente, $P < 0.001$).

Un altro importante aspetto emerso dal nostro studio è lo scarso utilizzo delle statine: sebbene il 30% dei maschi e il 24% delle femmine riferissero ipercolesterolemia, solo una piccola percentuale dei soggetti (il 10% dei maschi e l'11% delle femmine) era in trattamento con statina; di questi solo il 57% raggiungeva l'obiettivo terapeutico ($LDL \text{ colesterolo} < 130$ mg/dl) (**Figura 17**).

Calcolo del rischio cardiovascolare secondo il progetto Cuore

Per quanto concerne il calcolo del rischio cardiovascolare globale ottenuto con la formula del Progetto Cuore, la quasi totalità dei soggetti ha un rischio < 10% (94 e 100% rispettivamente nei maschi e nelle femmine) e solo un esiguo numero (il 6%) di pazienti di sesso maschile ha un rischio compreso tra il 10 e il 20%. Al contrario, per quanto riguarda la categoria di rischio basso (rischio < 3%), i nostri risultati mostrano una differenza significativa tra i due sessi: 99% nelle femmine e 49% nei maschi, ($P < 0.001$). Questi dati sono illustrati in **Figura 18**.

Prevalenza di danno d'organo subclinico in soggetti con rischio inferiore al 3%

Il primo dato significativo è la presenza di danno d'organo subclinico nel 21% dei soggetti a basso rischio cardiovascolare.

Per quanto riguarda la valutazione della vasculopatia periferica subclinica a livello carotideo, dallo studio emerge che l'8% dei maschi e il 3% delle femmine presentano un valore di IMT patologico ($> 0,9$ mm), ma il dato certamente più significativo è che il 13% dei soggetti maschi e il 5% delle femmine presenta almeno una placca (**Figura 19**).

Nella valutazione ecocardiografica dei soggetti appartenenti a questo gruppo notiamo innanzitutto che nessuno presenta parametri compatibili con ipertrofia ventricolare sinistra (massa ventricolare sinistra $> 125\text{g/m}^2$ nei maschi, $> 110\text{g/m}^2$ nelle femmine). In uno degli 83 soggetti maschili e in due dei 75 femminili erano presenti criteri elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra. In una piccola percentuale dei maschi, invece, sono presenti parametri ecocardiografici d'iniziale rimodellamento cardiaco; in particolare nel 3,6% di questi soggetti abbiamo riscontrato un iniziale ispessimento del setto basale (setto $> 1,1$ cm).

Per quanto concerne l'ABI, solo l'1% dei soggetti di sesso maschile e il 5% dei soggetti di sesso femminile aveva valori patologici.

Prevalenza di danno d'organo subclinico in soggetti di sesso maschile appartenenti ai diversi gruppi di rischio cardiovascolare

Dato che solo un soggetto di sesso femminile rientra nel gruppo di rischio 3-10%, la descrizione della prevalenza del danno d'organo subclinico nei diversi gruppi di rischio esposta nei paragrafi successivi sarà riferita esclusivamente ai soggetti di sesso maschile: 83 soggetti avevano un rischio inferiore al 3%, 75 un rischio tra il 3 e il 10% e solamente 10 tra il 10 e il 20%.

Rischio cardiovascolare inferiore al 3%

L'8% dei soggetti appartenenti a questo gruppo presenta un valore di IMT patologico e il 13% presenta almeno una placca a livello carotideo, con una media della percentuale di stenosi pari al $22,3 \pm 6,6\%$ (**Figura 20**).

Per quanto riguarda le caratteristiche delle placche carotidee, è da sottolineare come la maggior parte (93%) sia di tipo ipoecogeno, mentre solo il 7% sia di tipo misto (**Figura 21**); inoltre la quasi totalità (80%) è a disposizione eccentrica (**Figura 22**).

Per quanto la presenza di vasculopatia periferica degli arti inferiori, in questo gruppo la media dei valori di ABI è $1,14 \pm 0,07$ e un solo soggetto presenta valore patologico ($ABI < 1$).

Un soggetto rientrava nei criteri elettrocardiografici d'IVS, mentre il 3,5% presenta un ispessimento basale del setto (**Figura 23**).

Rischio cardiovascolare compreso tra il 3 e il 10%

In questo gruppo la prevalenza di danno d'organo subclinico è pari al 61%, notevolmente e significativamente più elevata rispetto al gruppo con rischio $< 3\%$: il 19% dei soggetti presenta IMT patologico e il 32% almeno una placca a livello carotideo ($P < 0,01$ vs $< 3\%$) (**Figura 20**). Analizzando le caratteristiche delle placche si evidenzia come, anche in questo gruppo di soggetti, le placche siano prevalentemente di tipo ipoecogeno (85%) anche se aumenta la percentuale di placche miste (9%) e iperecogene (6%) (**Figura 21**). Aumenta inoltre

significativamente ($P < 0.01$) la prevalenza di placche di tipo concentrico (39%) rispetto a quelle di tipo eccentrico (61%) (**Figura 22**). La media della percentuale di stenosi è pari a $27,54 \pm 9,5\%$.

Per quanto riguarda l'ABI, come illustrato in **Figura 20**, nell' 8% dei soggetti è stato riscontrato un valore patologico ($P < 0.01$ vs $< 3\%$), con una media dei valori pari a $1,14 \pm 0,108$.

Nel 12% dei soggetti erano presenti criteri elettrocardiografici d'ipertrofia ventricolare sinistra.

Significativamente più elevata è invece la prevalenza di segni ecocardiografici di iniziale rimodellamento cardiaco: il 25% presenta iniziale ispessimento del setto basale ($P < 0.01$ vs $< 3\%$) (**Figura 23**).

Rischio cardiovascolare compreso tra il 10 e il 20%

Anche se è da ricordare come in questo gruppo rientri soltanto una piccola percentuale (6%) dei soggetti di sesso maschile, i nostri dati dimostrano inequivocabilmente un significativo incremento della prevalenza di danno d'organo subclinico, che è presente nella totalità dei soggetti. Per quanto concerne la vasculopatia carotidea, il 70% ha un valore di IMT patologico e il 50% presenta almeno una placca a livello carotideo (**Figura 20**). E' inoltre da sottolineare le diverse caratteristiche delle placche rispetto ai due gruppi precedenti: il 50% è ipoecogeno, mentre il 25% è di tipo misto ed il 25% è di tipo iperecogeno; il 62,5% è di tipo concentrico, con una minoranza eccentrica (37,5%); la percentuale media di stenosi è di $24,12 \pm 5,9\%$, sovrapponibile a quella dei due gruppi precedenti. Questi dati sono illustrati in **Figura 21** e **Figura 22**.

Il 20% dei soggetti ha un ABI patologico con una media dei valori pari a $1,12 \pm 0,104$.

Il 10% dei pazienti rientra nei criteri elettrocardiografici d'ipertrofia ventricolare sinistra.

Nonostante tutti i soggetti appartenenti a questo gruppo siano ipertesi, la prevalenza di segni di rimodellamento cardiaco è lievemente inferiore rispetto al gruppo precedente: iniziale ispessimento del setto basale è presente nel 20% dei casi (**Figura 23**).

Correlazione tra IMT e massa ventricolare sinistra

Infine è da sottolineare la presenza nel gruppo dei soggetti ipertesi e in quello dei normotesi di una correlazione significativa ($P < 0.001$) tra i valori di IMT e di massa ventricolare sinistra (**Figura 24**).

Caratteristiche antropometriche, valori di pressione arteriosa, frequenza cardiaca ed esami ematochimici dei soggetti studiati			
Popolazione totale N= 244	Maschi N= 168	Femmine N= 76	P
Età media (anni)	50±5,96	46±5,03	< 0,01
Peso (kg)	81,67±13,00	63,63±11,04	< 0,001
Altezza (cm)	177,32± 6,7	164,43±4,89	< 0,01
BMI (kg/m ²)	25,88±3,41	23,50±4,17	< 0,01
CV (cm)	94,05±10,18	81,54±10,89	< 0,001
FC (bpm)	69,23±10,15	72,99±9,02	n. s.
PAS (mmHg)	129,46±14,38	121,78±16,06	< 0,001
PAD (mmHg)	84,40±9,11	77,75±9,63	< 0,001
Glicemia (mg/dl)	96,1±10,0	91,8±7,5	n. s.
Creatinina (mg/dl)	0,98±0,12	0,78±0,1	< 0,001
Col TOT (mg/dl)	208,9±39,8	205,8±41,5	n. s.
Col HDL (mg/dl)	54,2± 13,1	69,9±15,9	< 0,001
Col TOT/HDL	4,1± 1,2	3,1± 0,9	< 0,001
Trigliceridi (mg/dl)	116,8±52,9	81,1±43,1	< 0,001

Tabella I

Legenda: i dati sono espressi come media ± DS; BMI= body mass index; CV= circonferenza vita; FC= frequenza cardiaca; bpm=battiti per minuto; PAS= pressione arteriosa sistolica; PAD=pressione arteriosa diastolica; Col= colesterolo.

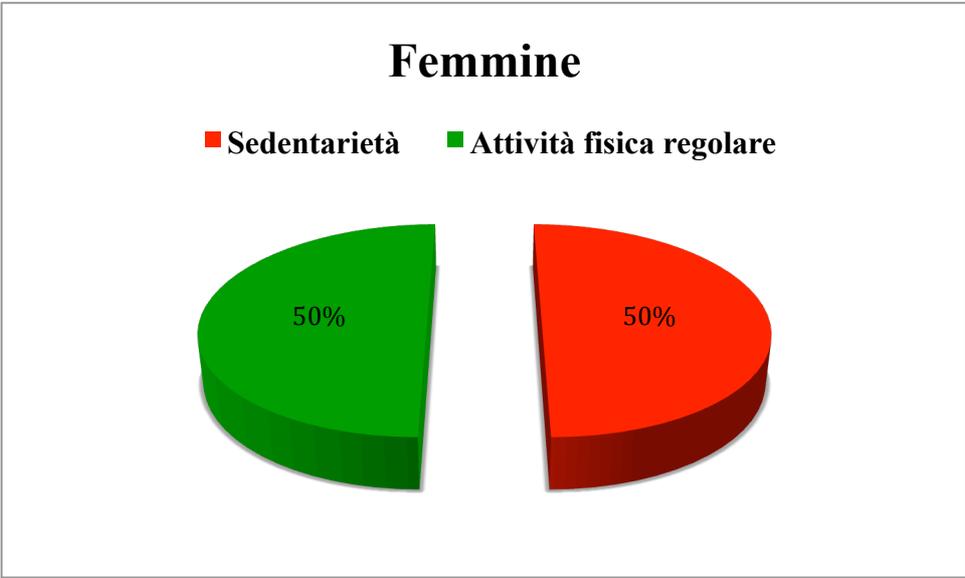
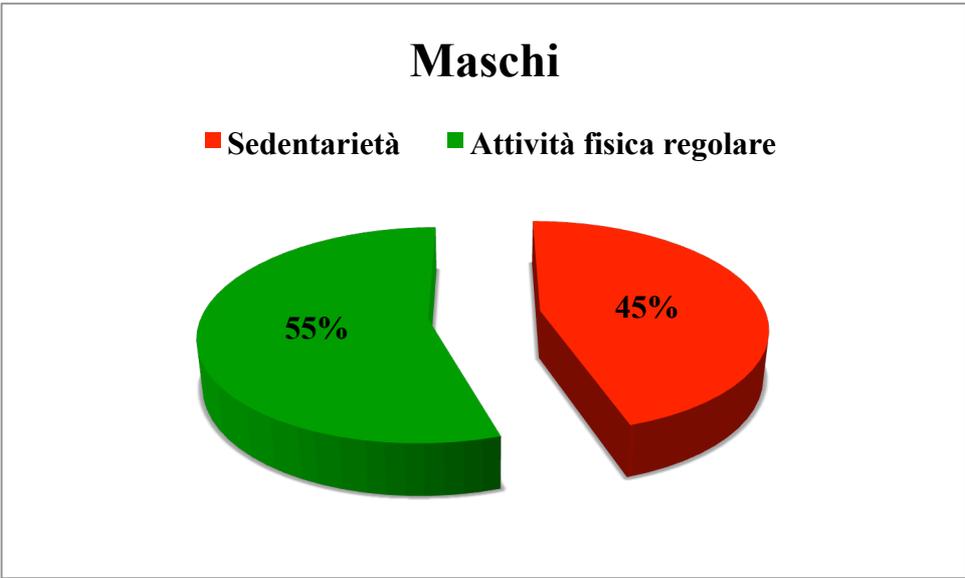


Figura 5: Attività fisica nei soggetti studiati.

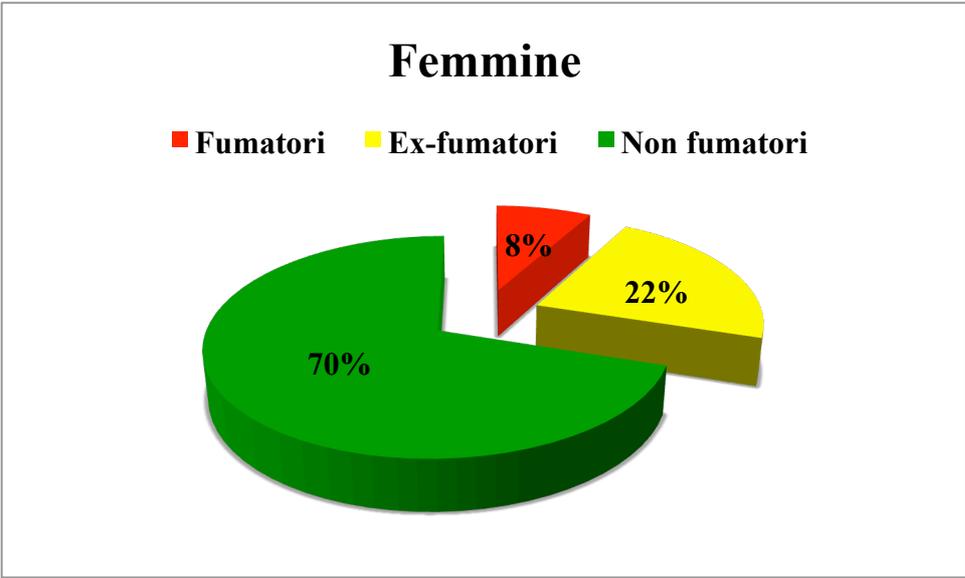
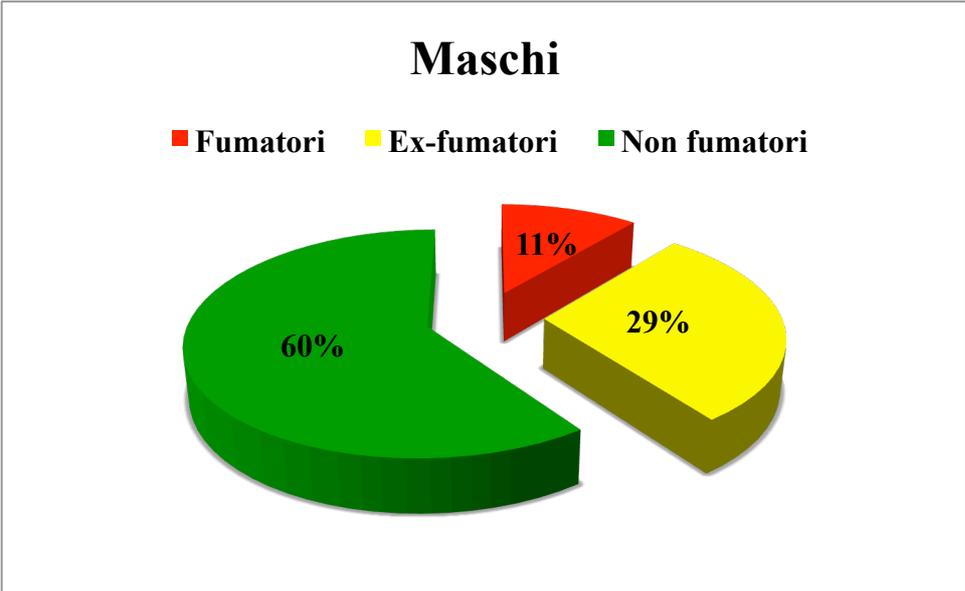


Figura 6: Abitudine tabagica nei soggetti studiati.

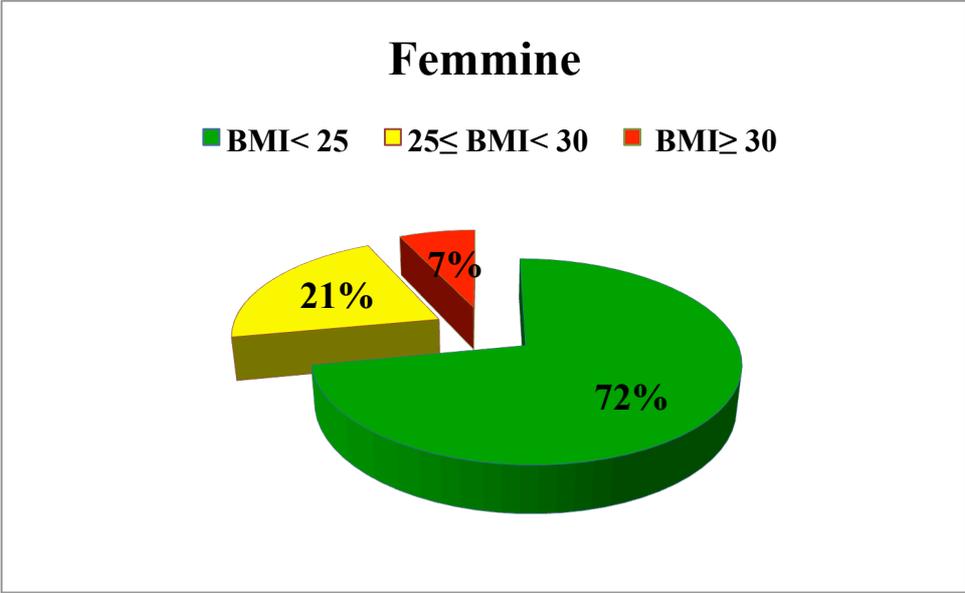
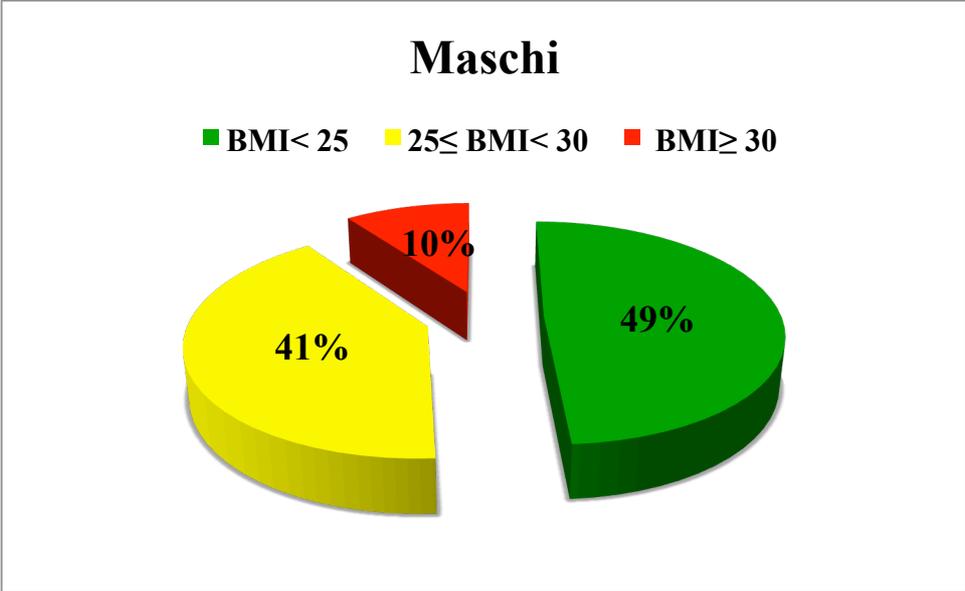
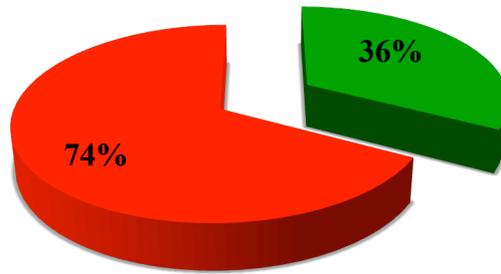


Figura 7: Prevalenza di soggetti normopeso, in sovrappeso e obesi.
Legenda: BMI < 25= normopeso; 25 ≤ BMI < 30= sovrappeso; BMI ≥ 30= obesità

Maschi

■ Circonferenza vita < 94 cm ■ Circonferenza vita ≥ 94 cm



Femmine

■ Circonferenza vita < 80 cm ■ Circonferenza vita ≥ 80 cm

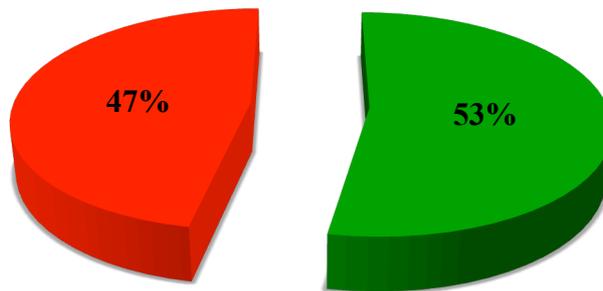
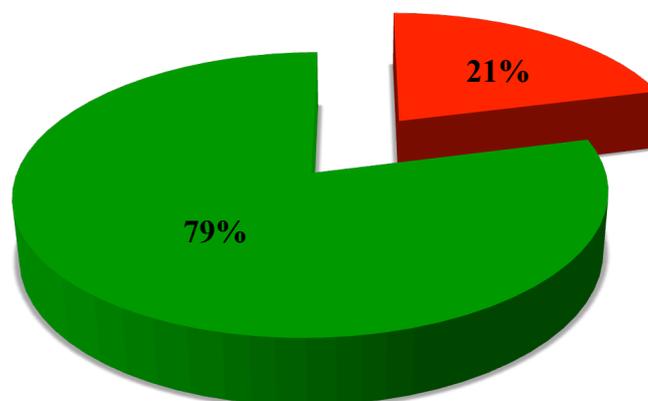


Figura 8: Prevalenza di soggetti con obesità addominale.

Maschi

■ **Sindrome metabolica** ■ **Non sindrome metabolica**



Femmine

■ **Sindrome metabolica** ■ **Non sindrome metabolica**

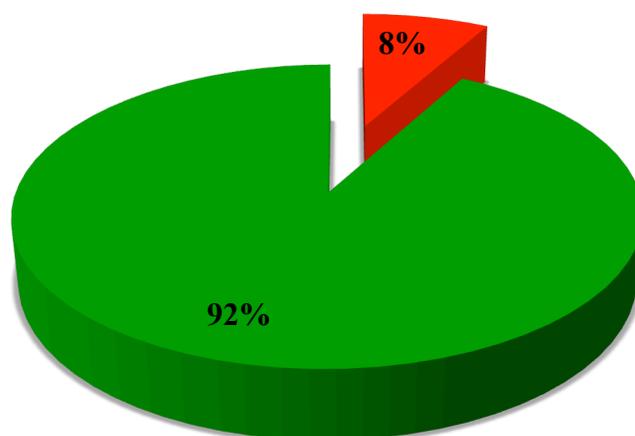


Figura 9: Prevalenza di soggetti con sindrome metabolica (utilizzando i criteri IDF).

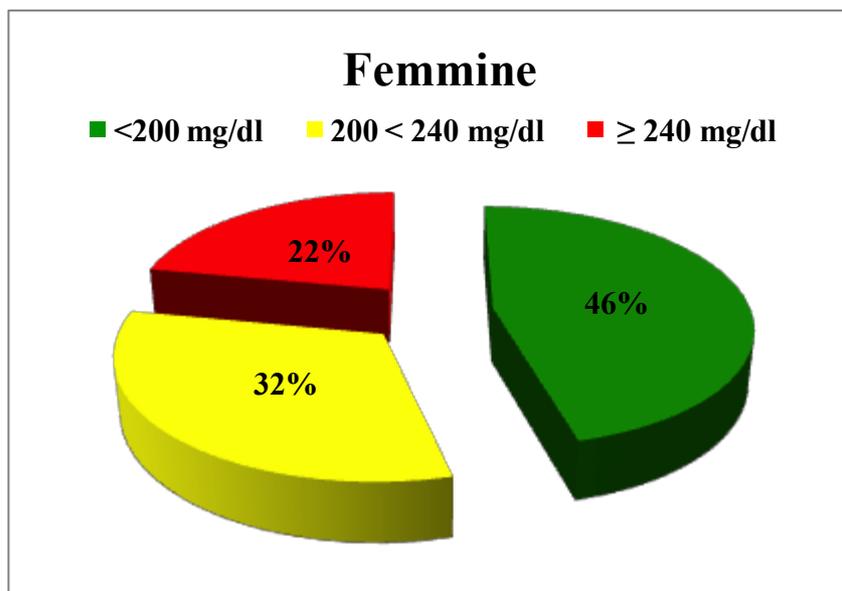
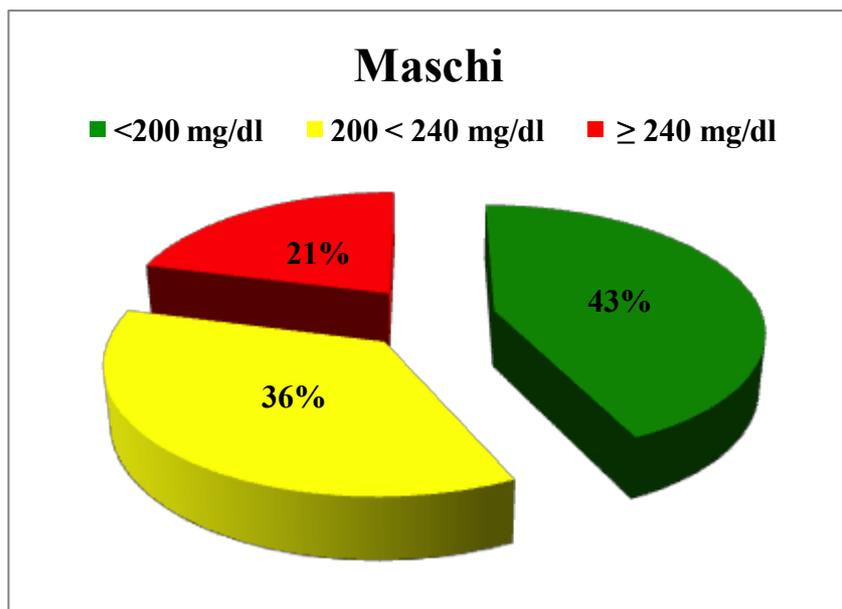
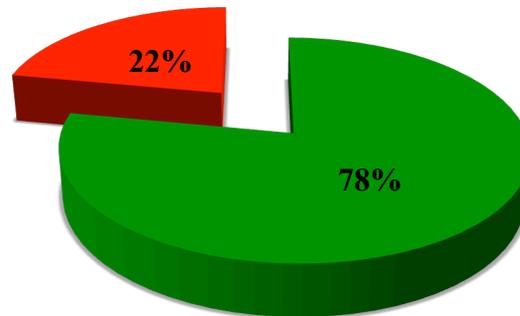


Figura 10: Valori di colesterolo totale nei soggetti studiati.

Maschi

■ Trigliceridi \leq 150 mg/dl ■ Trigliceridi $>$ 150 mg/dl



Femmine

■ Trigliceridi \leq 150 mg/dl ■ Trigliceridi $>$ 150 mg/dl

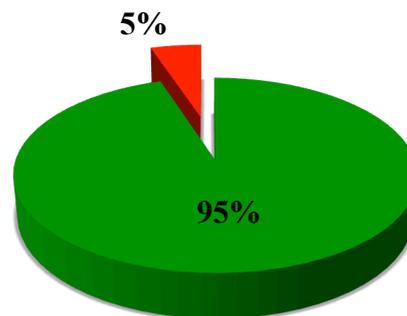


Figura 11: Prevalenza di soggetti con ipertrigliceridemia.

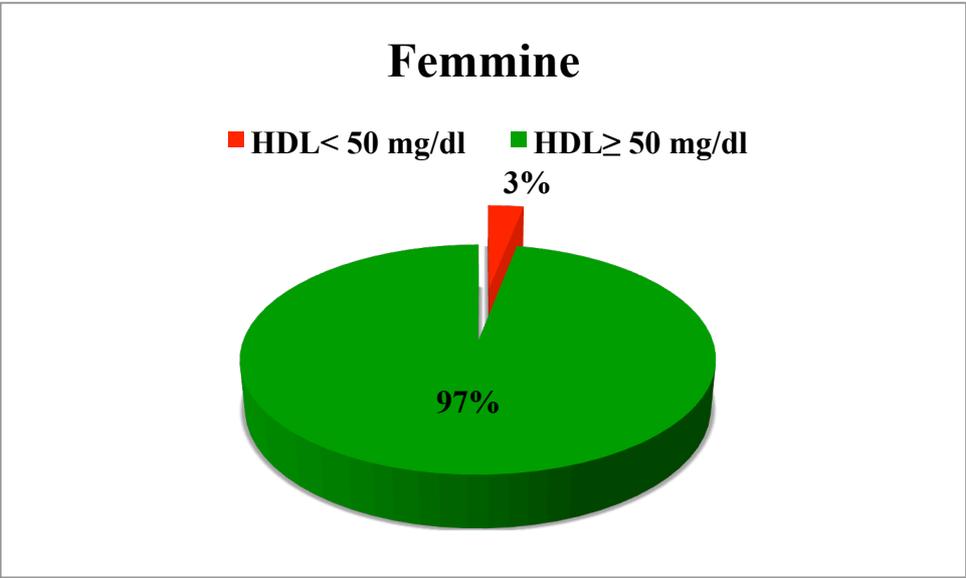
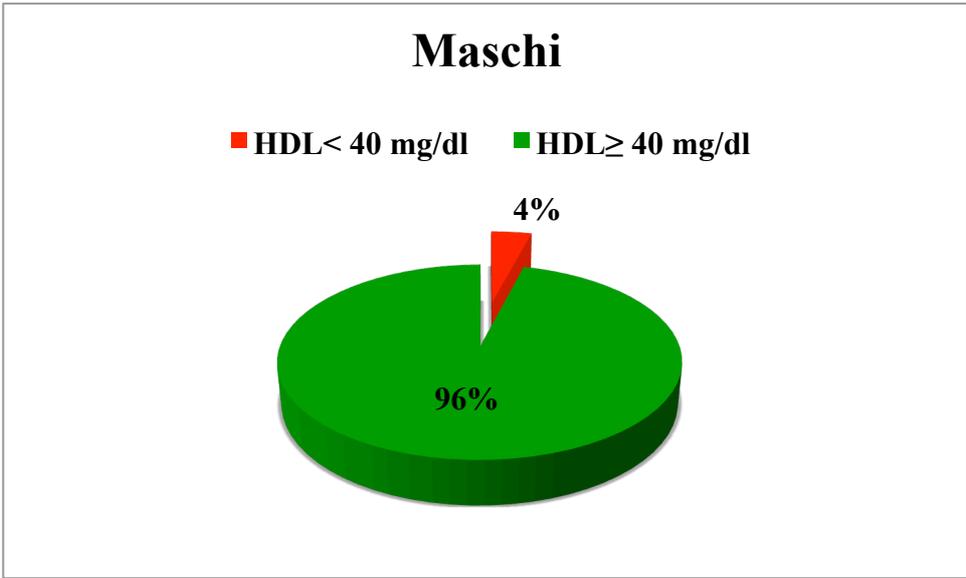


Figura 12: Prevalenza di soggetti con ridotti livelli HDL-colesterolo.

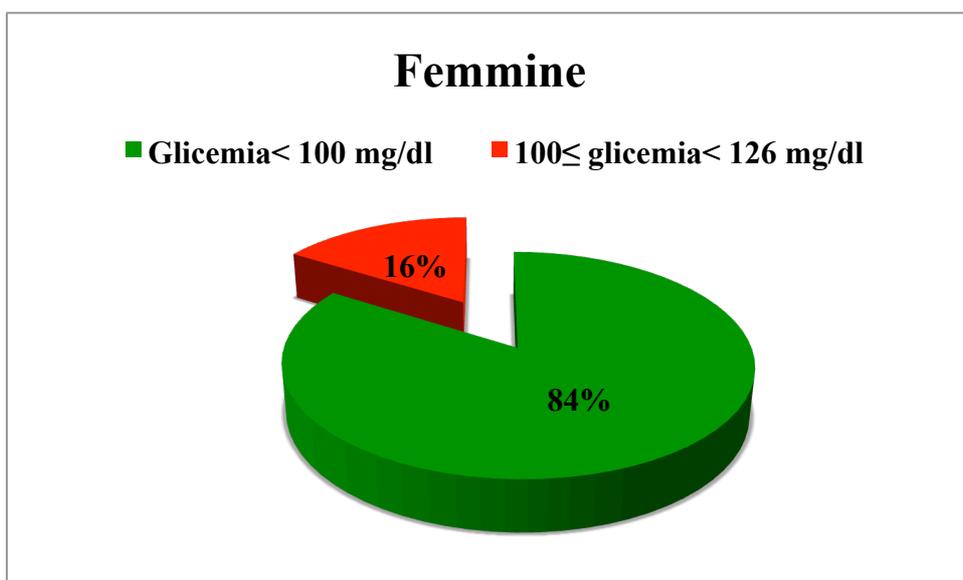
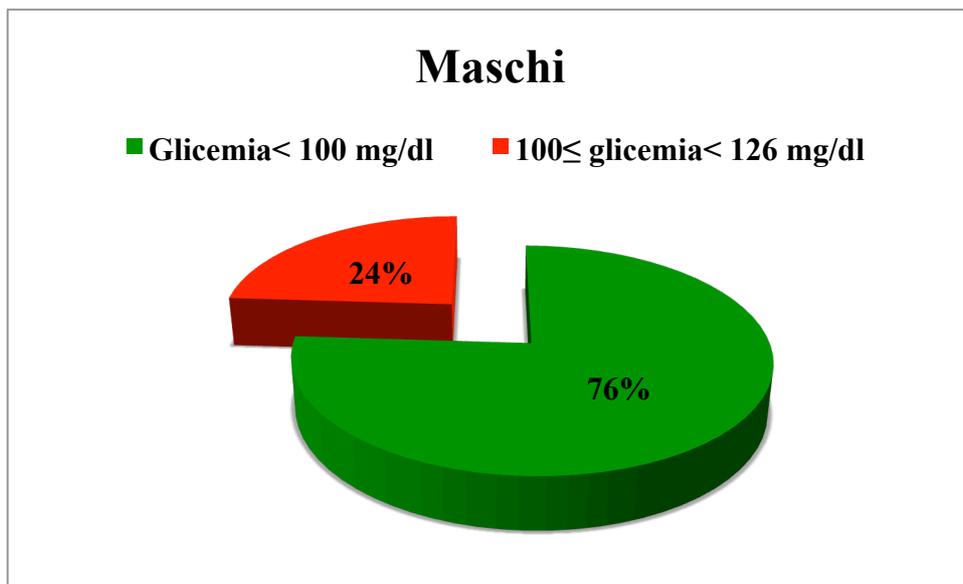


Figura 13: Prevalenza di soggetti con alterata glicemia a digiuno (criteri IDF)

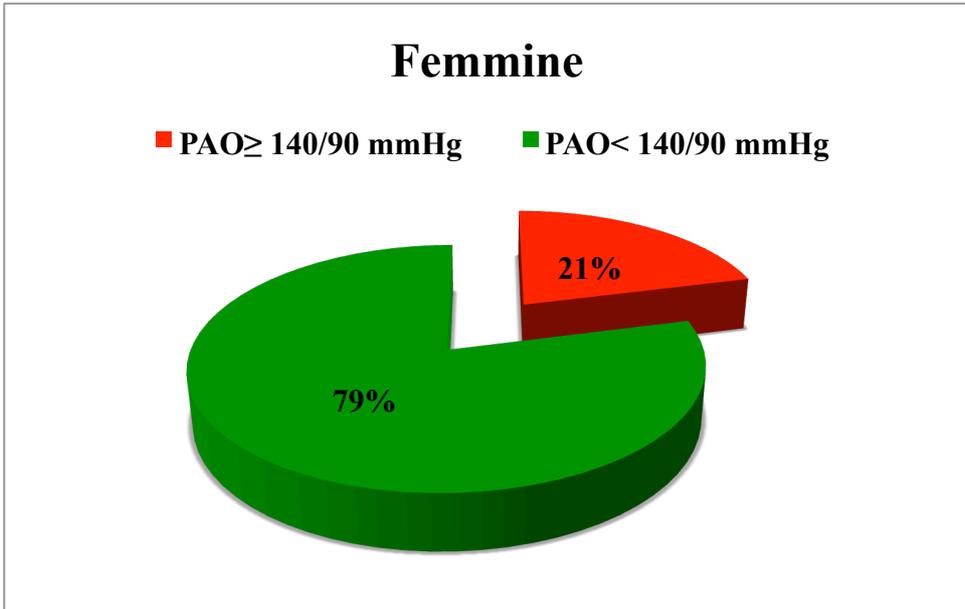
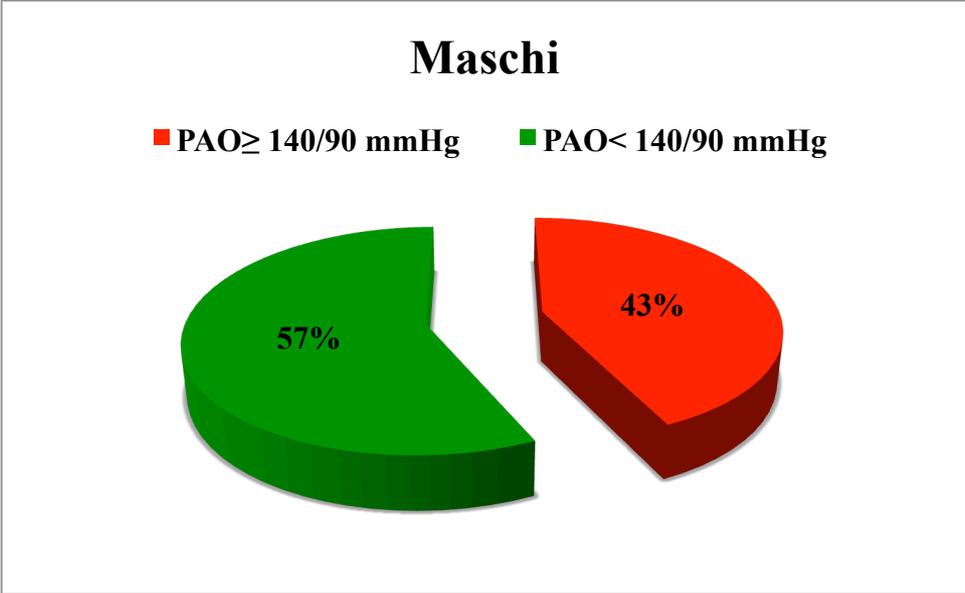


Figura 14: Prevalenza di soggetti con ipertensione arteriosa.

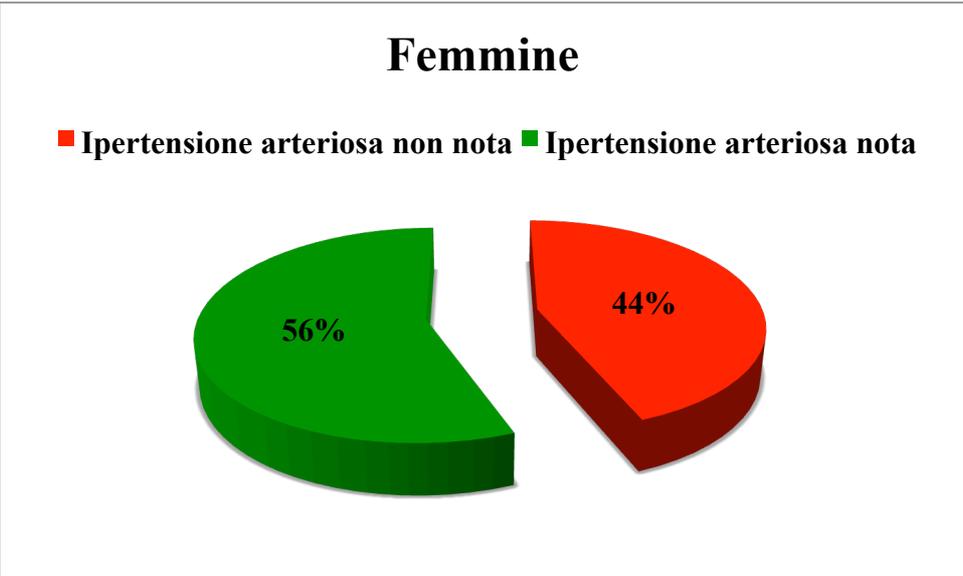
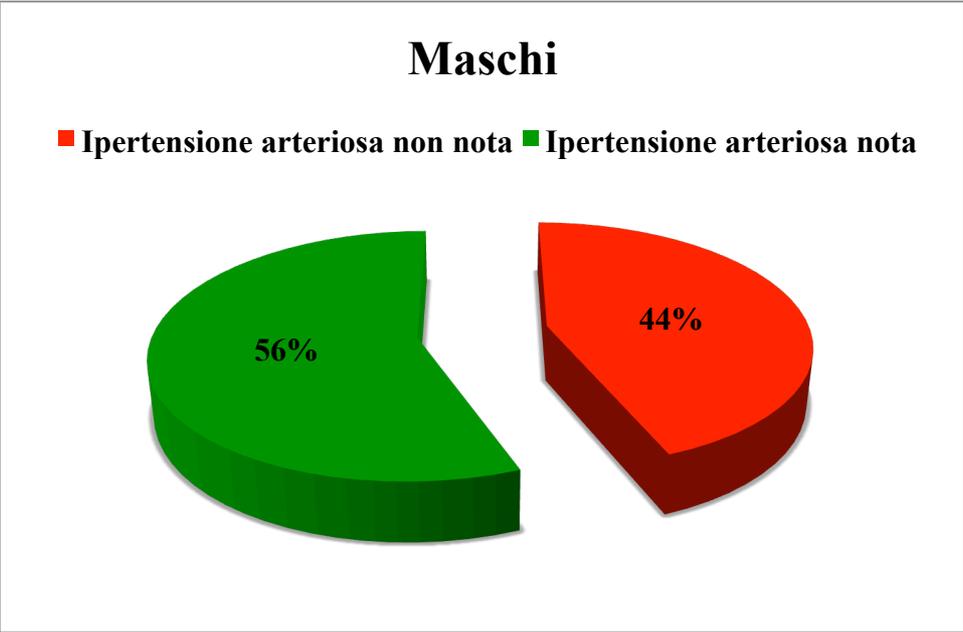


Figura 15: Prevalenza di soggetti con ipertensione misconosciuta.

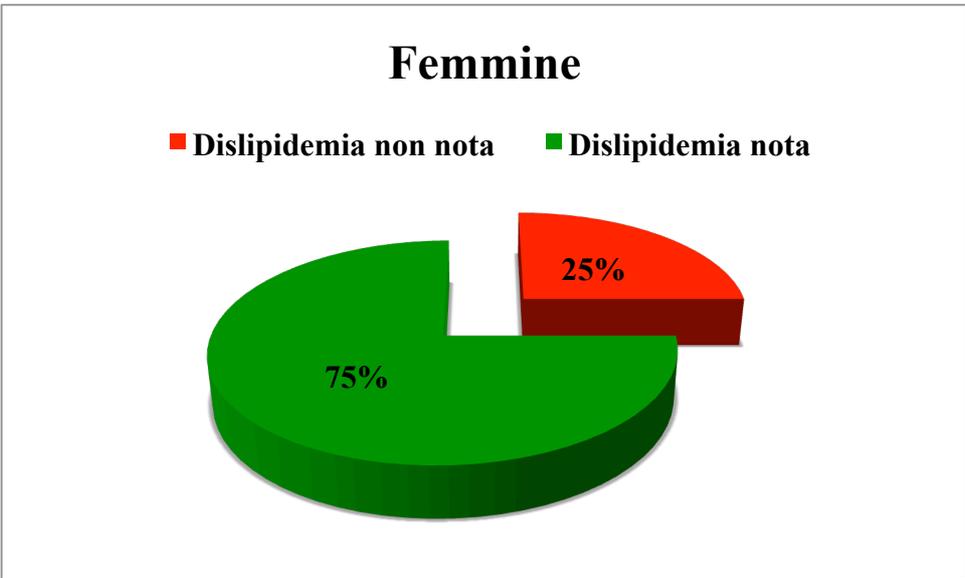
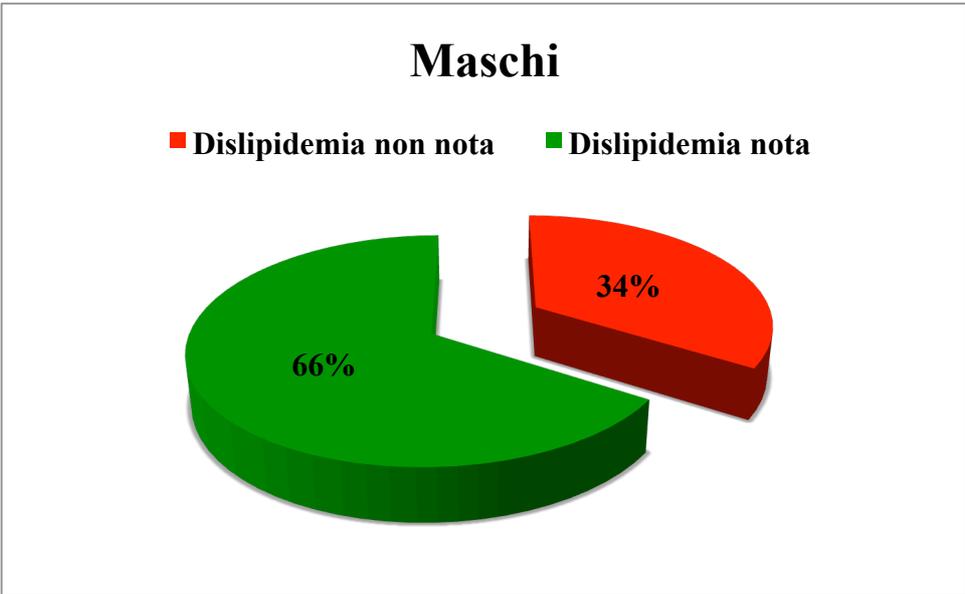


Figura 16: Prevalenza di soggetti con dislipidemia misconosciuta.

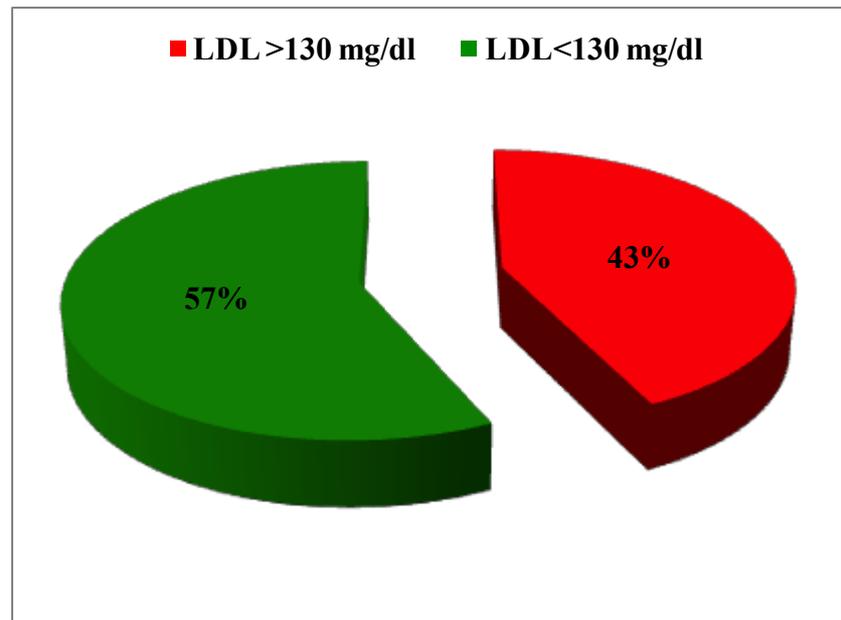
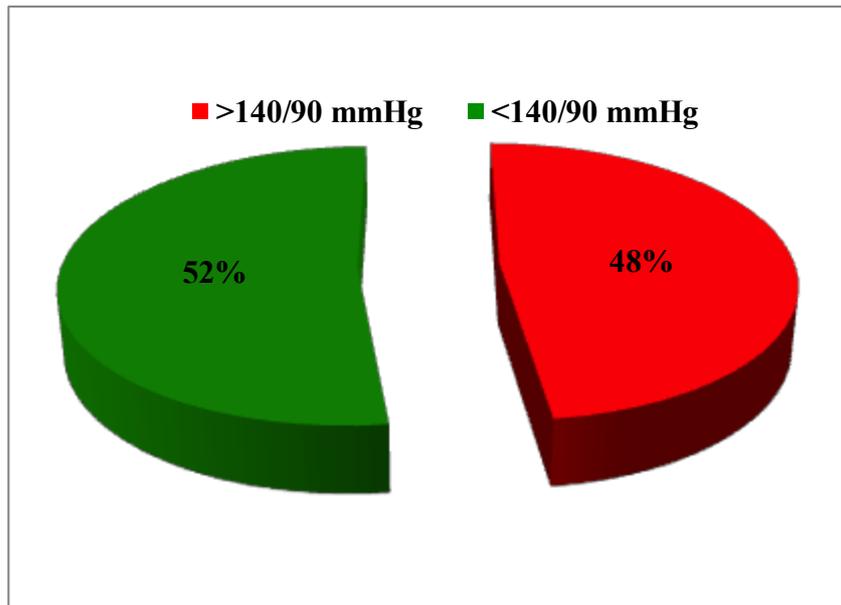


Figura 17: Raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

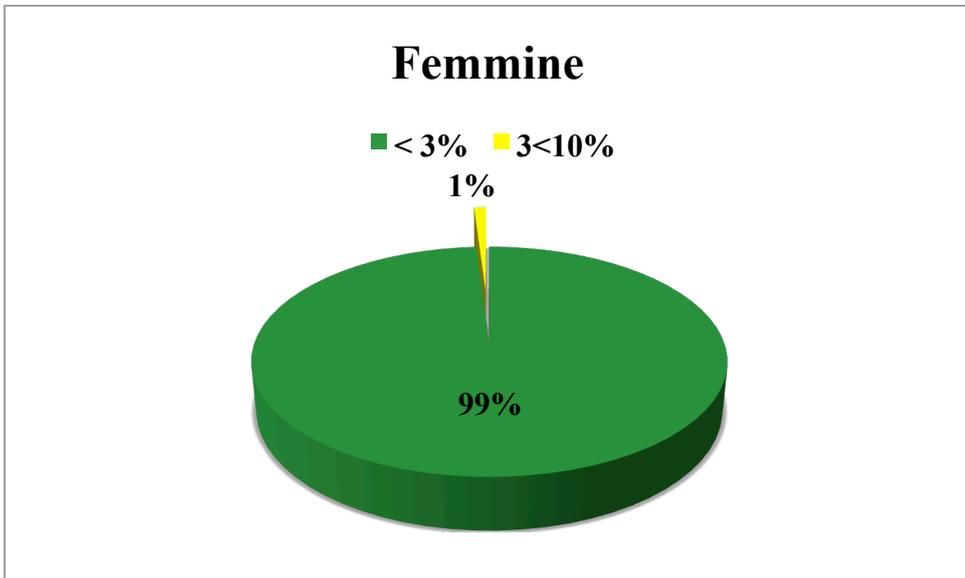
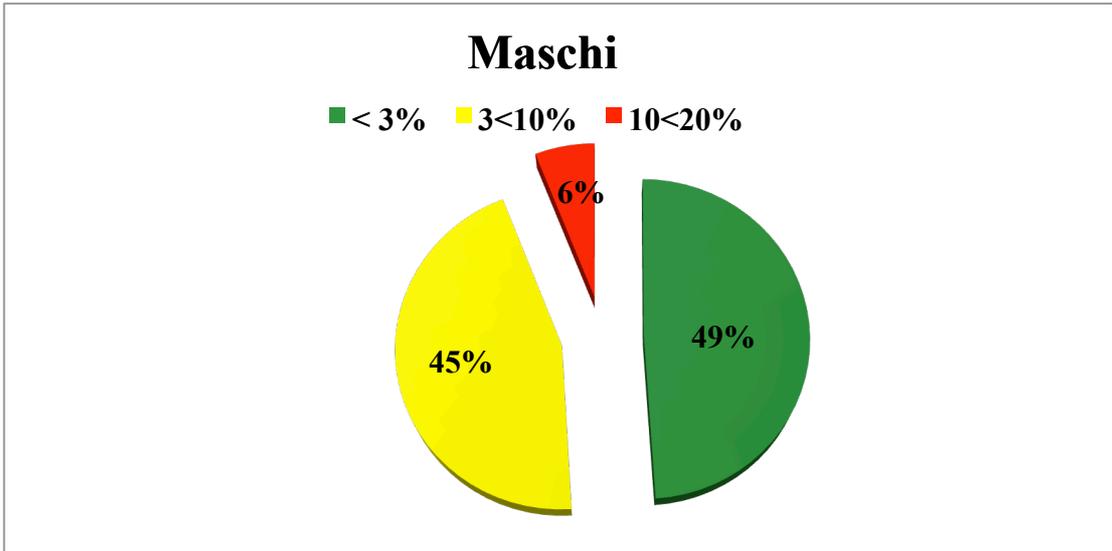


Figura 18: Punteggio individuale di rischio cardiovascolare secondo il Progetto Cuore.

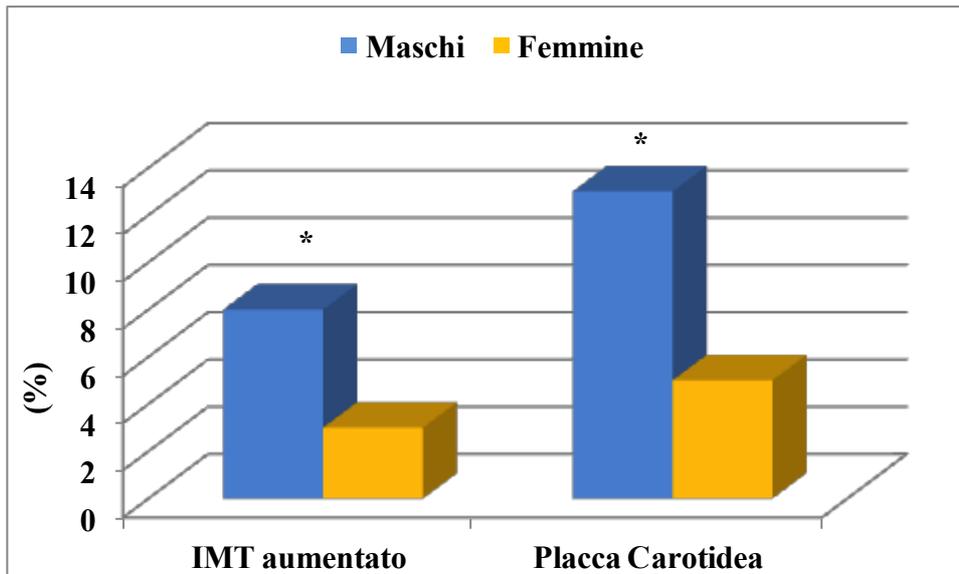


Figura 19: Prevalenza di vasculopatia carotidea subclinica in soggetti con rischio cardiovascolare < 3%.

Legenda: IMT aumentato ($\geq 0,9$ mm); *P<0.01 vs femmine.

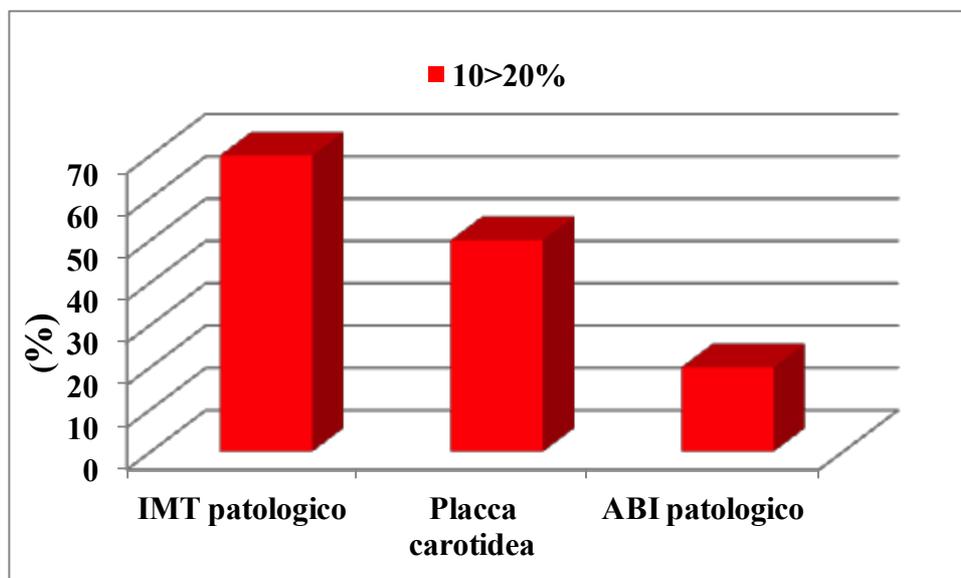
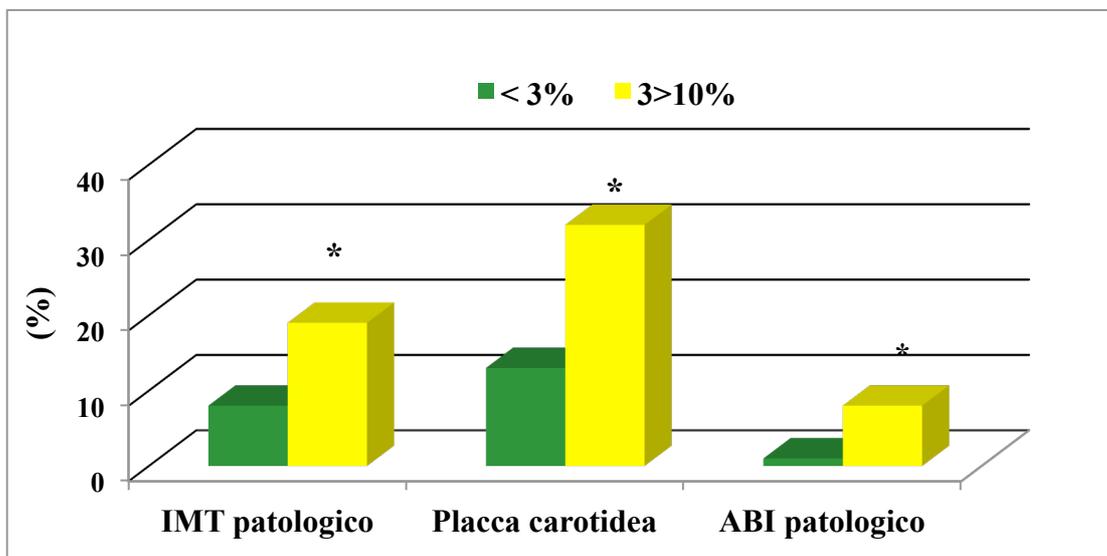


Figura 20: Prevalenza di vasculopatia subclinica nei soggetti maschi suddivisi per gruppi di rischio cardiovascolare.

Legenda: *P< 0.01 vs < 3%.

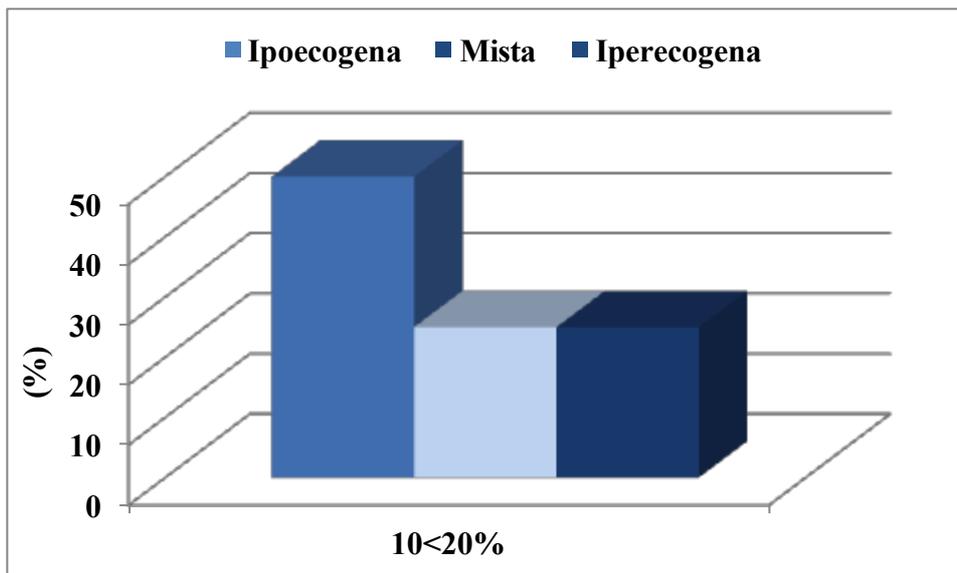
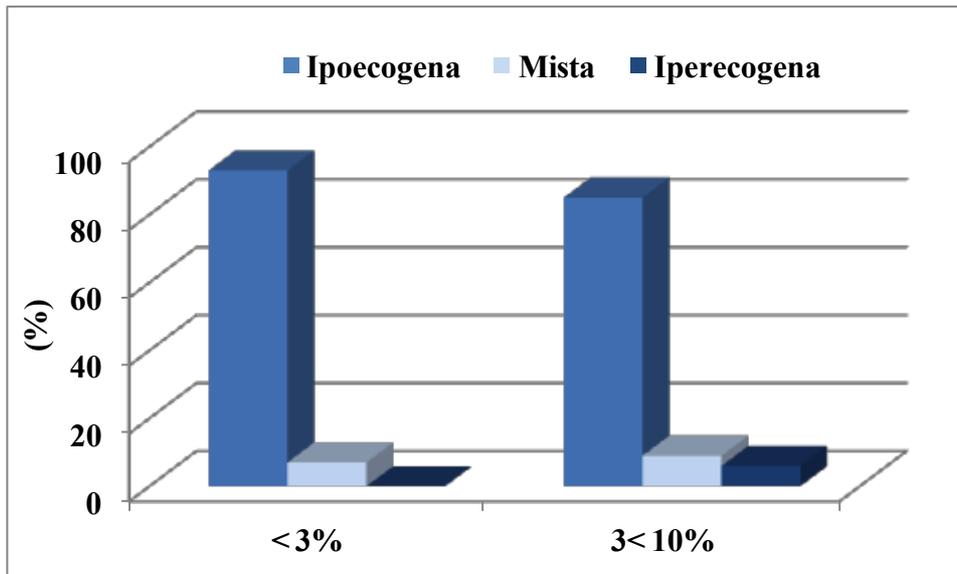


Figura 21: Caratteristiche delle placche carotidee nei soggetti maschi suddivisi per gruppi di rischio cardiovascolare.

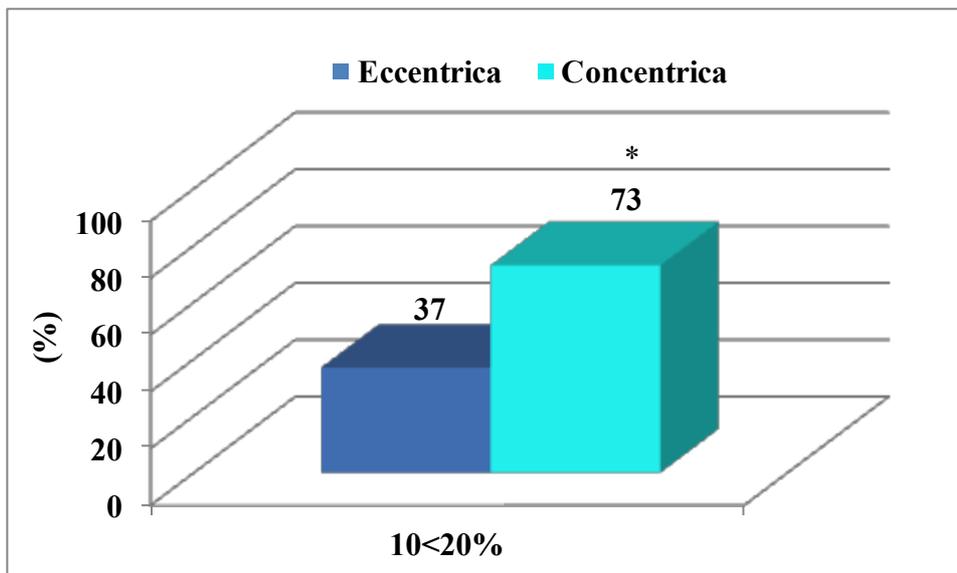
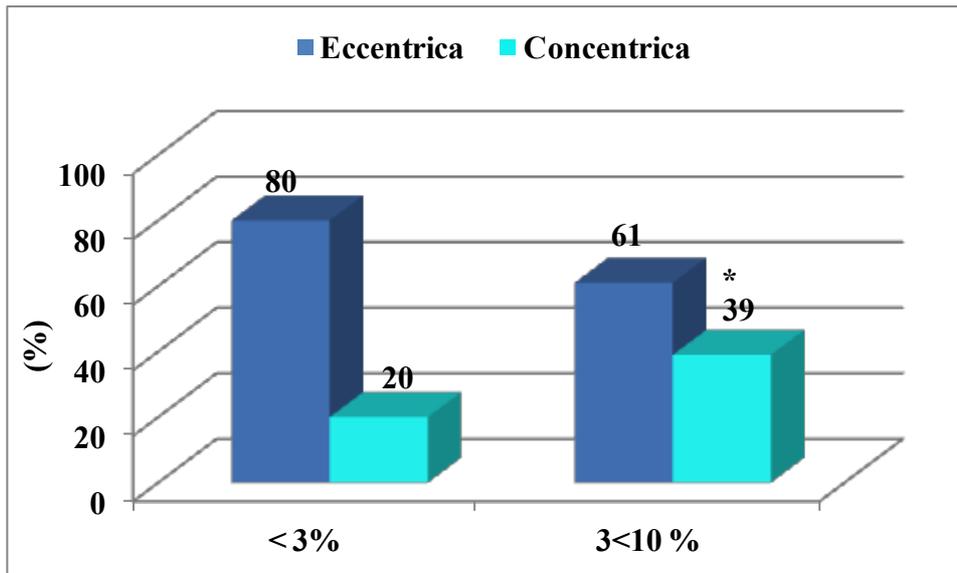


Figura 22: Disposizione delle placche carotidee nelle diverse categorie di rischiodi cardiovascolare.

Legenda: *P<0.01 vs eccentrica.

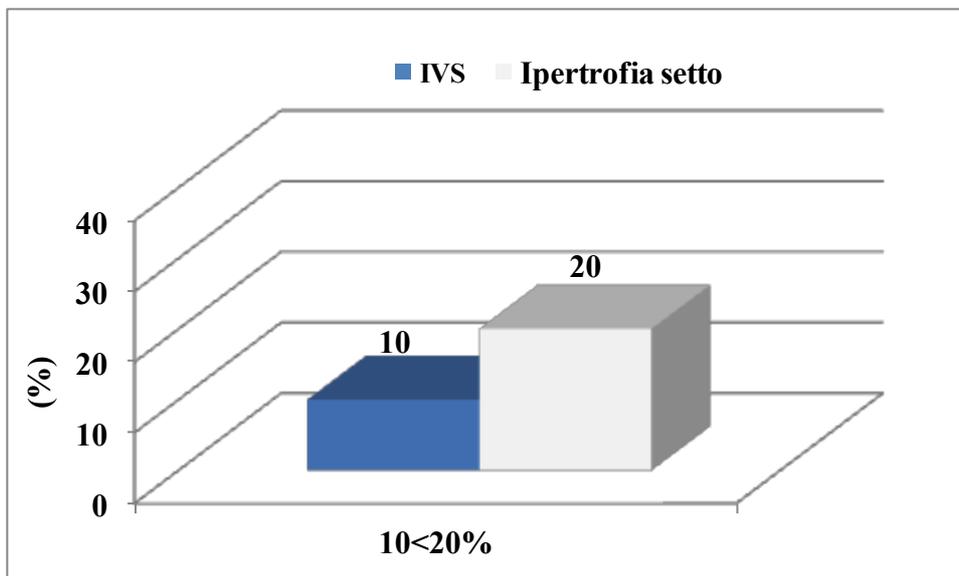
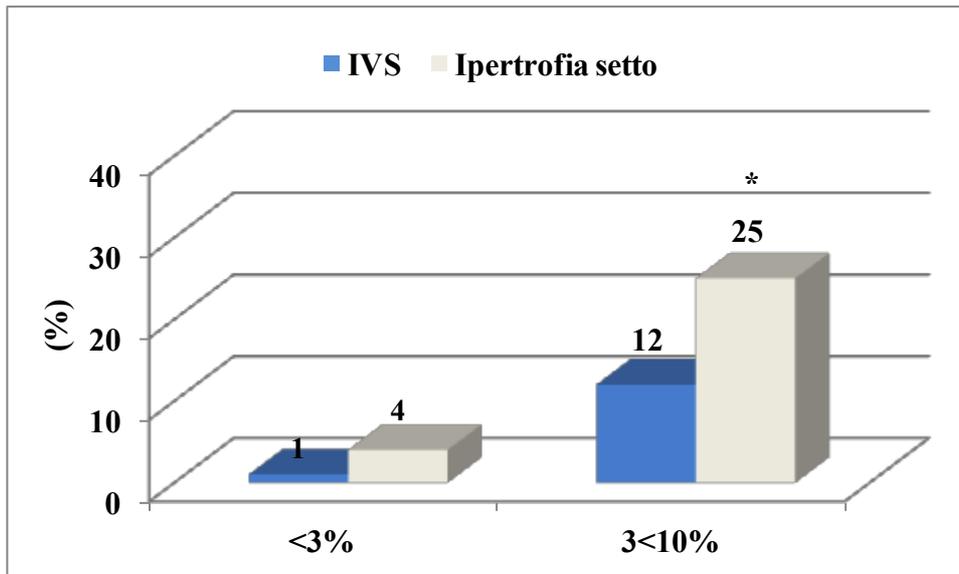


Figura 23: Prevalenza di segni di ipertrofia ventricolare sinistra nelle diverse categorie di rischio cardiovascolare.

Legenda: *P<0.01 vs< 3%.

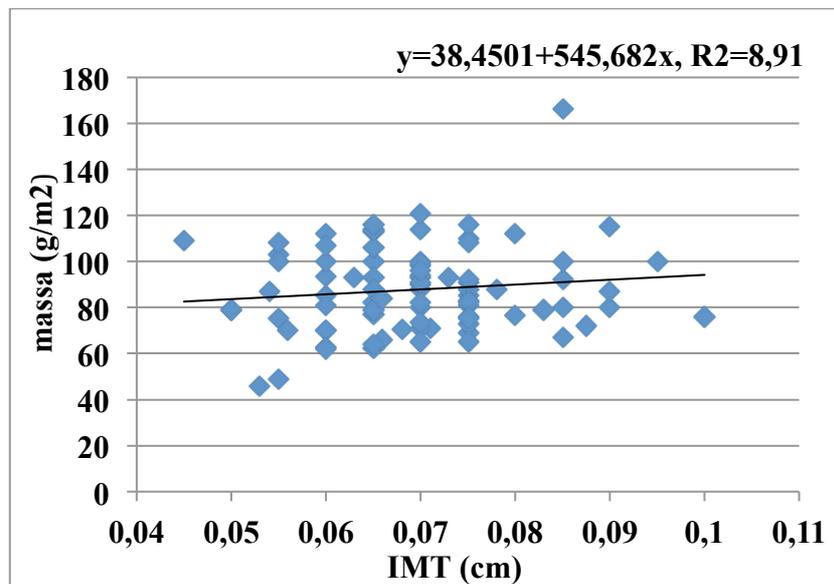
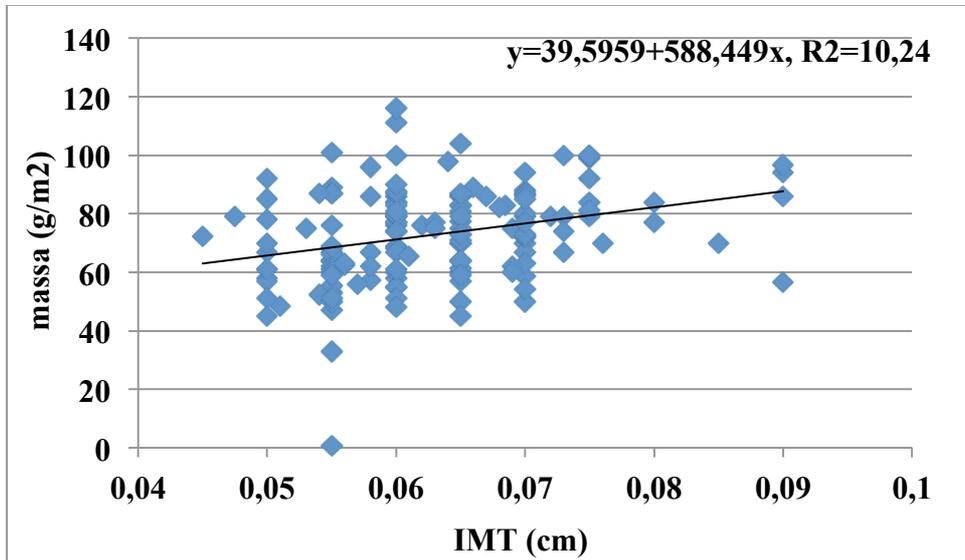


Figura 24: Correlazione lineare della massa ventricolare sinistra con l'IMT in soggetti normotesi e ipertesi ($P < 0.001$).

DISCUSSIONE

Un primo dato da rilevare è che, per quanto riguarda la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare, il nostro studio mostra risultati sovrapponibili con quanto emerso dall'indagine condotta tra il 1998 e il 2002 nell'ambito del Progetto Cuore nella macro area del Nord Est Italia (3).

Nella valutazione dei fattori di rischio, il primo elemento che è importante sottolineare è l'elevata prevalenza di ipertensione arteriosa, dislipidemia e alterata glicemia a digiuno. Il nostro campione di soggetti era di livello culturale medio-elevato (metà dei partecipanti aveva un diploma di scuola media superiore e l'altra metà la laurea), per cui era verosimilmente ben informato sull'importanza della prevenzione primaria; d'altra parte tutti i soggetti svolgevano un lavoro sedentario, cosa che in parte giustifica l'elevato riscontro di BMI alterato, la scarsa abitudine all'attività fisica e la diffusa presenza di obesità addominale. Quest'ultimo è un dato importante perché numerose evidenze dimostrano come l'obesità addominale sia direttamente correlata a tutte le cause di mortalità (58) sottolineando l'importanza del deposito di grasso viscerale. L'obesità viscerale, infatti, porta all'alterazione del normale bilancio di adipochine, ad insulina resistenza, a disfunzione endoteliale e a uno stato proaterogenico (59).

I risultati fin qui esposti rendono ragione della prevalenza di sindrome metabolica che è più diffusa tra i maschi che tra le femmine e relativamente elevata per essere un campione di età compresa tra i 40 e i 64 anni e con scolarizzazione medio-elevata. Questo è probabilmente un aspetto importante del nostro lavoro, poiché è noto che la sindrome metabolica determina non solo un significativo aumento (5 volte) del rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2, ma anche (2-3 volte) di sviluppare complicanze cardiovascolari ed ictus (60).

E' da sottolineare inoltre come nei nostri soggetti la prevalenza dei principali fattori di rischio fosse sottostimata perché, in circa la metà dei soggetti con ipertensione arteriosa e con dislipidemia e in tutti i soggetti con alterata glicemia a digiuno, tali diagnosi erano misconosciute.

Un altro importante risultato è che gli obiettivi terapeutici erano raggiunti in una percentuale insoddisfacente di soggetti (meno del 50% degli ipertesi, il 60% dei dislipidemici). Per quanto riguarda l'ipertensione arteriosa, questo dato non è sorprendente ed è in linea con quanto riportato in Europa e in Italia (61, 62). In questo contesto, infatti, un recentissimo studio condotto nel nostro Paese, che ha incluso una numerosità elevata di soggetti ipertesi, ha confermato un inadeguato controllo della pressione arteriosa (solo il 38% aveva raggiunto l'obiettivo terapeutico) dei soggetti trattati, pur con risultati migliori rispetto a studi precedenti. Questi risultati dimostrano la persistente necessità di un trattamento più efficace dell'ipertensione arteriosa, malgrado il costante aumento delle prescrizioni per farmaci antiipertensivi.

Purtroppo ancora oggi, nonostante le numerose Linee Guida e l'abbondanza di evidenze che dimostrano l'efficacia d'interventi terapeutici per prevenire la malattia cardiovascolare, è evidente che la maggior parte dei soggetti a rischio non viene adeguatamente trattata (63). I risultati del nostro studio confermano questa tendenza, dimostrando, inoltre, un diverso approccio di terapia farmacologica tra soggetti con ipertensione arteriosa e soggetti con ipercolesterolemia. Infatti, emerge che più del 70% dei soggetti che riferiva anamnesi di ipertensione arteriosa era in terapia farmacologica, mentre solo una risibile percentuale dei soggetti che riferiva anamnesi di ipercolesterolemia, era in trattamento con statina. Possono in parte spiegare questo fenomeno il fatto che la nota 13 non consente la prescrivibilità delle statine a carico del Servizio Sanitario Nazionale nei soggetti a basso rischio cardiovascolare e la scarsa compliance dei pazienti in relazione ai timori degli effetti collaterali, peraltro ampiamente sovrastimati.

Per quanto riguarda il punteggio di rischio cardiovascolare il 96% dei soggetti presentava un rischio basso-intermedio (< 10%); è da sottolineare che la quasi totalità delle femmine e il 49% dei maschi aveva un rischio < 3%. Per questi soggetti le indicazioni del Progetto Cuore e le Linee Guida europee (13) e americane (14) consigliano solamente la modificazione dello stile di vita ed un follow-up a distanza

di 5 anni (rischio < 3%) o annuale (tra 3 e 10%). E' stato dimostrato che l'identificazione del danno d'organo subclinico può non solo aumentare la predittività di eventi cardiovascolari in aggiunta ai tradizionali fattori di rischio (28), ma anche può essere utile per una migliore classificazione del rischio nei singoli soggetti. Pertanto nei soggetti che hanno partecipato allo studio abbiamo valutato la presenza di danno d'organo nel distretto vascolare periferico e a livello cardiaco utilizzando diagnostiche non invasive, adatte ad un contesto di prevenzione primaria.

Per quanto riguarda il distretto vascolare, i nostri risultati confermano che la prevalenza di vasculopatia subclinica (presenza di placche carotidee, valori patologici di IMT e di ABI) aumenta progressivamente all'aumentare della classe di rischio e che la prevalenza di vasculopatia periferica degli arti inferiori é significativamente inferiore a quella carotidea.

L'aspetto più interessante e innovativo è la presenza di danno d'organo subclinico in oltre il 20% dei soggetti a rischio < 3%. Inoltre in questo gruppo, in cui sono presenti un numero confrontabile di soggetti di sesso maschile e femminile, la prevalenza di danno d'organo subclinico è significativamente maggiore nei maschi rispetto alle femmine. Questo dato, in accordo con precedenti studi (64), può essere in parte spiegato sia dalla minor prevalenza dei fattori di rischio nelle femmine che dall'effetto protettivo degli estrogeni (65), anche se l'influenza di questi ultimi sull'aterogenesi non è ancora completamente chiarita (66).

Anche per quanto riguarda l'aterosclerosi carotidea, non sorprende che la prevalenza aumenti progressivamente nelle diverse classi di rischio. E' da notare che pur se la percentuale di stenosi non è significativamente diversa, le caratteristiche di ecogenicità tendono a essere diverse: infatti le placche sono quasi esclusivamente ipoecogene nei soggetti con rischio < 10%, mentre nel gruppo di rischio compreso tra il 10 e il 20%, aumentano significativamente le placche miste e iperecogene. Un recentissimo lavoro, che ha valutato l'evoluzione delle placche carotidee con esecuzione di TC seriali, ha dimostrato un cambiamento nella composizione delle placche attraverso un follow-up di 5 anni, con un aumento delle componente calcifica

ed una riduzione delle componenti fibrosa e lipidica (67). Abbiamo pertanto valutato le età dei soggetti nelle diverse categorie ed evidenziato che i soggetti appartenenti a questo gruppo hanno un'età più elevata, che potrebbe almeno in parte essere responsabile di questi risultati.

Per quanto riguarda la disposizione delle placche, i risultati del nostro studio evidenziano una prevalenza significativamente più elevata di placche eccentriche nei soggetti con rischio < 3%. Questo dato potrebbe non essere trascurabile perché è stato suggerito che la progressione della malattia aterosclerotica è maggiore nelle placche eccentriche rispetto a quelle concentriche (68). Quindi, poiché diversi studi hanno dimostrato che esiste una correlazione tra le caratteristiche delle placche a livello carotideo e quelle a livello coronarico (69, 70) appare evidente come la presenza di placche carotidiche ipoecogene ed eccentriche non possa essere sottovalutata.

Per quanto riguarda il danno d'organo subclinico a livello cardiaco il primo dato che emerge dallo studio è che la prevalenza di IVS all'ECG aumenta all'aumentare della classe di rischio e che l'ipertrofia basale del setto (parametro ecocardiografico di IVS, più sensibile e precoce rispetto al reperto ECG) abbia il medesimo andamento e sia più rappresentato rispetto alle alterazioni all'ECG.

Il nostro studio ha infine dimostrato nel gruppo dei soggetti normotesi e in quello degli ipertesi, una correlazione lineare statisticamente significativa tra massa ventricolare sinistra e spessore intima media carotideo. Questa relazione può essere in parte spiegata da un adattamento parallelo delle strutture cardiache e vascolari all'influenza di diversi fattori di rischio cardiovascolare come ipertensione, età, ipercolesterolemia, abitudine tabagica ed obesità che determinano sia un ispessimento dell'IMT che un aumento della massa ventricolare (71).

In conclusione il risultato più importante evidenziato dallo studio, soprattutto per le notevoli implicazioni cliniche, è l'elevata prevalenza di danno d'organo subclinico in soggetti con basso rischio cardiovascolare. Le indicazioni del Progetto Cuore e delle Linee guida (14) raccomandano di effettuare esami di secondo livello solamente nei soggetti a rischio intermedio (72), ma non nei soggetti a basso rischio. Purtroppo

attualmente non esistono studi eseguiti nella popolazione generale per la riclassificazione del rischio cardiovascolare basati sulla presenza di danno d'organo subclinico (28). Poichè è stato precedentemente dimostrato che la presenza di danno d'organo subclinico in pazienti ipertesi a rischio basso o intermedio (secondo le attuali Linee Guida) avrebbe consentito di riclassificarli come a rischio elevato (73), futuri studi anche in soggetti non ipertesi appaiono fortemente attesi per una migliore definizione del rischio che consenta in un futuro non troppo remoto una realmente efficace prevenzione cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

- 1) European cardiovascular disease statistics 2008 edition. Allender Peter Scarborough S., Peto V., Rayner M., 2008.
- 2) Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M., De Simone G., Ferguson T. B., Flegal K., Ford E., Furie K., Go A., Greenlund K., Haase N., Hailpern S., Ho M., Howard V., Kissela B., Kittner S., Lackland D., Lisabeth L., Marelli A., McDermott M., Meigs J., Mozaffarian D., Nichol G., O'Donnell C., Roger V., Rosamond W., Sacco R., Sorlie P., Stafford R., Steinberger J., Thom T., Wasserthiel-Smoller S., Wong N., Wylie-Rosett J., and Hong Y.: Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: 480-6.
- 3) The CUORE Project. Epidemiology and prevention of cerebro and cardiovascular disease. Protocol and manual of operations of the Cardiovascular Epidemiological Observatory/Health Examination Survey 2008-2011. Giampaoli S., Vanuzzo D., Palmieri L., Lo Noce C., Dima F., De Sanctis Caiola P., Donfrancesco C., Ciccarelli P., Toccaceli V., 2010.
- 4) Strong J., Malcom G., McMahan C.: Prevalence and Extent of Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults. *JAMA* 1999;281(8):727-735.
- 5) Libby P., Ridker P.: Inflammation and Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:A33-A46.
- 6) Hansson G., Libby P.: The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat* 2006; 6:508-519.
- 7) Tedgui A. and Mallat Z.: Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways. *Physiol Rev* 2006;86:515–581.
- 8) Davies M.: The composition of coronary-artery plaques *N Engl J Med* 1997;336:1312–1314.
- 9) Burke A., Farb A., Malcom G., Liang Y., Smialek J., Virmani R.: Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276–1282.
- 10) Virmani R., Burke A., A Farb A., Kolodgie F.: Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13–8.

- 11) Stryer H., Chandler A., Dinsmore R., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Atheroscler Thromb* 1995; 15: 1512–1531.
- 12) Palmieri L., Panico S., Vanuzzo D., Ferrario M., Pilotto L., Sega R., Cesana G, Giampaoli S; Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE: La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Super Sanita*. 2004; 40: 393-9.
- 13) Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., Grassi G., Heagerty A. M., Kjeldsen S. E., Laurent S., Narkiewicz K., Ruilope L., Rynkiewicz A., Schmieder R. E., Struijker Boudier H. A., Zanchetti A., Vahanian A., Camm J., De Caterina R., Dean V., Dickstein K., Filippatos G., Funck-Brentano C., Hellems I., Kristensen S. D., McGregor K., Sechtem U., Silber S., Tendera M., Widimsky P., Zamorano J. L., Erdine S., Kiowski W., Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Lindholm L. H., Manolis A., Nilsson P. M., Redon J., Struijker-Boudier H. A., Viigimaa M., Adamopoulos S., Bertomeu V., Clement D., Farsang C., Gaita D., Lip G., Mallion J. M., Manolis A. J., O'Brien E., Ponikowski P., Ruschitzka F., Tamargo J., van Zwieten P., Waeber B., Williams B., The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, and The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
- 14) Greenland P., Alpert J. S., Beller G. A., Benjamin E. J., Budoff M. J., Fayad Z. A., Foster E., Hlatky M. A., Hodgson J. M., Kushner F. G., Lauer M. S., Shaw L. J., Smith S. C., Jr., Taylor A. J., Weintraub W. S., Wenger N. K., and Jacobs A. K.: 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010; 122: 2748-64.
- 15) 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 Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310-5.
- 16) D'Agostino R.B., Sr Vasan R.S., Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB: General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743-53.
- 17) Conroy R. M., Pyorala K., Fitzgerald A. P., Sans S., Menotti A., De Backer G., De Bacquer D., Ducimetiere P., Jousilahti P., Keil U., Njolstad I., Oganov R. G.,

Thomsen T., Tunstall-Pedoe H., Tverdal A., Wedel H., Whincup P., Wilhelmsen L., Graham I. M., and Grp SCORE Project: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.

18) Lloyd-Jones D.M., Leip E.P., Larson M.G., D'Agostino R.B., Beiser A., Wilson P.W., Wolf P.A., Levy D.: Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113: 791-8.

19) Michos E.D. Vasamreddy C.R., Becker D.M., Yanek L.R., Moy T.F., Fishman E.K., Becker L.C., Blumenthal R.S.: Women with a low Framingham risk score and a family history of premature coronary heart disease have a high prevalence of subclinical coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 2005; 150: 1276-81.

20) Michos E. D., Nasir K., Braunstein J. B., Rumberger J. A., Budoff M. J., Post W. S., and Blumenthal R. S.: Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis* 2006; 184: 201-6.

21) Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T., Lonn E., Kendall C.B., Mohler E.R., Najjar S.S., Rembold C.M., Post W.S.: 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. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008 21: 93-111.

22) Naghavi M., Falk E., Hecht H. et al. 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 of Cardiol* 2006; 98: 2H-15H.

23) Chambless L., Heiss G., Folsom A., Rosamond W., Szklo M., Sharrett A., Clegg L. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483–494.

24) Kablak-Ziembicka A., Tracz W., Przewlocki T., Pieniazek P., Sokolowski A., Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004; 90: 1286–1290.

25) Dzau VJ., Antman EM., Black HR., Hayes DL., Manson JE., Plutzky J., Popma JJ., Stevenson W.: The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114: 2850-70.

- 26) Law, M. R., Morris, J. K. & Wald, N. J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis prevention of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: 1665-183.
- 27) Zanchetti A. Hypertension: cardiac hypertrophy as a target of antihypertensive therapy. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 66-67.
- 28) Volpe M., Battistoni A., Tocci G., Rosei E.A., Catapano A.L., Coppo R., Del Prato S., Gentile S., Mannarino E., Novo S., Prisco D., Mancia G: Cardiovascular risk assessment beyond Systemic Coronary Risk Estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012; 30: 1056-1064.
- 29) Perego F., Renesto E., Arquati M., Scandiani L., Cogliati C., Torzillo D., Zocchi L., Casazza G., Duca P., Chirchiglia S., Lacaíta G., Panteghini M., Cortellaro M.: Target organ damage in a population at intermediate cardiovascular risk, with adjunctive major risk factors: CARDIOVASCULAR PREvention Sacco Study (CAPRESS). *Intern Emerg Med.* 2011; 6: 337-47.
- 30) Chou R., Arora B., Dana T., Fu R., Walker M., and Humphrey L., in *Screening Asymptomatic Adults for Coronary Heart Disease With Resting or Exercise Electrocardiography: Systematic Review to Update the 2004 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation* 2011: Rockville (MD).
- 31) Wachtell K., Okin P. M., Olsen M. H., Dahlof B., Devereux R. B., Ibsen H., Kjeldsen S. E., Lindholm L. H., Nieminen M. S., and Thygesen K.: Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation* 2007; 116: 700-5.
- 32) Mathew J., Sleight P., Lonn E., Johnstone D., Pogue J., Yi Q., Bosch J., Sussex B., Probstfield J., Yusuf S.: Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104: 1615-21.
- 33) Okin P.M., Devereux R.B., Jern S., Kjeldsen S.E., Julius S., Nieminen M.S., Snapinn S., Harris K.E., Aurup P., Edelman J.M., Wedel H., Lindholm L.H., Dahlöf B.: Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292: 2343-9.
- 34) Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Gattobigio R., Zampi I., Porcellati C.: Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 383-90.

- 35) Ashley E.A., Raxwal V., Froelicher M.: An evidence-based review of the resting electrocardiogram as a screening technique for heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2001; 44: 55-67.
- 36) Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., Kannel W.B., Castelli W.P.: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
- 37) Levy D., Labib S. B., Anderson K. M., Christiansen J. C., Kannel W. B., and Castelli W. P.: Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1990; 81: 815-20.
- 38) Devereux R.B., Casale P.N., Eisenberg R.R., Miller D.H., Kligfield P.: Electrocardiographic detection of left ventricular hypertrophy using echocardiographic determination of left ventricular mass as the reference standard. Comparison of standard criteria, computer diagnosis and physician interpretation. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 82-7.
- 39) Vakili B.A., Okin P.M., Devereux R.B.: Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141: 334-41.
- 40) Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C., Cuccurullo O., Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 580-6.
- 41) Persson J., Formgren J., Israelsson B., and Berglund G. Ultrasound-determined intima-media thickness and atherosclerosis. Direct and indirect validation. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 261-4.
- 42) Nagai Y., Metter E. J., Earley C. J., Kemper M. K., Becker L. C., Lakatta E. G., and Fleg J. L. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1998; 98: 1504-9.
- 43) Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T., Lonn E., Kendall C.B., Mohler E.R., Najjar S.S., Rembold C.M., Post W.S. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force: 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. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93-111.

- 44) Taylor A. J., Kent S. M., Flaherty P. J., Coyle L. C., Markwood T. T., and Vernalis M. N. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055-60.
- 45) Belcaro G., Nicolaidis A. N., Ramaswami G., Cesarone M. R., De Sanctis M., Incandela L., Ferrari P., Geroulakos G., Barsotti A., Griffin M., Dhanjil S., Sabetai M., Bucci M., and Martines G. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis* 2001; 156: 379-87.
- 46) Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L., 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.
- 47) Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T., Lonn E., Kendall C.B., Mohler E.R., Najjar S.S., Rembold C.M., Post W.S. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force: 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. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93-111.
- 48) Hunt K. J., Sharrett A. R., Chambless L. E., Folsom A. R., Evans G. W., and Heiss G. Acoustic shadowing on B-mode ultrasound of the carotid artery predicts CHD. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 357-65.
- 49) Nambi V., Chambless L., Folsom A. R., He M., Hu Y., Mosley T., Volcik K., Boerwinkle E., and Ballantyne C. M. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1600-7.
- 50) Resnick H.E., Lindsay R.S., McDermott M.M., Devereux R.B., Jones K.L., Fabsitz R.R., Howard B.V. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004; 109: 733-9.
- 51) O'Hare A.M., Katz R., Shlipak M.G., Cushman M., Newman A.B. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2006; 113: 388-93.
- 52) Fowkes F. G., Murray G. D., Butcher I., Heald C. L., Lee R. J., Chambless L. E., Folsom A. R., Hirsch A. T., Dramaix M., deBacker G., Wautrecht J. C., Kornitzer

M., Newman A. B., Cushman M., Sutton-Tyrrell K., Lee A. J., Price J. F., d'Agostino R. B., Murabito J. M., Norman P. E., Jamrozik K., Curb J. D., Masaki K. H., Rodriguez B. L., Dekker J. M., Bouter L. M., Heine R. J., Nijpels G., Stehouwer C. D., Ferrucci L., McDermott M. M., Stoffers H. E., Hooi J. D., Knottnerus J. A., Ogren M., Hedblad B., Witteman J. C., Breteler M. M., Hunink M. G., Hofman A., Criqui M. H., Langer R. D., Fronck A., Hiatt W. R., Hamman R., Resnick H. E., and Guralnik J. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197-208.

53) Alberti M., P. Zimmet and J. Shaw. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23: 469-80.

54) Touboul P. J., Hennerici M. G., Meairs S., Adams H., Amarenco P., Bornstein N., Csiba L., Desvarieux M., Ebrahim S., Fatar M., Hernandez Hernandez R., Jaff M., Kownator S., Prati P., Rundek T., Sitzer M., Schminke U., Tardif J. C., Taylor A., Vicaud E., Woo K. S., Zannad F., and Zureik M. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75-80.

55) Rothwell P.M., Gibson R.J., Slatter J., Warloq CP. Prognostic value and reproducibility of measurement of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. *Stroke* 1994; 25: 2440-44.

56) Berglund H., Luo H., Nishioka T., Fishbein M.C., Eigler N.L., Tabak S.W., Siegel R.J. Highly localized arterial remodeling in patients with coronary atherosclerosis: an intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1997 . 96: 1470-6.

57) Diehm N., Dick F., Czuprin C., Lawall H., Baumgartner I., Diehm C. Oscillometric measurement of ankle-brachial index in patients with suspected peripheral disease: comparison with Doppler method. *Swiss Med Wkly.* 2009; 139: 357-630.

58) Ritchie S. A. and Connell J. M. C. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2007; 17: 319-326.

59) Stern M., Williams K., Gonzalez-Villalpando C. et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27: 2676-8.

- 60) Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., Forsen B., Lahti K., Nissen M., Taskinen M. R., and Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
- 61) Prugger C., Keil U., Wellmann J., de Bacquer D., de Backer G., Ambrosio G. B., Reiner Z., Gaita D., Wood D., Kotseva K., Heidrich J., and Grp Euroaspire Iii Study. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *Journal of Hypertension* 2011; 29: 1641-1648.
- 62) Tocci G., Rosei E. A., Ambrosioni E., Borghi C., Ferri C., Ferrucci A., Mancia G., Morganti A., Pontremoli R., Trimarco B., Zanchetti A., and Volpe M. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *Journal of Hypertension* 2012; 30: 1065-1074.
- 63) Kotseva K., Wood D., De Backer G., De Bacquer D., Pyorala K., Keil U., and Grp Euroaspire Study: Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929-940.
- 64) Kardys I., Vliegenthart R., Oudkerk M., Hofman A., and Witteman J. C. M. The female advantage in cardiovascular disease: Do vascular beds contribute equally? *Am J Epidemiol* 2007; 166: 403-412.
- 65) Hofbauer L. C., Khosla S., and Schoppet M. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *New England Journal of Medicine* 2007; 357: 1253-1254.
- 66) Oksuzyan A., Juel K., Vaupel J. W., and Christensen K. Men: good health and high mortality. Sex differences in health and aging. *Aging Clinical and Experimental Research* 2008; 20: 91-102.
- 67) Van Gils M. J., Vukadinovic D., van Dijk A. C., Dippel D. W., Niessen W. J., and van der Lugt A. Carotid Atherosclerotic Plaque Progression and Change in Plaque Composition Over Time: A 5-Year Follow-Up Study Using Serial CT Angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012.
- 68) Nair P., Gruberg L., and Beyar R. The eccentric lumenology. *Acute Card Care* 2006; 8: 87-94.
- 69) Zhao Q., Zhao X., Cai Z., Li F., Yuan C., and Cai J. Correlation of coronary plaque phenotype and carotid atherosclerotic plaque composition. *Am J Med Sci* 2011; 342: 480-5.

- 70) Hamirani Y. S., Larijani V., Isma'eel H., Pagali S. R., Bach P., Karlsberg R. P., and Budoff M. J. Association of plaque in the carotid and coronary arteries, using MDCT angiography. *Atherosclerosis* 2010; 211: 141-5.
- 71) Linhart A., Garipey J., Giral P., Levenson J., and Simon A. Carotid artery and left ventricular structural relationship in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1996; 127: 103-12.
- 72) Perego F., Renesto E., Arquati M., Scandiani L., Cogliati C., Torzillo D., Zocchi L., Casazza G., Duca P., Chirchiglia S., Lacaita G., Panteghini M., Cortellaro M. Target organ damage in a population at intermediate cardiovascular risk, with adjunctive major risk factors: Cardiovascular PREvention Sacco Study (CAPRESS). *Intern Emerg Med.* 2011; 6: 337-47.
- 73) Cuspidi C., Ambrosioni E., Mancia G., Pessina A. C., Trimarco B., Zanchetti A., and Investigators APROS: Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *Journal of Hypertension* 2002; 20: 1307-1314.