



Доказательная оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний*

Nathan D. Wong**

Программа профилактики болезней сердца, отделение кардиологии, Калифорнийский университет, г. Ирвин, штат Калифорния, США. Частично представлена в рамках V летней школы Европейского центра общественного порядка и развития, посвященной сердечно-сосудистым заболеваниям.

Милочер, Черногория, июль 2013.

Автор:

Nathan D. Wong — доктор наук, член Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации заболеваний сердца.

Резюме

Для эффективного выявления лиц с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), необходимо пользоваться рекомендациями по оценке риска ССЗ и применять научно обоснованные методы оценки риска ССЗ у лиц при отсутствии симптоматики. В статье будут рассмотрены следующие вопросы: (1) роль, достоинства и недостатки оценки глобального риска, (2) научные доводы и рекомендации по поводу использования биомаркеров при оценке риска ССЗ и (3) научные обоснования и рекомендации, касающиеся визуализации/оценки заболевания при субклиническом течении.

Ключевые слова:

скрининг, атеросклероз, профилактика, оценка риска.

Evidence based cardiovascular risk assessment

Wong N.D.

Author:

Nathan D. Wong, PhD, FACC, FAHA, Heart Disease Prevention Program, Division of Cardiology, University of California, Irvine, California, USA

* Текст адаптирован Киселевой Н.В.

** Автор, ответственный за переписку. Тел. +1-949-824-5433, факс +1-949-824-5567, электронная почта: ndwong@uci.edu

Summary

In order to best identify persons at risk for cardiovascular disease (CVD), it is important to understand the guidelines for CVD risk assessment and evidence-based methods for evaluation of risk in asymptomatic individuals. In this report, we will 1) review the role and limitations of global risk assessment, 2) review the evidence and recommendations for biomarkers in CVD risk assessment, and 3) review the evidence and recommendations for subclinical disease evaluation / imaging in CVD risk assessment.

Keywords

Screening, atherosclerosis, prevention, risk assessment

В 1961 г. врач William B. Kannel, основываясь на первичных результатах Фремингемского исследования, представил концепцию факторов риска (ФР), ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Согласно первичным результатам ФР ССЗ служили: повышенный уровень холестерина (ХС) крови, увеличенное артериальное давление (АД) и курение [1].

Концепции ФР и оценки глобального риска ССЗ, основанного на определении суммарного риска, объединяющего несколько ФР (рис. 1), формировалась в течение нескольких десятилетий. В результате были разработаны Фремингемская шкала риска и другие шкалы риска, применяемые в различных странах мира, такие как система SCORE (Systematic coronary risk evaluation), используемая в Европе [2–4]. Все эти шкалы различаются по конечным критериям оценки, продолжительности наблюдения и используемым ФР. Рекомендация о необходимости оценки глобального риска, в особен-

ности при обследовании лиц с промежуточным ФР, установленным на основании наличия ≥ 2 ФР, была впервые представлена в US NCEP (US National Cholesterol Education Program) [5].

Приведем пример использования различных оценочных шкал риска на конкретном клиническом случае.

Женщина 67 лет, которая не курит, уровень общего холестерина (ОХС) крови равен 210 мг/дл, систолическое АД (САД) — 138 мм рт. ст., уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП) — 42 мг/дл, триглицеридов (ТГ) — 201 мг/дл, окружность талии (ОТ) — 91 см, уровень глюкозы натощак — 109 мг/дл. Все значения показателей ниже установленных критериев оценочных шкал риска ССЗ, которые приведены выше. Однако они соответствуют всем пяти ФР развития метаболического синдрома (МС). В зависимости от используемых шкал оценки риска получаются совершенно разные результаты. При применении Европейского алгоритма оценки риск



Рис. 1. Многофакторная оценка ССР.

Серийное тестирование и риск развития заболевания

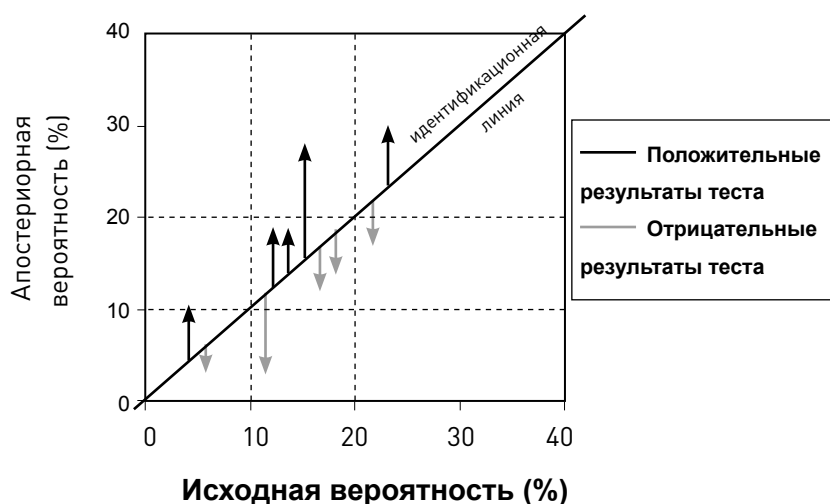


Рис. 2. Уточнение риска с помощью СТ.

развития фатального ССЗ равен 1–2%, при использовании Фремингемской шкалы оценки 10-летнего риска развития ССЗ показатель увеличивается до 3% [6], по Фремингемской шкале оценки суммарного риска возникновения ССЗ в течение 10 лет — до 10%, а при оценке пожизненного риска — до 39%. Многие пациенты с ССЗ не относятся к группе высокого риска. В США 87 млн (67%) человек имеют низкий краткосрочный, но высокий пожизненный риск [7] ССЗ, при этом пожизненный суммарный риск ССЗ составляет 60% среди мужчин и 50% среди женщин [8]. Можно рекомендовать вначале оценивать краткосрочный риск, например, за 10-летний период. Затем, если человек относится к группам низкого или промежуточного риска, следует оценивать пожизненный риск с целью решения вопроса о назначении лечения. При выявлении высокого риска изначально при определении краткосрочного риска или при определении пожизненного риска следует назначать лекарственное лечение, а пациенты с низким и промежуточным риском должны получить поведенческую терапию, направленную на изменение образа жизни.

Таким образом, алгоритмы оценки глобального риска характеризуются умеренной точностью при выявлении лиц, у которых в последующем возникнет основное коронарное событие. Для эффективного скрининга лиц и точного определения риска ССЗ требуется использовать ряд критериев. К этим критериям относят: чувствительность методов, используемых для выявления лиц с релевантной патологией; воспроизводимость результатов; выявление группы лиц, где ранее терапевтическое вме-

шательство будет эффективным и целесообразным; установление прироста показателей риска при его сравнении с риском, прогнозируемым при оценке его в амбулаторных условиях (например, с помощью оценочных шкал) [9]. Одним из примеров, как может быть использован скрининговый тест (СТ), служит следующий: его можно использовать для оценки риска в группе лиц, которым ранее был установлен промежуточный риск (например, 10–20%). Если СТ оказывается положительным, человека следует относить к группе с высоким риском, а при отрицательном результате — к группе с низким риском (рис. 2). Новый показатель для использования в клинике (суммарный индекс повторной классификации) определяется как фактическая часть лиц, которые были правильно рекласифицированы с помощью нового СТ, или сумма (1) случаев, риск в которых был стратифицирован в сторону повышения (правильно) согласно положительному СТ за исключением случаев, где риск был стратифицирован в сторону понижения (неправильно) и (2) контрольных случаев, в которых риск был стратифицирован в сторону понижения (неправильно) [10].

В 2010 г. ACCF/АНА (*Американская коллегия кардиологов / Американская ассоциация сердца*) представили Руководство по оценке риска ССЗ у лиц при отсутствии симптоматики. Это Руководство явилось основой для рекомендаций и СТ, обсуждаемых в этой статье [2]. Все СТ были классифицированы с учетом степени убедительности рекомендаций или величины эффекта: класс I — наиболее убедительные рекомендации, III — наименее

Использование системы степеней рекомендаций и уровней доказательности			
<p>Класс I</p> <p>Польза >>> риск</p> <p>Манипуляция или лечение ДОЛЖНЫ проводиться</p>	<p>Класс IIa</p> <p>Польза >> Риск</p> <p>Необходимы дополнительные исследования с прицельными задачами</p> <p>Назначение манипуляции или лечения является ЦЕЛЕСООБРАЗНЫМ</p>	<p>Класс IIb</p> <p>Польза ≥ Риск</p> <p>Необходимы дополнительные исследования с широким диапазоном задач: целесообразным будет использование дополнительных протокольных данных</p> <p>Необходимость выполнения манипуляции или назначения метода лечения может обсуждаться</p>	<p>Класс III</p> <p>Риск ≥ Польза</p> <p>Дополнительные исследования не требуются</p> <p>Манипуляция или лечение НЕ СЛЕДУЕТ НАЗНАЧАТЬ, Т.К. ЭТО НЕ ПРИВЕДЕТ К ПОЛОЖИТЕЛЬНОМУ ЭФФЕКТУ, НО МОЖЕТ НАНЕСТИ ВРЕД</p>
<p>Уровни доказательности</p>		<p>A: Множество рандомизированных контролируемых исследований</p> <p>B: Единичное исследование, нерандомизированные исследования</p> <p>C: Мнение экспертов</p>	

Рис. 3. Классификация степени рекомендаций и уровней доказательности, предложенная ACCF/АНА.

убедительные рекомендации; и уровня доказательности: А — наиболее обоснованные, С — наименее обоснованные рекомендации (рис. 3).

Факторы воспаления и другие биомаркеры

Согласно многочисленным, проспективным исследованиям высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) является независимым ФР развития осложнений, связанных с ССЗ. Наличие такого фактора увеличивает риск в 2–4 раза [11]. В ходе этих исследований и клинического исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) пациентам с нормальным уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛНП), но повышенным уровнем вчСРБ назначали розувастатин, на фоне чего было отмечено значимое снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). На основании полученных результатов ACCF/АНА и Национальная липидная ассоциация разработали рекомендации, касающиеся оценки содержания вчСРБ. Согласно этим рекомендациям уровень вчСРБ следует оценивать у мужчин ≥ 50 лет и женщин ≥ 60 лет, которые не получают гиполипидемическую терапию (ГЛТ), но имеют уровень ЛНП < 130 мг/дл. Этот показатель необходимо

измерять у более молодых пациентов с промежуточным риском. Тем не менее, оценка показателя не рекомендована у лиц из групп низкого или высокого риска [2].

Широкомасштабный мета-анализ показал, что повышенный уровень липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (ЛП-ФЛА2) является фактором повышенного риска возникновения ССО. Данный показатель в сочетании с вчСРБ можно использовать для тестирования пациентов, относящихся к группе повышенного риска [12]. Согласно клиническому руководству измерение уровня ЛП-ФЛА2 у лиц с промежуточным риском имеет степень рекомендаций IIb и уровень доказательности B [2].

Согласно результатам крупного мета-анализа натрийуретический пептид В-типа (В-НУП) также ассоциирован с риском ССЗ как при отсутствии, так и наличии симптоматики [13]. Однако в ходе С-статистического анализа были выявлены лишь незначительные изменения в установленных различиях, в связи с чем ACCF/АНА не рекомендовала (степень рекомендаций III) определять концентрацию В-НУП при оценке риска ССЗ у совершеннолетних лиц без симптомов заболевания [2].

Вероятно, что изучение ряда биомаркеров, указывающих на дополнительные, но разные виды патологии, в будущем окажется целесообразным.

Исследователи стараются установить сочетание биомаркеров, которые могли бы значительно повысить точность стратификации риска. К примеру, комбинация биомаркеров должна отражать наличие таких патологических процессов, как воспаление, некроз миоцитов, гемодинамический стресс, атеросклероз и сосудистое повреждение.

В ходе Фремингемского исследования было установлено, что пять различных биомаркеров: уровни В-НУП, вчСРБ, соотношение альбумина/креатинина в моче, гомоцистеина и ренина, являются независимыми факторами, ассоциированными с сердечно-сосудистым риском (ССР). Однако лишь умеренные улучшения были выявлены в ходе С-статистического анализа [14].

Наличие ССЗ в семейном анамнезе достоверно ассоциировано с ССР в будущем. Этот факт доказан, но не находит должного отражения в истории болезни. Учитывая вышесказанное, необходимо тщательное изучение семейного анамнеза у всех родственников первой линии. Тем не менее, СТ генома не рекомендуется, несмотря на свою популярность, т.к. прогностическая ценность этого метода в отношении ССР не превышает таковую у стандартных способов оценки риска.

Что касается оценки уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у людей без сахарного диабета (СД), а также экскреции альбумина с мочой (МАУ), в особенности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) или СД, рекомендации относительно целесообразности определения данных параметров являются крайне сдержанными [2].

Методы оценки при субклиническом течении ССЗ

В настоящее время разработаны методы оценки субклинических форм ССЗ практически для всех областей организма человека. Эти методы включают в себя ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий (СА), магнитно-резонансную томографию (МРТ) аорты и СА, компьютерную томографию (КТ) с целью оценки степени выраженности кальциноза коронарных артерий (ККА), оценка лодыжечно-брахиального индекса (ЛБИ) для диагностики заболеваний периферических артерий (ЗПА), определение реактивности плечевой артерии и тонометрия лучевой артерии для оценки эндотелиальной функции (ЭФ) (рис. 4). В разделе будут обсуждаться основные скрининговые методы: УЗИ СА, оценка ЛБИ и скрининг ККА, которые имеют наиболее значимую доказательную базу при оценке ССР.

Скрининговые методы исследования при атеросклерозе

ФР в сравнении с заболеваниями

- Многочисленные ФР
 - Высокий уровень ЛНП
 - Низкий уровень ЛВП
 - Высокое АД
 - СД
 - Курение
 - СРБ
 - МС
 - Липопротеин(а)
 - Гомоцистеин
 - Плотные ЛНП
 - ЛП-ФЛА2
 - Отношение апоВ/апоА
 - Семейный анамнез
 - Малоподвижный образ жизни
 - Ожирение
 - Стресс
 -
 - ?
- На сегодняшний день насчитывается > 200 ФР



Рис. 4. Скрининговые исследования при субклиническом течении ССЗ.

УЗИ СА. УЗИ СА в В-режиме является наиболее признанным методом диагностики субклинического течения атеросклероза (рис. 5). Этот метод не является инвазивным, не оказывает ионизирующего влияния на организм человека и не требует существенных экономических затрат. УЗИ СА использовалось в многочисленных клинических исследованиях в качестве суррогатного метода оценки клинической эффективности терапевтических способов лечения, таких как ГЛТ с целью замедления развития атеросклероза. Точность оценки толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) СА за-



Рис. 5. Пример УЗИ СА в В-режиме визуализации с целью оценки ТКИМ.

висит от врача, проводящего исследование, однако в настоящее время разработаны более автоматизированные аппараты, благодаря которым оценка становится стандартизированной. Такие аппараты целесообразнее использовать в амбулаторной клинической практике. В Руководстве ACCF/АНА рекомендации по оценке ТКИМ у пациентов с бессимптомным течением ССЗ и промежуточным риском имеют степень рекомендации IIa и уровень доказательности В [2]. Давно доказана взаимосвязь увеличенной ТКИМ с повышенным ССР. В частности это было установлено в ходе Cardiovascular Health Study у лиц преклонного возраста, где в 5-м квинтиле у одной четвертой части пациентов в течение 7 лет развился инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт (МИ) [15]. Недавно в ходе Atherosclerosis Risk in Communities study была доказана значимость как ТКИМ, так и наличия/отсутствия атеросклеротических бляшек (АБ) в СА при прогнозировании вероятности развития ССЗ. Таким образом, прогноз определяли на основании оценки ТКИМ и АБ в СА [16]. Благодаря сочетанию двух этих прогностических факторов 23% обследованных были отнесены к группе более высокого риска, чем изначально (оценка с помощью традиционных ФР).

ЛБИ. Диагностика субклинического течения атеросклероза периферических артерий помогает в определении пациентов, у которых вероятнее всего имеется атеросклероз других сосудов и повышен ССР. Определение ЛБИ проводится с помощью метода Допплера и не требует инвазивных вмешательств. ЛБИ рассчитывается как отношение показателя САД на правой лодыжке (для правого ЛБИ) или отношение показателя САД на левой лодыжке (для левого ЛБИ) к максимальному показателю АД, измеренного на плечах. ЛБИ $< 0,9$ свидетельствует о поражении периферических артерий. В ходе исследований, таких как исследование ССР, было доказано, что чем ниже ЛБИ, тем хуже выживаемость. При ЛБИ $< 0,9$ менее 80% пациентов пережили 6-летний период [17]. В ходе недавно выполненного совместного исследования АВИ Collaboration, посвященного оценке ЛБИ, было доказано, что у испытуемых с ЛБИ $< 1,0$ риск общей смертности (ОС) был значительно выше, чем у испытуемых контрольной группы с ЛБИ = 1,1–1,2. Даже пограничные значения ЛБИ в диапазоне 0,9– $< 1,0$ характеризовались повышением риска летального исхода в 2 раза по сравнению с риском летального исхода при референсных значениях ЛБИ [18]. В ходе этого исследования благодаря оценке такого дополнительного фактора, как ЛБИ,



Рис. 6. Пример оценки ККА с помощью КТ.

19% мужчин и 38% женщин были переведены из одной группы риска в другую.

ККА. ККА, определяемый с помощью КТ (рис. 6), является важным прогностическим признаком сердечно-сосудистых событий при субклиническом течении ССЗ. Степень выраженности ККА коррелирует с общей тяжестью атеросклероза, хотя наибольшие депозиты кальция не обязательно располагаются в месте наибольшего сужения КА и не все АБ содержат кальций. Многочисленные коммерческие исследования показали наличие прямой взаимосвязи между степенью выраженности ККА и риском развития ССЗ в последующем. Многонациональное исследование атеросклероза MESA (The Multi-Ethnic Study Of Atherosclerosis) было первым популяционным, проспективным исследованием, в ходе которого установлена более высокая частота развития ССО при повышении показателей ККА [19]. При ККА > 300 риск возникновения основных сердечно-сосудистых событий был в 7 раз выше, чем при ККА = 0. Более того, при С-статистическом анализе в 4 основных этнических группах, включенных в MESA, выявлено дополнительное отличие при использовании ККА и при оценке только стандартных ФР. В общем, при повторной оценке риска 23% обследованных с сердечно-сосудистыми событиями были переведены в группу высокого риска, а 13% без сердечно-сосудистых событий — в группу низкого риска [20]. Недавно показатель ККА использовался для стратификации риска у пациентов с МС и СД. У пациентов с показателями ККА > 400 ССР был в ≥ 10 раз выше, чем у пациентов с ККА равным 0. Таким образом, было доказано, что ССР у пациентов с СД может существенно отличаться (рис. 7) [21]. Более чем у трети обследованных с СД пока-

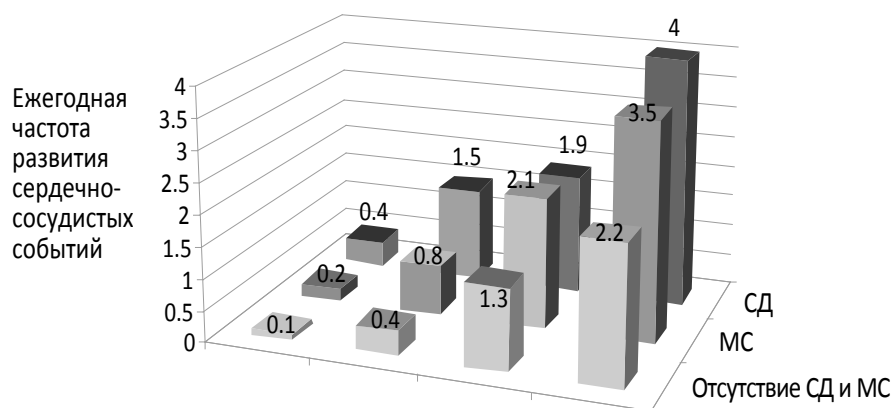


Рис. 7. Стратификация ССР с учетом степени ККА у пациентов с и без МС и СД. Материал взят из работ Malik, et al. [21].

затель ККА равнялся нулю, и ССР у них был ниже, чем у многих участников без СД или МС. В итоге, возникает вопрос, является ли в действительности СД ССР. ACCF/АНА заявляют, что измерение ККА при оценке ССР необходимо у совершеннолетних пациентов с бессимптомным течением, относящимся к группе промежуточного риска — степень рекомендаций IIa, уровень доказательности B, и невозможности точного установления низкого или промежуточного риска — риск = 6–10%; степень рекомендаций IIb. У лиц с низким риском оценка ККА не требуется. Тем не менее, пациенты с СД в возрасте > 40 лет также являются кандидатами для исследования показателей ККА — рекомендаций IIa, уровень доказательности B [2]. Недавно было доказано, что увеличение показателей ККА в динамике служит независимым фактором ССР [22]. Тем не менее, в Руководстве ACCF/АНА отсутствуют рекомендации о необходимости повторной оценки ККА с целью стратификации риска или коррекции терапии [23].

В наблюдательном исследовании было показано, что оценка ККА также связана с более высокой вероятностью начала профилактических мероприятий пациентом, таких как прием аспирина, ГЛТ, снижение веса и посещение врача. Степень выраженности ККА влияла на поведение пациентов [24].

Было проведено проспективное, рандомизированное исследование EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) — раннее выявление субклинического атеросклероза с помощью неинвазивных способов визуализации, в ходе которого 2 тыс. участников с бессимптомным течением атеросклероза были случайным образом разделены на 2 группы в отношении 2:1. В I группе оценивали ККА, а во II — нет. В I группе в последующие 4 года риск по

Фремингемской шкале не увеличивался, чего нельзя сказать о риске во II группе, где ККА не оценивали [25]. Недавно был опубликован отчет MESA, который свидетельствовал о том, что при динамической оценке ККА отмечался более высокий показатель у пациентов, ведущих здоровый образ жизни, и более низкая частота развития ККА [26].

Некоторые исследователи утверждали, что оценка ККА должна способствовать увеличению частоты использования других методов исследования, однако такая точка зрения оказалась неверной. В ходе исследования EISNER, где участники были разделены на две группы, не удалось выявить существенных различий между группами в частоте проведения дополнительных исследований в течение 4-летнего периода наблюдения [25]. Доза радиации от оценки ККА не превышала таковую при маммографии или длительном авиаперелете.

Определение ККА также позволяет прогнозировать вероятность того, что результаты изотопного исследования перфузии миокарда окажутся положительными. Вероятность крайне мала при показателях ККА < 400 [27]. При СД или МС получение значимых результатов изотопного исследования перфузии миокарда вероятно уже при показателе ККА > 100 [28]. Таким образом, оценкой ККА можно пользоваться как целесообразным методом выявления пациентов, которым необходимо изотопное исследование перфузии миокарда.

Интерес представляет возможность использования оценки ККА для прогнозирования эффективности терапии статинами. В исследовании MESA была сформирована группа участников JUPITER — ЛНП < 130, вчСРБ > 2, отсутствие СД, в которой только у 25% испытуемых показатель ККА был > 100. При определении уровня снижения относительного риска развития сердечно-сосудистых событий в этой

группе оказалось, что на каждые 24 пациента, принимающих статины, удается предотвратить только 1 сердечно-сосудистое событие. Среди участников исследования, у которых показатель ККА находился в диапазоне 1–100 [27%], аналогичный показатель был равен 94 пациентам, а в группе с показателем ККА = 0 он был равен 549 пациентам [29].

После совместной оценки релевантности всех методов скрининга в исследовании MESA с помощью С-статистического анализа оказалось, что показатель ККА является наиболее сильным прогностическим фактором в Фремингемской шкале риска [30].

КТ-ангиография и АБ без признаков кальцификации. Благодаря КТ-ангиографии появился метод диагностики АБ без признаков кальцификации и нестабильных АБ; при этом количественные характеристики КТ-ангиографии не уступают характеристиками внутрисосудистого УЗИ [31]. Тем не менее, ввиду радиационного излучения и необходимости введения контраста ACCF/АНА все еще не рекомендуют проводить КТ-ангиографию с целью оценки ССР при отсутствии каких-либо симптомов заболевания у совершеннолетних лиц [2]. Как бы то ни было, число пораженных сосудов, определенное с помощью КТ-ангиографии, является значимым прогностическим фактором [32], однако оно не имеет какой-либо дополнительной прогностической значимости после установления степени выраженности ККА [33].

Заключение

ACCF/АНА приводит рекомендации относительно скрининга определенных групп людей с помощью различных методов визуализации и определения биомаркеров. ACCF/АНА рекомендовала ключевые методы визуализации для оценки ССР у пациентов в группе промежуточного риска. Важно отметить, что СТ позволяют получить дополнительную информацию к той, что уже была получена при глобальной оценке риска. СТ при исследовании позволяют выявить тех пациентов, среди которых применение более интенсивной терапии будет оправданно и более эффективно. Тем не менее, на данный момент не известно, будут ли СТ у пациентов с субклиническим течением атеросклероза способствовать улучшению клинических результатов. В ближайшем будущем Национальный институт здравоохранения США совместно с профессиональными кардиологическими обществами США планирует выпустить новые Руководства по оценке ССР.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, et al. Factors of risk in development of coronary heart disease—six year follow-up experience: the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961; 55: 33-50.
2. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 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.
3. Kannel WB, D'Agostino RB, Sullivan L, Wilson PW. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. *Am Heart J.* 2004; 148: 16-26.
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998; 97: 1837-47.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285: 2486-97.
6. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008; 117: 743-53.
7. Marma AK, Berry JD, Ning H, et al. Distribution of 10-year and lifetime predicted risks for cardiovascular disease in US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2006. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010; 3: 8-14.
8. Wilkins JT, Ning H, Berry J, et al. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. *JAMA.* 2012; 308: 1795-801.
9. Redberg RF, Vogel RA, Criqui MH, et al. 34th Bethesda Conference: Task force #3—What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? *JACC.* 2003; 41: 1886-98.
10. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med.* 2011; 30: 11-21.
11. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003; 107: 363-9.
12. Thompson A, Gao P, Orfei L, et al. Lp-Pla2 Studies Collaboration: Lipoprotein-associated phospholipase A (2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet.* 2010; 375: 1536-44.
13. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation.* 2009; 120: 2177-87.

14. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2631-9.
15. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 14-22.
16. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *JACC.* 2010; 55: 1600-7.
17. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19: 538-45.
18. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300: 197-208.
19. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1336-45.
20. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary Artery Calcium Score and Risk Classification for Coronary Heart Disease Prediction. *JAMA.* 2010; 303: 1610-16.
21. Malik S, Budoff MJ, Katz R, et al. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2011; 34: 2285-90.
22. Budoff MJ, Young R, Lopez VA, et al. Progression of coronary calcium and incident coronary heart disease events: the Multi-Ethnic Study Of Atherosclerosis. *JACC.* 2013; 61: 1231-9.
23. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 2006; 114: 1761-91.
24. Wong ND, Detrano RC, Diamond G, et al. Does coronary artery screening by electron beam computed tomography motivate healthy lifestyle behaviors? *Am J Cardiol.* 1996; 78: 1220-3.
25. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing: The EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *JACC* 2011; 57: 1622-32.
26. Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K, et al. Low-Risk Lifestyle, Coronary Calcium, Cardiovascular Events, and Mortality: Results From MESA. *Am J Epidemiol.* 2013; 178: 12-21.
27. Berman DS, Wong ND, Gransar H, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *JACC.* 2004; 44: 923-30.
28. Wong ND, Rozanski A, Gransar H, et al. Metabolic syndrome and diabetes are associated with an increased likelihood of inducible myocardial ischemia among patients with subclinical atherosclerosis. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1445-50.
29. Blaha MJ, Budoff MJ, DeFillipis AP, et al. Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular events: implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study. *Lancet.* 2011; 378: 684-92.
30. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA.* 2012; 308: 788-95.
31. Nakazato R, Shalev A, Doh JH, et al. Quantification and characterisation of coronary artery plaque volume and adverse plaque features by coronary computed tomographic angiography: a direct comparison to intravascular ultrasound. *Eur Radiol.* 2013; 23: 2109-17.
32. Hulten E, Villines TC, Cheezum MK, et al. CONFIRM Investigators. Usefulness of coronary computed tomography angiography to predict mortality and myocardial infarction among Caucasian, African and East Asian ethnicities (from the CONFIRM [Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter] Registry). *Am J Cardiol.* 2013; 111: 479-85.
33. Cho I, Chang HJ, Sung JM, et al. CONFIRM Investigators. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry). *Circulation.* 2012; 126: 304-13.