

# Il ruolo del coronary artery calcium score nel paziente diabetico asintomatico in prevenzione primaria

Roberto Scicali, Antonino Di Pino, Salvatore Piro,  
Agata Maria Rabuazzo, Francesco Purrello

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania*

## INTRODUZIONE

Il diabete è una malattia metabolica caratterizzata da elevati livelli glicemici nel circolo ematico. In base alle ultime stime della Federazione Internazionale Diabetologica (International Diabetes Federation, IFD) 425 milioni di soggetti nel mondo (9,03%) sono diabetici; considerando i tassi di incidenza della malattia si stima che nel 2040 il numero di soggetti affetti da diabete mellito (DM) arriverà a 642 milioni (10.4%) (1). Nonostante il costante miglioramento degli standard di cura, il DM è associato ad una significativa morbilità e mortalità cardiovascolare (2). Infatti, i pazienti diabetici hanno un rischio tre volte maggiore di andare incontro a malattia coronarica (CHD), cerebrovasculopatia ed arteriopatia periferica (PAD) rispetto ai soggetti non diabetici (3). Inoltre, l'aumentato rischio cardiovascolare dei soggetti diabetici dovuto all'alterata omeostasi glicemica è già evidenziabile in fasi precedenti alla diagnosi di DM (4-5). Se da un lato diversi dati in letteratura sostengono il concetto di diabete come "equivalente coronarico" (6-7), dall'altro vari studi rigettano tale considerazione (8-9). Nell'ambito di una popolazione con una tale eterogeneità, appare quindi necessario riconoscere il più precocemente possibile quei soggetti a maggior rischio di eventi cardiovascolari.

Nonostante l'elevato valore predittivo, i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare si sono rivelati non del tutto esaustivi. Pertanto, nuovi biomarcatori di danno atero-

sclerotico potrebbero essere utili nel discriminare meglio il rischio cardiovascolare dei soggetti diabetici (10). Vari sono i biomarcatori strumentali utilizzati nella pratica clinica per la definizione del rischio cardiovascolare. Sebbene alcuni di questi come la valutazione della rigidità arteriosa e la misurazione dello spessore medio-intimale carotideo siano facilmente eseguibili nella pratica clinica, sia nelle linee guida americane che europee sulla prevenzione cardiovascolare non hanno ottenuto un elevato livello di raccomandazione (11-12). Il coronary artery calcium (CAC) score è stato negli ultimi anni largamente uti-

## FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID ([www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

**Per ulteriori informazioni: [www.fad.siditalia.it](http://www.fad.siditalia.it)**

lizzato per la valutazione del danno aterosclerotico nella pratica clinica (13) ed è considerato un valido biomarcatore strumentale di aterosclerosi macroangiopatica nella popolazione generale (14). In questa rassegna valuteremo le caratteristiche principali del CAC score, il suo impatto sulla valutazione del rischio cardiovascolare ed il suo utilizzo nel setting diagnostico-terapeutico del paziente diabetico.

### **IL CAC SCORE NELLA PRATICA CLINICA: DALL'ESCUZIONE AI RISCHI CORRELATI**

L'interesse per la valutazione dell'aterosclerosi coronarica mediante CAC score risale agli studi di Rumberger et al. in cui l'estensione di CAC era associato all'area delle placche aterosclerotiche coronariche valutate su sezioni istologiche (15). La valutazione di CAC si esegue mediante scansioni con tomografia computerizzata (TC) limitata al torace, con il paziente posto in posizione supina e senza utilizzo di mezzo di contrasto. Il numero di scansioni per ogni esame TC sono circa 20, in modo tale da visualizzare completamente il sistema coronarico. Ogni scansione TC ha uno spessore di 3 mm e viene effettuata in 100 msec. L'esame viene sincronizzato con monitoraggio elettrocardiografico, in modo tale da ottenere le scansioni coronariche durante la diastole cardiaca. Durante l'esame viene chiesto al paziente di trattenere il respiro per 3-5 secondi (16). CAC è stato definito radiologicamente come una lesione >130 unità Hounsfield con un'area  $\geq 3$  pixels adiacenti (almeno 1 mm<sup>2</sup>) (17). Il calcolo del CAC score originato da Agatston et al. è determinato dal prodotto tra l'area della placca calcifica e la massima densità della lesione stessa (range da 1 a 4 in base alle unità Hounsfield) (18). Per standardizzare la gravità delle lesioni calcifiche coronariche, in base al valore di CAC sono state sviluppate 5 distinte categorie: CAC score 0 unità di Agtston (UA) = assenza di placche calcifiche, CAC score 1-10 UA = minime lesioni calcifiche, CAC score 11-100 UA = lievi calcificazioni ateromasiche, CAC score 101-400 UA = moderate lesioni ateromasiche, CAC score >400 UA = placche calcifiche severe (19). Mentre un CAC score = 0 UA ha un elevato valore predittivo negativo di coronaropatia (20), un CAC score >400 UA è stato significativamente associato alla presenza di malattia coronarica (21-22). Uno dei principali rischi correlati all'esame TC è l'esposizione alle radiazioni. Il comitato scientifico dell'American Heart Association sulla Diagnostica

per Immagini Cardiovascolari ha conferma che la dose di radiazioni per ogni esame TC finalizzato alla valutazione del CAC è  $\leq 1$  milliSievert (mSv), comparabile al quantitativo di radiazioni emesse da una mammografia (0.8 mSv) (23). Alcuni nuovi algoritmi diagnostici sono riusciti a ridurre la dose media di radiazioni a 0.37 mSv; tale dose varia comunque in base alle ditte venditrici (24). Alcuni studi hanno ipotizzato un minimo rischio tumorale dovuto all'esposizione cumulativa di radiazioni assorbite durante la valutazione del CAC score; tuttavia, tale rischio è solamente ipotizzato e non osservato (25). Invece, nel Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Handy et al. trovarono che mentre un CAC score >400 UA era associato ad un'aumentato rischio di patologie extra-coronariche quali neoplasie, bronco-pneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza renale cronica e fratture dell'anca, i soggetti con un CAC score = 0 UA avevano un rischio minore di sviluppare tali comorbidità (26).

### **IL CAC SCORE ED IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

Uno degli aspetti più interessanti e rilevanti della valutazione del CAC nella pratica clinica è la riclassificazione del rischio cardiovascolare dei pazienti asintomatici in prevenzione primaria (27). Nella tabella 1 sono riportati i dati riguardanti la riclassificazione del rischio cardiovascolare (net reclassification index, NRI) in tre grandi studi prospettici di coorte: il MESA, l'HEINZ-NIXFORD ed il ROTTERDAM (28-30). In questi studi, la percentuale di soggetti con un NRI in seguito a valutazione del CAC score era l'11.6-15.0% nella categoria a basso rischio, 52.0-65.6% nel gruppo a rischio intermedio e 34.0-35.8% nella categoria ad alto rischio. Complessivamente, il NRI si aggirava tra il 19% ed il 25%. Inoltre, Yeboah et al. hanno recentemente dimostrato che tra i vari fattori di rischio non tradizionali quali la proteina C reattiva, l'indice caviglia-braccio e la familiarità per eventi cardiovascolari in età precoce, il CAC score era l'unico fattore a migliorare significativamente la valutazione del rischio cardiovascolare (10). Infine, nello studio MESA Folsom et al. trovarono che il CAC score prediceva meglio gli eventi cardiovascolari rispetto alla valutazione dell'IMT carotideo, parametro largamente utilizzato nella pratica clinica per la valutazione del rischio cardiovascolare (31).

Un altro aspetto da considerare è l'impatto del CAC score nella aderenza terapeutica. Infatti, in una recente meta-

**Tabella 1** ◆ Riclassificazione del rischio cardiovascolare mediante l'utilizzo del CAC score

STUDI	% RICLASSIFICAZIONE	NUMERO DI SOGGETTI	ETÀ, ANNI	FOLLOW-UP, ANNI
MESA		5878	62.2	5.8
FRS 0%-6%	11.6			
FRS 6%-20%	54.4			
FRS >20%	35.8			
NRI	25			
Heinz Nixdorf		4487	45-75	5.0
FRS <10%	15.0			
FRS 10%-20%	65.6			
FRS >20%	34.2			
NRI	22.4			
Rotterdam		2028	69.6	9.2
FRS <10%	12			
FRS 10%-20%	52			
FRS >20%	34			
NRI	19			

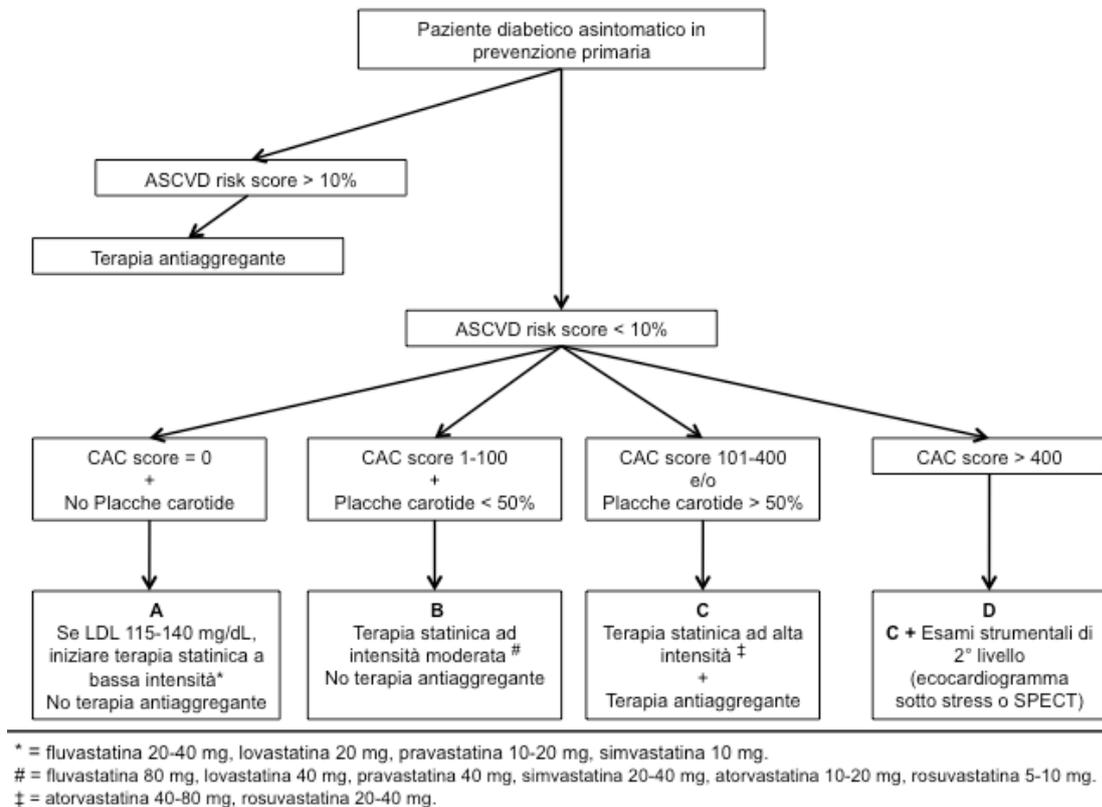
*I dati sono presentati come medie e percentuali. CAC = coronary artery calcium, MESA = Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, FRS = Framingham Risk Score, NRI = net reclassification index*

nalisi Gupta et al. hanno descritto che la percentuale di pazienti che iniziavano e continuavano le terapie farmacologiche (in particolare la terapia statinica) era significativamente più alta nella popolazione con un CAC score >0 UA rispetto ai soggetti con CAC score = 0 UA (32). Un argomento di acceso dibattito è il significato clinico della progressione del CAC score in pazienti in terapia statinica. Infatti, se da un lato Henein et al. scoprirono che l'incidenza di eventi cardiovascolari non era associata all'incremento di CAC score nei soggetti in terapia statinica, Raggi et al. trovarono che, in una coorte di soggetti in prevenzione primaria che iniziavano la terapia statinica, quelli che successivamente andavano incontro ad infarto miocardico avevano un incremento del 25% di CAC score rispetto ai soggetti senza eventi coronarici (33). Ulteriori studi sono necessari per chiarire il significato clinico e prognostico della progressione di CAC nei soggetti in terapia statinica.

#### **IL CAC SCORE NEL PAZIENTE DIABETICO ASINTOMATICO: RUOLO DECISIONALE PER LA TERAPIA ANTIAGGREGANTE?**

Come precedentemente accennato, vi è un acceso dibattito nel mondo scientifico riguardo la considerazione del diabete come equivalente coronarico (34); in questo contesto, la presenza o meno di CAC potrebbe individuare i pazienti diabetici da considerare coronaropatici. In questo contesto, Wong et al. trovarono elevati valori di CAC in pazienti diabetici asintomatici per eventi coronarici rispetto a soggetti non diabetici (35); inoltre, Khaleeli et al. scoprirono che la prevalenza di CAC score >0 UA nei diabetici asintomatici era simile a quella dei pazienti coronaropatici senza DM (36). Per quanto riguarda l'assenza di CAC score, Hecth et al. trovarono che pazienti diabetici con un CAC score = 0 UA avevano lo stesso rischio di eventi coronarici di soggetti non diabetici con il medesimo valore di CAC (37). Pertanto, la presenza o meno di CAC potrebbe avere risvolti utili nell'ambito della terapia antiaggregante nel paziente diabetico, ulteriore ambito di dibattito nella letteratura scientifica (38). Inoltre, Naghavi et al. hanno precedentemente suggerito, nei soggetti asintomatici

**Figura 1** ♦ Strategie terapeutiche nel paziente diabetico asintomatico in prevenzione primaria in base ai valori di CAC score e la presenza di aterosclerosi carotidea



con un CAC score >400 UA, l'utilizzo di test non invasivi di secondo livello provocativi quali l'ecocardiogramma sotto stress (fisico o farmacologico) o la tomografia ad emissione di fotone singolo (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) di perfusione miocardica nel sospetto di ischemia miocardica (39). Newmann et al. hanno recentemente proposto l'utilizzo della cardioaspirina nei soggetti diabetici asintomatici in prevenzione primaria con un rischio cardiovascolare a 10 anni >10% (secondo ASCVD risk score) (40). Purtroppo, il limite dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare è l'assenza della valutazione dell'aterosclerosi (coronarica e/o periferica) mediante esami strumentali di primo livello (ecocolordoppler carotideo ed esame TC per la valutazione del CAC score). Secondo le ultime linee guida europee sulla aterosclerosi periferica prodotte dalla European Society of Cardiology (ESC) ed European Society for Vascular Surgery (ESVS), l'utilizzo della cardioaspirina in prevenzione primaria è raccomandata in presenza di una stenosi carotidea >50% (secondo metodo NASCET) (41). In base a tali considerazioni, il trattamento con cardioaspirina in pa-

zienti diabetici in prevenzione primaria potrebbe essere indicata, oltre che nei soggetti con un rischio cardiovascolare >10%, anche in individui con un rischio cardiovascolare <10% ma con un CAC score >100 UA e/o presenza di placche carotidee >50%. Inoltre, in presenza di CAC score >400 UA, potrebbe essere raccomandato l'utilizzo di test non invasivi di secondo livello quali l'ecocardiogramma sotto stress o la SPECT di perfusione miocardica (Fig. 1).

#### VALUTAZIONE COSTO-BENEFICIO DEL CAC SCORE

Dato che per la valutazione del CAC score è necessario eseguire un esame TC, appare necessaria la valutazione degli eventuali costi correlati all'esecuzione dell'esame. Non esistono studi di costo-efficacia del CAC score rispetto a terapia antiaggregante nei soggetti diabetici. Gli studi di maggior rilievo sono studi di confronto con il trattamento statinico. Sebbene il costo di una TC per valutare il CAC è circa 100 \$ rispetto ad 1 \$ per statina, nel MESA Pletcher et al. mostrarono che, nei soggetti con un'età ≥55 anni ed un rischio cardiovascolare >7,5%, trat-

tare con statina solo i soggetti con un CAC score  $>0$  UA corrispondeva ad una spesa annua di circa 19000 €/anno rispetto ai 79000 €/anno del trattamento statinico di tutti i soggetti (42). Inoltre, in 5534 soggetti del MESA che non assumevano statine, il numero necessario da trattare per evitare un evento cardiovascolare (number need to treat, NNT) dopo l'inizio del trattamento statinico era 30 nei soggetti senza dislipidemia ma CAC score  $>100$  UA rispetto ad un NNT di 154 negli individui con una dislipidemia aterogena e CAC score = 0 UA (43).

## CONCLUSIONI

Il DM è una malattia ad elevato rischio cardiovascolare, in cui il mancato controllo glicemico e dei fattori di rischio aggiuntivi quali il fumo, l'ipertensione arteriosa e la dislipidemia ne aumentano fortemente il rischio (44). Per tale motivo, nei soggetti diabetici in prevenzione primaria con un rischio cardiovascolare  $>10\%$  è raccomandato il trattamento antiaggregante. Per valutare meglio il rischio cardiovascolare dei pazienti diabetici in prevenzione primaria, l'utilizzo di esami strumentali quali ecocolor Doppler TSA ed esame TC per la valutazione del CAC score potrebbero ridefinire il rischio cardiovascolare di tali soggetti. In particolare, il CAC score si è dimostrato l'unico tra i vari fattori di rischio non tradizionali a migliorare la definizione del rischio cardiovascolare. Pertanto, oltre che nei pazienti diabetici con un rischio cardiovascolare  $>10\%$ , l'utilizzo della cardioaspirina potrebbe avere un razionale nei soggetti con DT2 che, nonostante un rischio cardiovascolare  $<10\%$ , presentano un CAC score  $>100$  UA e/o placche carotidiche  $>50\%$ . Infine, in presenza di CAC score  $>400$  UA, potrebbe essere raccomandato l'utilizzo di test non invasivi di secondo livello quali l'ecocardiogramma sotto stress o la SPECT di perfusione miocardica. Sebbene i costi associati alla valutazione del CAC siano superiori all'utilizzo della terapia medica, il CAC score potrebbe meglio individuare i soggetti che maggiormente necessitano di trattamento nell'ambito della prevenzione cardiovascolare. In Italia non vi è una codifica precisa da parte del Sistema Sanitario Nazionale per quanto riguarda l'esame TC per la valutazione del CAC score, né una precisa indicazione all'utilizzo del CAC score per la valutazione del rischio cardiovascolare in determinate categorie. Lo sviluppo di raccomandazioni da parte delle principali società scientifiche nazionali

potrebbe essere d'aiuto nel realizzare chiare raccomandazioni per quanto riguarda la valutazione del CAC score.

## BIBLIOGRAFIA

1. International Diabetes Federation 2017 (2017) International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: <http://www.diabetesatlas.org/>. Accessed 26 Jan 2018.
2. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 22: 233-40, 1999.
3. Yusuf S, Hawken S, Ōunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 937-952, 2004. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
4. Di Pino A, Scicali R, Calanna S, et al. Cardiovascular Risk Profile in Subjects With Prediabetes and New-Onset Type 2 Diabetes Identified by HbA<sub>1c</sub> According to American Diabetes Association Criteria. *Diabetes Care* 37: 1447-1453, 2014. doi: 10.2337/dc13-2357.
5. Scicali R, Giral P, Gallo A, et al. HbA<sub>1c</sub> increase is associated with higher coronary and peripheral atherosclerotic burden in non diabetic patients. *Atherosclerosis*, 2016. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.003.
6. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 339: 229-234, 1998. doi: 10.1056/NEJM199807233390404.
7. Pajunen P, Koukkunen H, Ketonen M, et al. Myocardial infarction in diabetic and non-diabetic persons with and without prior myocardial infarction: the FINAMI Study. *Diabetologia* 48: 2519-24, 2005. doi: 10.1007/s00125-005-0019-0.
8. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, et al. Impact of Diabetes and Previous Myocardial Infarction on Long-term Survival & 25-Year Mortality Follow-up of Primary Screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial & Arch Intern Med 164: 1438, 2004. doi: 10.1001/archinte.164.13.1438.
9. Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, et al. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of

- myocardial infarction. *Diabetologia* 48: 856-61, 2005. doi: 10.1007/s00125-005-1730-6.
10. Yeboah J, Young R, McClelland RL, et al. Utility of Non-traditional Risk Markers in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Assessment. *J Am Coll Cardiol* 67: 139-147, 2016. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.058.
  11. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 63: 2935-59, 2014. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.005.
  12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 37: 2315-2381, 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
  13. Uretsky S, Chokshi N, Kobrinski T, et al. The Interplay of Physician Awareness and Reporting of Incidentally Found Coronary Artery Calcium on the Clinical Management of Patients Who Underwent Noncontrast Chest Computed Tomography. *Am J Cardiol* 115: 1513-1517, 2015. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.051.
  14. 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* 358: 1336-1345, 2008. doi: 10.1056/NEJMoa072100.
  15. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 92: 2157-62, 1995.
  16. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, et al. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 208: 807-814, 1998. doi: 10.1148/radiology.208.3.9722864.
  17. Hounsfield GN. Computed medical imaging. *Science* 210: 22-8, 1980.
  18. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 15: 827-32, 1990.
  19. Isma'eel H, Min D, Al-Shaar L, et al. Assessing Level of Agreement for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Categorization Between Coronary Artery Calcium Score and the American College of Cardiology/American Heart Association Cardiovascular Prevention Guidelines and the Potential Impact on Treatment Recommendations. *Am J Cardiol* 118: 1480-1485, 2016. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.08.012.
  20. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 133: 849-58, 2016. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018524.
  21. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. *Circulation* 101: 244-51, 2000.
  22. Berman DS, Wong ND, Gransar H, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol* 44: 923-930, 2004. doi: 10.1016/j.jacc.2004.06.042.
  23. Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, et al. Ionizing Radiation in Cardiac Imaging: A Science Advisory From the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation* 119: 1056-1065, 2009. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191650.
  24. Hecht HS, de Siqueira MEM, Cham M, et al. Low- vs. standard-dose coronary artery calcium scanning. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16: 358-63, 2015. doi: 10.1093/ehjci/jeu218.
  25. Chen J, Einstein AJ, Fazel R, et al. Cumulative Exposure to Ionizing Radiation From Diagnostic and Therapeutic Cardiac Imaging Procedures. *J Am Coll Cardiol* 56: 702-711, 2010. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.014.
  26. Handy CE, Desai CS, Dardari ZA, et al. The Association of Coronary Artery Calcium With Noncardiovascular Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 9: 568-576, 2016. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.09.020.
  27. de Lemos JA, Ayers CR, Levine BD, et al. Multimodality Strategy for Cardiovascular Risk Assessment Clinical Perspective. *Circulation* 135: 2119-2132, 2017. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027272.
  28. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification

- tion improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol* 56: 1397-406, 2010. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.030.
29. Elias-Smale SE, Proença RV, Koller MT, et al. Coronary calcium score improves classification of coronary heart disease risk in the elderly: the Rotterdam study. *J Am Coll Cardiol* 56: 1407-14, 2010. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.029.
  30. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary Artery Calcium Score and Risk Classification for Coronary Heart Disease Prediction. *JAMA* 303: 1610, 2010. doi: 10.1001/jama.2010.461.
  31. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, et al. Coronary Artery Calcification Compared With Carotid Intima-Media Thickness in the Prediction of Cardiovascular Disease Incidence; The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 168: 1333, 2008. doi: 10.1001/archinte.168.12.1333.
  32. Gupta A, Lau E, Varshney R, et al. The Identification of Calcified Coronary Plaque Is Associated With Initiation and Continuation of Pharmacological and Lifestyle Preventive Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 10: 833-842, 2017. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.01.030.
  33. Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ. Progression of Coronary Artery Calcium and Risk of First Myocardial Infarction in Patients Receiving Cholesterol-Lowering Therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 1272-1277, 2004. doi: 10.1161/01.ATV.0000127024.40516.ef.
  34. Bulughapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 26: 142-148, 2009. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02640.x.
  35. Wong ND, Sciammarella MG, Polk D, et al. The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium. *J Am Coll Cardiol* 41: 1547-53, 2003.
  36. Khaleeli E, Peters SR, Bobrowsky K, et al. Diabetes and the associated incidence of subclinical atherosclerosis and coronary artery disease: Implications for management. *Am Heart J* 141: 637-44, 2001. doi: 10.1067/mhj.2001.113224.
  37. Hecht HS, Narula J. Coronary artery calcium scanning in asymptomatic patients with diabetes mellitus: a paradigm shift. *J Diabetes* 4: 342-50, 2012. doi: 10.1111/j.1753-0407.2012.00212.x.
  38. Lloyd-Jones DM, Huffman MD, Karmali KN, et al. Estimating Longitudinal Risks and Benefits From(1) Lloyd-Jones DM, Huffman MD, Karmali KN, Sanghavi DM, Wright JS, Peller C, et al. Estimating Longitudinal Risks and Benefits From Cardiovascular Preventive Therapies Among Medicare Patients. *J Am Coll Cardiol* 69: 1617-1636, 2017. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.018.
  39. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, 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 Cardiol* 98: 2H-15H, 2006. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.03.002.
  40. Newman JD, Schwartzbard AZ, Weintraub HS, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 70: 883-893, 2017. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.001.
  41. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*, 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
  42. Pletcher MJ, Pignone M, Earnshaw S, et al. Using the Coronary Artery Calcium Score to Guide Statin Therapy: A Cost-Effectiveness Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 7: 276-284, 2014. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000799.
  43. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 129: 77-86, 2014. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003625.
  44. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med* 368: 1613-24, 2013. doi: 10.1056/NEJMsa1213829.