

# Σκορ ασβεστίου στις στεφανιαίες αρτηρίες υπό το πρίσμα της πρωτογενούς καρδιαγγειακής πρόληψης

•• **Γεώργιος Π. Ραμπίδης MD, MSc, PhD**

Καρδιολόγος-Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Γ.Π.Ν.Θ. "ΑΧΕΠΑ"  
Cardiac CT Specialist, Διαγνωστικό Κέντρο ΠΑΝΑΓΙΑ, Βέροια

•• **Γεώργιος Ν. Μπενέτος MD, MSc, PhD**

Καρδιολόγος-Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Γ.Ν.Α. "Ιπποκράτειο"  
Υπεύθυνος Cardiac CT, Κλινική ΛΕΥΚΟΣ ΣΤΑΥΡΟΣ, Αθήνα

•• **Ανδρέας Α. Γιαννόπουλος MD, PhD**

Καρδιολόγος, Cardiology Department & Nuclear Medicine Department-Cardiac Imaging Unit  
University Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland

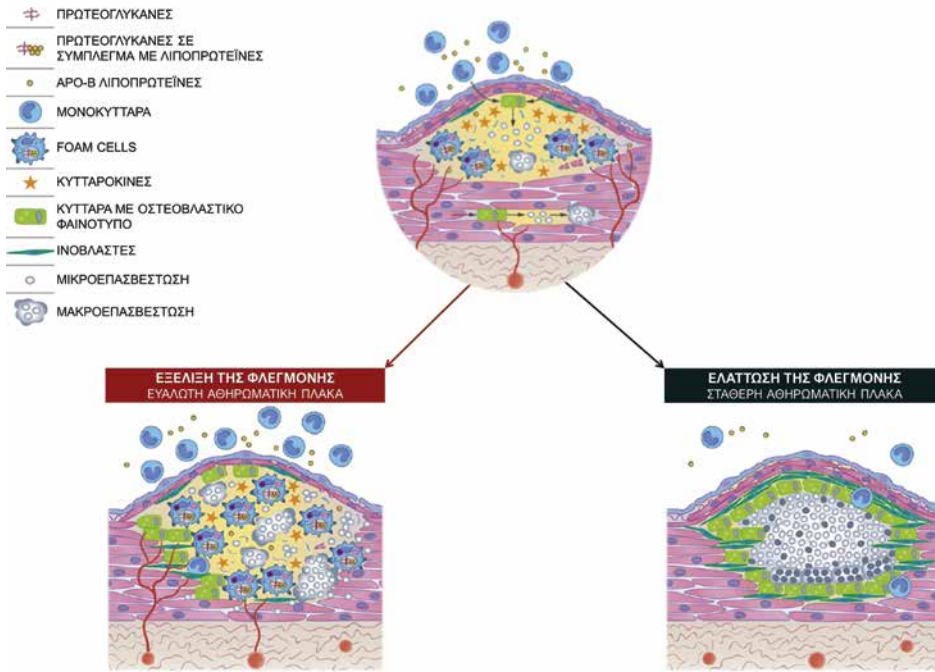
## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σκορ ασβεστίου (Coronary Artery Calcium Score, CACS) αποτελεί μια ευρέως διαθέσιμη, μη επεμβατική διαγνωστική μέθοδο για την ποσοτικοποίηση των επασβεστώσεων στις στεφανιαίες αρτηρίες. Πρόκειται για μια απλή εξέταση αξονικής τομογραφίας θώρακα με ηλεκτροκαρδιογραφικό συγχρονισμό και δεν απαιτείται η χορήγηση σκιαγραφικού παράγοντα. Με τους νέας γενιάς αξονικούς τομογράφους η σάρωση διαρκεί λίγα δευτερόλεπτα και η επιβάρυνση σε ακτινοβολία είναι πολύ χαμηλή, όσο περίπου με μια μαστογραφία (<1 mSV). Η ποσοτικοποίηση της ασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών γίνεται με τον υπολογισμό του Agatston Score<sup>1</sup> και η μονάδα μέτρησης είναι Agatston Unit (AU).

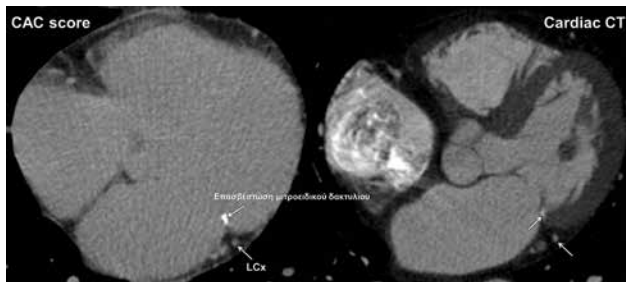
Η επασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών συνιστά μια σύνθετη, δυναμική βιολογική διεργασία στην πρόοδο της αθηρωμάτωσης και η έκτασή της

σχετίζεται άμεσα με το ολικό αθηρωματικό φορτίο<sup>2</sup> (Εικόνα 1). Η ολική ποσότητα ασβεστίου στα στεφανιαία αντανακλά το συγκερασμό όλων των παραγόντων κινδύνου, καθ' όλη τη διάρκεια ζωής ενός ατόμου<sup>3</sup>, και αποτελεί ισχυρό προγνωστικό δείκτη για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα, ανεξαρτήτως άλλων παραδοσιακών προγνωστικών δεικτών όπως το Framingham risk score<sup>4</sup>. Επιπρόσθετα, υψηλές τιμές του δείκτη ασβεστίου σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και κατάγματος ισχίου<sup>5</sup>.

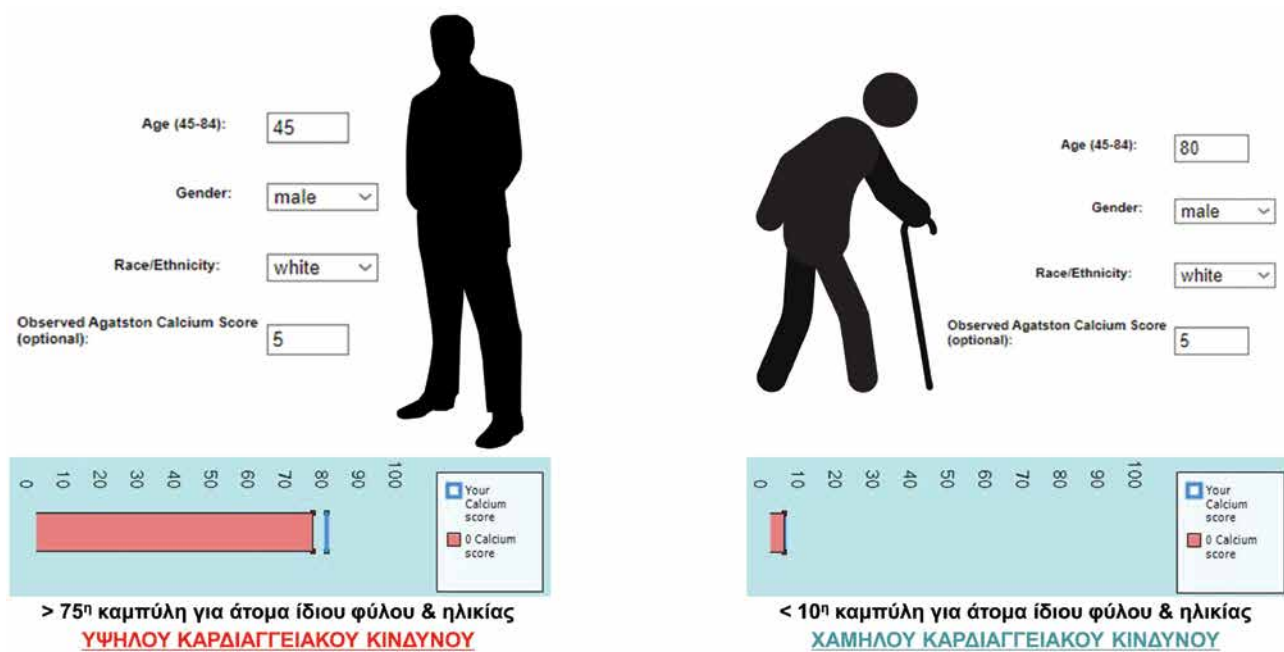
Ο κλινικός ιατρός συχνά βρίσκεται αντιμέτωπος με πολλαπλά ερωτήματα σχετικά με τη βέλτιστη αξιοποίηση των αποτελεσμάτων του σκορ ασβεστίου, στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Ποιες είναι οι κατάλληλες ενδείξεις για τη διενέργεια της συγκεκριμένης εξέτασης; Δημογραφικοί παράγοντες όπως ηλικία, φύλο και εθνικότητα διαφοροποιούν την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων; Θα πρέπει να αξιολογείται η



**Εικόνα 1.** Συνοπτική απεικόνιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών επασβέστωσης της αθηρωματικής πλάκας, που είναι δυνατόν, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, να οδηγεί στη σταθεροποίησή της<sup>2</sup>.



**Εικόνα 2.** Επασβέστωση μιτροειδικού δακτυλίου, σε σχέση με τη γεινιάζουσα περισπώμενη αρτηρία (LCx), που δεν εμφανίζει επασβεστάσεις. Οι εικόνες προέρχονται από τον ίδιο ασθενή, που υποβλήθηκε αρχικά σε απλή σάρωση χωρίς έγχυση σκιαγραφικού (αριστερά) για τον υπολογισμό του Agatston score και εν συνεχεία διενεργήθηκε η αξονική στεφανιογραφία (δεξιά) με τη χορήγηση σκιαγραφικού παράγοντα. CAC/ coronary artery calcium, CT/computed tomography (εικόνες από το προσωπικό αρχείο των συγγραφέων).



**Εικόνα 3.** Διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου ανάλογα με την ηλικία σε 2 λευκούς άνδρες με την ίδια απόλυτη τιμή Agatston score.

απόλυτη τιμή του δείκτη ασβεστίου ή η εκατοστιαία κατάταξη, ανάλογα με το φύλο και την ηλικία; Αξιολογείται με τον ίδιο τρόπο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο ή οικογενή υπερχοληστερολαιμία; Ποια είναι η προγνωστική αξία του μηδενικού δείκτη ασβεστίου ή/και πολύ υψηλών τιμών, και σε ποια άτομα έχει νόημα η επανάληψη της εξέτασης; Μπορούν τα αποτελέσματα να καθοδηγήσουν τον θεράποντα ιατρό ως προς τη χρήση στατίνης, άλλου υπολιπιδαιμικού παράγοντα ή συνδυασμών, ασπιρίνης ή/και αντιυπερτασικής αγωγής; Πώς ερμηνεύεται η ανίχνευση ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία ως τυχαίο εύρημα σε διαγνωστικές εξετάσεις για άλλο λόγο;

Στο παρόν άρθρο παρουσιάζεται η πρόσφατη τεκμηριωμένη ιατρική γνώση σχετικά με την ενδεδειγμένη χρήση του σκορ ασβεστίου και προτείνονται πρακτικές κατευθύνσεις με σκοπό την εξατομικευμένη αντιμετώπιση ασθενών σε επίπεδο πρωτογενούς πρόληψης.

## ΤΕΧΝΙΚΗ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΕΚΘΕΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ

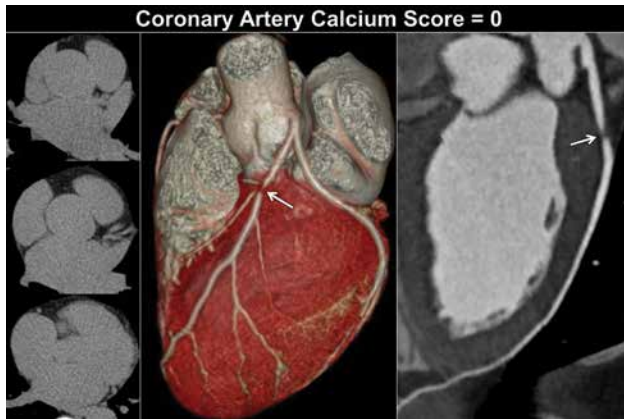
Πρόκειται για μια απλή εξέταση, που συνήθως διαρκεί κάτω από 10 λεπτά και διενεργείται σε πολυτομικό αξονικό τομογράφο (multidetector CT) κατ'ελάχιστο 16 τομών, με προοπτικό συγχρονισμό με ηλεκτροκαρδιογράφημα (prospective ECG-gating), χωρίς τη χορήγηση σκιαγραφικού παράγοντα. Λαμβάνονται περίπου 40 τομές πάχους 2.5 έως 3 mm, για την πλήρη καρδιακή σάρωση, και η ενέργεια της δέσμης φωτονίων της λυχνίας ορίζεται στα 120 KVp, με ανάλογη προσαρμογή σε χαμηλές τιμές δείκτη μάζας σώματος. Με αυτόν τον τρόπο η έκθεση σε ακτινοβολία κυμαίνεται μεταξύ 1 έως 1,5 mSV, ενώ σύγχρονες εξελίξεις σε λογισμικά επεξεργασίας και ανασύνθεσης εικόνας<sup>6,7,8,9</sup> (iterative & deep-learning image reconstruction) μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντική περαιτέρω μείωση της έκθεσης σε ακτινοβολία σε επίπεδα <1 mSV, χωρίς απώλεια διαγνωστικής ακρίβειας.

Το Agatston score<sup>1</sup> είναι η συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος, μέχρι και σήμερα, για την ποσοτικοποίηση της επασβεστώσεως των στεφανιαίων. Με αυτή τη μέθοδο οι ασβεστοποιημένες αθηρωματικές πλάκες ανιχνεύονται με κριτήριο την πυκνότητα και την επιφάνειά τους. Πιο συγκεκριμένα, ως ασβεστοποιημένη ορίζεται μία περιοχή, που εμφανίζει εξασθένιση  $\geq 130$  μονάδων Hounsfield (HU) και επιφάνεια

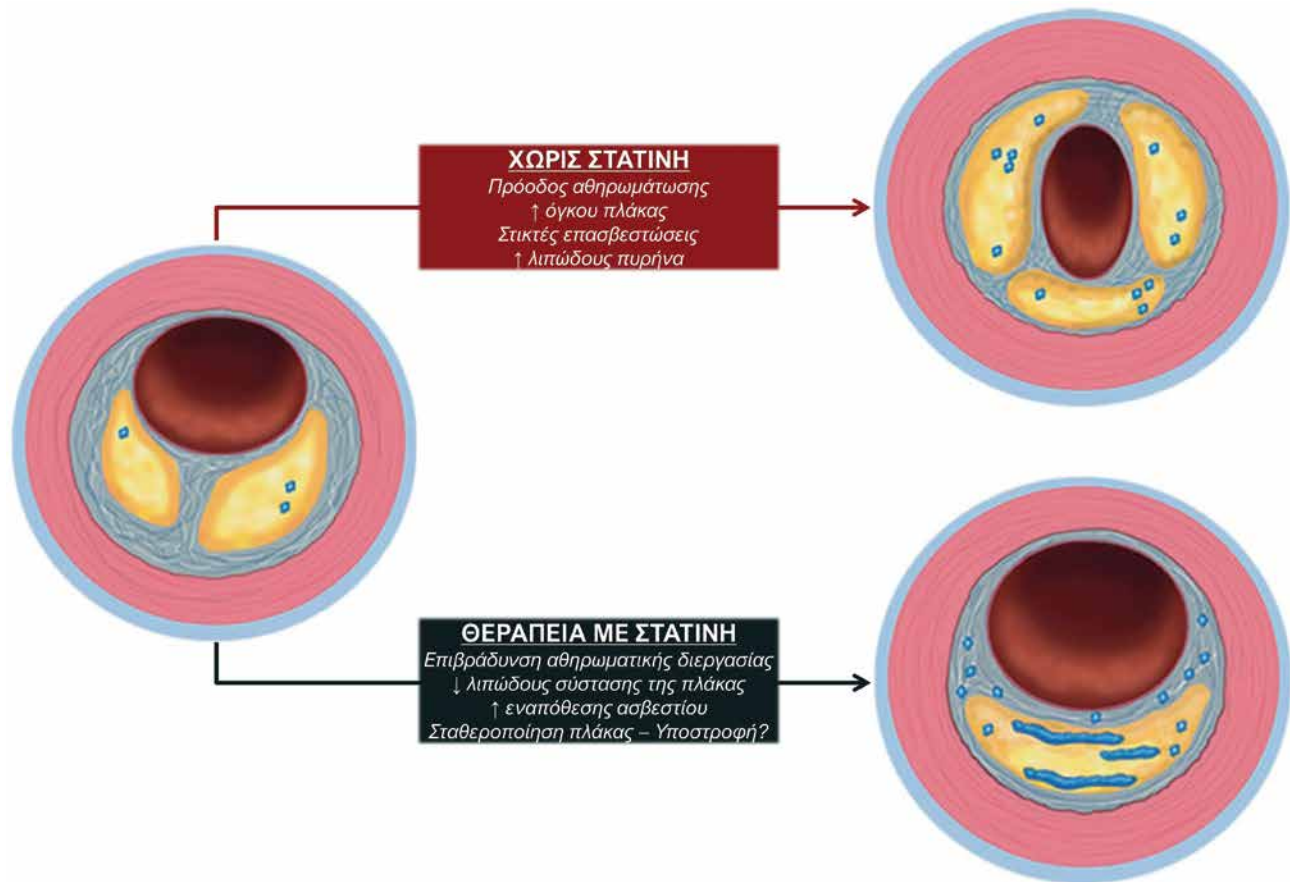
τουλάχιστον 3 γειτονικών pixels (τουλάχιστον 1 mm<sup>2</sup>). Το σκορ ασβεστίου υπολογίζεται, πολλαπλασιάζοντας την επιφάνεια της περιοχής ασβέστωσης (mm<sup>2</sup>) με ένα συντελεστή πυκνότητας (1 έως 4) για κάθε τομή πάχους 3 mm (για 130-200 HU συντελεστής 1, για 201-300 HU συντελεστής 2, για 301-400 HU συντελεστής 3, για >400 HU συντελεστής 4). Στη συνέχεια αθροίζονται τα αποτελέσματα από κάθε τομή και εξάγεται το συνολικό σκορ ασβεστίου για τον εξεταζόμενο. Ωστόσο, για την αποφυγή ψευδώς θετικού αποτελέσματος ή/και υπερεκτίμησης του σκορ, θα πρέπει να έχουμε υπόψιν τις παρακάτω επισημάνσεις:

1. Artifact κίνησης είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε υπερεκτίμηση του σκορ.
2. Σε ασθενείς με προηγούμενη αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) ή αγγειοπλαστική με τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) δεν θα πρέπει να υπολογίζεται το σκορ ασβεστίου στεφανιαίων.
3. Επασβεστώσεις στο μιτροειδικό δακτύλιο θα πρέπει να διαχωρίζονται από τα ευρήματα κατά μήκος της περισπώμενης αρτηρίας, διότι, σε αντίθετη περίπτωση, είναι δυνατόν να οδηγηθούμε σε υψηλές τιμές ψευδώς θετικού αποτελέσματος (Εικόνα 2).
4. Το ασβέστιο στην αορτική ρίζα θα πρέπει να αποκλείεται από τον υπολογισμό του σκορ ασβεστίου των στεφανιαίων.

Όσον αφορά στο πόρισμα της εξέτασης, θα πρέπει να αναφέρεται το συνολικό σκορ ασβεστίου, καθώς επίσης και η βαθμολογία για κάθε αγγείο ξεχωριστά. Επιπρόσθετα, πέραν της απόλυτης τιμής σε Agatston Units, θα πρέπει να αναφέρεται και η εκατοστιαία κατάταξη του εξεταζόμενου ανάλογα με το φύλο και την ηλικία του. Επί παραδείγματι, 2 λευκοί άνδρες, ηλικίας 45 και 80 ετών, με το ίδιο σκορ ασβεστίου 5 AU, κατατάσσονται σε αντιδιαμετρικές κατηγορίες καρδιαγγειακού κινδύνου (πάνω από την 75η & κάτω από την 5η καμπύλη, αντίστοιχα) και απαιτείται διαφορετική προσέγγιση ως προς τα μέτρα πρόληψης και φαρμακοθεραπείας (Εικόνα 3). Οι εν λόγω καμπύλες προέκυψαν από τα αποτελέσματα της πολυεθνικής μελέτης MESA<sup>10</sup> και το λογισμικό πρόγραμμα για τον υπολογισμό τους είναι δημοσιευμένο στην ιστοσελίδα <https://www.mesa-nhlbi.org/CAC-Tools.aspx>. Συμπερασματικά, ενώ η απόλυτη τιμή του δείκτη ασβεστίου έχει υψηλή



**Εικόνα 4.** Γυναίκα, ηλικίας 38 ετών, με τυπική στηθάγχη, θετικό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης έναρξης στεφανιαίας νόσου και μηδενικό σκορ ασβεστίου. Λόγω της τυπικής κλινικής συμπτωματολογίας προχωρήσαμε στη διενέργεια αξονικής στεφανιογραφίας, η οποία ανέδειξε υφολική απόφραξη (στένωση 99%) στο εγγύς τμήμα του πρόσθιου κατιόντα κλάδου. Το μηδενικό σκορ ασβεστίου σε συμπτωματικό ασθενή δεν μπορεί να αποκλείσει αποφρακτική στεφανιαία νόσο (εικόνες από το προσωπικό αρχείο των συγγραφέων).

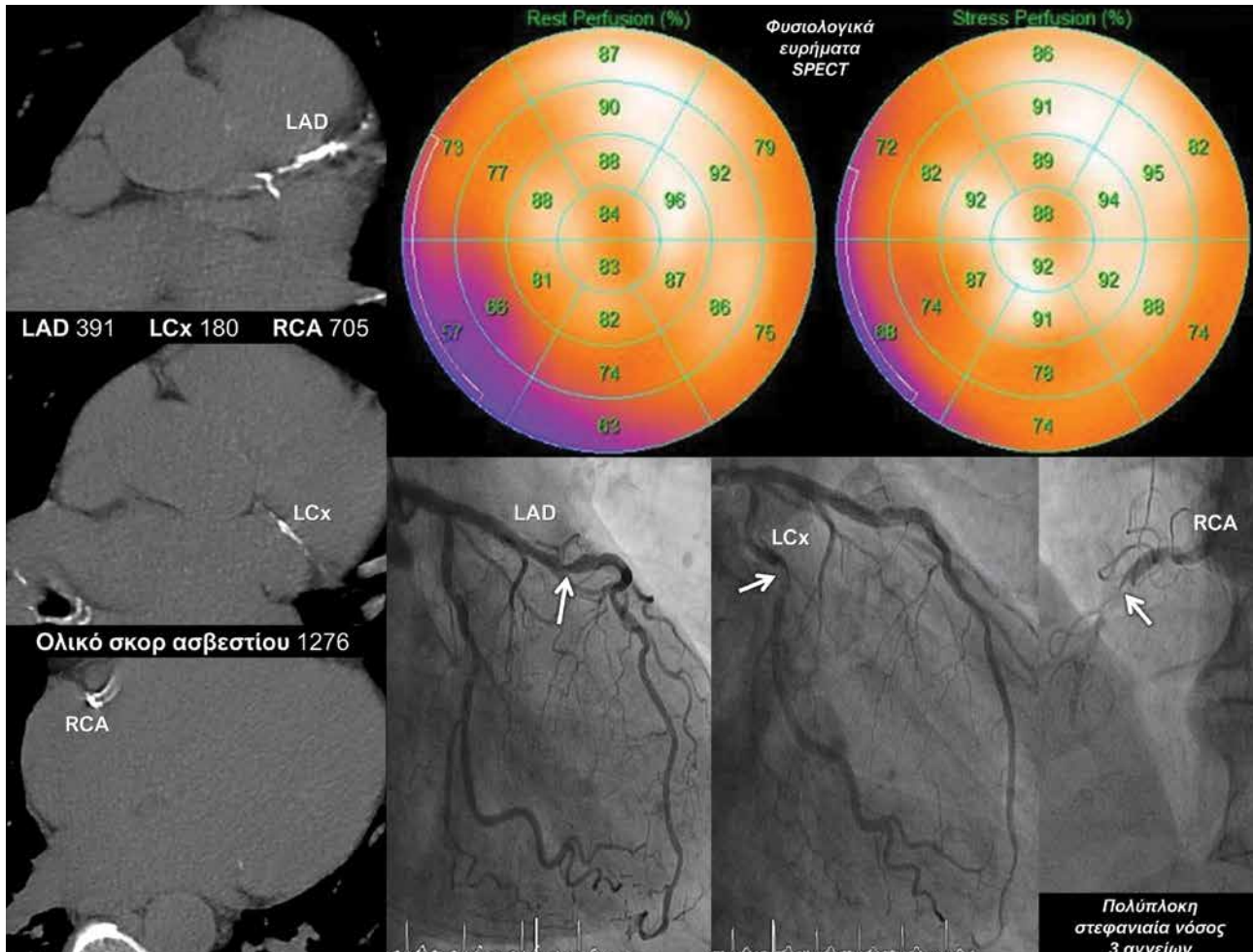


**Εικόνα 5.** Επασβέτωση αθηρωματικής πλάκας σε 2 διαφορετικά κλινικά σενάρια (χωρίς θεραπεία με στατίνη και υπό επιθετική στατινοθεραπεία)<sup>24</sup>. Η φυσική πρόοδος της στεφανιαίας αθηρωμάτωσης, σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν στατίνη, περιλαμβάνει το σχηματισμό μεγάλου λιποβριθούς πυρήνα, με στικτές επασβεστώσεις στο εσωτερικό του. Σε ασθενείς που λαμβάνουν επιθετική στατινοθεραπεία, παρατηρείται υποστροφή της αθηρωμάτωσης με μεταβολή της σύστασης της αθηρωματικής πλάκας, σημαντική ελάττωση των μη επασβεστωμένων συστατικών της και αύξηση των επασβεστωμένων τμημάτων με πιθανό σταθεροποιητικό φαινόμενο.

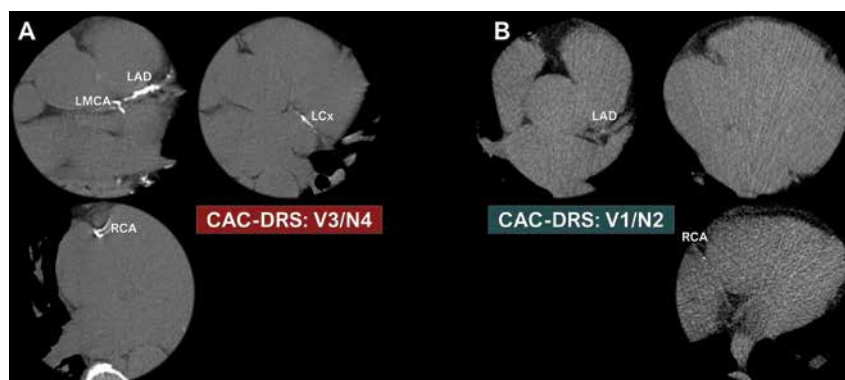
προγνωστική αξία για το μεσοπρόθεσμο κίνδυνο μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος<sup>11</sup>, η εκατοστιαία ταξινόμηση, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο, παρέχει την καλύτερη εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου για το υπόλοιπο της ζωής του εξεταζόμενου<sup>12</sup>.

Τέλος, είναι σημαντικό να τονιστεί, πως πρόκειται για μια διαγνωστική εξέταση με υψηλό βαθμό επαναληψιμότητας (repeatability) και αναπαραγωγιμότητας (reproducibility) των μετρήσεων, μεταξύ διαφορετικών εξεταστών και διαφορετικών μηχανημάτων (scanners), όταν φυσικά ακολουθείται το

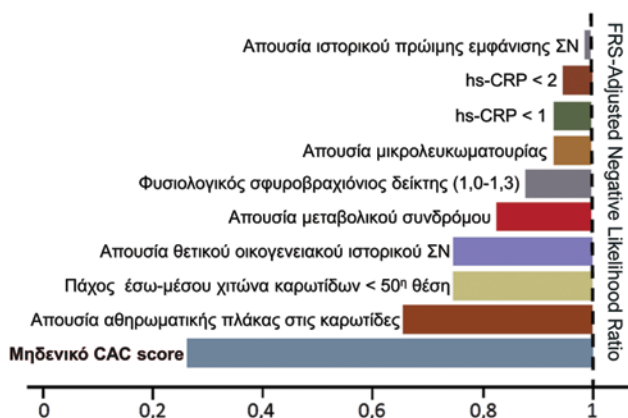




**Εικόνα 6.** Άνδρας, ηλικίας 65 ετών, με φυσιολογικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου (αριστερό πάνελ: rest perfusion, δεξιό πάνελ: stress perfusion) και σκορ ασβεστίου > 1000. Κατά το φαινόμενο της ομοιογενούς ισχαιμίας σε όλα τα μυοκαρδιακά τοιχώματα (balanced ischemia), είναι δυνατόν τα ευρήματα στο σπινθηρογράφημα να είναι φυσιολογικά<sup>30</sup>. Ο εν λόγω ασθενής, εξαιτίας του υψηλού σκορ ασβεστίου αλλά και της κλινικής συμπτωματολογίας (δύσπνοια στην κόπωση), υποβλήθηκε σε επεμβατική στεφανιογραφία, η οποία ανέδειξε νόσο 3 αγγείων / LADmid 70%, LCxprox 80%, RCAprox 100% (εικόνες από το προσωπικό αρχείο των συγγραφέων).



**Εικόνα 7.** Εκτίμηση επασβεστώσεων στα στεφανιαία αγγεία, σε 2 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απλή αξονική θώρακος, κατόπιν πνευμονολογικής εκτίμησης. Ο πρώτος ασθενής (A) παρουσιάζει σοβαρές επασβεστώσεις σε όλα τα αγγεία (CAC-DRS ταξινόμηση: V3/N4). Η δεύτερη εξεταζόμενη (B) παρουσιάζει ήπια επασβεστώση σε 2 αγγεία (CAC-DRS ταξινόμηση: V1/N2). Οι εικόνες προέρχονται από το προσωπικό αρχείο των συγγραφέων. CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System, LMCA: Left Main Coronary Artery, LAD: Left Anterior Descending artery, LCx: Left Circumflex, RCA: Right Coronary Artery.



**Σχήμα 1.** *The Power of Zero*<sup>15</sup>. Το μηδενικό σκορ ασβεστίου, συγκριτικά με άλλους τυπικούς παράγοντες, αποτελεί τον ισχυρότερο αρνητικό προγνωστικό δείκτη για την εκδήλωση μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. CAC/coronary calcium score, FRS/framingham risk score.

συγκεκριμένο πρωτόκολλο διενέργειας της σάρωσης, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω. Πιο συγκεκριμένα, η συμφωνία αποτελεσμάτων, ως προς την ύπαρξη ασβεστίου στα στεφανιαία (CACS >0), είναι της τάξης 96%<sup>13</sup>, ενώ η απόλυτη τιμή του σκορ ασβεστίου, μεταξύ εξεταζόμενων με CACS >0, παρουσιάζει μεταβλητότητα της τάξης 12 έως 19%, χωρίς όμως αυτό να είναι κλινικά σημαντικό, καθώς δεν μεταβάλλει την κατηγορία καρδιαγγειακού κινδύνου του εξεταζόμενου<sup>14</sup>.

## ΣΚΟΡ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ & ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

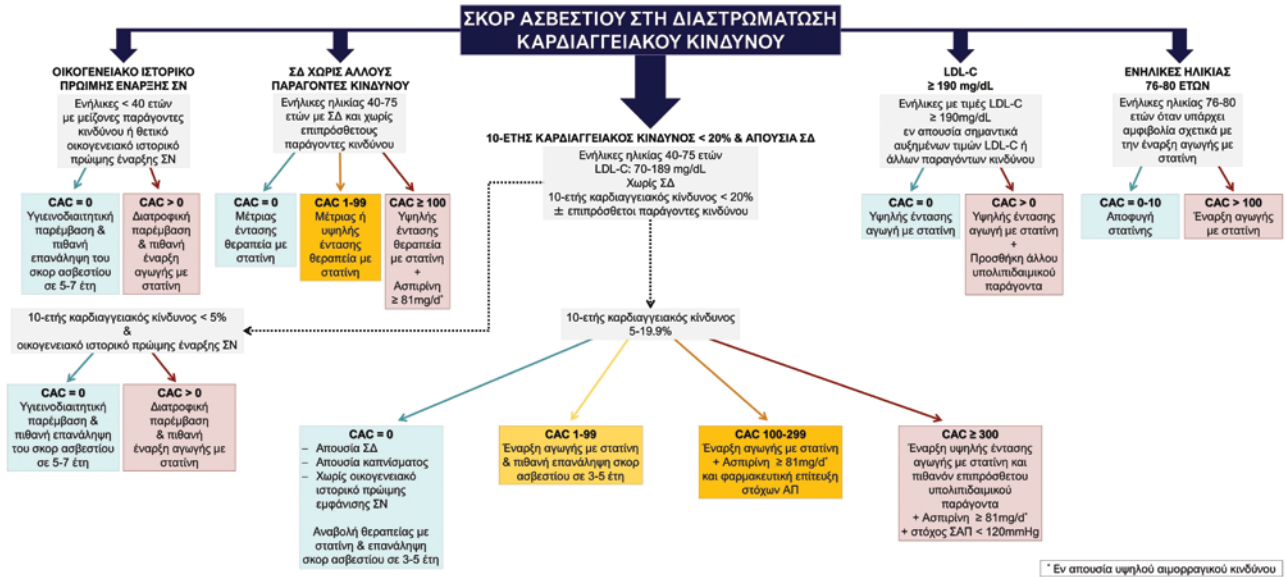
Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης MESA, με δεδομένα από 6.722 ασθενείς τεσσάρων διαφορετικών φυλετικών ομάδων, η επίπτωση της ανίχνευσης ασβεστίου στα στεφανιαία (CACS >0) ήταν υψηλότερη στους άνδρες της καυκάσιας φυλής (70,4%) και ακολουθούσαν οι άνδρες της κινέζικης φυλής (59,2%), οι άνδρες ισπανικής καταγωγής (56,6%) και οι άνδρες της μαύρης φυλής (52%). Ομοίως και στο γυναικείο φύλο, η καυκάσια φυλή ήταν πρώτη με ποσοστό 44,7%. Η απόλυτη τιμή του δείκτη ασβεστίου είναι υψηλότερη στους άνδρες, συγκριτικά με τις γυναίκες και αυξάνει σταθερά με την πρόοδο της ηλικίας<sup>10</sup>. Περίπου τα 2/3 των γυναικών και 4 στους 10 άνδρες είχαν μηδενικό δείκτη ασβεστίου. Μετά από μια περίοδο παρακολούθησης μέσης διάρκειας 10 ετών, το μηδενικό σκορ ασβεστίου αποδείχθηκε ως ο ισχυρότερος, και με διαφορά, αρνητικός προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση καρδιαγγειακού συμβάματος<sup>15</sup> μεταξύ άλλων κλινικών, βιοχημικών

και απεικονιστικών παραμέτρων με γνωστή προγνωστική αξία (Σχήμα 1).

## ΣΚΟΡ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΕ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟ

Βασικός στόχος της πρωτογενούς πρόληψης είναι η μακροπρόθεσμη αποφυγή καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασυμπτωματικά άτομα. Η σύσταση για υιοθέτηση υγιεινού τρόπου ζωής (διακοπή καπνίσματος, τακτική σωματική άσκηση, διατήρηση ιδανικού σωματικού βάρους και υγιεινή διατροφή) γίνεται σε όλα τα άτομα, αλλά οι περαιτέρω παρεμβάσεις (φαρμακευτικές κυρίως) βασίζονται στην εξατομικευμένη διαστρωμάτωση κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα. Τόσο η Αμερικανική όσο και η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία έχουν υιοθετήσει και συστήνουν τη χρήση ειδικών σκορ για τον υπολογισμό και την ποσοτικοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η ποσοτικοποίηση αυτή εκφράζεται είτε με εκτιμώμενο δεκαετή κίνδυνο καρδιαγγειακού συμβάματος<sup>16</sup> (Αμερική, Pooled Cohort Equation) είτε με εκτιμώμενο δεκαετή κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου<sup>17</sup> (Ευρώπη, SCORE). Συχνά, παρά τον υπολογισμό των σκορ κινδύνου, λόγω των οριακών τιμών, υπάρχει αβεβαιότητα από τον κλινικό ιατρό σχετικά με τη χρησιμότητα έναρξης φαρμακευτικής αγωγής (ιδιαίτερα με στατίνες) στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης. Σε αυτό το σημείο ο υπολογισμός του σκορ ασβεστίου μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στην επαναταξινόμηση του πραγματικού ρίσκου προς τη σωστή κατεύθυνση (είτε προς τα κάτω είτε προς τα πάνω, risk reclassification).

Με βάση πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες<sup>18</sup>, το σκορ ασβεστίου εμφανίζει μεγάλη αποτελεσματικότητα στην επαναδιαστρωμάτωση κινδύνου ατόμων με οριακό ή ενδιάμεσο δεκαετή κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα (δηλαδή για την κατηγορία 40-75 έτη και 5-7,5% ή 7,5-20% κίνδυνος από το Pooled Cohort Equation). Ο υπολογισμός ενός σκορ ασβεστίου >100 AU ή >75η εκατοστιαία θέση για την ηλικία, το φύλο και την εθνικότητα κατατάσσει αυτομάτως το άτομο σε μεγαλύτερη κατηγορία κινδύνου, με ανάγκη για επιθετικότερη διαχείριση των παραγόντων κινδύνου και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων για έναρξη θεραπείας με στατίνες. Αντίθετα, η ανίχνευση σε αυτή την κατηγορία ατόμων με μηδενικό σκορ ασβεστίου τα κατατάσσει αυτομάτως σε χαμηλότερη κατηγορία κινδύνου, με δυνατότητα αναστολής έναρξης επιθετικής φαρμακευτικής αγωγής. Στην περίπτωση αυτή δύναται να επαναληφθεί ο υπολογισμός του σκορ ασβεστίου σε 5 έτη. Σε άτομα χαμηλού καρδιαγγειακού



**Σχήμα 2.** Διαγραμματική αποτύπωση οδηγιών και συστάσεων για την ένταξη του σκορ ασβεστίου στην εξατομικευμένη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων<sup>12</sup>. Στο σχήμα δεν συμπεριλαμβάνονται τα άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (10ετής κίνδυνος >20%), καθώς η εφαρμογή του σκορ ασβεστίου δεν συνεισφέρει στη λήψη αποφάσεων στην εν λόγω ομάδα, δεδομένου ότι ούτως ή άλλως απαιτείται επιθετικός έλεγχος παραγόντων κινδύνου και φαρμακευτική θεραπεία.

κινδύνου (<5% 10ετή κίνδυνο), η κλινική αξία του σκορ ασβεστίου ως προς τη σωστή επαναταξινόμηση είναι χαμηλότερη. Ο λόγος είναι ότι πολύ μικρό ποσοστό αυτών των ατόμων θα έχουν σκορ ασβεστίου >100 AU, που θα οδηγούσε σε φαρμακευτική θεραπεία.

Αναφορικά με τα άτομα οριακού καρδιαγγειακού κινδύνου (5-7,5%), η χρήση του σκορ ασβεστίου έχει περισσότερο νόημα στην υποομάδα αυτών που παρουσιάζουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου. Σε αυτούς περιλαμβάνονται το κληρονομικό ιστορικό πρώιμης έναρξης στεφανιαίας νόσου, η εκσεσημασμένη υπερχοληστερολαιμία (LDL 160-189 mg/dL), η χρόνια νεφρική νόσος κ.ά. Στα άτομα αυτά η διενέργεια σκορ ασβεστίου μπορεί να αποκαλύψει υψηλές τιμές, επιτρέποντας έτσι τη σωστή επαναταξινόμηση και την έγκαιρη έναρξη φαρμακευτικής αγωγής.

Τέλος, για τα άτομα που κατατάσσονται σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (10ετής κίνδυνος >20%), η εφαρμογή του σκορ ασβεστίου δεν συνεισφέρει στη λήψη αποφάσεων, δεδομένου ότι ούτως ή άλλως απαιτείται επιθετικός έλεγχος παραγόντων κινδύνου και φαρμακευτική θεραπεία με στατίνες σε αυτή την κατηγορία ατόμων.

Στο Σχήμα 2, σύμφωνα με πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις<sup>12</sup>, αποτυπώνεται διαγραμματικά ο τρόπος που μπορεί να ενταχθεί το σκορ ασβεστίου στη διαστρωμάτωση κινδύνου και στην εξατομικευμένη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

## ΣΚΟΡ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΣΕ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ

Παρά το γεγονός ότι το σκορ ασβεστίου αποτελεί ισχυρό δείκτη στεφανιαίας αθηρωμάτωσης, πρέπει πάντα να έχουμε υπόψιν, ότι οι μη επασβεστωμένες αθηρωματικές πλάκες αποτελούν σημαντικό ποσοστό του ολικού αθηρωματικού φορτίου, έως και 80%<sup>19</sup>, και μάλιστα είναι πιο ευάλωτες σε αποσταθεροποίηση και ρήξη<sup>20</sup>. Συνεπώς, η αξιολόγηση του δείκτη ασβεστίου σε συμπτωματικούς ασθενείς πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά, ιδίως σε νεότερες ηλικίες, καθώς μηδενικό σκορ ασβεστίου δεν αποκλείει την αποφρακτική στεφανιαία νόσο (Εικόνα 4). Ειδικότερα, σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε περίπου 5.100 συμπτωματικούς ασθενείς με δείκτη ασβεστίου μηδέν, ένα ποσοστό 13% είχε μη αποφρακτική στεφανιαία αθηρωμάτωση και σε ποσοστό 3,5% του συνόλου (περίπου 179 ασθενείς) βρέθηκε κριτική στένωση ≥ 50% σε επικαρδιακό στεφανιαίο αγγείο<sup>21</sup>. Σύμφωνα με τα ανωτέρω, σε συμπτωματικούς ασθενείς δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται το σκορ ασβεστίου για τον αποκλεισμό στεφανιαίας νόσου.

Από την άλλη πλευρά, σε συμπτωματικούς ασθενείς με πολύ υψηλό σκορ ασβεστίου (> 1000 AU), είναι αρκετά πιθανό, λόγω των artifacts που προκύπτουν από τις σοβαρά επασβεστωμένες βλάβες, να μην λάβουμε διαγνωστικές εικόνες στην αξονική στεφανιογραφία<sup>22</sup>. Για αυτόν το λόγο αρκετά κέντρα ανά τον κόσμο έχουν καθιερώσει τη διενέργεια



σκορ ασβεστίου πριν από την εκτέλεση αξονικής στεφανιογραφίας, σε όλους τους συμπτωματικούς ασθενείς που παραπέμπονται για εκτίμηση<sup>18</sup>, και όταν ανιχνεύονται πολύ υψηλές τιμές Agatston score, ο ασθενής είναι πιθανό να μην προχωρήσει στην εκτέλεση της εξέτασης, αλλά να του προταθεί διαφορετική διαγνωστική στρατηγική. Στην πρακτική που τελικά εφαρμόζει το κάθε κέντρο, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η εμπειρία των ιατρών, η τεχνολογία των μηχανημάτων και το προφίλ του εξεταζόμενου (δείκτης μάζας σώματος, καρδιακός ρυθμός και συχνότητα, φαρμακευτική προετοιμασία κ.ά.).

### ΣΚΟΡ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΚΑΙ ΕΠΑΝΑΛΗΠΤΙΚΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ

Σε γενικές γραμμές, το σκορ ασβεστίου ενός άτομου αυξάνει κάθε έτος, με ρυθμό της τάξης περίπου 20-25%<sup>12,23</sup>, δεν μπορεί να ελαττωθεί με την πρόοδο του χρόνου και η επαναληπτική μέτρησή του έχει νόημα, μόνο όταν το αποτέλεσμα της εξέτασης μπορεί να τροποποιήσει την εφαρμοζόμενη θεραπευτική στρατηγική. Η συνιστώμενη χρονική απόσταση μεταξύ διαδοχικών μετρήσεων εξαρτάται από τον αρχικά εκτιμώμενο 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο του εξεταζόμενου και μπορεί να κυμαίνεται από 3 έως 7 έτη (Σχήμα 2). Ένδειξη επιταχυνόμενης αθηρωματικής διεργασίας<sup>23</sup>, που πιθανόν απαιτεί επιθετικότερη φαρμακευτική πρόληψη, είναι η αύξηση του σκορ ασβεστίου με ρυθμό μεγαλύτερο από 20-25% ανά έτος ή/και ανίχνευση τιμής  $\geq 400$  σε άτομο που προηγουμένως είχε σκορ ασβεστίου  $> 0$ . Όσον αφορά στους ασθενείς που λαμβάνουν στατίνες, οι διαδοχικές μετρήσεις ασβεστίου στα στεφανιαία δεν αντικατοπτρίζουν την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής, καθώς οι στατίνες αυξάνουν μετριώς την επασβέσωση της αθηρωματικής πλάκας, τροποποιώντας τη σύσταση της και οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο σε σταθεροποίησή της και επομένως στην επιθυμητή πρόληψη από μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα<sup>24,25</sup>. Στην Εικόνα 5 αποτυπώνεται σχηματικά η ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας με στατίνη ως προς τη σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας, μέσω αυξημένης εναπόθεσης ασβεστίου.

### ΣΚΟΡ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ – ΑΣΠΙΡΙΝΗ – ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΑΝΤΙΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Ως προς τη χορήγηση ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη, το σκορ ασβεστίου φαίνεται πως διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στην επιλογή εκείνων των

ασθενών που πρόκειται να ωφεληθούν από μια τέτοια φαρμακευτική παρέμβαση (Σχήμα 2). Πράγματι, σε ασυμπτωματικό εξεταζόμενο με 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο  $\geq 5\%$  και σκορ ασβεστίου  $\geq 100$  προτείνεται η καθημερινή χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης (τουλάχιστον 81mg), υπό την προϋπόθεση ύπαρξης χαμηλού αιμορραγικού κινδύνου<sup>12,18,26</sup>. Προσωπική γνώμη των συγγραφέων είναι πως θα μπορούσε, πιθανώς, να χορηγείται χαμηλή δόση ασπιρίνης ακόμα και στην περίπτωση μικρότερης τιμής του δείκτη ασβεστίου, ανάλογα με την ανατομική εντόπιση της στεφανιαίας αθηρωμάτωσης και την ανίχνευση απεικονιστικών χαρακτηριστικών ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, αλλά πάντα σε συνάρτηση με τον αιμορραγικό κίνδυνο του εξεταζόμενου. Τέλος, ως προς την καθοδήγηση της φαρμακευτικής αγωγής σε υπερτασικούς ασθενείς, 2 πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν το ρόλο του δείκτη ασβεστίου στην επίσπευση έναρξης αγωγής<sup>27</sup> ή/και στην εφαρμογή επιθετικότερης αγωγής για επίτευξη χαμηλότερων στόχων αρτηριακής πίεσης<sup>28</sup>.

### ΣΚΟΡ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ & ΣΠΙΝΘΗΡΟΓΡΑΦΗΜΑ ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου, αν και παρουσιάζει υψηλή διαγνωστική και προγνωστική αξία σε ασθενείς με μέτρια-υψηλή υποψία στεφανιαίας νόσου, δεν αποτελεί την ενδεικνυόμενη δοκιμασία σε εξεταζόμενους χαμηλότερης υποψίας και, επιπλέον, δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ανατομική έκταση και εντόπιση της στεφανιαίας αθηρωμάτωσης<sup>29</sup>. Από την άλλη πλευρά, ο δείκτης ασβεστίου, αν και αποτελεί εξαιρετικό διαγνωστικό και προγνωστικό εργαλείο σε ασυμπτωματικούς ασθενείς ενδιάμεσου καρδιαγγειακού κινδύνου, δεν μπορεί με ασφάλεια να αποκλείσει την αποφρακτική στεφανιαία νόσο, ιδίως σε νεότερους συμπτωματικούς ασθενείς, και δεν προσφέρει επιπρόσθετη διαγνωστική πληροφορία σε πολύ υψηλού κινδύνου άτομα ή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Όταν, όμως, συνδυαστεί η ανατομική πληροφορία, που προσφέρει το σκορ ασβεστίου, με τις λειτουργικές πληροφορίες του σπινθηρογράφηματος, τότε γίνεται εφικτή η υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια της υβριδικής μεθόδου, με σημαντική ελάττωση των επιμέρους περιορισμών της κάθε εξέτασης ξεχωριστά. Επί παραδείγματι, σε εξεταζόμενο με φυσιολογικό αποτέλεσμα στο σπινθηρογράφημα και πολύ υψηλό σκορ ασβεστίου ( $> 1000$ ) είναι εφικτή η



έγερση υψηλής υποψίας του φαινομένου ομοιογενούς ισχαιμίας σε όλα τα τοιχώματα (balanced ischemia), λόγω πολύπλοκης και εκτεταμένης στεφανιαίας νόσου<sup>30</sup> (Εικόνα 6). Επιπρόσθετα, η διενέργεια σάρωσης στο θώρακα για τη λήψη του σκορ ασβεστίου μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανατομική αντιστοίχιση ευρημάτων στο σπινθηρογράφημα (CT attenuation correction)<sup>18,29</sup>, με απότοκο την ελάττωση των artifacts που παράγονται στο κατώτερο (λόγω ύπαρξης του διαφράγματος, ιδίως στους άνδρες) και στο πλάγιο τοίχωμα (λόγω παρουσίας του αριστερού μαστού, ιδίως στις γυναίκες). Το κόστος από την προσθήκη του σκορ ασβεστίου στο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου συνίσταται σε μόλις 1-2 λεπτά αύξηση του χρόνου σάρωσης, ελάχιστη επιπλέον οικονομική επιβάρυνση και πολύ μικρή αύξηση της επιπρόσθετης ακτινοβολίας σε εύρος 1 έως 1,5 mSV. Τέλος, απαιτείται η ύπαρξη υβριδικού σαρωτή SPECT/CT ή η παρουσία αξονικού τομογράφου και τομογραφικής γ-κάμερας SPECT στον ίδιο χώρο.

## ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ ΩΣ ΤΥΧΑΙΟ ΕΥΡΗΜΑ ΣΕ ΑΞΟΝΙΚΗ ΘΩΡΑΚΟΣ

Σε όλες τις αξονικές τομογραφίες θώρακα, ασχέτως του λόγου για τον οποίον διενεργούνται, συστήνεται να γίνεται τουλάχιστον ποιοτική εκτίμηση σχετικά με τις επασβεστώσεις στα στεφανιαία<sup>31</sup>. Πιο συγκεκριμένα, σε εξετάσεις απλής αξονικής θώρακα χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικό συγχρονισμό (non-gated CT scans) προτείνεται η οπτική εκτίμηση της σοβαρότητας των επασβεστώσεων [V (visual assessment), 4 κατηγορίες: καθόλου ασβέστιο 0, ήπια 1, μέτρια 2 και σοβαρή 3 επασβεστώση]] και η αναφορά του αριθμού των αγγείων στα οποία αυτές εντοπίζονται [N (number of vessel involvement), 5 κατηγορίες: κανένα αγγείο 0, 1, 2, 3 και 4 αγγεία]<sup>32</sup>. Στην Εικόνα 7 παρουσιάζονται δύο χαρακτηριστικές κλινικές περιπτώσεις. Σε ενήλικες εξεταζόμενους, με τυχαία ανίχνευση μέτριας ή σοβαρής επασβεστώσεως στα στεφανιαία αγγεία, προτείνεται (σύσταση IIa, B-NR) η έναρξη στατίνης, χωρίς να προηγηθεί ενδεδειγμένη σάρωση για την ακριβή εκτίμηση του Agatston score<sup>12</sup>.

## ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ & ΤΕΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός, ότι οι βασικές αρχές υπολογισμού του σκορ ασβεστίου εδραι-

ώθηκαν πριν από περίπου 30 χρόνια, και έκτοτε εφαρμόζονται χωρίς ιδιαίτερες τροποποιήσεις έως και σήμερα, παρά την ιλιγγιώδη τεχνολογική ανάπτυξη και πρόοδο στον τομέα της καρδιαγγειακής απεικόνισης. Σήμερα γνωρίζουμε, πως κάποιες γενικές παραδοχές στην εκτίμηση και υπολογισμό του απεικονιστικού αυτού βιοδείκτη δεν συμβαδίζουν με τη σύγχρονη επιστημονική γνώση γύρω από το ρόλο της εναπόθεσης ασβεστίου στις αθηρωματικές πλάκες<sup>33</sup>. Στη νέα εποχή που ανατέλλει, με την αρωγή της τεχνητής νοημοσύνης, καθίσταται αναγκαία η δημιουργία νέων μεθοδολογιών για την εξατομικευμένη διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου, μέσα από το συγκερασμό πολλαπλών κλινικών και απεικονιστικών πληροφοριών<sup>33-37</sup>.

## Εν συνόψει:

1. Το σκορ ασβεστίου αποτελεί ένα ισχυρό διαγνωστικό και προγνωστικό εργαλείο στην εξατομικευμένη διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου, παρέχοντας σημαντική βοήθεια στους κλινικούς ιατρούς για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Σχήμα 2).
2. Η απουσία επασβεστώσεων στα στεφανιαία αγγεία σχετίζεται με πολύ χαμηλό κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων (Σχήμα 1), ιδιαίτερα σε ασυμπτωματικό εξεταζόμενο.
3. Η διαδικασία μέτρησης του ασβεστίου στα στεφανιαία αγγεία είναι συγκεκριμένη και το Agatston score, μέχρι και σήμερα, αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδο.
4. Ο υβριδικός συγκερασμός του δείκτη ασβεστίου με το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης μυοκαρδίου παρέχει μεγαλύτερη διαγνωστική και προγνωστική ακρίβεια.
5. Η ανίχνευση επασβεστώσεων στα στεφανιαία, μετά από απλή αξονική θώρακος, συστήνεται να αναφέρεται στο πόρισμα της εξέτασης, με κατηγοριοποίηση ανάλογα με μεθόδους οπτικής εκτίμησης (Εικόνα 7).
6. Τέλος, νέες τεχνολογίες με αλγόριθμους τεχνητής νοημοσύνης μπορούν να οδηγήσουν, μέσω της σύνθεσης μεγάλου πλήθους κλινικών και απεικονιστικών δεδομένων, σε εξατομικευμένη διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου υψηλής ακρίβειας σε συνδυασμό με ελαττωμένη επιβάρυνση ακτινοβολίας<sup>8</sup>. ■

## ► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar 15;15(4):827-32.
2. Nakahara T, Dweck MR, Narula N, Pisapia D, Narula J, Strauss HW. Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 May;10(5):582-593.
3. Erbel R, Budoff M. Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: subclinical atherosclerosis: the memory of lifetime risk factor exposure. *Eur Heart J*. 2012 May; 33(10): 1201-13.
4. Ferencik M, Pencina KM, Liu T, Ghemigian K, Baltrusaitis K, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ, Hoffmann U. Coronary Artery Calcium Distribution Is an Independent Predictor of Incident Major Coronary Heart Disease Events: Results From the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Oct;10(10):e006592.
5. Handy CE, Desai CS, Dardari ZA, Al-Mallah MH, Miedema MD, Ouyang P, Budoff MJ, Blumenthal RS, Nasir K, Blaha MJ. The Association of Coronary Artery Calcium With Noncardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 May;9(5):568-576.
6. Vonder M, Pelgrim GJ, Meyer M, Henzler T, Oudkerk M, Vliegenthart R. Dose reduction techniques in coronary calcium scoring: The effect of iterative reconstruction combined with low tube voltage on calcium scores in a thoracic phantom. *Eur J Radiol*. 2017 Aug;93:229-235.
7. Lee H, Martin S, Burt JR, Bagherzadeh PS, Rapaka S, Gray HN, Leonard TJ, Schwemmer C, Schoepf UJ. Machine Learning and Coronary Artery Calcium Scoring. *Curr Cardiol Rep*. 2020 Jul 9;22(9):90.
8. Benz DC, Benetos G, Rampidis G, von Felten E, Bakula A, Sustar A, Kudura K, Messerli M, Fuchs TA, Gebhard C, Pazhenkottil AP, Kaufmann PA, Buechel RR. Validation of deep-learning image reconstruction for coronary computed tomography angiography: Impact on noise, image quality and diagnostic accuracy. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2020 Sep-Oct;14(5):444-451.
9. Kamani CH, Huang W, Lutz J, Giannopoulos AA, Patriki D, von Felten E, Schwyzer M, Gebhard C, Benz DC, Fuchs TA, Gräni C, Pazhenkottil AP, Kaufmann PA, Buechel RR. Impact of Adaptive Statistical Iterative Reconstruction-V on Coronary Artery Calcium Scores Obtained From Low-Tube-Voltage Computed Tomography - A Patient Study. *Acad Radiol*. 2020 Nov 10:S1076-6332(20)30613-9.
10. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006 Jan 3;113(1):30-7.
11. Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, Detrano R, Wong N, Blumenthal RS, Kondos G, Kronmal RA. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex-race/ethnicity percentiles: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 27;53(4):345-52.
12. Orringer CE, Blaha MJ, Blankstein R, Budoff MJ, Goldberg RB, Gill EA, Maki KC, Mehta L, Jacobson TA. The National Lipid Association scientific statement on coronary artery calcium scoring to guide preventive strategies for ASCVD risk reduction. *J Clin Lipidol*. 2020 Dec 11:S1933-2874(20)30342-1.
13. Budoff MJ, McClelland RL, Chung H, Wong ND, Carr JJ, McNitt-Gray M, Blumenthal RS, Detrano RC. Reproducibility of coronary artery calcified plaque with cardiac 64-MDCT: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Mar;192(3):613-7.
14. Vonder M, Pelgrim GJ, Huijsse SEM, Haubenreisser H, Meyer M, van Ooijen PMA, Oudkerk M, Henzler T, Vliegenthart R. Coronary artery calcium quantification on first, second and third generation dual source CT: A comparison study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017 Nov;11(6):444-448.
15. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Blankstein R, Budoff MJ, Dardari Z, Sibley CT, Burke GL, Kronmal RA, Szklo M, Blumenthal RS, Nasir K. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2016 Mar 1;133(9):849-58.
16. <https://www.acc.org/Tools-and-Practice-Support/Mobile-Resources/Features/2013-Prevention-Guidelines-ASCVD-Risk-Estimator>
17. [https://www.heartscore.org/en\\_GB/access](https://www.heartscore.org/en_GB/access)
18. Hecht H, Blaha MJ, Berman DS, Nasir K, Budoff M, Leipsic J, Blankstein R, Narula J, Rumberger J, Shaw LJ. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: Expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017 Mar-Apr;11(2):157-168.
19. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995 Oct 15;92(8):2157-62.
20. Williams MC, Kwiecinski J, Doris M, McElhinney P, D'Souza MS, Cadet S, Adamson PD, Moss AJ, Alam S, Hunter A, Shah ASV, Mills NL, Pawade T, Wang C, Weir McCall J, Bonnici-Mallia M, Murrills C, Rodifi G, van Beek EJR, Shaw LJ, Nicol ED, Berman DS, Slomka PJ, Newby DE, Dweck MR, Dey D. Low-Attenuation Noncalcified Plaque on Coronary Computed Tomography Angiography Predicts Myocardial Infarction: Results From the Multicenter SCOT-HEART Trial (Scottish Computed Tomography of the HEART). *Circulation*. 2020 May 5;141(18):1452-1462.
21. Villines TC, Hulten EA, Shaw LJ, Goyal M, Dunning A, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Cheng VY, Chinnaiyan K, Chow BJ, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Lin FY, Maffei E, Raff

- GL, Min JK; CONFIRM Registry Investigators. Prevalence and severity of coronary artery disease and adverse events among symptomatic patients with coronary artery calcification scores of zero undergoing coronary computed tomography angiography: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec 6;58(24):2533-40.
22. Arbab-Zadeh A, Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography according to pre-test probability of coronary artery disease and severity of coronary arterial calcification. The CORE-64 (Coronary Artery Evaluation Using 64-Row Multidetector Computed Tomography Angiography) International Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jan 24;59(4):379-87.
23. Budoff MJ, Young R, Lopez VA, Kronmal RA, Nasir K, Blumenthal RS, DeFranco RC, Bild DE, Guerci AD, Liu K, Shea S, Szklo M, Post W, Lima J, Bertoni A, Wong ND. Progression of coronary calcium and incident coronary heart disease events: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 26;61(12):1231-9.
24. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, Kataoka Y, Uno K, Kapadia SR, Tuzcu EM, Nissen SE. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 7;65(13):1273-1282.
25. Lee SE, Chang HJ, Sung JM, Park HB, Heo R, Rizvi A, Lin FY, Kumar A, Hadamitzky M, Kim YJ, Conte E, Andreini D, Pontone G, Budoff MJ, Gottlieb I, Lee BK, Chun EJ, Cademartiri F, Maffei E, Marques H, Leipsic JA, Shin S, Choi JH, Chinnaiyan K, Raff G, Virmani R, Samady H, Stone PH, Berman DS, Narula J, Shaw LJ, Bax JJ, Min JK. Effects of Statins on Coronary Atherosclerotic Plaques: The PARADIGM Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Oct;11(10):1475-1484.
26. Ajufo E, Ayers CR, Vigen R, Joshi PH, Rohatgi A, de Lemos JA, Khera A. Value of Coronary Artery Calcium Scanning in Association With the Net Benefit of Aspirin in Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2021 Feb 1;6(2):179-187.
27. McEvoy JW, Martin SS, Dardari ZA, Miedema MD, Sandfort V, Yeboah J, Budoff MJ, Goff DC Jr, Psaty BM, Post WS, Nasir K, Blumenthal RS, Blaha MJ. Coronary Artery Calcium to Guide a Personalized Risk-Based Approach to Initiation and Intensification of Antihypertensive Therapy. *Circulation*. 2017 Jan 10;135(2):153-165.
28. Uddin SMI, Mirbolouk M, Kianoush S, Orimoloye OA, Dardari Z, Whelton SP, Miedema MD, Nasir K, Rumberger JA, Shaw LJ, Berman DS, Budoff MJ, McEvoy JW, Matsushita K, Blaha MJ, Graham G. Role of Coronary Artery Calcium for Stratifying Cardiovascular Risk in Adults With Hypertension. *Hypertension*. 2019 May;73(5):983-989.
29. Dorbala S, Ananthasubramanian K, Armstrong IS, Chareonthaitawee P, DePuey EG, Einstein AJ, Gropler RJ, Holly TA, Mahmarian JJ, Park MA, Polk DM, Russell R 3rd, Slomka PJ, Thompson RC, Wells RG. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. *J Nucl Cardiol*. 2018 Oct;25(5):1784-1846.
30. Ghadri JR, Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Goetti R, Buechel RR, Husmann L, Herzog BA, Wolfrum M, Wyss CA, Templin C, Kaufmann PA. Very high coronary calcium score unmasks obstructive coronary artery disease in patients with normal SPECT MPI. *Heart*. 2011 Jun;97(12):998-1003.
31. Munden RF, Carter BW, Chiles C, MacMahon H, Black WC, Ko JP, McAdams HP, Rossi SE, Leung AN, Boiselle PM, Kent MS, Brown K, Dyer DS, Hartman TE, Goodman EM, Naidich DP, Kazerooni EA, Berland LL, Pandharipande PV. Managing Incidental Findings on Thoracic CT: Mediastinal and Cardiovascular Findings. A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2018 Aug;15(8):1087-1096.
32. Hecht HS, Blaha MJ, Kazerooni EA, Cury RC, Budoff M, Leipsic J, Shaw L. CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018 May-Jun;12(3):185-191.
33. Blaha MJ, Mortensen MB, Kianoush S, Tota-Maharaj R, Cainzos-Achirica M. Coronary Artery Calcium Scoring: Is It Time for a Change in Methodology? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017 Aug;10(8):923-937.
34. Lee H, Martin S, Burt JR, Bagherzadeh PS, Rapaka S, Gray HN, Leonard TJ, Schwemmer C, Schoepf UJ. Machine Learning and Coronary Artery Calcium Scoring. *Curr Cardiol Rep*. 2020 Jul 9;22(9):90.
35. Al'Aref SJ, Maliakal G, Singh G, van Rosendaal AR, Ma X, Xu Z, Alawamlh OAH, Lee B, Pandey M, Achenbach S, Al-Mallah MH, Andreini D, Bax JJ, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chinnaiyan K, Chow BJW, Cury RC, DeLago A, Feuchtner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann PA, Kim YJ, Leipsic JA, Maffei E, Marques H, Gonçalves PA, Pontone G, Raff GL, Rubinshtein R, Villines TC, Gransar H, Lu Y, Jones EC, Peña JM, Lin FY, Min JK, Shaw LJ. Machine learning of clinical variables and coronary artery calcium scoring for the prediction of obstructive coronary artery disease on coronary computed tomography angiography: analysis from the CONFIRM registry. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):359-367.
36. Nakanishi R, Slomka PJ, Rios R, Betancur J, Blaha MJ, Nasir K, Miedema MD, Rumberger JA, Gransar H, Shaw LJ, Rozanski A, Budoff MJ, Berman DS. Machine Learning Adds to Clinical and CAC Assessments in Predicting 10-Year CHD and CVD Deaths. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Oct 28;S1936-878X(20)30810-X.
37. Eslami P, Parmar C, Foldyna B, Scholtz JE, Ivanov A, Zeleznik R, Lu MT, Ferencik M, Vasan RS, Baltrusaitis K, Massaro JM, D'Agostino RB, Mayrhofer T, O'Donnell CJ, Aerts HJWL, Hoffmann U. Radiomics of Coronary Artery Calcium in the Framingham Heart Study. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Feb 27;2(1):e190119.