

# L'impiego della TC coronarica per la stratificazione del rischio cardiovascolare: evidenze e prospettive dopo lo studio CONFIRM

## *Coronary computed tomography: current role and future perspectives for cardiovascular risk stratification*

Francesca Musella, Roberto Formisano, Giacomo Mattiello, Elisabetta Iardino, Laura Petraglia, Alice Vitagliano, Irma Fabiani, Anna Paola Cirillo, Marta Petito, Pasquale Perrone-Filardi

**ABSTRACT:** *Coronary computed tomography: current role and future perspectives for cardiovascular risk stratification. F. Musella, R. Formisano, G. Mattiello, E. Iardino, L. Petraglia, A. Vitagliano, I. Fabiani, A.P. Cirillo, M. Petito, P. Perrone-Filardi.*

Atherosclerotic coronary artery disease (CAD) is a major cause of morbidity and mortality. The majority of cardiovascular events, more than 50% of CAD deaths, occur in previously asymptomatic individuals at intermediate cardiovascular risk, highlighting the relevance of accurate individual risk assessment to decrease cardiovascular events through more appropriate targeting of preventive mea-

asures. In the last decades, the development of non-invasive imaging techniques have prompted interest in imaging of atherosclerosis. Coronary computed tomography provides the opportunity to assess the deposition of calcium in the coronary tree and to non-invasively image coronary vessels. Both information are useful for risk stratification of asymptomatic subjects or of subjects with suspected CAD.

**Keywords:** *atherosclerosis, coronary artery disease, cardiovascular imaging, coronary calcium score, coronary CT angiography.*

*Monaldi Arch Chest Dis 2011; 76: 115-120.*

*Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II, Italy.*

*Corresponding author: Pasquale Perrone-Filardi, MD, PhD; Via Pansini, 5; I-80131 Naples, Italy; Tel./Fax +390817462232; E-mail address: fpperron@unina.it*

### Introduzione

La cardiopatia ischemica (CAD) è la causa più frequente di mortalità e morbilità nel mondo, colpendo una grande fetta di popolazione al di sopra dei 60 anni di età [1]. Il 50-60% degli infarti miocardici si presenta quale prima manifestazione clinica di CAD in soggetti precedentemente asintomatici, e di questi circa il 35% risultano letali. La strategia per ridurre la mortalità e la morbilità della CAD si snoda principalmente su due direttrici principali: accurata stratificazione del rischio individuale e attuazione di strategie di prevenzione mirate [2]. Numerosi studi epidemiologici hanno identificato fattori di rischio cardiovascolari modificabili responsabili della CAD, dimostrando come questi spieghino più del 90% del rischio di popolazione [3-7]. Il controllo e la gestione di questi fattori di rischio è l'obiettivo della terapia farmacologica e della adozione di adeguati stili di vita nei soggetti a rischio. Tuttavia tali fattori, pur essendo potenti marcatori di rischio di popolazione, non sono altrettanto accurati nella valutazione del rischio individuale, tanto che la maggioranza degli eventi si verifica nei soggetti a rischio moderato [8].

Queste considerazioni spiegano il crescente interesse verso lo sviluppo di modelli di stratifi-

cazione del rischio più efficaci, sia per soggetti sintomatici che asintomatici con sospetta CAD. Negli ultimi anni numerosi sforzi sono stati compiuti al fine di identificare indicatori precoci di rischio che potessero permettere una riclassificazione dei soggetti asintomatici per i quali è ancora difficile definire una corretta strategia di gestione [9-13]. Parallelamente, sono state largamente investigate strategie di stratificazione del rischio in pazienti con CAD nota o sospetta con l'utilizzo di tecniche di imaging cardiovascolare, al fine di ridefinire la valutazione del rischio individuale e di fornire un contributo alle scelte terapeutiche. L'utilizzo della tomografia computerizzata (TC) coronarica (coro-TC) è emerso quale promettente approccio alla stratificazione del rischio in soggetti sintomatici ed asintomatici. È stato infatti riconosciuto dalle principali società scientifiche il valore prognostico del Calcium score (CS) in soggetti asintomatici a rischio intermedio [2, 14] e più recentemente sono stati pubblicati importanti studi di registro (CONFIRM) sul potere prognostico della angiografia coronarica [15, 16].

Lo scopo di questa revisione è descrivere il ruolo prognostico della coro-TC, esplorandone i vantaggi e i limiti e considerandone le possibili applica-

zioni future nell'ampio scenario della stratificazione del rischio cardiovascolare.

### **Calcio coronarico: basi fisiopatologiche per la stratificazione del rischio**

La maggior parte degli eventi ischemici sono da attribuire allo sviluppo di placche aterosclerotiche nel contesto della parete vasale, processo che inizia sin dalla adolescenza e che porta nel tempo in taluni soggetti allo sviluppo di lesioni pronte alla instabilizzazione. Durante i processi di riparazione delle placche instabili, il calcio tende ad accumularsi a livello sub-intimale nel vaso coronarico [17-19]. Il calcio è un tipico componente della placca aterosclerotica, ma non è normalmente presente nei vasi sani, con la sola eccezione dei pazienti affetti da insufficienza renale nei quali possono essere riscontrate anche calcificazioni della tonaca media del vaso [14]. La quantità di calcio coronarico (CC) può essere quantificata con l'utilizzo della TC a fascio di elettroni o con la TC multistrato utilizzando l'Agatston score [20]. Con l'aumentare dell'età, il rischio di mortalità per cause cardiovascolari aumenta progressivamente, come conseguenza del progressivo accumulo di placche aterosclerotiche nei vasi coronarici. Tuttavia, nonostante l'età sia un importante fattore di rischio cardiovascolare il suo impatto è modulato dalla presenza di altri fattori di rischio e dalle patologie concomitanti. Conseguentemente, la quantità di CC si modifica al variare dell'età, con valori del 5% circa in popolazioni di media età e valori al di sopra del 50% in popolazioni di soggetti più anziani [21, 22]. Tuttavia, è stato dimostrato come i valori di CS aggiustati per sesso ed età continuino a predire il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari anche nei soggetti di età avanzata [23, 24]. Il livello di CC riflette la estensione della malattia aterosclerotica, includendo sia le placche aterosclerotiche calcifiche che quelle non calcifiche. Tuttavia è bene ricordare come la assenza di CC non escluda la presenza di placche non calcifiche responsabili di eventi cardiovascolari anche in soggetti nei quali non è stata dimostrata la presenza di CC [25-27].

### **Il calcio coronarico per la stratificazione del rischio in soggetti asintomatici**

La quantificazione del CC per la stratificazione del rischio è attualmente raccomandata dalle maggiori società scientifiche quali ACC/AHA, NCEP, ESC e SHAPE nei soggetti asintomatici a rischio intermedio [13, 28, 29]. Infatti, utilizzando il Framingham Risk Score (FRS) o altri algoritmi di valutazione del rischio, una grande percentuale di uomini al di sopra dei 45 anni e di donne al di sopra dei 55 anni di età, sono classificati a rischio intermedio e dunque non candidati a interventi intensivi di controllo dei fattori di rischio. Tuttavia, considerato che un gran numero di eventi cardiovascolari si verifica proprio in questo sottogruppo di pazienti, risulta essere questa la categoria di soggetti che maggiormente beneficia di ulteriori parametri di stratificazione del rischio. Numerosi studi hanno documentato una associazione lineare tra CS e rischio di mortalità e/o infarto miocardico, mentre i soggetti senza CS mo-

strano una incidenza molto bassa di eventi cardiovascolari (<1% per anno), almeno per i 5 anni che seguono a uno studio negativo [27, 30, 31]. Dati emersi dal più grande registro di pazienti asintomatici (n = 25.253) hanno dimostrato come il CS possieda potere prognostico incrementale al di là di età, sesso, etnia, ed altri fattori di rischio cardiaco convenzionali, con sopravvivenza a 10 anni del 99,4% per un CS di 0, e 87,8% per un punteggio superiore a 1000 (p <0.001) [30]. Recentemente, Sarwar *et al.* [26] hanno ulteriormente indagato in una meta-analisi il valore prognostico del CS in più di 85.000 individui sintomatici e asintomatici arruolati in 49 studi, con un follow-up medio di 51 mesi. In questa ampia coorte di pazienti, solo lo 0,56% dei 64.873 soggetti asintomatici senza CC riportava eventi cardiovascolari, rispetto al 4,14% dei soggetti asintomatici con qualsiasi evidenza di CC. È interessante notare come il tasso di eventi cardiovascolari fosse più basso nei soggetti sintomatici senza CC (1,8%) rispetto a quello dei soggetti asintomatici con qualsiasi CC (8,99%). In aggiunta, studi recenti dimostrano come il CS riclassifichi fino al 31% dei soggetti asintomatici, prevalentemente a rischio intermedio, in categorie diverse da quelle inizialmente derivate dalle carte del rischio [32].

Una questione rilevante per l'applicazione clinica del CS in grandi popolazioni, è se questo possa fornire informazioni aggiuntive quando confrontato con metodiche di stratificazione del rischio di più facile applicazione e meno costose, quali, ad esempio, i marcatori della infiammazione. A tale riguardo, i risultati del St. Francis Heart Study hanno dimostrato che un CS superiore a 100 predice eventi cardiovascolari indipendentemente dai fattori di rischio standard e dai markers infiammatori, quali la proteina C-reattiva (PCR) (P = 0,004) [33]. Più recentemente, Blaha *et al.* [34] hanno analizzato la popolazione del Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), studio nel quale sono stati arruolati 950 partecipanti rispondenti ai medesimi criteri di inclusione utilizzati nello studio Jupiter [35] che ha dimostrato il beneficio del trattamento con statine sugli eventi cardiovascolari in soggetti in prevenzione primaria con elevati livelli di PCR e valori di colesterolo LDL <130 mg/dl. Circa la metà di pazienti potenzialmente eleggibili per l'arruolamento nello Jupiter, ha mostrato un valore di CS pari a 0, con un tasso di eventi molto basso (0,8 per 1000 persone/anno) nonostante elevati livelli di PCR, mentre il 74% di tutti gli eventi coronarici si è verificato nel 25% dei pazienti con CS>100. Dunque, il NNT per eventi cardiovascolari variava da 124 tra i pazienti con elevati livelli di PCR ma in assenza di CC, a 19 tra quelli con elevata PCR e CS>100.

Infine, l'aspetto più rilevante concernente le nuove metodiche di stratificazione del rischio è verificare se la loro applicazione consenta di migliorare la prognosi dei pazienti. Attualmente non ci sono dati prospettici in letteratura, e ciò rappresenta una limitazione sostanziale per l'inclusione del punteggio CS nella pratica clinica. Gli effetti del CS sul profilo di rischio cardiovascolare sono stati recentemente riportati da Rozanski *et al.* [36] in uno studio prospettico randomizzato, nel quale è stato valutato l'impatto della misurazione del CS sulla modifica

dei fattori di rischio cardiovascolare in 2137 volontari asintomatici seguiti per 4 anni. I risultati hanno messo in evidenza come si verifichi un più favorevole controllo dei fattori di rischio per malattia coronarica (riduzione della pressione sanguigna sistolica e dei livelli sierici di colesterolo LDL, riduzione della circonferenza addominale) nei soggetti sottoposti a scansione CS rispetto ai controlli. In questo studio, il FRS aumentava significativamente nel gruppo non-scan rispetto al FRS basale, mentre rimaneva invariato nel gruppo sottoposto a coro-TC. Dunque questi risultati suggeriscono che una strategia di scansione del CC potrebbe favorire l'adozione di uno stile di vita più salutare, migliorando il profilo di rischio cardiovascolare e riducendo potenzialmente gli eventi.

### Valore prognostico della coro-TC

La sempre maggiore disponibilità della coro-TC, ed i rapidi progressi tecnologici che hanno permesso una sostanziale riduzione dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti, hanno reso possibile indagare il valore della coro-TC per la stratificazione del rischio in diversi contesti clinici. Inoltre, l'aumentata risoluzione spazio-temporale e la riduzione dei tempi di acquisizione delle immagini con gli scanner TC di ultima generazione hanno portato ad una migliore valutazione dei segmenti delle arterie coronariche e della parete arteriosa, delle dimensioni dei vasi, e delle caratteristiche della placca [37, 38].

*Ruolo prognostico della coro-TC nella CAD nota o sospetta.* La maggior parte dei dati presenti in letteratura sulla stratificazione del rischio con coro-TC riguardano pazienti sintomatici con nota o sospetta CAD. Dati riguardanti questo gruppo di popolazione sono stati recentemente pubblicati dal Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes Multicenter registry study (CONFIRM) [15]. Questo registro multicentrico internazionale ha riportato le differenze di mortalità per tutte le cause in un follow-up di 2,3 anni in una coorte di 24.775 pazienti senza CAD nota, sottoposti a coro-TC  $\geq 64$  slice. In questo studio, la presenza di CAD sia ostruttiva (HR: 2,60) che non ostruttiva (HR: 1,60) è risultata associata ad un aumento della incidenza di mortalità. Un incremento graduale della mortalità è stato osservato con l'aumentare della severità ed estensione della CAD, raggiungendo un HR di 3,70 nei pazienti con l'interessamento di 3 vasi o del tronco comune. Viceversa, l'assenza di CAD è stata associata ad una mortalità annua dello 0,28%. Nello studio CONFIRM circa 2/3 dei pazienti aveva una probabilità pre-test intermedia di CAD, ed il 34% di questi era asintomatico.

Alcune delle osservazioni dello studio CONFIRM forniscono la base per ipotesi di futuri studi clinici. In primo luogo, la popolazione multicentrica e di grandi dimensioni di questo studio ha permesso di superare la limitazione derivante dalle precedenti osservazioni di studi singoli o meta-analisi, rendendo i risultati più generalizzabili. Il secondo rilevante aspetto è rappresentato dall'impatto della CAD non-ostruttiva sulla mortalità, come dimostrato nel 30% dei pazienti inclusi in questo sottogruppo. Questi pazienti a rischio elevato non possono essere identifi-

cati dai test funzionali ma solo da metodiche di imaging anatomico delle coronarie, e dunque l'impatto clinico della coro-TC nel prevenire gli eventi cardiovascolari in questo sottogruppo andrebbe indagato. Tuttavia, bisogna anche considerare i limiti dello studio CONFIRM. Questo registro, infatti, riporta solo dati sulla mortalità per tutte le cause dei pazienti sottoposti a coro-TC e non valuta il CS, non permettendo dunque un paragone tra i due approcci.

È interessante notare che in uno studio parallelo, gli Sperimentatori dello studio CONFIRM [16] hanno anche dimostrato come l'utilizzo dei comuni algoritmi di valutazione delle probabilità pre-test di CAD basati su età, sesso e tipicità dei sintomi, attualmente raccomandati nelle linee guida, possa, in una consistente percentuale di pazienti, condurre ad una sopravvalutazione della probabilità pre-test, sottolineando la necessità di un aggiornamento di tali algoritmi di valutazione.

La coro-TC fornisce anche una valutazione morfo-funzionale delle placche aterosclerotiche, di potenziale rilevanza clinica. Motoyama *et al.* [39] hanno dimostrato che le placche che mostrano un rimodellamento alla coro-TC sono associate ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari, soprattutto se situate nei segmenti prossimali dell'albero coronarico.

In aggiunta, in 1127 pazienti con dolore toracico studiati presso un unico centro, Min *et al.* [40] hanno segnalato che l'inclusione dei punteggi di severità della CAD ottenuti tenendo conto della totale estensione della placca, migliori significativamente la capacità di previsione della mortalità per qualsiasi causa (fino al 8,4% nella peggiore categoria) in un breve periodo (15,3 mesi) di follow-up.

La coro-TC fornisce inoltre informazioni sulla composizione della placca, consentendo una differenziazione tra placche non calcifiche con bassa attenuazione agli angiogrammi, placche calcifiche con attenuazione alta e placche miste. Pundziute *et al.* [41] hanno valutato il valore prognostico delle caratteristiche delle placche, ed hanno osservato che il numero di segmenti con placche non calcifiche e/o miste è un predittore indipendente di eventi. Recentemente Bamberg *et al.* [42] hanno inoltre valutato il potere prognostico delle placche non calcifiche, che rappresentano fino all'80% del carico totale aterosclerotico, riportando un rischio più elevato di sindrome coronarica acuta rispetto alle placche calcifiche e ipotizzando quindi un ruolo prognostico incrementale della coro-TC rispetto al CS.

*Coro-TC per lo screening di soggetti asintomatici.* Vi è un interesse crescente per quanto riguarda la possibilità di utilizzare la coro-TC per screening di soggetti asintomatici a rischio elevato, anche se gli studi in questo contesto di soggetti sono molto limitati.

Il primo studio che ha esplorato il ruolo della coro-TC nella valutazione della prevalenza di CAD ignota in pazienti asintomatici è stato pubblicato da Romeo *et al.* nel 2007 [43]. Una coorte di 168 soggetti asintomatici con più di un fattore di rischio cardiovascolare e un test da sforzo non invasivo risultato inconcludente o non praticabile, è stata sottoposta a coro-TC e angiografia coronarica invasiva. In questo studio è stata riportata una prevalenza del



27% di CAD occulta nell'intera popolazione, che raggiungeva il 36% nei soggetti diabetici, ma non vi era follow-up dei pazienti.

Choi *et al.* [44] hanno successivamente riportato un follow-up di 17 mesi in 1000 soggetti asintomatici di età media della Corea del Sud sottoposti a coro-TC. In questo studio, la prevalenza di CAD occulta è stata del 22% ed è stata associata ad una maggiore incidenza di eventi avversi, la maggior parte dei quali rappresentata da procedure di rivascolarizzazione verosimilmente indotte dalla stessa indagine. Dunque, il valore prognostico e l'impatto clinico dello screening angiografico nei soggetti a rischio asintomatici resta attualmente incerto e tale applicazione non è attualmente raccomandabile in nessun gruppo di soggetti.

*La coro-TC fornisce valore prognostico incrementale rispetto al CS?* Numerosi studi hanno valutato il valore prognostico complementare della coro-TC e del CS per la stratificazione del rischio.

Ostrom [45], in uno studio in 2538 pazienti sintomatici, ha riportato che l'estensione della malattia coronarica identificata alla coro-TC ha un valore indipendente e incrementale nel predire la mortalità nei pazienti sintomatici al di là dei fattori di rischio tradizionali e del CS. Tuttavia, questo studio ha sottolineato ancora una volta i limiti connessi all'utilizzo di questa metodica quale strumento di screening a causa della notevole esposizione a radiazioni ionizzanti e alla necessità di grandi quantità di mezzo di contrasto. Schemermund *et al.* [46] hanno successivamente confermato questi dati, dimostrando che la coro-TC fornisce informazioni prognostiche aggiuntive al CS nei pazienti con lieve o moderata aterosclerosi. Risultati simili sono stati riportati da Russo *et al.* [47] che hanno arruolato pazienti con prevalenza medio-bassa di fattori di rischio convenzionali e con sospetta CAD, sottoposti sia a coro-TC che CS. Nel corso di un follow-up medio di 21,9 mesi, i pazienti con arterie coronarie normali avevano un tasso annualizzato di mortalità dello 0,88%. Rispetto al modello clinico standard di calcolo del rischio, il CS ha dimostrato una capacità incrementale di predizione del rischio ( $P = 0,018$ ). La coro-TC, laddove confrontata sia con il modello di calcolo del rischio di base che con il CS, ha fornito valore prognostico incrementale sia considerando la CAD ostruttiva che quella non ostruttiva (CAD non ostruttiva vs CAD ostruttiva,  $p = 0,0003$ ; alcuna lesione vs alcuna lesione significativa o vs lesione significativa,  $p = 0,0005$ ; non placche vs placche calcifiche o vs placche noncalcifiche/placche miste,  $p < 0,0001$ ). Infine, Bamberg *et al.* [42], in una meta-analisi di 7335 pazienti, hanno dimostrato che i risultati coro-TC basati sulla presenza e sull'estensione di CAD sono potenti predittori di eventi cardiovascolari nei soggetti sintomatici, indipendentemente dal CS e dagli altri fattori di rischio cardiovascolare.

### Conclusioni

La valutazione del CS è un valido e raccomandato strumento di stratificazione del rischio nei soggetti asintomatici a rischio moderato e l'assenza di CC identifica soggetti a rischio di eventi  $<1\%$  al-

l'anno. La coro-TC fornisce informazioni prognostiche indipendenti in soggetti sintomatici con sospetta CAD e probabilità pre-test intermedia di malattia, nei quali rappresenta una valida opzione diagnostica. Il ruolo futuro della coro-TC dovrà essere chiarito da studi prospettici che, avendo come obiettivo la riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolari, valuteranno appropriatamente la applicabilità e costo-efficacia di tale metodica nella pratica clinica.

### Riassunto

*La cardiopatia ischemica (CAD) è la principale causa di mortalità e morbilità. La gran parte degli eventi cardiovascolari, responsabili di più del 50% delle morti in pazienti affetti da CAD, avviene in soggetti precedentemente asintomatici ed a basso o intermedio rischio cardiovascolare, mettendo così in evidenza l'importanza di una accurata quantificazione del rischio cardiovascolare individuale al fine di garantire la messa in atto di strategie di prevenzione capaci di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari. Negli ultimi decenni lo sviluppo di tecniche di imaging non invasivo della anatomia cardiovascolare ha alimentato l'interesse verso la possibilità di identificare precocemente la malattia aterosclerotica. La TC coronarica, attraverso la misurazione del calcio coronarico e la angiografia coronarica non invasiva fornisce informazioni prognostiche incrementali in soggetti a rischio intermedio asintomatici e in pazienti con sospetta CAD.*

*Parole chiave: aterosclerosi, malattia coronarica, imaging cardiovascolare, calcium score, angiografia coronarica TC.*

### ABBREVIATIONS LIST

CAD: cardiopatia ischemica  
CC: calcio coronarico  
Coro-TC: angiografia coronarica TC  
CS: calcium score  
FRS: Framingham Risk Score  
TC: tomografia computerizzata

### Bibliografia

- Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, Fortmann SP, Friedman L, Havlik R, *et al.* Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation* 2000; 102: 3137-47.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, *et al.* 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2182-99.
- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, *et al.* Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290: 891-7.
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brenner SJ, *et al.* Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 898-904.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the

- INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: executive summary. *Crit Pathw Cardiol* 2005; 4: 198-203.
  7. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, *et al.* Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112-23.
  8. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, Labresh KA, Smith Jr SC, Dai D, *et al.* Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in get with the guidelines. *Am Heart J* 2009; 157: 111-7.e112.
  9. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375-2414.
  10. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, *et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines.; National Heart, Lung and Blood Institute: American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
  11. Perrone-Filardi P, Cuocolo A, Brevetti G, Silvestro A, Storto G, Dellegrottaglie S, *et al.* Relation of brachial artery flow-mediated vasodilation to significant coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1337-41.
  12. Pellegrino T, Storto G, Perrone-Filardi P, Sorrentino AR, Silvestro A, Peretta M, *et al.* Relationship between brachial artery flow-mediated dilation and coronary flow reserve in patients with peripheral artery disease. *J Nucl Med* 2005; 46: 1997-2002.
  13. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, *et al.* Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2006-20.
  14. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Möhlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijf JD, *et al.* Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32: 1986-93.
  15. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, *et al.* Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 849-60.
  16. Cheng VY, Berman DS, Rozanski A, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, *et al.* Performance of the Traditional Age, Sex, and Angina Typicality-Based Approach for Estimating Pretest Probability of Angiographically Significant Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Computed Tomographic Angiography: Results From the Multinational Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry (CONFIRM). *Circulation* 2011; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039255.
  17. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2129-38.
  18. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54: 24-38.
  19. Alexopoulos N, Raggi P. Calcification in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 681-8.
  20. Rumberger JA. Tomographic plaque imaging with CT: technical considerations and capabilities. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46: 123-34.
  21. Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, *et al.* Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors. *Circulation* 2001; 104: 2679-84.
  22. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all cause mortality. *Radiology* 2003; 228: 826-33.
  23. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, *et al.* Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101: 850-5.
  24. Wong ND, Budoff MJ, Pio J, Detrano RC. Coronary calcium and cardiovascular event risk: evaluation by age- and sex-specific quartiles. *Am Heart J* 2002; 143: 456.
  25. 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; 92: 2157-62.
  26. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffmann U, Cury RC, *et al.* Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 675-88.
  27. Kondos GT, Hoff JA, Sevukov A, Daviglius ML, Garside DB, Devries SS, *et al.* Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events. A 37-month-follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation* 2003; 107: 2571-6.
  28. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, *et al.* ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2010; 4: 407.
  29. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, *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* 2006; 98 (2A): 2H-15.
  30. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, *et al.* Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1860-70.
  31. Gopal A, Nasir K, Liu ST, Flores FR, Chen L, Budoff MJ. Coronary calcium progression rates with a zero initial score by electron beam tomography. *Int J Cardiol* 2007; 117: 227-31.
  32. Möhlenkamp S, Lehmann N, Moebus S, Schmermund A, Dragano N, Stang A, *et al.* Quantification of coronary atherosclerosis and inflammation to predict coronary events and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1455-64.
  33. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 158-65.

34. Blaha MJ, Budoff MJ, DeFilippis AP, Blankstein R, Rivera JJ, Agatston A, *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.
35. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA *et al.*, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
36. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, Kim J, Miranda-Peats L, Wong ND, *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. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1622-32.
37. Ferencik M, Moselewski F, Ropers D, Hoffmann U, Baum U, Anders K, *et al.* Quantitative parameters of image quality in multidetector spiral computed tomographic coronary imaging with submillimeter collimation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1257-62.
38. Flohr T, Bruder H, Stierstorfer K, Simon J, Schaller S, Ohnesorge B. New technical developments in multislice CT, part 2: submillimeter 16-slice scanning and increased gantry rotation speed for cardiac imaging. *Rofo* 2002; 174: 1022-7.
39. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, *et al.* Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 49-57.
40. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, *et al.* Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1161-70.
41. Van Werkhoven JM, Schuijff JD, Gaemperli O, Jukema JW, Kroft L, Boersma E, *et al.* Incremental prognostic value of multi-slice computed tomography coronary angiography over coronary artery calcium scoring in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009; 30: 2622-9.
42. Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V, Achenbach S, Nikolaou K, Conen D, *et al.* Meta-analysis and systematic review of the long term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2426-36.
43. Romeo F, Leo R, Clementi F, Razzini C, Borzi M, Martuscelli E, *et al.* Multislice computed tomography in an asymptomatic high-risk population. *Am J Cardiol* 2007; 99: 325-8.
44. Choi EK, Choi S, Rivera J, Nasir K, Chang SA, Chun EJ, *et al.* Coronary Computed Tomography Angiography as a Screening Tool for the Detection of Occult Coronary Artery Disease in Asymptomatic Individuals. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 357-365.
45. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, *et al.* Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1335-43.
46. Schmermund A, Elsässer A, Behl M, Magedanz A, Schmidt M, Nowak B, *et al.* Comparison of prognostic usefulness (three years) of computed tomographic angiography versus 64-slice computed tomographic calcium scanner in subjects without significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1574-9.
47. Russo V, Zavalloni A, Bacchi Reggiani ML, Buttazzi K, Gostoli V, Bartolini S, *et al.* Incremental prognostic value of coronary CT angiography in patients with suspected coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 351-9.