

Il calcio coronarico: dall'eziopatogenesi alla pratica clinica

Con l'utilizzo su larga scala delle nuove metodiche non invasive di imaging cardiovascolare, come la MSCT e l'EBCT, si è sviluppata la possibilità di diagnosticare precocemente un'eventuale malattia aterosclerotica sub-clinica. Numerosi studi hanno dimostrato che le calcificazioni a livello coronarico, determinate attraverso le suddette metodiche, si correlano su base isto-patologica con la placca aterosclerotica. La possibilità di quantificare i depositi calcifici coronarici, il Calcium Score, fornisce al clinico un ulteriore strumento diagnostico in grado di inquadrare in maniera più corretta il paziente a rischio; talvolta infatti l'assenza dei tradizionali fattori di rischio non esclude la presenza di cardiopatia ischemica. Questa rassegna costituisce lo stato dell'arte su quello che rappresenta il calcio coronarico e quale può essere il suo reale impatto nella pratica clinica quotidiana.

Coronatic calcium: from aetiopathogenesis to clinical practice

Summary

Wide use of new non-invasive methods of cardio-vascular imaging, as MSCT and EBCT, improved the possibility of precociously diagnosing eventual sub-clinical atherosclerotic disease. Several studies showed that coronaric calcifications, diagnosed through above-mentioned methods, correlate on a histo-pathological base with atherosclerotic plaque. The possibility of quantify coronaric calcium deposits, the Calcium Score, provides clinicians a further diagnostic instrument to better classify patients; sometimes the lack of traditional risk factors doesn't exclude the presence of coronary artery disease. This review gives the situation on what coronaric calcium represents and which its real impact on daily clinic practice can be.

Ratti C, Menozzi M, Chiurlia E, et al. Coronaric calcium: from aetiopathogenesis to clinical practice. *Trends Med* 2004; 4(3): 183-190.

© 2004 Pharma Project Group srl

**Carlo Ratti, Mila Menozzi,
Emilio Chiurlia, Rosario Rossi,
Luca Rossi, Maria Grazia
Modena**

Istituto di Cardiologia
Università degli Studi di Modena e
Reggio Emilia
Modena

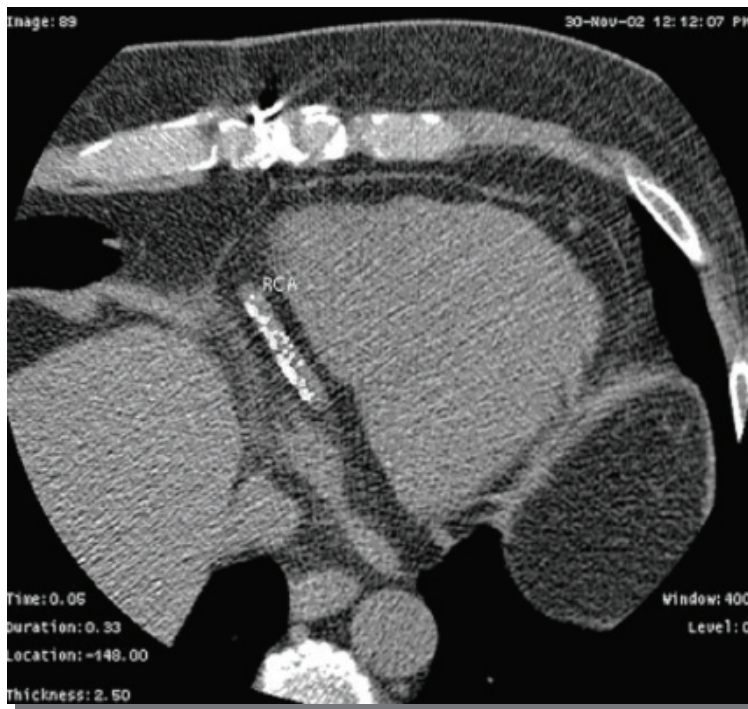
Key words:
calcium score
MSCT/EBCT
coronary artery disease

✉ **Maria Grazia Modena**
Istituto di Cardiologia
Università degli Studi di Modena e
Reggio Emilia
Via del Pozzo, 71
41100 Modena
Tel: 059 4224241 Fax: 059 4224498
E-mail: modena.mariagrazia@unimore.it

La storia della misura del calcio nelle coronarie affonda le sue radici nella metà del secolo scorso, quando Blankenhorn e Stern¹ per primi proposero di usare il Coronary Artery Calcification (CAC)² come metodica di diagnosi non invasiva di malattia coronarica. Usando la tecnica fluoroscopica, identificarono la presenza di calcio nelle coronarie a livello della tonaca intima e osservarono che a livello coronarico le calcificazioni, a differenza degli altri distretti arteriosi dove erano individuabili nella tonaca media, coinvolgevano primariamente l'intima. L'uso della fluoroscopia continuò fino agli

anni 80³ e venne sostituito solo in seguito all'avvento dell'Electrom Beam Computed Tomography (EBCT). Nel 1989 Agatston e coll⁴ proposero il Calcium Score (CS) come metodica per la quantificazione del calcio presente nell'albero coronarico. Da allora si sono moltiplicate le conoscenze riguardo la validità di tale misurazione, la sua riproducibilità ed il suo significato prognostico. Con l'introduzione della Multi Slice Computed Tomography (MSCT) nel 1989 la misura del Calcium Score è divenuta una metodica diffusamente e ampiamente utilizzabile, una tecnica che può integrare facil-

Figura 1. Immagine tomografica che mostra la presenza di calcificazione dell'arteria coronarica destra.



mente la pratica medica (figura 1).

Il Calcium Score: misura quantitativa del calcio coronarico

Nel momento in cui il calcio è rilevato alla TC si determinano due parametri fondamentali: l'area di deposito di calcio e la sua densità. Per essere conteggiato all'interno dello score ogni deposito di calcio deve avere almeno una densità di 130 HU (Hounsfield) ed un'area di 1 mm². Il limite di densità è stato scelto arbitrariamente in modo però da risultare nettamente distinto dal tessuto miocardico soffice (che normalmente presenta una densità di 30-50 HU). Il limite di area invece è stato preso per evitare di conteggiare nello score anche artefatti dovuti alla macchina: l'area di 1 mm² infatti corrisponde ad al-

meno 2 pixel contigui, e gli artefatti sono solitamente di 1 pixel. Qualunque calcificazione che soddisfi questi due criteri è annoverata all'interno della determinazione dello score. Il Calcium Score proposto da Agatston prevede la misura pesata di ogni lesione. In termini pratici viene moltiplicata l'area di calcificazione (espressa in mm²) per un fattore determinato dal picco di densità della lesione stessa. Il fattore di densità è determinato dalla scala seguente:

- 1=130-199 HU
- 2=200-299 HU
- 3=300-399 HU
- 4 >400 HU

Quindi una calcificazione di 3 mm² con un picco di densità di 250 HU sarà calcolata per il Calcium Score in questo modo: 3 mm² X 2 (fattore di densità che corrisponde al livello compreso fra 200 e 299 HU)=6. Sommando i risultati ottenuti da tutte le

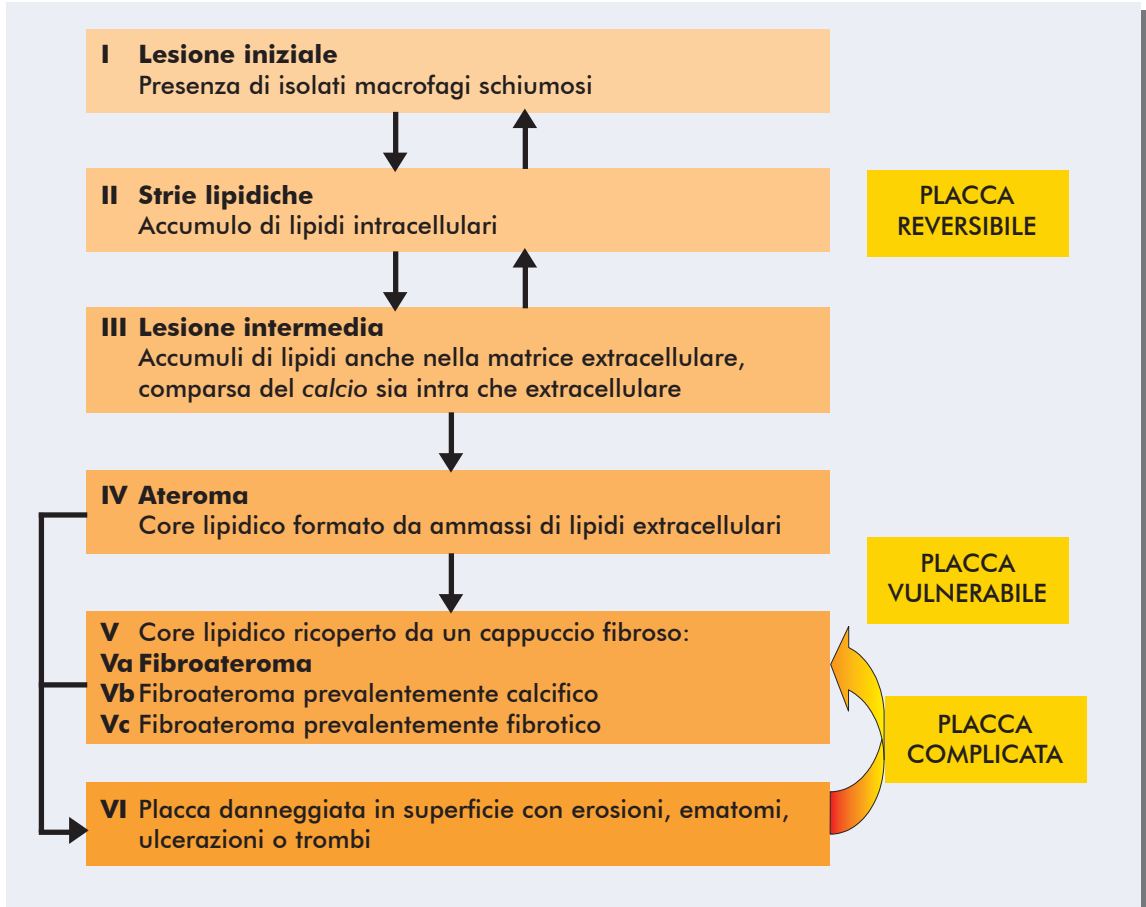
calcificazioni coronariche esaminate su ogni scansione si ottiene un punteggio finale che identifica il Calcium Score.

Nello stesso periodo è stata elaborata in Giappone⁵ un'altra procedura di attribuzione del punteggio alle calcificazioni coronariche, che tuttavia non ha guadagnato una larga accettazione, come invece è accaduto per il sistema di Agatston.

Fisiopatologia delle calcificazioni coronariche

Per quanto riguarda il processo fisiopatologico alla base della malattia aterosclerotica, ci soffermeremo in particolare sul calcio, un elemento fondamentale di questa patologia su cui molto si dibatte. Negli ultimi anni le conoscenze riguardo la fisiopatologia dell'aterosclerosi coronarica sono notevolmente aumentate, portando alla miglior comprensione dei meccanismi di progressione della coronaropatia, quali l'instabilità della placca e la conseguente rottura del cappuccio fibroso nelle sindromi coronariche acute. Una nuova classificazione è stata proposta dall'American Heart Association nel tentativo di caratterizzare la placca aterosclerotica a partire dalle innocue strie lipidiche fino ad arrivare alle lesioni complicate di tipo IV e V, che spesso presentano una componente calcifica (figura 2)⁶. Le calcificazioni aterosclerotiche sono il frutto di un processo organizzato e regolato simile alla formazione dell'osso. Infatti, sebbene inizialmente fosse stato ritenuto un fenomeno passivo la precipitazione di sali di calcio all'interno della placca, attualmente si ipotizza che la calcificazione aterosclerotica sia un processo attivo, regolato da

Figura 2. Classificazione del processo aterosclerotico secondo la AHA.



una serie di molecole solo in parte note. I depositi di calcio seppur più frequenti nelle lesioni avanzate, possono essere osservati in piccole quantità anche nelle lesioni iniziali, già a partire dalla seconda decade di vita. Ciò fa pensare che calcio e aterosclerosi percorrano due strade intimamente correlate fra loro all'interno della complessa malattia coronarica.

Le prime osservazioni circa la presenza di calcio all'interno della placca sono state possibili grazie alla microscopia elettronica: nelle lesioni aterosclerotiche di persone giovani sono stati ritrovati piccoli aggregati cristallini; gli stessi reperti, ma in quantità notevolmente superiore, sono stati messi in luce anche nelle placche di soggetti anziani.

Questi cristalli di idrossiapatite sono generati all'interno di vescicole che vengono esocitate dalle cellule della parete vascolare con un sistema analogo a quello utilizzato dai condrociti durante la formazione di tessuto osseo. Da ciò deriva che un grande deposito di calcio si osserva quando le *foam cells* e le cellule muscolari lisce vanno in necrosi, poiché liberano tutte le vescicole che possiedono. E' soprattutto il core necrotico che diviene sede di mineralizzazione calcica. In questo modo la deposizione di calcio, e non la precipitazione passiva, si osserva progressivamente in tutte le lesioni.

L'esatta sequenza biochimica che porta alla formazione delle calcificazioni aterosclerotiche

non è nota, sembrano tuttavia coinvolte diverse proteine quali l'osteopontina (proteina di membrana), l'osteonectina (proteina legante il calcio), l'osteocalcina (proteina gamma carbossilata regolante la mineralizzazione), la proteina 2a (potente fattore di differenziazione osteoblastica)^{7,8}.

I meccanismi attraverso i quali la calcificazione è stimolata e regolata sono diversi. Un ruolo centrale è stato riconosciuto alle GLA (gamma carbossiglutamato) - containing proteins, proteine che possiedono grandissima affinità per i cristalli di idrossiapatite. Il GLA (gamma carbossiglutamato) infatti è un particolare residuo aminoacidico che, come unica funzione nota, ha quella di legare il calcio. Non è

chiara l'origine delle GLA-containing proteins: è stato ipotizzato che vengano assorbite dal siero attraverso le cellule endoteliali e, anche se sembra abbastanza difficile, non è una possibilità da escludere completamente. Non è chiaro, tuttavia, perché questo avvenga solo nelle zone di lesione aterosclerotica, in quanto nel resto dell'albero arterioso non ve ne sono tracce. Sulla base di queste speculazioni è probabile un collegamento fra la patologia aterosclerotica e l'espressione di GLA-containing proteins, ovvero che tali proteine siano specificamente espresse in corso di malattia.

Correlazioni istopatologiche

Un numero elevato di studi ha riportato l'associazione tra calcificazioni coronariche indagate tramite EBCT e malattia aterosclerotica e, benché le analisi istologiche abbiano evidenziato come non tutte le lesioni aterosclerotiche presentino evidenti calcificazioni al loro interno, l'area della calcificazione coronarica quantizzata all'electron beam mostra una correlazione positiva diretta con l'area della placca coronarica analizzata su base istopatologica.⁹ L'assenza di calcificazioni non esclude tuttavia la presenza di placche aterosclerotiche, ma risulta correlata con un basso rischio di eventi cardiovascolari nei successivi 5 anni.

Cheng e collaboratori¹⁰ e studi *in vivo* con ultrasonografia intravascolare hanno dimostrato che estese calcificazioni rendono più stabile la placca; infatti se essa presenta un cappuccio fibroso calcifico è 5 volte più resistente di quella che ne è priva. Invece la presenza di depositi di calcio

di lieve e moderata entità determina un'interfaccia tra due tessuti con caratteristiche fisiche molto diverse e può favorire la rottura della placca. L'apposizione di calcio sulla placca aterosclerotica tenderebbe quindi a destabilizzarla, aumentando la sua tendenza alla rottura¹¹; in base a questa ipotesi non sarebbero solo le lesioni aterosclerotiche emodinamicamente determinanti una ostruzione del lume maggiore le più pericolose, ma anche quelle di dimensioni più ridotte che possono divenire instabili a causa di uno strato di calcio sopra adeso.

Mautner *et al.*¹² esaminarono 1298 segmenti coronarici provenienti da 50 cuori ed evidenziarono che depositi calcifici coronarici erano presenti nel 65% dei segmenti arteriosi con stenosi maggiori del 75% rispetto al 50% di quelli con stenosi comprese tra 51-75% ed al 18% di quelli con stenosi comprese tra 26% e 50%. Inoltre suddette calcificazioni erano presenti nel 41% di 1.426 segmenti coronarici di pazienti sintomatici per malattia coronarica, nel 24% di 1.535 segmenti provenienti da soggetti asintomatici e nel 4% di 1.337 sezioni provenienti dai soggetti di controllo. Nel 1990 Agatston *et al.*⁴ valutarono 584 pazienti (età media 48 anni) tramite EBCT: di questi 22 avevano anamnesi positiva per infarto miocardico, 87 presentavano stenosi coronariche all'angiografia maggiori del 50% ed i restanti 475 non avevano storia di coronaropatia. Tra tutti, i soggetti con malattia cardiovascolare avevano calcificazioni coronariche più estese e un Calcium Score di 300 mostrava una sensibilità del 74% ed una specificità dell'81% nella diagnosi di malattia coronarica di tipo ostruttivo. Il valore predittivo

negativo di un Calcium Score di zero era invece del 98%. Su una coorte di 100 pazienti con età compresa tra 23 e 59 anni Breinen *et al.*¹³ calcolarono una sensibilità del 100% ed una specificità del 47% nel diagnosticare i depositi calcifici tramite l'electron beam in chi aveva stenosi emodinamicamente significative alla coronarografia; in particolare 8 pazienti con Calcium Score uguale a zero non avevano evidenza angiografica di malattia coronarica, mentre 28 soggetti con depositi calcifici coronarici ne avevano una di grado moderato. Stanford *et al.*¹⁴ esaminando i dati relativi a 150 pazienti che avevano eseguito l'electron beam e la coronarografia, evidenziarono che solamente in uno di questi era presente una stenosi coronarica maggiore del 50% pur in assenza di calcificazioni. Fallavollita *et al.*¹⁵ riscontrarono una sensibilità ed una specificità del Calcium Score rispettivamente dell'85% e del 45% nel predire stenosi coronariche emodinamicamente significative (>50%) in una coorte di 106 pazienti con età inferiore a 50 anni. Per quanto concerne la malattia multivale la sensibilità era intorno al 94%, mentre limitatamente ad un singolo vaso coronarico era del 75% con un valore predittivo positivo del 66%. Tutti i suddetti studi mostrano un'alta sensibilità dei valori di Calcium Score nei pazienti con evidente malattia coronarica a fronte di una bassa specificità (tabella 1); questo è probabilmente legato al fatto che solamente il 20% della placca aterosclerotica è calcifica.

In accordo con Janowitz¹⁶, possiamo concludere che il Calcium Score correla con l'estensione della malattia aterosclerotica; la severità della coronaropatia cor-

Tabella 1. Sensibilità e specificità del Calcium Score registrati in diversi studi clinici.

Autore	Sensibilità	Specificità
Agatston <i>et al.</i> 1990 ⁴	74%	81%
Breen <i>et al.</i> 1992 ¹³	100%	47%
Fallavollita <i>et al.</i> 1996 ¹⁵	85%	45%

rela con i valori di Calcium Score; valori di Calcium Score uguali a zero sono associati con una bassissima probabilità di malattia ostruttiva coronarica e ad un basso rischio di eventi clinici; la sensibilità in presenza di malattia ostruttiva coronarica è circa del 95% (per valori di Calcium Score >0).

Valore prognostico del Calcium Score

Detrano e collaboratori¹⁷ hanno condotto uno studio comprendente 1.461 pazienti con calcificazioni coronariche riscontrate all'esame fluoroscopico; ad un anno di distanza si registrarono eventi cardiovascolari nel 5,4% dei soggetti con calcificazioni coronariche verso il 2,1% di quelli che ne erano privi; inoltre la calcificazione di un vaso aveva un rischio predittivo di eventi del 5,4% mentre quella di due vasi ne aveva uno del 5,6%. Gli Autori hanno concluso che suddette calcificazioni identificavano un aumentato rischio di eventi cardiaci in soggetti asintomatici, indipendenti dagli altri fattori di rischio standard. Agatston e collaboratori¹⁸ studiarono invece per un periodo di 36-72 mesi 367 pazienti asintomatici: in questa popolazione si registrarono un totale di 26 eventi (angina, infarto del miocardio) ed il valore di Calcium Score si confermò elevato (>399) proprio in chi sviluppò malattia cardiovascolare, mentre nei soggetti senza eventi

si confermò a valori bassi (<76). Wayhs e collaboratori¹⁹ seguirono 98 pazienti asintomatici senza patologie cardiovascolari in anamnesi, con valori di Calcium Score estremamente elevati (>1.000); dopo un periodo medio di 17 (± 11) mesi, 35 soggetti presentarono un evento coronarico di tipo acuto e la maggioranza di questi avvenne nei 28 mesi dall'inizio dello screening; gli Autori conclusero che il rischio connesso ad estese calcificazioni coronariche era elevatissimo: circa tre volte più elevato rispetto a quello osservato in un individuo con angina pectoris ed anomalie gravi durante il test da sforzo. Callister e collaboratori²⁰ analizzarono la mortalità a 5 anni in una casistica di 10.300 soggetti che avevano eseguito l'EBCT per la ricerca di calcificazioni coronariche: chi aveva uno score maggiore di 400, in particolare maggiore di 1.000, aveva una mortalità significativamente più alta rispetto a chi presentava valori più bassi. L'abilità predittiva del calcio era indipendente dagli altri fattori di rischio. Arad e collaboratori²¹, valutando in un follow-up di 19 mesi e 3 anni 1.173 soggetti privi di patologia coronarica ma portatori di fattori di rischio, che avevano eseguito l'EBCT, riscontrarono che il rischio di eventi cardiaci risultava proporzionale alla quantità di depositi calcifici coronarici; tale rischio in un soggetto con un Calcium Score maggiore di 160 era circa 22 volte più elevato di

quello di un individuo con assenza di calcificazioni. Raggi e collaboratori²² dimostrarono che il riscontro di un screening positivo per calcificazioni coronariche fornisce al medico un'informazione prognostica addizionale rispetto ai tradizionali fattori di rischio: gli autori seguirono 676 soggetti con fattori di rischio ma privi di coronaropatia conclamata che avevano eseguito l'EBCT; dopo circa tre anni trenta di questi, in cui alto era il valore di Calcium Score, vennero ricoverati per un evento coronarico acuto o morirono improvvisamente. L'ultima evidenza clinica in letteratura a supporto del legame tra coronaropatia e calcificazioni si ha dallo studio prospettico Rotterdam Coronary Calcification Study²³ che ha arruolato 2.013 soggetti con un'età media di 71 anni da dove si evince una forte correlazione tra calcificazioni coronariche ed infarto, ma solamente in età avanzata. Sempre nell'ambito della suddetta casistica, tenendo conto che l'aterosclerosi è presente in altri distretti vascolari e che la correlazione tra essa e la quantità di calcio può essere evidente anche al di fuori dell'ambito coronarico, è stata supposta un'associazione tra calcificazioni coronariche e stroke. Vliegenthart e collaboratori²⁴ concludevano che l'identificazione precoce di queste tramite EBCT potrebbe selezionare i soggetti a più alto rischio di eventi cerebrovascolari, un ulteriore esempio delle potenzialità di questa metodica. Uno studio della Mayo Clinic condotto da Laudon e collaboratori²⁵ ha proposto di utilizzare l'identificazione delle calcificazioni coronariche diagnosticate tramite EBCT come screening in pazienti che si presentavano al Pronto Soccorso con

dolore toracico simil-anginoso, normali concentrazioni degli enzimi cardiospecifici ed elettrocardiogramma non significativo; un risultato negativo dell'EBCT consentiva, secondo gli Autori, una dimissione dei suddetti pazienti senza ulteriori accertamenti diagnostici. Un lavoro più recente, apparso su *Journal of the American College of Cardiology*²⁶, che ha utilizzato l'EBCT in 192 pazienti ammessi al Pronto Soccorso per dolore toracico, evidenziava inoltre come l'assenza di calcificazioni coronariche in suddetta coorte di pazienti si associasse ad un rischio molto basso di futuri eventi cardiovascolari nei successivi 7 anni.

Correlazioni con sesso e appartenenza etnica

Nella correlazione tra calcio ed eventi cardiovascolari è essenziale la distribuzione del Calcium Score secondo l'età ed il sesso. Lo studio più ampio fu condotto da Hoff e collaboratori²⁷ che eseguirono l'EBCT per la quantificazione del calcio coronarico in 35.246 adulti asintomatici, riportando i valori di Calcium Score dal 10° al 90° percentile in relazione a 16 diversi gruppi di età ed al sesso. La presenza del calcio variava in rapporto all'età ed al sesso e non era comune in soggetti maschi con meno di 40 anni e donne con meno di 50 anni. Dal suddetto screening emergeva inoltre che gli uomini avevano un Calcium Score sovrapponibile a quello di donne più anziane di 15 anni rispetto ad essi.

Precedenti studi condotti su soggetti sintomatici indicavano un Calcium Score >400 come fortemente indicativo di alto rischio di malattia coronarica, valori molto rari in uomini con

meno di 60 anni e in donne con meno di 65 anni. Janowitz e collaboratori²⁸ valutarono la prevalenza di depositi calcifici coronarici ad intervalli di 5 e 10 anni in 1.396 uomini ed in 502 donne asintomatiche (di età compresa tra 14 e 88 anni) che risultò nelle ultime la metà di quella riscontrata negli uomini. Tali valori si registravano però fino ad un'età di 60 anni; dopo tale età la differenza diminuiva. La distribuzione delle calcificazioni coronariche quindi, negli uomini di età compresa tra 40 e 69 anni, era virtualmente identica a quella delle donne di 50-79 anni.

Gli stessi Autori analizzarono in un altro lavoro la progressione della placca calcifica in 25 individui sintomatici ed asintomatici. A distanza di più di un anno ad un secondo controllo, quelli con malattia coronarica angiograficamente evidente, presentavano un aumento del 48% dello score calcio rispetto ad uno del 22% nei soggetti asintomatici. I primi presentavano anche 55 nuovi depositi calcifici rispetto al secondo gruppo che ne aveva 18.

Nella prevalenza delle calcificazioni coronariche esistono differenze anche dal punto di vista etnico: in una casistica di 782 pazienti sintomatici che avevano eseguito sia l'EBCT sia la coronarografia, i neri e gli ispanici presentavano rispetto ai bianchi un Calcium Score significativamente più basso (62 e 71% vs 84%), indipendentemente dagli altri fattori di rischio²⁹. Dati analoghi si possono estrapolare anche da un lavoro del 2003 pubblicato sul *Journal of American College of Cardiology* condotto su uomini americani bianchi e neri, asintomatici per malattia cardiovascolare³⁰; anche qui la prevalen-

za di calcificazioni coronariche era inferiore nei soggetti di colore, a dispetto di un più elevato rischio cardiovascolare (in questi ultimi era maggiore la prevalenza di ipertensione arteriosa, di ipertrofia ventricolare sinistra, di consumo di sigarette e di alti livelli di fibrinogeno).

Implicazioni pratiche

Ma in quali pazienti va effettuata la quantificazione dei depositi calcifici? Lamont³¹ ha proposto di utilizzare l'alto potere predittivo negativo del Calcium Score nei pazienti con prova da sforzo positiva per identificare i test falsamente positivi. Un altro impiego potrebbe essere quello di eseguire la ricerca del Calcium Score in persone con rischio cardiovascolare intermedio (rischio di eventi cardiaci fatali <2% per anno)^{32,33}; se in questi il CS fosse alto, essi potrebbero essere elevati nella categoria ad alto rischio e sottoposti ad una terapia più aggressiva.

Un ulteriore uso del CS potrebbe essere quello di definire meglio il profilo di rischio nei pazienti in cui questo è incerto: ad esempio donne in post-menopausa con isolata ipercolesterolemia o iperomocisteinemia³⁴. Tale screening potrebbe trovare applicazione in giovani con ipercolesterolemia familiare e costituire, insieme alla valutazione dello spessore medio-intimale delle carotidi, un presidio importante di diagnosi precoce di malattia aterosclerotica e di follow-up^{35,36}. Un altro ambito di ricerca potrebbe essere infine costituito da quei pazienti con forte familiarità per morte improvvisa ad eziologia cardiaca. E' importante tuttavia arrivare a capire quanto la predisposizione genica incida nella formazio-

ne e sviluppo dei depositi calcifici e con cosa questa potrebbe interagire, in prospettiva di una prevenzione precoce³⁷. In tal senso, l'utilizzo dell'EBCT e

della MSCT potrebbe costituire un vantaggio per il medico nella valutazione del reale rischio cardiovascolare di un individuo, permettendo di segui-

re l'evoluzione della malattia aterosclerotica nei soggetti in cui è già presente e di diagnosticarla precocemente nelle categorie a rischio. **T.M.**

Bibliografia

1. **Blankenhorn DH, Stern D.** Calcification of the coronary arteries. *Am J Roentgenol* 1959; 81:772-777.
2. **Souza AS, Bream PR, Elliott LP.** Chest film detection of coronary artery calcification: the value of the CAC triangle. *Radiology* 1978; 129:7-10.
3. **Loecker TH, Schwartz RS, Hickman JR.** Fluoroscopic coronary artery calcification and associated coronary disease in asymptomatic young men. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1167-1172.
4. **Agatston AS, Janowitz WH, Hildner FJ, et al.** Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:827-832.
5. **Tamiya E, Matsui H, Nakajima T.** Detection of coronary artery calcification by x-ray computed tomography and its significance: a new scoring technique. *Angiology* 1992; 43:22.
6. **Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al.** A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92:1355-1374.
7. **Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, et al.** Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest* 1994; 94:1597-1604.
8. **Bostrom K, Watson KE, Horn S, et al.** Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; 91:1800-1809.
9. **Rumberger JA, Sheedy PF II, Breen JF, et al.** Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification. *Mayo Clin Proc* 1996; 7:369-377.
10. **Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, et al.** Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993; 87:1179-1187.
11. **Veress AI, Cornhill JF, Herderick EE, et al.** Age-related development of atherosclerotic plaque stress: a population-based finite-element analysis. *Coron Artery Dis* 1998; 9:13-19.
12. **Mautner GC, Mautner SL, Froehlich J, et al.** Coronary artery calcification: assessment with EBCT and histomorphometric correlation. *Radiology* 1994; 192:619-623.
13. **Breen JF, Sheedy PF II, Schwartz RS, et al.** Coronary artery calcification detected with ultrafast CT as an indication of coronary artery disease. *Radiology* 1992; 185:435-439.
14. **Stanford W, Breen J, Thompson B, et al.** Can the absence of coronary calcification on ultrafast CT be used to rule out of nonsignificant coronary artery stenosis? *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:189A.
15. **Fallavollita JA, Kumar K, Brody AS, et al.** Detection of coronary artery calcium to differentiate patients with early coronary atherosclerosis from lumenally normal arteries. *Am J Cardiol* 1996; 78:1281-1284.
16. **Janowitz WR.** CT imaging of coronary artery calcium as an indicator of atherosclerotic disease: an overview. *J of Thoracic Imaging* 2001; 16:2-7.
17. **Detrano RC, Wong ND, Tang W, et al.** Prognostic significance of cardiac cinefluoroscopy for coronary calcific deposits in asymptomatic high risk subjects. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:354-358.
18. **Agatston AS, Janowitz WR, Kaplan GS, et al.** Electron beam CT coronary calcium predicts future coronary events. (abstr) *Circulation* 1996; 94 (Suppl 1):I-360.
19. **Wayhs R, Zelinger A, Raggi P.** High coronary artery Calcium Scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:225-230.
20. **Callister TQ, Raggi P.** Coincise review: EBCT for early detection of coronary artery disease. In Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ, et al. *Harrison's on line*. WWW.harrisononline.com. New York, NY McGraw-Companies 2000.
21. **Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, et al.** Predictive value of EBCT of the coronary arteries: 19 month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation* 1996; 93:1951-1953.
22. **Raggi P, Cooil B, Callister TQ.** Use of EBCT data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J* 2001; 141:375-382.
23. **Vliegenthart R, Oudkerk M, Song B, et al.** Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002; 23:1596-603.
24. **Vliegenthart R, Hollander M, Breteler MM, et al.** Stroke is associated with coronary calcification as detected by EBCT: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *Stroke* 2002; 33:462-465.
25. **Laudon DA, Vukov LF, Breen JF, et al.** Use of electron-beam computed tomography in the evaluation of chest pain patients in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1999; 33:15-21.
26. **Georgiu D, Budoff MJ, Kaufer E, et al.** Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam computed tomography: a follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:105-110.

27. **Hoff JA, Chomba EV, Krainik AJ, et al.** Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by EBCT in 35246 adults. *Am J Cardiol* 2001; 87:1335-1339.
28. **Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, et al.** Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol* 1993; 72:247-254.
29. **Budoff MJ, Yang TP, Shavelle RM, et al.** Ethnic differences in coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:408-412.
30. **Lee TC, O'Malley PG, Feuerstein I, et al.** The prevalence and severity of coronary artery calcification with EBCT in black and white subjects. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:39-44.
31. **Lamont DH, Budoff MJ, Shavelle DM, et al.** Coronary calcium scanning adds incremental value to patients with positive stress tests. *Am Heart J* 2002; 143:861-867.
32. **Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al.** Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention - noninvasive tests of atherosclerotic burden. Writing Group III. *Circulation* 2000; 101:E16-E22.
33. **Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al.** Coronary artery Calcium Score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004; 291:210-215.
34. **Grundy SM.** Coronary calcium as a risk factor: role in global risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1512-1515.
35. **Harvey S. Hecht.** "Interventional Lipidology": Tomographic Plaque Imaging and Aggressive Treatment of Metabolic Disorders. *American Journal of Cardiology* 2002; 90:268-270.
36. **Callister TQ, Raggi P, Cooil B, et al.** Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by EBCT. *N Engl J Med* 1998; 339:1972-1978.
37. **Ratti C, Grimaldi T, Ligabue G, et al.** Quantificazione del calcio coronarico (Calcium Score) attraverso l'utilizzo di nuove tecniche di imaging e suo ruolo prognostico in vari sottogruppi di pazienti. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4:477-480.