



Avaliação de doença aterosclerótica em assintomáticos

Angiotomografia e Escore de cálcio

Justo Antero S. L. Leivas

Cardiologista do HNS Conceição e HED

Especialista em Cardiologia SBC

Coordenador da Residência Médica em Cardiologia / HNS Conceição

Endereço para contato:

E-mail: justoleivas@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Considerando a alta taxa de morbidade e mortalidade devido à doença arterial coronariana (DAC) e observando que cerca da metade dos pacientes que se apresentam com coronariopatia tem sua primeira manifestação por meio do infarto do miocárdio (IM) ou morte súbita, é imperioso que tentemos identificar aqueles indivíduos assintomáticos com potencial benefício, mediante intervenções preventivas, evitando tais ocorrências catastróficas. Ilustrando melhor a magnitude desse problema, em 2005, a doença cardiovascular (DCV) foi citada em 56% dos atestados de óbito preenchidos nos EUA, tendo sido considerada como a causa principal de morte em 35% desses documentos, observando a totalidade dos desfechos fatais ocorridos nesse período. Com exceção de 1918, em todos os anos do século passado, a DCV foi a principal causa de morte naquele país. Estima-se hoje que, se todas as formas de DCV fossem eliminadas, a expectativa de vida iria aumentar em quase sete anos.

É sabido que as interferências na prevenção primária são mais efetivas em termos de mortes evitadas, em números absolutos, quando comparadas às intervenções nas populações para prevenção secundária¹; portanto, se levarmos em conta que a doença coronariana tem um longo período latente assintomático, com o processo aterosclerótico iniciando na infância e progredindo ao longo da vida devido aos múltiplos fatores de risco, temos uma grande oportunidade de interpor alguma ação preventiva. O “lifetime risk” para doença cardíaca coronária (DCC) e suas várias

manifestações tem sido calculado pela população do estudo de Framingham em diferentes idades. Em quase 8000 pessoas, inicialmente livres de evidência clínica de DCC, o “lifetime risk” de desenvolver manifestações clínicas de DCC (angina pectoris, IM, insuficiência coronariana ou morte por DCC) aos 40 anos foi de 48,6% em homens e 31,7% para as mulheres, evidenciando a dimensão do problema, mas também demonstrando que a oportunidade preventiva é imensa.

Quando ideamos um bom preditor, projetamos em suas características a relação risco-benefício favorável, custo razoável, aceitabilidade e conveniência, mas infelizmente ainda temos poucos estudos avaliando os proveitos de determinado exame ser adotado numa triagem em grande escala. Para que um novo marcador de risco seja considerado útil como preditor de risco, este deve, pelo menos, ter associação estatística independente com o risco (informação preditiva aditiva), após a contabilização dos já conhecidos marcadores de risco prontamente disponíveis e de baixo custo. Essa associação estatística independente deve estar baseada em estudos que incluem grande número de eventos.

Importante lembrar que vários estudos retrospectivos demonstram que a maioria dos infartos do miocárdio tem a origem em lesões prévias não obstrutivas², por conseguinte, ao focarmos a avaliação inicial de um indivíduo adulto, aparentemente sadio para o risco de desenvolver eventos cardiovasculares associados à doença vascular aterosclerótica, temos como objetivo identificar

aquele pessoa que necessita medidas preventivas específicas, baseado no seu risco.

A procura de novos biomarcadores e exames de imagem, na avaliação de risco em pacientes assintomáticos, está baseada na proposta de refinar o cálculo de risco atual fundamentado nos fatores de risco tradicionais, com a conseqüente reclassificação dos indivíduos assintomáticos e a redução da proporção atual do grupo considerado de risco intermediário, no qual o manejo adequado dos fatores de risco não está claro³.

Embora não exista um ponto de corte determinado em relação à idade para a definição do início do risco para DCV, níveis elevados de fatores de risco e alterações subclínicas podem ser detectados em adolescentes e adultos jovens. Portanto, de maneira arbitrária, a idade a partir de 20 anos parece razoável para ser educada, numa estratégia de maximização dos benefícios das intervenções de prevenção orientadas, em especial as que envolvem modificações no estilo de vida.

Em relação à análise de custo-efetividade, comumente aplicada na avaliação das novas terapias médicas, é mais complexa de ser avaliada nos testes diagnósticos, pois os mesmos não participam de forma direta nos desfechos clínicos, contribuindo apenas de maneira indireta nas modificações das condutas clínicas. Tais testes, por sua vez, podem melhorar os resultados clínicos. Portanto, a determinação do custo-efetividade de um teste diagnóstico depende de quanto efetivamente a informação é aplicada, e de ser avaliada só no contexto dos tratamentos disponíveis, e de quão efetivos aqueles tratamentos são demonstrados.

A presença de cálcio na coronária proporciona uma estimativa da idade biológica vascular e é importante lembrar que a calcificação das coronárias ocorre quase exclusivamente no contexto da aterosclerose. A única exceção são os pacientes com insuficiência renal, na qual a calcificação da camada média (não aterosclerótica) da parede da artéria coronária pode ocorrer em adição à calcificação aterosclerótica.

Angiotomografia

Em recentes anos, temos acompanhado a rápida evolução nos recursos diagnósticos da doença aterosclerótica coronariana, e a angiotomografia de coronárias (ATCC) tem emergido como exame de imagem com alta acurácia diagnóstica no diagnóstico e exclusão de estenose coronariana. Contudo, temos dados ainda em fase de confecção relativos ao valor prognóstico da ATCC para eventos cardíacos.

A ATCC apresenta algumas características favoráveis como “depicting” do lume do vaso e também do tecido ao redor, em três dimensões e de maneira não invasiva, além de alta resolução

espacial, podendo detectar com facilidade placas calcificadas e não calcificadas não obstrutivas, bem como placas com remodelamento positivo, ambas com importante papel na fisiopatologia do infarto do miocárdio e talvez indicativo de placa vulnerável⁴. De maneira ampla disponível desde 2004, a ATCC tem sido comparada com a angiografia coronária invasiva para a detecção de aterosclerose (tipicamente definido como estenose de, no mínimo, 50% do diâmetro). Sensibilidades e especificidades avaliadas em mais de 40 estudos são consistentes na ordem de 85% a 95%, e a característica mais importante desse teste é o alto valor preditivo negativo (>98%)⁵. Além disso, as placas podem ser caracterizadas, de acordo com sua densidade, como calcificadas ou não calcificadas, (requerendo aparelho de tomografia computadorizada de, pelo menos, detector de 64 canais e software especializado) e também apresentam a capacidade de registrar imagens de pequenas placas (<50%) na parede dos vasos.

A grande preocupação tem sido em relação à radiação ionizante usada na execução da ATCC, mas alguns métodos para reduzir tal dose têm sido utilizados, resultando em doses menores do que 3mSv em pacientes selecionados⁶.

Quanto à avaliação de risco em indivíduos assintomáticos, as informações disponíveis são muito limitadas. Em estudo coreano realizado numa população de 1000 pacientes de meia idade, submetidos à ATCC, como componente de uma avaliação geral de saúde, com seguimento de 17 meses, em >97% dos indivíduos alocados, o cálcio coronário foi detectado em 18% dos pacientes e 22% apresentaram placas ateroscleróticas⁷. Quando seus resultados foram comparados à classificação de risco *National Cholesterol Education Program* (NCEP) ATP III, devido ao pequeno número de eventos, após acompanhamento desses pacientes, os autores não puderam confrontar resultados quanto à predição de risco.

A recomendação atual do Colégio Americano de Cardiologia (ACC) e da Associação Americana de Cardiologia (AHA) em relação à Angiotomografia computadorizada de coronária é:

Classe III – ATCC não é recomendada para avaliação de risco cardiovascular em adultos assintomáticos (nível de evidência C)

Escore de Cálcio

A mensuração do cálcio nas artérias coronárias (CAC) tem emergido como teste não invasivo que pode estratificar indivíduos em grupos de baixo, médio e alto risco, em grandes estudos prospectivos. A radiação dispendida nesse exame é baixa, com dose efetiva típica <1,5mSv⁸. A tomografia computadorizada

(TC) realizada para a confecção do escore de cálcio produz a quantidade de radiação equivalente a uma a duas mamografias executadas em cada mama⁹. Esse exame não deve, em geral, ser feito em homens <40 anos e mulheres <50 anos, devido à prevalência muito baixa de cálcio detectável antes dessas faixas etárias.

Os estudos publicados, em sua maioria, têm registrado que a quantidade total de cálcio coronário (escore de Agatston) proporciona informações sobre o futuro de eventos coronarianos, acima das informações providas dos fatores de risco convencionais. Pacientes com risco intermediário e com escore de cálcio elevado (escore de Framingham intermediário e CAC>300) tiveram taxa anual de 2,8% de morte cardíaca, o IM (aproximadamente, o equivalente à taxa de 28% em 10 anos), que deveria ser considerada de alto risco¹⁰.

O documento de consenso de *experts* do ACC/AHA¹¹, junto com vários outros ensaios clínicos prospectivos^{12,13,14,15,16}, tem demonstrado que a área sob a curva para prever eventos coronários é significativamente maior com CAC do que ambos, Framingham ou PROCAM (*Munster Heart Study*), na estratificação de risco individual. Os resultados de tais estudos evidenciaram que a relação entre o CAC é análoga entre homens, mulheres e grupos étnicos diversos.

A estratégia ao usar essa ferramenta de maneira repetida para monitorar os efeitos de terapia em pessoas assintomáticas ainda é controversa. A progressão do cálcio na coronária ocorre em média, 10% a 20% do seu valor de base, por ano, e em pessoas >45 anos de idade, próximo de 7% por ano naqueles sem cálcio detectável coronariano. O valor do exame de controle está relacionado com taxa de progressão do cálcio, variabilidade das medidas repetidas e associação independente com a modificação no prognóstico e manejo baseado na observação da taxa de progressão do cálcio. Ainda não existem dados consistentes na literatura evidenciando que a medida seriada de CAC proporcione resultados melhores ou modificações na tomada de decisão terapêutica, embora alguns dados preliminares sugiram que a progressão da taxa de cálcio no exame acima de 15% por ano esteja associada com risco muito aumentado (17 vezes) para a incidência de DCC¹⁷.

Os escores de cálcio entre 100 e 300 estão associados a uma alta taxa de eventos relacionados à doença cardíaca coronariana sobre um período de 3 a 5 anos; portanto, convém que esse grupo de indivíduos receba rigorosas orientações para a mudança de estilo de vida, agentes terapêuticos baseados em evidência que reduzam o risco cardiovascular e seja focado na aderência às recomendações médicas. Em estudo publicado em 2008, o uso de aspirina e estatina foram independentemente, 3 e

3,5 vezes mais frequentes naqueles indivíduos com qualquer nível de cálcio elevado, ao longo de 6 anos, sugerindo que esta estratégia pode ser realizada, orientada por essa ferramenta. Após a análise com múltiplas regressões logísticas, controlando pelas variáveis de risco do NCEP, evidenciou-se que o CAC foi associado de maneira independente com probabilidade significativamente maior para o uso de aspirina, estatina ou ambos (OR 6.97; 95% CI 4.81 a 10.10; p<0,001). A razão de probabilidade para o uso de aspirina e estatina baseado nos fatores de risco do NCEP, de maneira isolada, foi, de forma dramática, menor (OR 1.52; 95% CI 1.27 a 1.82; p<0,001)¹⁸. Dados disponibilizados em 2010, provenientes do estudo *Multiethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), sugerem achados semelhantes dos efeitos do CAC na terapia com o AAS e os hipolipemiantes¹⁹.

Quanto às mulheres, com muita frequência o escore de Framingham as classifica como tendo baixo risco, mesmo quando o cálcio está presente de maneira significativa na medida do CAC. Conforme dados de um subestudo do MESA, é provável que tenhamos incremento no valor do escore de Framingham ao complementarmos com o CAC e tentarmos identificar quais mulheres assintomáticas podem beneficiar-se das medidas preventivas²⁰.

O CAC tem sido comparado com outras técnicas de avaliação de risco. Ao ser cotejado com a Proteína C Reativa (PCR) em quatro estudos, as habilidades do escore de cálcio ficaram evidentes ao permanecer como preditor independente para eventos cardiovasculares, ao passo que a PCR não conseguiu manter associação significativa com a incidência de DCC^{21,22,23,24}, ou seja, a correlação da PCR sérica com o risco cardiovascular pôde refletir a composição e a estabilidade da placa ao invés da carga aterosclerótica total. Quando comparado com a espessura íntimo-média de carótida pelo ultrassom, o CAC também se mostrou melhor preditor para a incidência de DCC e DCV total²⁵. A avaliação por meio desse método ecográfico mostrou-se modestamente melhor preditor de Acidente Vascular Encefálico (AVE) do que o CAC.

Estudos têm questionado se a estratégia guiada por CAC pode hoje custar mais e prevenir menos eventos do que simplesmente optarmos por tratar todos os pacientes com risco intermediário²⁶.

A recomendação segundo o ACC/AHA para a utilização do escore de cálcio (CAC) é:

Classe IIa – a mensuração de cálcio é razoável para avaliação de risco cardiovascular em adultos assintomáticos com risco intermediário (risco em 10 anos de 10% a 20%) – Nível de evidência B

Classe IIb – a mensuração de cálcio pode ser razoável para avaliação de risco cardiovascular em pessoas de risco baixo a intermediário (risco em 10 anos de 6% a 10%) – Nível de evidência B

Classe III (nenhum benefício) – Indivíduos de baixo risco (<6% em 10 anos) não devem submeter-se à medida de cálcio para avaliação de risco cardiovascular – Nível de evidência B

Abordagem em Diabéticos

Quando direcionamos a atenção à população de diabéticos, devemos ter abordagem especial, pois o risco de infarto do miocárdio em pacientes com Diabete Melito (DM) sem DCC documentada é semelhante ao risco de reinfarto nos pacientes sem DM e que já possuam doença cardíaca coronária conhecida²⁷. Estima-se que 20% dos pacientes com diabetes tenham aterosclerose coronariana²⁸, entretanto, numa coorte de pacientes com DM II, assintomáticos e não complicados, 46,3% tinham evidência de calcificação coronária, reproduzindo a imagem de aterosclerose coronariana²⁹. A prevalência de DAC na tomografia computadorizada multislice foi de 80% em 70 pacientes assintomáticos com DMII³⁰. A maioria desses pacientes tinha comprometimento difuso das três coronárias principais. Pacientes assintomáticos com DM apresentam mais calcificações coronárias do que os pacientes sem diabetes e, mesmo quando controlando por outras variáveis, a mortalidade nos pacientes com diabetes é maior do que o grupo sem essa doença^{31,32}. Todavia, pacientes com DM e sem calcificação nas coronárias têm sobrevida parecida com aqueles sujeitos sem diabetes e sem cálcio coronariano detectável.

O escore de cálcio, como fator preditivo, tem tido resultados além dos fatores de risco convencionais em vários estudos em pacientes com diabetes. No estudo PREDICT (*Patients with Renal Impairment and Diabetes Undergoing Computed Tomography*), 589 pacientes com DM II, submetidos à medida do CAC e acompanhados durante um tempo médio de 4 anos, em um modelo preditivo que inseria escore de cálcio e os fatores de risco tradicionais, evidenciou que o escore de CAC foi um preditor independente bastante significativo para eventos cérebro e cardiovasculares³³.

A recomendação atual quanto à população de diabéticos é:

Classe IIa – Em adultos assintomáticos com diabetes melito, 40 anos ou mais, a medida do CAC é razoável para avaliação de risco cardiovascular – Nível de evidência B

Conclusão

Ao avaliarmos sujeitos assintomáticos, sem doença arterial coronária conhecida e cientes de que a presença do cálcio nessas artérias é, na grande maioria das vezes, indicativo de aterosclerose, temos hoje a oportunidade de avançar na melhor definição da população de risco, pois, conforme os estudos têm demonstrado, a acurácia adicionada por intermédio do escore de cálcio na coronária proporciona uma conduta mais objetiva, em especial no grupo de risco intermediário, classificado pelos escores de risco tradicionais, onde a intensidade requerida da modificação dos fatores de risco permanece incerta. Dentro desse grupo, se obtivermos um escore de cálcio coronariano elevado, com clareza estaremos identificando indivíduos de alto risco e a ausência de calcificação relevante poderá reclassificá-lo para baixo risco.

Aguardamos resultados de estudos prospectivos em sujeitos randomizados para realizar ou não tomografia com o cálculo do escore de cálcio e estabelecer de maneira definitiva se a imagem de cálcio nos sujeitos de risco intermediário, em última análise, resultará numa redução de eventos coronários, proporcionando melhores resultados clínicos e de custo-efetividade.

Quanto à angiogramografia, ainda não existe evidência, na literatura, de que esse exame deva ser incorporado na estratégia de avaliação de aterosclerose em indivíduos assintomáticos.

Referências

1. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Modeling the decline in coronary artery disease deaths in England and Wales, 1981–2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ* 2005;331:614. Epub 17 August 2005
2. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*.1995;92:657– 671.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. 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.
4. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA,

March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, 22 *Circ Cardiovasc Imaging* January 2011 Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation*. 2003;108: 1772–1778.

5. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*. 2008;118:586–606

6. Hausleiter J, Meyer T, Hermann F, et al. Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA*. 2009;301:500–7

7. Choi EK, Choi SI, Rivera JJ, 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;52:357–65.

8. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114:1761–91.

9. Parker MS, Hui FK, Camacho MA, et al. Female breast radiation exposure during CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;185:1228–33.

10. Nasir K, Budoff MJ, Post WS, et al. Electron beam CT versus helical CT scans for assessing coronary calcification: current utility and future directions. *Am Heart J*. 2003;146:969–77.

11. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global

cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:378–402.

12. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358:1336–45.

13. Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004;291:210–5.

14. Budoff MJ, Nasir K, McClelland RL, et al. 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;53:345–52.

15. Greenland P, Kizilbash MA. Coronary computed tomography in coronary risk assessment. *J Cardiopulm Rehabil*. 2005;25:3–10.

16. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2006;114:1761–91.

17. Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1272–7.

18. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, et al. Community-based provision of statin and aspirin after the detection of coronary artery calcium within a community-based screening cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1337–41.

19. Nasir K, McClelland R, Blumenthal RS, et al. Coronary artery calcium in relation to initiation and continuation of cardiovascular preventative medications: the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circ Qual Care Outcomes*. 2010;3:228–35.

20. Lakoski SG, Greenland P, Wong ND, et al. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as "low risk" based on Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med.* 2007;167:2437–42.
21. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, et al. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:807–14.
22. Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation.* 2005;112:572–7.
23. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, et al. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:166–72.
24. Park R, Detrano R, Xiang M, et al. Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. *Circulation.* 2002;106:2073–7.
25. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med.* 2008;168:1333–9.
26. Diamond GA, Kaul S. The things to come of SHAPE: cost and effectiveness of cardiovascular prevention. *Am J Cardiol.* 2007; 99(7):1013-1015.
27. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998;339:229–34.
28. Grundy SM, Howard B, Smith S, Jr, et al. Prevention Conference VI: diabetes and cardiovascular disease: Executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation.* 2002;105:2231–9.
29. Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J.* 2006;27:713–21.
30. Scholte AJ, Schuijf JD, Kharagjitsingh AV, et al. Prevalence of coronary artery disease and plaque morphology assessed by multi-slice computed tomography coronary angiography and calcium scoring in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Heart.* 2008;94:290–5.
31. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1663–9.
32. Hoff JA, Quinn L, Sevrukov A, et al. The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1008–12.
33. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J.* 2008;29:2244–51

